

令和 6 年 5 月 20 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02665

研究課題名（和文）血管透過性のダイナミクスを司る低分子量Gタンパク質Rap1の分子的基盤の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the molecular basis of the small GTPase Rap1 governing the dynamic regulation of vascular permeability

研究代表者

福原 茂朋（Fukuhara, Shigetomo）

日本医科大学・大学院医学研究科・大学院教授

研究者番号：70332880

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,400,000円

研究成果の概要（和文）：血管の内腔面では、血管内皮細胞が互いに接着することでシート構造を形成し、血管透過性を低い状態に維持しています。しかし、炎症時には生体防御のため、一次的に血管透過性を亢進します。本研究では、血管透過性のダイナミックな制御を担う分子機構について研究を行い、細胞内のシグナル伝達分子であるRap1低分子量Gタンパク質の重要性を明らかにしました。特に、Rap1は肺胞血管のバリア機能維持に必須であることを発見するとともに、肺胞血管のバリア機能が破綻する急性呼吸窮迫症候群などの病態に対して保護的に機能していることを明らかにしました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、生体内における血管透過性の制御メカニズムを明らかにした点において、学術的に意義があります。また、急性呼吸窮迫症候群やがんなどの様々な疾患では、血管透過性が過剰に亢進することで病態が悪化することが知られています。本研究の成果は、これらの疾患において血管透過性が過剰に亢進する原因を理解するうえで重要な発見です。さらに、本研究の成果は、血管透過性の過剰亢進が関連する疾患の治療法開発に貢献することが期待されます。

研究成果の概要（英文）：Endothelial cells lining the inner surface of blood vessels adhere to each other to form vascular barrier, thereby maintaining vascular permeability at a low level. However, during inflammation, vascular permeability temporarily increases as a part of defense mechanism. This study investigated the molecular mechanisms responsible for the dynamic regulation of vascular permeability and identified Rap1 small GTPase as a key intracellular signaling molecule to regulate vascular permeability. In particular, we demonstrate that Rap1 is essential for maintaining the barrier function of alveolar blood vessels. Additionally, we show that Rap1 has a protective role in conditions such as acute respiratory distress syndrome, where the barrier function of alveolar blood vessels is compromised.

研究分野：血管生物学

キーワード：血管透過性 血流 低分子量Gタンパク質Rap1 急性呼吸窮迫症候群 腫瘍血管

1. 研究開始当初の背景

血管の内腔面では、血管内皮細胞が互いに接着することでシート構造を形成し、血管透過性を低い状態に維持している。抹消組織の血管では、内皮特異的な接着分子 Vascular endothelial-cadherin (VE-cadherin) が、内皮細胞間接着を形成し、血管透過性をダイナミックかつ厳密に制御することで、生体恒常性を維持している。正常組織では、VE-cadherin が安定な内皮細胞間接着を形成し、血管透過性を低い状態に維持している。しかし、感染や創傷などにより炎症が誘導されると、血管内皮細胞は、生体防御反応として VE-cadherin 接着を弱め、炎症細胞の血管外移出や血漿成分の血管外への漏出を引き起こす。そして、炎症の収束期には、再び VE-cadherin 接着を強め、血管透過性を低下させる。しかし、VE-cadherin 接着の制御機構が破綻すると、血管透過性が過剰に亢進し、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) や癌など多岐に渡る疾患の病態を悪化させる。

このように血管内皮細胞は、VE-cadherin を介した内皮細胞間接着を巧みに調節することで、血管透過性のダイナミクスを制御しており、その制御機構の破綻は様々な疾患と密接に関連する。しかし、「正常組織の血管透過性を低い状態に維持する分子機構」や「炎症時にその機構が如何に調節を受け血管透過性がダイナミックに変化するのか?」、また「血管透過性の過剰な亢進がかかわる疾患では、この機構が如何に変容していくのか?」など、その分子基盤の全容は解明されていない。そのため、血管透過性のダイナミクスを司る VE-cadherin 接着の制御機構が解明されれば、血管透過性の破綻が関連する疾患に病態解明につながり、これら疾患の治療法の開発に貢献できる。

2. 研究の目的

本研究では、われわれが血管透過性制御の鍵分子である可能性を見出してきた低分子量 G タンパク質 “Rap1” に焦点を当て、Rap1 が VE-cadherin を介した内皮細胞間接着・血管透過性を制御する機構を解明し、血管透過性のダイナミクスを司る VE-cadherin 接着の制御機構を明らかにする。

Rap1 は、Ras ファミリーに属する低分子量 G タンパク質である。われわれは、これまでに、Rap1 は Rho ファミリー低分子量 G タンパク質の Rho と Cdc42 のバランス調節により、VE-cadherin 接着を増強することを明らかにしてきた (Mol Cell Biol. 2005; Mol. Biol. Cell 2010; J. Cell Biol. 2012 他)。また、*rap1* 欠損ゼブラフィッシュが頭部の出血を呈することを見出し、ゼブラフィッシュにおいて Rap1 は頭部血管のバリア機能維持に關与する可能性を示した (Dev Cell 2019)。さらに、血管内皮特異的に Rap1 を欠損したマウス (*Rap1^{IECKO}*) を作出し、同マウスは、ARDS 様の肺水腫を呈し死亡することを発見し、Rap1 は肺胞血管のバリア機能維持に關与することを示した。

以上の研究背景を踏まえ、本研究では、生体の血管透過性制御における Rap1 の重要性を明らかにし、それを制御するシグナル伝達系の解明を目指す。特に、「血流に起因する流れずり応力が Rap1 の上流シグナルである」との仮説を検証し、血管透過性制御における血流の新たな役割とその分子機構を明らかにする。また、Rap1 を基軸とした血管透過性制御機構が、ARDS や癌などの疾患において如何に変容し、血管透過性の過剰な亢進をもたらすのか解明する。

3. 研究の方法

哺乳動物には *RAP1A* と *RAP1B* の二つの *RAP1* 遺伝子がある。そこで、タモキシフェン誘導性 Cre/loxP システムを用いて、血管内皮細胞における *Rap1a* と *Rap1b* の両遺伝子を破壊した成獣マウス (*Rap1^{IECKO}*) を作出し、Evans Blue による血管透過性評価実験、肺動脈の en face 蛍光免疫染色実験、肺の 3 次元蛍光免疫染色実験を実施した。また、ヒト肺動脈血管内皮細胞 (HPAEC) を用いた *in vitro* 実験を行う。具体的には、ディッシュにコンフルエントに播種した HPAEC を種々の化合物で処理し、細胞免疫染色実験を行った。また、VE-cadherin 接着や血管透過性制御におけるシヤストレスの役割とそのメカニズムを明らかにするため、ibidi 社の pump System を用いて、HPAEC にシヤストレスを負荷し解析を行った。

4. 研究成果

(1) 生体の血管透過性制御における Rap1 の役割とその制御機構

Rap1^{IECKO} マウスは、タモキシフェン投与後、数種間で死亡した。そこで、死因が血管透過性の亢進が原因か知るため、Evans Blue 漏出実験により *Rap1^{IECKO}* マウスの肺、心臓、脳における血管透過性を測定した。その結果、*Rap1^{IECKO}* マウスでは、肺や心臓における血管透過性が亢進しており、特に、肺では非常に強い Evans Blue 漏出が認められた。一方、脳では顕著な Evans Blue の漏出が認められなかった。また、*Rap1^{IECKO}* マウスの肺の水分重量も高かったことから、*Rap1^{IECKO}* マウスは重度の肺水腫により死亡することが示唆された。

これまでに *in vitro* の解析から、Rap1 は、Rho によるアクチンストレスファイバーの形成を阻害する一方、Cdc42 を介して細胞間接着部位に沿ったアクチン繊維 (CAB; Circumferential

actin bundle) を形成し VE-cadherin 接着を安定化することを明らかにしている。そこで、*Rap1^{IECKO}* マウス肺における血管バリア機能の破綻が、アクチン細胞骨格系の異常とそれに伴う VE-cadherin 接着の崩壊が原因であるか知るため、肺動脈の en face 蛍光免疫染色実験を行った。その結果、コントロールマウスの肺動脈では、細胞間接着部位に沿ったアクチン繊維束 (CAB; Circumferential actin bundle) が形成され、VE-cadherin の細胞間接着部位への集積が認められた。一方、*Rap1^{IECKO}* マウスの肺動脈では、CAB が消失し、細胞質に VE-cadherin 接着を起点としたストレスファイバーが形成されていた。ストレスファイバーは収縮力を有し VE-cadherin 接着を不安定化することが知られている。実際、*Rap1^{IECKO}* マウスの肺動脈では、VE-cadherin はジッパー状の局在を示し、細胞間接着部位で不安定化している様子が観察された。上述の通り、Rap1 は Rho を抑制することで、ストレスファイバーの形成を抑制する。そこで、*Rap1^{IECKO}* マウスの肺動脈における、ストレスファイバーの形成が、Rho シグナルの活性化によるものか知るため、*Rap1^{IECKO}* マウスから単離した肺動脈を Rho の下流因子である ROCK の阻害剤で処理したところ、ストレスファイバーの形成が消失した。この結果から、肺動脈では、Rap1 は Rho シグナルを抑えることで、VE-cadherin 接着を増強していることが分かった。さらに、肺の 3 次元蛍光免疫染色実験により、肺泡毛細血管内皮細胞における VE-cadherin 接着を観察したところ、コントロールマウスの肺泡では、VE-cadherin の細胞間接着部位への集積が認められたのに対し、*Rap1^{IECKO}* マウスの肺泡では、VE-cadherin がジッパー状の局在を示した。

以上の結果から、Rap1 は VE-cadherin 接着を増強することで、肺泡のバリア機能を維持していることが明らかになった (Yamamoto et al. FASEB J. 37:e23310, 2023)。そのメカニズムとして、Rap1 は Rho を抑制することでストレスファイバーを消失させ、その一方で、細胞間接着部位に CAB を形成することで VE-cadherin を安定化し、肺泡毛細血管の血管透過性を抑制していることが示された (図 1)。

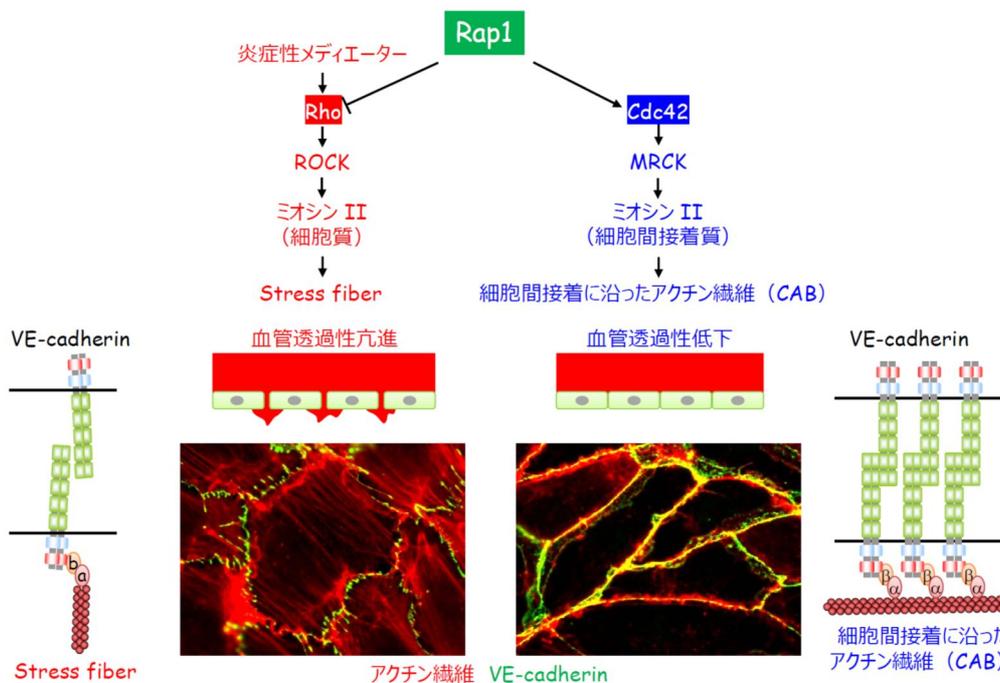


図 1 Rap1 が肺泡血管のバリア機能を維持するメカニズム

(2) VE-cadherin 接着および血管透過性制御におけるシェアストレスの役割とその制御機構
 血流に起因するシェアストレスが、三量体 G タンパク質 Gs - サイクリック AMP (cAMP) - Epac1 経路を介して Rap1 を活性化し、正常組織の血管透過性を低い状態に維持しているか検討した。HPAEC に *in vitro* でシェアストレスを負荷すると、収縮性アクチン繊維ストレスファイバーが消失し、その一方で、細胞間接着部位に沿ったアクチン繊維束 CAB が形成されることで、VE-cadherin 接着が増強した。また、siRNA を用いた RAP1 遺伝子のノックダウンおよび EPAC 阻害剤処理がシェアストレスによるアクチン細胞骨格の再編・VE-cadherin 接着増強を阻害することを示した。さらに、血管透過性測定系を独自に開発し、シェアストレスが血管透過性を低下させること、FRET プローブを用いた蛍光ライブイメージング実験から、シェアストレスが cAMP 産生、Rap1 活性化を誘導することを示した。また、Pdgfb-iCre マウス、Gs floxed マウスを用いて血管内皮細胞のみで Gs を欠損させると、肺および心臓における血管透過性が亢進することを示した。以上から、シェアストレス - Gs - cAMP - Epac1 経路が Rap1 を活性化し、血管透過性を制御していることが示された。

(3) ARDS における Rap1 を基軸とした血管透過性制御機構の役割

ARDS は、肺泡毛細血管のバリア機能破綻により起こる、非心原性の肺水腫である。Rap1 を基軸とした血管透過性制御機構が、肺胞血管のバリア機能維持に必須であることから、ARDS 病態における同機構の役割を解析した。哺乳動物が持つ二つの *Rap1* 遺伝子のうち、*Rap1a* の 1 アリルのみ正常なマウスを作出した (*Rap1a*^{iEChet};*Rap1b*^{iECKO})。同マウスは、Rap1 シグナルが低下したマウスであると考えられるが、正常時は外見上、異常は認められなかった。しかし、リポポリサッカライド (LPS) を静脈投与し、肺における血管透過性を Evans Blue の漏出実験により検討すると、コントロールマウスでは僅かに血管透過性亢進が認められたのに対し、*Rap1a*^{iEChet};*Rap1b*^{iECKO} マウスでは、肺胞血管のバリア機能が破綻し、血管透過性が劇的に亢進していた。これら知見から、Rap1 を基軸とした血管透過性制御機構は、ARDS などにおける病態に対して保護的に働いていることが示された (Yamamoto et al. FASEB J. 37:e23310,2023)。そこで、Rap1 の人為的な活性化が急性肺障害の病態を改善するか検討した。その結果、Epac1 (Rap1 のグアニンヌクレオチド交換因子) 活性化剤である 007 の静脈投与により、LPS 誘導性肺障害における肺血管の透過性亢進が優位に抑制されることが分かった (Yamamoto et al. FASEB J. 37:e23310,2023)。以上の結果から、Rap1 シグナルが ARDS など肺血管透過性亢進を伴う疾患の治療標的となる可能性が示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Watanabe-Takano H., Kato K., Oguri-Nakamura E., Ishii T., Kobayashi K., Murata T., Tsujikawa K., Miyata T., Kubota Y., Hanada Y., Nishiyama K., Watabe T., F?ssler R., Ishii H., Mochizuki N., Fukuhara S.	4. 巻 15
2. 論文標題 Endothelial cells regulate alveolar morphogenesis by constructing basement membranes acting as a scaffold for myofibroblasts.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1622
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-024-45910-y	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 Yamamoto K., Watanabe-Takano H., Oguri-Nakamura E., Matsuno H., Horikami D., Ishii T. Ohashi R., Kubota Y., Nishiyama K., Murata T., Mochizuki N., Fukuhara S.	4. 巻 37
2. 論文標題 Rap1 small GTPase is essential for maintaining pulmonary endothelial barrier function in mice.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 FASEB J	6. 最初と最後の頁 e23310
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1096/fj.202300830RR	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 -

1. 著者名 Mizukami K., Higashiyama H., Arima Y., Ando K., Okada N., Kose K., Yamada S., Takeuchi J.K., Koshiba-Takeuchi K., Fukuhara S., Miyagawa-Tomita S., Kurihara H.	4. 巻 12
2. 論文標題 Coronary artery established through amniote evolution.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e83005
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7554/eLife.83005	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 -

1. 著者名 Yuge S., Ishii T., Noishiki C., Fukuhara S.	4. 巻 174
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 J. Biochem.	6. 最初と最後の頁 mvad024
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 -

1. 著者名 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., Fukuhara S.	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 2594
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 Y., Ishii T., Ando K., Yuge S., Nakajima H., Zhou W., Mochizuki N., Fukuhara S.	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 Ando K., Tong L., Peng D., V?zquez-Li?banas E., Chiyoda H., He L., Liu J., Mochizuki N., Fukuhara S., Grutzendler J., Betsholtz C.	4. 巻 57
2. 論文標題 KCNJ8/ABCC9-containing K-ATP channel modulates brain vascular smooth muscle development and neurovascular coupling.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Developmental Cell	6. 最初と最後の頁 1383-1399.e7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.devcel.2022.04.019	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 -

1. 著者名 Sasaki Y., Higashijima Y., Suehiro J., Sugasawa T., Oguri-Nakamura E., Fukuhara S., Nagai N., Hirakawa Y., Wada Y., Nangaku M., Kanki Y.	4. 巻 12
2. 論文標題 Lysine demethylase 2B regulates angiogenesis via Jumonji C dependent suppression of angiogenic transcription factors.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 16-23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.03.054	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 -

1. 著者名 石井智裕、弓削進弥、若山勇紀、福原茂朋	4. 巻 -
2. 論文標題 第12章 ゼブラフィッシュをモデル動物として用いた血管新生の蛍光イメージング	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 血管・リンパ管の機能制御と疾患メカニズム(化学同人)	6. 最初と最後の頁 107-120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 石井智裕、弓削進弥、福原茂朋	4. 巻 73
2. 論文標題 生体イメージングにより解き明かされた創傷治癒における血管新生の制御機構	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 生体の科学「新組織学シリーズIII:血管とリンパ管」, 医学書院	6. 最初と最後の頁 529-532
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Watanabe-Takano H., Ochi H., Chiba A., Matsuo A., Kanai Y., Fukuhara S., Ito N., Sako K., Miyazaki T., Tainaka K., Harada I., Sato S., Sawada Y., Minamino N., Takeda S., Ueda H.R., Yasoda A., Mochizuki N.	4. 巻 36
2. 論文標題 Mechanical load regulates bone growth via periosteal Osteocrin	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 109380
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2021.109380	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 -

1. 著者名 Okasato R., Kano K., Kise R., Inoue A., Fukuhara S., Aoki J.	4. 巻 24
2. 論文標題 An ATX-LPA6-G 13-ROCK axis shapes and maintains caudal vein plexus in Zebrafish	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 103254
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2021.103254	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 -

1. 著者名 Rho S., Oguri-Nakamura E., Ando K., Yamamoto K., Takagi Y., Fukuhara S.	4. 巻 31
2. 論文標題 Protocol for analysis of integrin-mediated cell adhesion of lateral plate mesoderm cells isolated from zebrafish embryos.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 STAR Protoc.	6. 最初と最後の頁 100428
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xpro.2021.100428	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 -

1. 著者名 Watanabe-Takano H., Fukumoto M., Fukuhara S., Mochizuki N.	4. 巻 3
2. 論文標題 Protocol for whole-mount X-gal staining combined with tissue clearing in embryo and adult mouse using CUBIC	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 STAR Protoc.	6. 最初と最後の頁 101127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xpro.2022.101127	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 -

1. 著者名 Abdelhakim M., Dohi T., Yamato M., Takada H., Sakai A., Suzuki H., Ema M., Fukuhara S., Ogawa R.	4. 巻 148
2. 論文標題 A new model for specific visualization of skin graft neoangiogenesis using Flt1-tdsRed BAC transgenic mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Plast. Reconstr. Surg.	6. 最初と最後の頁 89-99
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PRS.00000000000008039	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 -

1. 著者名 Ando K., Shih Y.-H., E. Lwaki, Grosse A, Portman D., Chiba A., Mattonet K., Gerri C., Stainier D.Y.R., Mochizuki N., Fukuhara S., Betsholtz C, Lawson N.D.	4. 巻 479
2. 論文標題 Conserved and context-dependent roles for Pdgfrb signaling during zebrafish vascular mural cell development.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Dev. Biol.	6. 最初と最後の頁 011-22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ydbio.2021.06.010	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 -

1. 著者名 Peng D., Ando K., Hu?mann M., Gloger M., Skoczylas R., Mochizuki N., Betsholtz C., Fukuhara S., Schulte-Merker S., Lawson ND., Koltowska K	4. 巻 11
2. 論文標題 Proper migration of lymphatic endothelial cells requires survival and guidance cues from arterial mural cells.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e74094
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.74094	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 18件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 福原茂朋
2. 発表標題 血管による肺サイズ制御メカニズム
3. 学会等名 第23回日本再生医療学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 福原茂朋
2. 発表標題 血管新生におけるペリサイトの役割とその制御機構
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 福原茂朋
2. 発表標題 造血系・血管系の発生と恒常性応答
3. 学会等名 第96回日本生化学会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 福原茂朋
2. 発表標題 組織修復における血管新生の制御メカニズム
3. 学会等名 2023 年度 生理研心血管研究会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 福原茂朋
2. 発表標題 血管透過性の亢進とAng-2阻害によるその改善
3. 学会等名 第77回日本臨床眼科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 福原茂朋
2. 発表標題 血管透過性の制御機構と疾患・加齢によるその破綻メカニズム
3. 学会等名 第3回日本医科大学・早稲田大学合同シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 福原茂朋
2. 発表標題 血管透過性の制御機構と疾患・加齢によるその破綻
3. 学会等名 日本血管生物医学会 第3回血管研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 福原茂朋
2. 発表標題 血管透過性を制御するシグナル伝達系とその破綻がもたらす疾患の病態
3. 学会等名 第55回日本動脈硬化学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 福原茂朋
2. 発表標題 血管破綻と血管安定化の仕組み
3. 学会等名 第5回日本近視学会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 福原茂朋
2. 発表標題 血管の形成と機能を制御する仕組みとその破綻がもたらす個体老化
3. 学会等名 関西共創の場 最先端セミナー（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 福原茂朋
2. 発表標題 血管の形成と機能を制御するシグナル伝達機構
3. 学会等名 第32回日本循環薬理学会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Shigetomo Fukuhara
2. 発表標題 Regulatory mechanisms of physiological and pathological angiogenesis revealed by fluorescence bioimaging
3. 学会等名 Basic Cardiovascular Research Seminar Series ?Winter 2022 Seminar- (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 福原茂朋
2. 発表標題 ゼブラフィッシュをモデル動物として用いた蛍光イメージングによる血管新生研究
3. 学会等名 EVIDENTオンラインセミナー (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 福原茂朋
2. 発表標題 蛍光イメージングによって明らかになった創傷治癒過程の血管新生の新たな制御機構
3. 学会等名 第63回 日本脈管学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shigetomo Fukuhara
2. 発表標題 Novel regulatory mechanisms of angiogenesis during wound healing
3. 学会等名 22nd International Vascular Biology Meeting (IVBM2022) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shigetomo Fukuhara
2. 発表標題 Deciphering the cellular and molecular mechanisms of angiogenesis by fluorescence-based bioimaging in zebrafish
3. 学会等名 17th International Zebrafish Conference (IZFC) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 福原茂朋
2. 発表標題 Rap1低分子量Gタンパク質による血管透過性制御とそれを標的とする血管透過性亢進がかかわる疾患の治療戦略
3. 学会等名 日本薬学会第142年会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 福原茂朋
2. 発表標題 生体組織の構築における血管の新たな機能
3. 学会等名 血管生物医学会 第2回血管研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 福原茂朋
2. 発表標題 血流に起因する力学的刺激による血管形成の新たな制御機構
3. 学会等名 第29回日本血管生物医学会学術集会・CVMW2021 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本清威、渡邊-高野晴子、堀上大貴、大橋隆治、久保田義顕、村田幸久、望月直樹、福原茂朋
2. 発表標題 Rap1低分子量Gタンパク質は血管透過性を制御することにより生体恒常性を維持する
3. 学会等名 2021年度生理研心血管研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 福原茂朋
2. 発表標題 血流に起因する内腔圧はTOCAファミリーF-BARタンパク質を調節し創傷治癒過程の血管新生を制御する
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 福原茂朋
2. 発表標題 血管恒常性維持・血管新生におけるペリサイトの役割
3. 学会等名 アステラス病態代謝研究会 第51回研究報告会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 福原茂朋
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（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 伊東 史子、福原 茂朋	4. 発行年 2022年
2. 出版社 化学同人	5. 総ページ数 244
3. 書名 血管・リンパ管の機能制御と疾患メカニズム	

〔産業財産権〕

〔その他〕

http://www.nmsbyoutai.com/ 日本医科大学先端医学研究所病態解析学部門ホームページ http://www.nmsbyoutai.com/
--

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	寺井 健太 (Terai Kenta) (20616073)	京都大学・医学研究科・准教授 (14301)	
研究分担者	高野 晴子 (Takano Haruko) (40532891)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・上級 研究員 (84404)	追加：2021年8月20日 削除：2021年11月30日

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
---------	---------