

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K07307

研究課題名(和文) 蛍光イメージングによる創傷治癒過程の血管新生におけるペリサイトの役割の解明

研究課題名(英文) Investigation of roles of pericytes in wound angiogenesis by using fluorescence imaging

研究代表者

弓削 進弥 (Yuge, Shinya)

日本医科大学・先端医学研究所・助教

研究者番号：50723532

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：ゼブラフィッシュ成魚の蛍光生体イメージングを用いて、創傷皮膚での血管再生とペリサイトの血管への再被覆の過程と機構を解明した。NTR/Mtzシステムでペリサイトを選択的に除去した創傷皮膚では、損傷後に残存した血管の伸長再生は起こったが、損傷血管の伸長方向が多様になり、創傷部位周辺の非損傷血管からの出芽が増加した。Pdgfr阻害剤を投与した創傷皮膚では、血管再生もペリサイト再被覆も抑制された。よって、創傷治癒では、ペリサイトは損傷血管の伸長方向を安定させて周辺での過剰な出芽を抑制する役割を持ち、Pdgfシグナルはペリサイトの再被覆だけでなく血管新生自体を制御する機能を持つことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

創傷治癒での血管新生の過程と制御機構については、最近、生きている成体で血管新生を長時間・長期間解析できる技術が確立されてから(本研究代表者らも開発)、詳細を研究できるようになった。さらに同手法を用いて創傷治癒でペリサイトが血管を被覆する過程と制御機構を研究するのは、本研究者が初めてであった。いっぽう、糖尿病などが原因で起こる、創傷部が治癒しない難治性潰瘍が難病として知られているが、その治療では、現在根本的なものはないものの、創傷部での血管再生が鍵を握ると示唆されている。本研究で創傷治癒での血管再生とペリサイト再被覆の過程と機構を解明することで、難治性潰瘍の治療の基盤を構築できると考えている。

研究成果の概要(英文)：I investigated processes and mechanisms of blood vessel regeneration and pericyte coverage during wound healing by using the fluorescence live imaging system in the adult zebrafish. In a wound in which pericytes are selectively ablated by NTR/Mtz system, blood vessels remaining after injury elongated as in a normal wound, but showed more variable elongating directions. In addition, vessel sprouting from uninjured vessels around the wound became more frequent. Next, when an inhibitor of Pdgfr was administered, both blood vessel regeneration and pericyte coverage were inhibited. Taken together, in wound healing, pericytes could play important roles in maintaining of directions of vessel elongation and suppressing excess vessel sprouting, and Pdgf signaling would possess functions of not only pericyte coverage but also vessel regeneration.

研究分野：血管生物学

キーワード：血管新生 ペリサイト イメージング 創傷治癒 ゼブラフィッシュ ablation NTR/Mtz

## 1. 研究開始当初の背景

血管は、全身を覆って酸素・二酸化炭素・栄養物・排出物などの恒常性を維持する器官である。傷害や病気で恒常性が破綻した組織では、血管網も障害を被るため、血管は再生しようとする。これは全ての器官・組織で起こるため、血管は生命のライフラインと言える。

正常組織の血管では、血管内皮細胞が内腔を形成して、その周囲をペリサイト(周皮細胞)が被覆して、安定な血管構造が維持されている<sup>1</sup>。しかし、創傷やがんなどにより虚血状態に陥った組織では、Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)などの血管増殖因子が産生されて、血管新生(既存の血管から血管枝が出芽・伸長し新たな血管網を構築する現象)が誘導されて、血管網が再生していく。この時ペリサイトも再生して血管を再被覆する。しかし、創傷時の血管新生におけるペリサイトの役割はよく分かっていなかった。

これまで、血管壁からのペリサイトの乖離が、血管内皮細胞の出芽を促進すると考えられてきた<sup>2</sup>。また、出芽した血管が伸長する際、ペリサイトが、血管の先端に位置するチップ細胞が放出したPlatelet-Derived Growth Factor-B (PDGF-B)によって、伸長する血管の幹に動員されると、新生血管の構造が安定化すると考えられていた。さらに創傷治癒では、ペリサイトが、血管壁から離れ、繊維芽細胞や筋繊維芽細胞へ形質転換し、周辺組織の修復や組織の繊維化に寄与することも示唆されていた。しかし、これら血管新生におけるペリサイトの機能は、主に固定した組織切片から得られる2次元の画像解析から推察されたもので、実際に生体内でペリサイトがこれらの機能を担っているかどうかは不明であった。

研究代表者弓削、研究協力者石井、研究分担者福原は、これら疑問の解明のために、血管新生過程のペリサイトを生きた個体で観察することが重要であると考えた。以前に、福原のグループが、ゼブラフィッシュをモデル脊椎動物として用いた蛍光生体イメージング技術を導入し、胎生期の血管新生でのペリサイトの被覆の過程と役割の一端を明らかにした<sup>3</sup>。そこで本研究者は、これまで困難であったゼブラフィッシュ成魚を長時間・長期間生きたまま固定する技術を独自に開発し、成体の創傷治癒に伴う血管新生とペリサイト再被覆の過程をイメージングすることに成功した<sup>4</sup>。その結果、創傷時の血管新生では、既存の血管からの出芽に加え損傷血管の伸長も活発に起こっていることが分かった。出芽に関しては、創傷後に残存した血管や非損傷血管で生じたが、その中でもペリサイトが被覆している部分から起こる場合も観られた。伸長に関しては、血管の伸長と共にペリサイトの再被覆が観られた。これらの知見は、前述の「血管壁からペリサイトが剥離した部分から出芽する」という従来の概念と矛盾していた。また、再生血管にペリサイトが再被覆しても、その後血管が蛇行していったが<sup>4</sup>、これは前述の「ペリサイトが血管の幹に動員されると血管が安定する」という考えと異なっていた。さらに、ペリサイトが再生血管に再被覆する際には、既存のペリサイトの分裂・遊走だけでなく、ペリサイトのde novo形成による出現の可能性も観察された。すなわち、生きている個体の血管新生を目で観察したことで、血管新生におけるペリサイトの現在の仮説について再考する必要性を認識し、まだペリサイトの機能と役割についてまだ知られていないことがあることが分かった。

なお、損傷血管の伸長については、伸長途上の再生血管にペリサイトが再被覆する現象とその役割だけでなく、血流に起因して損傷血管管腔にかかる圧力すなわち内腔圧による制御があることも分かっていたため、弓削と福原は、本科研費のいくらかをそちらの論文のまとめにも費やした。

## 2. 研究の目的

本研究では、ゼブラフィッシュの成魚を用いた蛍光生体イメージングにより、創傷治癒過程の血管新生と血管周辺組織の修復におけるペリサイトの役割とその制御機構を解明することを目的とする。目標を達成するために、下記の点について研究を遂行する。

- (1) 血管の出芽・伸長・安定化におけるペリサイトの役割とその制御機構
- (2) ペリサイトが新生血管を被覆するメカニズム
- (3) 組織修復におけるペリサイトの役割とその制御機構

さらに、損傷した血管の伸長に関して、すでにいろいろ示してきた、創傷治癒で血流に起因する内腔圧が血管新生を制御する現象と機構を論文にまとめることを追加の目的にした。

## 3. 研究の方法

当初は、研究代表者弓削と分担者福原で取り組む予定であったが、新たに研究協力者の石井智裕が加わり、3人で取り組むことにした。弓削が全体の下準備・前実験を行い、石井が多くの本実験に取り組み、福原が全体の助言を行った。

材料：モデル脊椎動物のゼブラフィッシュの稚魚と成魚を用いる。飼育と遺伝子操作が容易、

蛍光ライブイメージング手法が脊椎動物の胎生・幼若期で最も普及、同手法が脊椎動物の成魚でも確立などの理由による。

方法： 蛍光成体イメージングのために新たに必要な遺伝子組換え魚の多くは Tol2 システムを用いて、一部は CRISPR/Cas9 を用いて作製した。

ゼブラフィッシュの蛍光成体イメージングは、稚魚では福原らの手法に<sup>5</sup>、成魚では弓削らの手法に従った<sup>4</sup>。前者については研究者の間で浸透している手法であるためその詳細は割愛する。後者について簡単に示す。自作した成魚の灌流固定システムで、成魚を 2-フェノキシエタノールで麻酔して低融点ゲルで固定して、同麻酔入り飼育水を成魚の口に挿管して灌流して呼吸を維持して、共焦点レーザー顕微鏡で観察した。

成魚皮膚の創傷は、手術用極細針・極細ピンセットを用いて、顕微鏡下で標的部位を傷つける方法で行なった。

ペリサイトの選択的な消失は、NTR/Mtz システムを用いて行った。また、東京大学医科学研究所顕微鏡コアラボのニコン多光子顕微鏡 A1R MP+ を使わせていただいて 720 nm レーザーで標的部位を消失させる方法も試みた。

成魚皮膚の血管内皮細胞・組織細胞の抽出は、採取した皮膚を酵素で分散し、フローサイトメトリーにより細胞を分離する方法で行った。

RNA-seq は、世間一般で用いられている方法で行い、外部委託した。

#### 4. 研究成果

##### 目的(1) 血管の出芽・伸長・安定化におけるペリサイトの役割とその制御機構

正常皮膚組織でのペリサイトの役割を解明

正常な皮膚でペリサイトを選択的に除去したところ、1 週間程度では血管網の顕著な変化やペリサイトの再被覆は観られなかったが、血管径が太くなっている部分が多く観られた。一方、出芽などの血管構造の顕著な変化は見られなかった。ペリサイトの再被覆に関しては、使用している魚 *TgBAC(pdgfrb:Gal4ff); (UAS:NTR-mCherry)* の再被覆ペリサイトでの蛍光タンパク質の発現がうまく機能していない可能性が考えられた。特に、使用している魚の Gal4-UAS システムに何らかの問題があることが予想された。

創傷皮膚組織でのペリサイトの役割を解明

皮膚でペリサイトを選択的に除去してから創傷、逆の手順、どちらの方法でも、創傷後の血管新生は起こった。ペリサイトがある場合の創傷時と比べると、血管再生の速度に顕著な違いは観られなかったが、創傷部位周辺の血管の血管径が太くなり、損傷後に残存した血管の伸長の方向がさまざまになり、創傷部周辺の血管からの出芽も増加した。よって、ペリサイトは、創傷組織では、損傷血管の伸長の方向性の維持や新たな血管の出芽の抑制の役割を担うことが予想された。いっぽうペリサイトの再被覆に関して、(1)同様な使用している魚の問題が考えられた。

ペリサイトを可視化した遺伝子組換え魚の新たな作製

でペリサイトの再被覆が観られなかったのは使用している遺伝子組換え魚が原因だと考えられたため、Gal4-UAS を用いない、新たなペリサイト可視化遺伝子組換え魚を 2 種類作製した：*TgBAC(pdgfrb:mScarlet-2A-NTR)*、*TgBAC(abcc9:NTR-mCherry)*。このうち *TgBAC(abcc9:NTR-mCherry)* は暗すぎて実験には使いづらかった。*TgBAC(pdgfrb:mScarlet-2A-NTR)* 魚を用いて、と と同様な実験を行なったところ、正常皮膚でも創傷皮膚でもペリサイト消失 1-2 日後からペリサイトの血管への再被覆が観られた。これらについては現在詳細な解析を行っている。

創傷皮膚で 2 光子レーザーを用いてペリサイトを選択的に消失する手法の確立

NTR/Mtz を用いた現実験系では、皮膚以外にも多くの器官・組織でペリサイトが消失してしまう問題が生じていた。そこで、皮膚表面の血管の標的のペリサイトだけをレーザーで消失できるかどうかを検証した。現在、ペリサイトだけでなく被覆している血管まで消失してしまう問題がなかなか克服できずにいるが、技術的な工夫で血管を損傷せずにペリサイトだけを消失させることは可能であることが予想された(図)。この手法のさらなる確立を目指している。

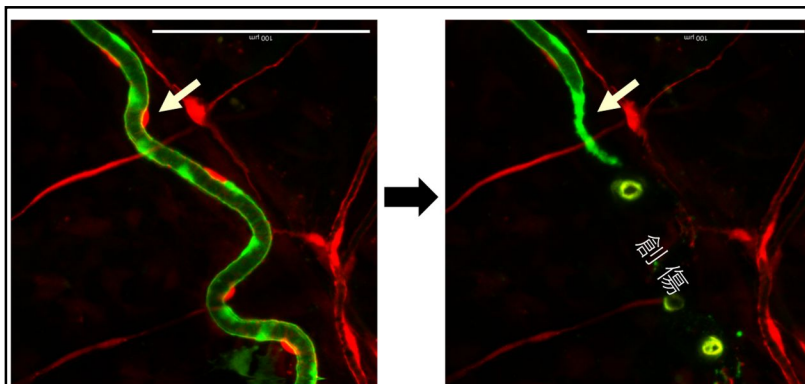


図. 損傷血管のペリサイトを 2 光子レーザーで選択的に消失させた

## 目的(2) ペリサイトが新生血管を被覆するメカニズム

創傷皮膚で、内皮細胞が放出する Pdgf-bb がペリサイトの血管への動員を促すかどうかを解析した。Pdgfr 阻害剤を投与したところ、血管再生もペリサイトの再被覆も停滞した。したがって、創傷皮膚では Pdgf-bb は血管新生に重要であると考えられた。いっぽう、本実験では、内皮細胞によるペリサイトの動員の制御に関しては分からなかった。

## 目的(3) 組織修復におけるペリサイトの役割とその制御機構

ペリサイトが繊維芽細胞や筋繊維芽細胞に形質転換するかどうかを解析するために、ペリサイトで CreERT2 を発現させ、レポーター遺伝子を持つ魚 *Tg(pdgfrb:CreERT2);(β-actin:loxP-stop-loxP-EGFP)* を作製して、タモキシフェンで処理して、*pdgfrb* 陽性ペリサイトを標識して、系譜追跡実験を行った。しかし、Cre/loxP による組換え効率が低く、タモキシフェン無しでも組み換わってしまう部分もあったため、本実験は現在難航している。

創傷皮膚でのペリサイトの血管新生・組織修復での役割を解明するために、皮膚の血管内皮細胞と周辺組織細胞を単離して、正常皮膚と創傷皮膚、ペリサイトがある創傷皮膚とペリサイトを選択的に除去した創傷皮膚で、内皮細胞と組織細胞それぞれの遺伝子発現の変化を RNA-seq で解析した。しかし、皮膚表面細胞の単離で、なかなかうまくいかずにいろいろ手法を改良しているうちに時間が過ぎてしまい、また抽出できた内皮細胞が予想よりも極端に少なく、赤血球細胞が予想よりもはるかに多く取れてしまったことなどにより、現在対処している。

## 追加目的 創傷治癒で内腔圧が損傷血管の伸長を制御する機構

創傷皮膚での損傷血管の伸長について、論文投稿後の修正・追加を行って、その制御機構を明らかにして、論文を出版した<sup>6</sup>。創傷皮膚では、損傷後に残存した血管が活発に伸長再生するが、損傷血管の伸長は血流の方向に対して下流側で活発で上流側では抑制的であった。損傷血管の上流側では、血流が来て血管内腔に圧力すなわち内腔圧が生じ、内腔圧が血管先端を拡張・伸展させて、内腔圧センサーの Toca1 を介して、血管の伸長が抑制されることを解明した。

## 【引用文献】

1. Armulik A, Genove G, Betsholtz C. Pericytes: developmental, physiological, and pathological perspectives, problems, and promises. *Developmental cell* 2011; **21**(2): 193-215.
2. Eelen G, Treps L, Li X, Carmeliet P. Basic and Therapeutic Aspects of Angiogenesis Updated. *Circulation research* 2020; **127**(2): 310-29.
3. Ando K, Fukuhara S, Izumi N, et al. Clarification of mural cell coverage of vascular endothelial cells by live imaging of zebrafish. *Development* 2016; **143**(8): 1328-39.
4. Noishiki C, Yuge S, Ando K, et al. Live imaging of angiogenesis during cutaneous wound healing in adult zebrafish. *Angiogenesis* 2019; **22**(2): 341-54.
5. Fukuhara S, Zhang J, Yuge S, et al. Visualizing the cell-cycle progression of endothelial cells in zebrafish. *Developmental biology* 2014; **393**(1): 10-23.
6. Yuge S, Nishiyama K, Arima Y, et al. Mechanical loading of intraluminal pressure mediates wound angiogenesis by regulating the TOCA family of F-BAR proteins. *Nature communications* 2022; **13**(1): 2594.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Yuge Shinya, Nishiyama Koichi, Arima Yuichiro, Hanada Yasuyuki, Oguri-Nakamura Eri, Hanada Sanshiro, Ishii Tomohiro, Wakayama Yuki, Hasegawa Urara, Tsujita Kazuya, Yokokawa Ryuji, Miura Takashi, Itoh Toshiki, Tsujita Kenichi, Mochizuki Naoki, Fukuhara Shigetomo	4. 巻 13
2. 論文標題 Mechanical loading of intraluminal pressure mediates wound angiogenesis by regulating the TOCA family of F-BAR proteins	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1~25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-30197-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nishimura Yusuke, Ishii Tomohiro, Ando Koji, Yuge Shinya, Nakajima Hiroyuki, Zhou Weibin, Mochizuki Naoki, Fukuhara Shigetomo	4. 巻 3
2. 論文標題 Blood Flow Regulates Glomerular Capillary Formation in Zebrafish Pronephros	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Kidney360	6. 最初と最後の頁 700~713
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.34067/KID.0005962021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yuge Shinya, Ishii Tomohiro, Noishiki Chikage, Fukuhara Shigetomo	4. 巻 in press
2. 論文標題 Novel regulatory mechanisms underlying angiogenesis during wound healing revealed by fluorescence-based live-imaging in zebrafish	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvad024	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計23件（うち招待講演 1件/うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Yuge, S., Nishiyama, K., and Fukuhara
2. 発表標題 Novel mechanical regulation of wound angiogenesis by intraluminal pressure
3. 学会等名 The 5th JCS Council Forum on Basic Cardio Vascular Research (BCVR)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 福原 茂朋、弓削 進弥、有馬 勇一郎、花田 保之、花田 三四郎、石井 智裕、若山 勇紀、辻田 和也、横川 隆司、三浦 岳、伊藤 俊樹、望月 直樹、西山功一
2. 発表標題 血流に起因する内腔圧が創傷治癒過程の血管新生を制御する分子メカニズム
3. 学会等名 第42回日本炎症・再生医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石井 智裕、弓削 進弥、野一色 千景、安藤 康史、福原 茂朋
2. 発表標題 ライブイメージングによる血管新生過程におけるペリサイトの役割
3. 学会等名 第82回Blood Vessel Club
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石井 智裕、弓削 進弥、安藤 康史、福原 茂朋
2. 発表標題 ライブイメージングによる生理的および腫瘍血管新生におけるペリサイトの役割の解明
3. 学会等名 第89回日本医科大学医学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 弓削 進弥、西山 功一、有馬 勇一郎、花田 保之、花田 三四郎、石井 智裕、若山 勇紀、辻田 和也、横川 隆二、三浦 岳、伊藤 俊樹、望月 直樹、福原 茂朋
2. 発表標題 内腔圧の機械的刺激により制御される創傷治癒での血管新生
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石井 智裕、弓削 進弥、安藤 康史、福原 茂朋
2. 発表標題 ペリサイトによる血管新生制御機構の解明
3. 学会等名 第6回日本血管生物医学若手研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石井 智裕、弓削 進弥、野一色 千景、安藤 康史、望月 直樹、福原 茂朋
2. 発表標題 Roles of pericytes in wound angiogenesis clarified by live imaging of adult zebrafish
3. 学会等名 第28回日本血管生物医学会学術集会（心血管代謝週間CVMW2020）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nishiyama, K., Yuge, S., Arima, Y., Hanada, Y., Hanada, S., Ryuji Yokokawa, R., Miura, T., and Fukuhara, S.
2. 発表標題 Vascular intraluminal pressure load inhibits directed endothelial cell migration and branch elongation
3. 学会等名 Angiogenesis in Gordon Research Conference 2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 弓削 進弥、西山 功一、有馬 勇一郎、花田 三四郎、花田 保之、若山 勇紀、横川 隆司、三浦 岳、望月 直樹、福原 茂朋
2. 発表標題 内腔圧による血管新生の新たな制御機構
3. 学会等名 メカノトランスダクション会議（非公開）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 弓削 進弥、安藤 康史、小川 令、福原 茂朋
2. 発表標題 ゼブラフィッシュ成魚の創傷治癒で起こる血管新生と周皮細胞のライブイメージング
3. 学会等名 第87回日本医科大学医学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 弓削 進弥、西山 功一、有馬 勇一郎、花田 三四郎、花田 保之、若山 勇紀、横川 隆司、三浦 岳、望月 直樹、福原 茂朋
2. 発表標題 創傷治癒過程の血管新生における内腔圧の新たな役割
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 弓削 進弥、西山 功一、有馬 勇一郎、花田 三四郎、花田 保之、若山 勇紀、横川 隆司、三浦 岳、望月 直樹、福原 茂朋
2. 発表標題 内腔圧が損傷血管の伸長を制御する過程と機構
3. 学会等名 第27回日本血管生物医学会学術集会（心血管代謝週間CVMW2019）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石井 智裕、弓削 進弥、野一色 千景、安藤 康史、望月 直樹、福原 茂朋
2. 発表標題 成体ゼブラフィッシュin vivoイメージングによる創傷時血管新生過程の細胞動態解析
3. 学会等名 第27回日本血管生物医学会学術集会（心血管代謝週間CVMW2019）
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 Yuge, S., Nishiyama, K., Ishii, T., and Fukuhara, S.
2. 発表標題 Mechanical regulation of wound angiogenesis in response to intraluminal pressure
3. 学会等名 International Symposium on Mechanobiology for Human Health: 8 years progress in The AMED-CREST/PRIME project on mechanobiology (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yuge, S., Nishiyama, K., Arima, Y., Hanada, Y., Oguri-Nakamura, E., Hanada, S., Ishii, T., Wakayama, Y., Hasegawa, U., Tsujita, K., Yokokawa, R., Miura, T., Itoh, T., Tsujita, K., Mochizuki, N., and Fukuhara, S.
2. 発表標題 Novel mechanical regulation of angiogenesis: intraluminal pressure restricts wound angiogenesis
3. 学会等名 22nd International Vascular Biology Meeting (IVBM 2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuge, S., Nishiyama, K., and Fukuhara, S.
2. 発表標題 Novel mechanical regulation of angiogenesis: intraluminal pressure restricts wound angiogenesis
3. 学会等名 A lab seminar in the Lab of Prof. Weiming Li, Department of Fisheries and Wildlife, Michigan State University (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 弓削 進弥、西山 功一、有馬 勇一郎、花田 保之、小栗 中村 エリ、花田 三四郎、石井 智裕、若山 勇紀、長谷川 麗、辻田 和也、横川 隆司、三浦 岳、伊藤 俊樹、辻田 賢一、望月 直樹、福原 茂朋
2. 発表標題 創傷治癒で起こる血管新生の新たな力学的制御機構：内腔圧がTOCA ファミリーBAR タンパク質を介して血管新生を制御する
3. 学会等名 第30回日本血管生物医学会学術集会 (心血管代謝週間2022) (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 弓削 進弥、西山 功一、福原 茂朋
2. 発表標題 血管新生の新たな現象と制御機構：創傷治癒では内腔圧が損傷血管の伸長を抑制する
3. 学会等名 第93回日本動物学会早稲田大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 弓削 進弥、石井 智裕、福原 茂朋
2. 発表標題 創傷治癒過程の血管新生において内腔圧が損傷血管の伸長を抑制する現象とその制御機構
3. 学会等名 第90回日本医科大学医学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 弓削 進弥、西山 功一、石井 智裕、野一色 千景、福原 茂朋
2. 発表標題 ゼブラフィッシュ成魚の蛍光ライブイメージングを用いて創傷治癒の血管新生の過程と制御機構を解明する
3. 学会等名 第8回ゼブラフィッシュ・メダカ創薬研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 弓削 進弥、西山 功一、有馬 勇一郎、花田 保之、小栗 中村 エリ、花田 三四郎、石井 智裕、若山 勇紀、長谷川 麗、辻田 和也、横川 隆司、三浦 岳、伊藤 俊樹、辻田 賢一、望月 直樹、福原 茂朋
2. 発表標題 内腔圧センサーTOCAファミリーBARタンパク質による血管新生の制御機構
3. 学会等名 第86回Blood Vessel Club
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 羽田 優花、弓削 進弥、石井 智裕、福原 茂朋
2. 発表標題 臓器特異的な血管形成における血流の役割とその制御機構の解明
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石井 智裕、弓削 進弥、野一色 千景、安藤 康史、福原 茂朋
2. 発表標題 毛細血管の維持および血管新生制御におけるペリサイトの役割とその制御機構の解明
3. 学会等名 第30回日本血管生物医学会学術集会（心血管代謝週間2022）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 石井智裕、弓削進弥、安藤康史、福原茂朋	4. 発行年 2022年
2. 出版社 日医大医会誌編集委員会	5. 総ページ数 2
3. 書名 日本医科大学医学会雑誌	

1. 著者名 石井智裕、弓削進弥、福原茂朋	4. 発行年 2020年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 6
3. 書名 実験医学増刊 《疾患に挑むメカノバイオロジー》 「第2章 6. 血管新生のメカノバイオロジー」	

1. 著者名 弓削 進弥、石井 智裕、福原 茂朋	4. 発行年 2022年
2. 出版社 化学同人	5. 総ページ数 14
3. 書名 血管・リンパ管の機能制御と疾患メカニズム	

1. 著者名 石井 智裕、弓削 進弥、福原 茂朋	4. 発行年 2022年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 5
3. 書名 生体の科学 新組織学シリーズIII	

1. 著者名 弓削 進弥、西山 功一、福原 茂朋	4. 発行年 2022年
2. 出版社 日本血管生物医学会事務局	5. 総ページ数 4
3. 書名 日本血管生物医学会誌サーキュラー	

〔産業財産権〕

〔その他〕

本研究では、研究代表者弓削進弥、研究分担者福原茂朋に加えて、研究協力者の石井智裕（日本医科大学）が大きく貢献した。弓削が研究の基盤の準備と前実験・本実験の助言と手伝いを行い、石井が本実験の多くに取り組むとともに弓削の実験の一部を手伝い、福原は研究全体の助言を行った。

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	福原 茂朋  (Fukuhara Shigetomo)  (70332880)	日本医科大学・大学院医学研究科・大学院教授    (32666)	

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 協力者	石井 智裕  (Ishii Tomohiro)  (40835427)	日本医科大学・先端医学研究所・助教    (32666)	本研究の本実験の多くに取り組んだ。

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関