

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 17 日現在

研究種目：基盤研究（B） 機関番号：84404
 研究期間：2010～2012
 課題番号：22390040
 研究課題名（和文） Angiopoietin-Tie2 システムによる血管安定化・不安定化機構の解明
 研究課題名（英文） Vascular stabilization and destabilization
 by angiopoietin-1/Tie2 system
 研究代表者
 福原 茂朋（ FUKUHARA SHIGETOMO ）
 独立行政法人国立循環器病研究センター・研究所・室長
 研究者番号：70332880

研究成果の概要（和文）：本研究では、アンジオポエチン 1（Ang1）-Tie2 受容体シグナルが安定な血管を構築する分子機序について解析した。Ang1-Tie2 シグナルは、核転写因子 β カテニンを介して Delta-like 4（Dll4）の発現を誘導し、Notch 受容体シグナルを活性化すること、またこの Dll4-Notch シグナルが血管を支える基底膜の形成を惹起し、血管構造を安定化することを明らかにした。さらに、Ang1-Tie2 シグナルは、Rap1 低分子量 G 蛋白質を介して、アクチン細胞骨格系を再編し、内皮細胞同士の接着を強めることで、血管のバリア機能を増強することを発見した。

研究成果の概要（英文）：In this study, we investigated the mechanism how Angiopoietin-1 (Ang1)-Tie2 signal promotes vascular stabilization. Here, we show that Ang1-Tie2 signal potentiates Notch signal through β -catenin-dependent up-regulation of Delta-like 4 expression, leading to basement membrane formation required for vascular stabilization. In addition, we report that Ang1-Tie2 signal induces reorganization of actin cytoskeleton through Rap1 small GTPase, thereby enhancing endothelial barrier function.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	3,900,000	1,170,000	5,070,000
2011 年度	4,100,000	1,230,000	5,330,000
2012 年度	3,400,000	1,200,000	4,420,000
年度			
年度			
総計	11,400,000	3,600,000	14,820,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・生理学一般

キーワード：アンジオポエチン、Tie2、血管新生、血管安定化

1. 研究開始当初の背景

成体の成熟した血管では、内皮細胞は互いに密に接着し、増殖や遊走シグナルを抑制することで安定な血管構造を維持している。しかし、傷害や癌などで組織が虚血状態に陥ると、虚血組織から **Vascular endothelial growth factor (VEGF)** などの血管新生因子が産生され、内皮細胞はそれら因子に反応して細胞間接着を破壊し、虚血部位に向かって遊走、増殖することで新たな血管網を構築する。このプロセスを血管新生という。アンジオポエチン-1 (**Ang1**) は、血管内皮細胞に発現するチロシンキナーゼ型受容体 **Tie2** を介して、血管構造の安定化と血管新生の両方を制御する。**Ang1** あるいは **Tie2** を欠損したマウスは、胎生期に内皮細胞-ペリサイト (周皮細胞) 間接着異常を呈し、血管形成不全により胎生致死となることから、**Ang1-Tie2** シグナルは、血管新生後の血管成熟化に重要であると考えられている。また、成体の成熟した血管では、ペリサイトが産生した **Ang1** が内皮細胞の **Tie2** を活性化し、安定な血管構造を維持している。しかし、**Tie2** の発現およびリン酸化が血管新生の活発な臓器やがん組織でも亢進していることから、血管新生における **Ang1-Tie2** シグナルの関与も示唆されている。実際にこれを支持する知見として、**Tie2** の阻害タンパク質をマウスに投与すると腫瘍血管新生が抑制され、がんの成長や転移が阻害されること、さらに *in vivo* で **Ang1** が **VEGF** による血管新生を増強することが報告されている。

我々はこれまで、**Ang1-Tie2** シグナルが血管構造の安定化と血管新生という二つの相反する機能を制御する分子メカニズムについて解析を行ってきた。その結果、**Ang1-Tie2** シグナルは細胞間接着によって空間的・機能的に制御されており、細胞間接着の有無で異なったシグナル伝達系を活性化することを発見した (Fukuhara et al., *Nat. Cell Biol.* 2008)。成熟血管で見られるような内皮細胞が互いに接着した状態では、**Tie2** は **Ang1** を介して細胞間接着部位でトランス結合を形成すること (接着しているそれぞれの細胞に発現している **Tie2** がトランス配位で結合した状態)、一方血管新生過程の内皮細胞で見られるような細胞間接着がない状態では、**Ang1** は **ECM** に結合し、そこに **Tie2** をリクルートすることで細胞と基質の境界面で **Ang1/Tie2/ECM** から成る接着複合体を形成することを明らかにした。さらに、細胞間接着部位でトランス結合した **Tie2** は生存シグナ

ル分子である **Akt** を優先的に活性化することで血管安定化を制御する一方、細胞-基質接着部位で **ECM** にアンカーした **Tie2** は、細胞増殖や遊走に重要な **Erk** シグナル伝達系を優先的に活性化することで血管新生を正に制御することを発見した (Fukuhara et al., *Nat. Cell Biol.* 2008)。

我々はさらに、トランス結合した **Tie2** と **ECM** にアンカーした **Tie2** の機能を詳細に理解するため、細胞間接着の有無で **Ang1** によって制御される遺伝子を **DNA** マイクロアレイ解析により検討した。**Ang1** は細胞間接着の有無で異なった遺伝子の発現を制御しており、特に細胞間接着存在下では、**Krüppel-like factor 2 (KLF2)**、**Connexin 40 (Cx40)**、**Delta-like 4 (Dll4)**、**TIS11d** など血管安定化に関わる遺伝子を選択的に誘導することが分かった。**KLF2** は抗炎症作用、抗血管新生作用、抗血栓作用を有する **zinc finger** ファミリーに属する核転写因子である。そこで、**Ang1-Tie2** シグナルによる **KLF2** 発現のメカニズムとその生理学的な意義を解析したところ、**Ang1** は **Phosphoinositide 3-Kinase (PI3K)** /**Akt** 経路を介して **Myocyte enhancer factor-2 (MEF2)** の転写活性化能を亢進し、それにより **KLF2** 発現を誘導することが明らかになった。また、**Ang1** は **KLF2** の発現を介して、抗炎症作用、抗血管新生作用を発揮することを示した (Sako, Fukuhara et al., *J. Biol. Chem.* 2009)。

これまでに得られた知見から、**Ang1-Tie2** シグナルが血管安定化と血管新生の相反する機能を制御するには、細胞間接着による **Ang1-Tie2** シグナルの空間的・機能的な制御が重要であることが明らかとなったが、その分子メカニズムについては未だ不明な点が多く残されている。また、**Tie2** のアンタゴニストとして知られる **Ang2** は、虚血時に内皮細胞から分泌され、**Ang1-Tie2** シグナルを遮断し血管を不安定化することで、血管新生を誘導すると考えられている。しかし、ある環境下では、逆に **Ang2** が **Tie2** を活性化するという知見も報告されており、血管安定化・不安定化における **Ang2** の機能についても未だ明らかにされていない。

2. 研究の目的

上記研究背景を踏まえ、本研究では主に以下の点について焦点を当てて解析を行い、Ang-Tie2 システムが血管安定化・不安定化を制御する分子メカニズムの解明を試みた。

- (1) トランス結合した Tie2 が血管を安定化する分子メカニズムと、それに関わる遺伝子ネットワークの同定
- (2) トランス結合した Tie2 が、内皮細胞間接着を増強し、血管構造を安定化する分子メカニズム
- (3) Ang2 による Tie2 活性調節機構とその血管安定化・不安定化における役割

3. 研究の方法

- (1) 細胞培養
ヒト臍帯静脈血管内皮細胞 HUVEC を用いて解析を行った。実験には、継代数 7 までの細胞を用いた。
- (2) リアルタイム PCR
コラーゲンコートしたディッシュにコンフルエント及びスパースに蒔いた HUVEC を、Tie2 の強力な活性化アナログである COMP-Ang1 で刺激し、トータル RNA を抽出した。RNA から cDNA の合成及びリアルタイム PCR 反応は、QuantiFast SYBR Green RT-PCR kit (Qiagen) を用いて行った。検出は、Mastercycler ep realplex (Eppendorf) を用いた。
- (3) ルシフェラーゼレポーター
コラーゲンコートしたディッシュに蒔いた HUVEC に、各種レポーター遺伝子をトランスフェクションし、COMP-Ang1 で刺激した。細胞を可溶化し、可溶化液中のルシフェラーゼ活性を dual luciferase assay system (Promega) を用いて測定した。
- (4) 細胞免疫染色
コラーゲンでコートした Glass-bottom dish に蒔いた HUVEC を、1% BAS 入り Medium 199 で 3 時間処理した後、COMP-Ang1 等で刺激した。刺激後、2%ホルムアルデヒドによる固定化、0.05% TritinX-100 による膜の可溶化、4% BSA によるブロッキングを行ったあと、各種抗体を用いて蛍光免疫染色を行った。
- (5) K14-Ang2 トランスジェニックマウスの樹立
ケラチノサイトで機能する K14 プロモーター下で Ang2 を発現するトランスジェニック (Tg) マウスを作製した。

4. 研究成果

- (1) トランス結合した Tie2 が血管を安定化する分子メカニズムと、それに関わる遺伝子ネットワークの同定

我々はこれまでに、細胞間接着の有無で Ang1 によって制御される遺伝子を DNA マイクロアレイ解析により同定し、トランス結合した Tie2 によって Notch 受容体リガンドである Dll4 の発現が誘導されることを明らかにした。Dll4-Notch シグナルは、血管系において重要な機能を有しており、内皮細胞の動脈化に関与する一方、血管新生を負に制御することで血管安定化にも寄与することが知られている。我々は、トランス結合した Tie2 による血管の安定化に、Dll4-Notch シグナルが関与すると考え、Ang1-Tie2 シグナルが Dll4 の発現を誘導するシグナル伝達系とその生理的な役割について解析した。

Ang1-Tie2 シグナルが Dll4 の発現を誘導するシグナル系を明らかにするため、細胞間接着存在下及び非存在下の HUVEC を COMP-Ang1 で刺激し、Dll4 の発現をリアルタイム PCR 及びウエスタンブロット解析により検討した。その結果、Dll4 の発現は内皮細胞の細胞間接着によって誘導され、COMP-Ang1 は細胞間接着依存的な Dll4 の発現を増強することが分かった。さらに、COMP-Ang1 による Dll4 の発現誘導が、PI3K 及び Akt の阻害剤で抑制され、活性化型 Akt の発現によって Dll4 の発現が強力に亢進したことから、Ang1 は PI3K/Akt シグナルを介して Dll4 の発現を惹起することが示された。さらに、Akt が Dll4 の発現を誘導するメカニズムについて解析を進めたところ、Ang1 による Dll4 の発現誘導には Akt による glycogen synthase kinase-3 (GSK3) のリン酸化及び抑制が必要であることが示された。GSK3 は、核転写調節因子βカテニンをリン酸化し、ユビキチン-プロテアソーム系を介して分解する。そこで、Ang1 による Dll4 の発現にβカテニンが関与するか検討したところ、Ang1 刺激によりβカテニン依存的な転写が亢進すること、さらにβカテニンのノックダウンにより Ang1 による Dll4 の発現が阻害されることが分かった。以上の結果から、トランス結合した Tie2 は、PI3K/Akt シグナルを介して GSK3 を抑制し、βカテニンの転写調節活性を増強することで Dll4 の発現を誘導することが示された。

これまでに、βカテニンが Dll4 遺伝子のイントロン 3 に存在する RBP-J 結合サイトを介して、Dll4 の発現を誘導することが報告されている。そこで、Ang1 による Dll4 の発現にも、このエレメントが重要であるか知るため、ルシフェラーゼレポーターアッセイを行ったところ、Ang1 はイントロン 3 の RBP-J サイトを介して Dll4 発現を誘導することが示された。RBP-J 結合サイトは、Notch シグナル反応性エレメントである。Notch 受容体は、活性化依存的に切断を受け、細胞膜から細胞内ドメイン (NICD) が放出される。放出

された NICD は、核内に移行し DNA 上に存在する RBP-J に結合することで遺伝子の発現を制御する。そこで次に、Ang1 による Dll4 の発現に Notch シグナルが必要か検討した。その結果、Ang1 による Dll4 の発現は、Notch の切断に関わる γ -secretase の阻害剤 DAPT により抑制された。また、Dll4 イントロン3のエンハンサー活性は、NICD により亢進し、活性化型 β カテニンの発現によりさらに増強されることが分かった。これらの知見は、Ang1 が β カテニンを介して Notch シグナル依存的な Dll4 発現を制御することを示唆している。この可能性をさらに検証するため、ChIP アッセイ (クロマチン免疫沈降法) を行った。その結果、細胞間接着が存在するコンフルエントの HUVEC では、Dll4 遺伝子のイントロン3に NICD 及び RBP-J が結合していること、さらに Ang1 刺激によって β カテニンが同サイトにリクルートされることが示された。また、共免疫沈降実験により、NICD と β カテニンの相互作用が Ang1 刺激によって誘導されることが分かった。以上の結果から、細胞間接着を有する内皮細胞では、Notch シグナルがイントロン3の RBP-J 結合サイトを介して Dll4 発現を誘導すること、さらにトランス結合した Tie2 は、 β カテニンを活性化することで Notch シグナル依存的な Dll4 発現を亢進し、それにより Notch シグナルを増強していることが明らかになった (Zhang et al. J. Biol. Chem. 2011)。

我々はさらに、トランス結合した Tie2 による Dll4-Notch シグナル活性化の生理的な意義について検討した。その結果、トランス結合した Tie2 は、Dll4-Notch シグナルを介して、collagen IV の発現を誘導することで、基底膜を形成し、血管構造を安定化することが明らかになった (Zhang et al. J. Biol. Chem. 2011)。今後、トランス結合した Tie2 による Dll4-Notch シグナルを介した血管安定化が、生体でも機能しているのか解析を行っていく。

(2) トランス結合した Tie2 が、内皮細胞間接着を増強し、血管構造を安定化する分子メカニズム

血管内皮特異的な細胞間接着分子 Vascular Endothelial-cadherin (VE-cadherin) は、内皮細胞間接着を制御することで、血管構造の安定化に寄与している。我々は以前、サイクリック AMP (cAMP) 産生活性を有する G 蛋白質共役型受容体アゴニストが、cAMP-Epac (Rap1 グアニンヌクレオチド交換因子) 経路を介して低分子量 G 蛋白質 Rap1 を活性化し、それにより VE-cadherin 接着を増強することを報告した (Fukuhara et al. Mol. Cell. Biol. 2005)。また、そのメカニズムとして、Rap1 が細胞間接着部位でアクチン線維の束

(circumferential actin bundle: CAB) を形成すること、そして VE-cadherin がこの CAB に α -catenin、 β -catenin を介して結合することで、細胞間接着部位で安定化することを報告している (Noda et al. Mol. Biol. Cell 2010)。そこで、Ang1/Tie2 シグナルによる VE-cadherin 接着の増強にも、同様な系が使われているか検討したところ、Ang1 は Rap1 を介して細胞間接着部位で CAB を形成し、それにより VE-cadherin 接着を安定化することが示唆された (未発表)。

我々はさらに、Rap1 が細胞間接着部位で CAB を形成する分子メカニズムを明らかにするため、アクチン細胞骨格の制御に重要なミオシンに着目し解析を行った。まず、コンフルエントの HUVEC におけるアクチン細胞骨格及びミオシン活性を、免疫染色法を用いて検討したところ、VE-cadherin 接着を起点に細胞質を横断するように形成されたストレスファイバー (radial stress fiber: RSF) 上で非筋細胞ミオシン II (NM-II) の活性化が観察された。さらに、Epac の特異的活性化剤である 007 で HUVEC を刺激し Rap1 を活性化すると、RSF が消失し、細胞間接着部位で CAB が形成され、その CAB 上で NM-II の活性化が惹起された。また、阻害剤あるいは siRNA を用いて NM-II 機能を抑えたところ、非刺激時に見られた RSF 及び Rap1 による CAB 形成の両方が抑制された。以上の結果から、NM-II は非刺激時の RSF の形成及び Rap1 による CAB 形成の両方に関与すること、さらに、Rap1 は NM-II 活性を空間的に制御することで CAB 形成を制御していることが示唆された。

NM-II は、Rho-Rho キナーゼにより活性化される。そこで、RSF 及び CAB の形成に Rho-Rho キナーゼ系が関与するか検討したところ、Rho-Rho キナーゼによる NM-II の活性化は、非刺激時の RSF 形成を制御するが、Rap1 による CAB 形成には関与しないことが示された。また、興味深いことに、Rap1 は Rho-Rho キナーゼ系を抑制することで、RSF を消失することが分かった。

次に、Rap1 が NM-II を活性化するメカニズムについて解析を行ったところ、Rap1 は Rho ファミリー G 蛋白質メンバーのひとつ Cdc42 を細胞間接着部位で活性化すること、さらに Cdc42 はミオシンリン酸化酵素のひとつである myotonic dystrophy kinase-related CDC42-binding kinase (MRCK) を細胞間接着部位にリクルートすることで NM-II を活性化することが明らかになった。また、Rap1 は Cdc42 のグアニンヌクレオチド交換因子である FYVE, RhoGEF and PH domain-containing protein 5 (FGD5) を介して、細胞間接着部位における Cdc42 の活性化を惹起することが示された。また、FGD5、Cdc42、MRCK、NM-II

の阻害により Rap1 による血管バリア機能の亢進が阻害された。以上の結果から、Rap1 は Rho-Rho キナーゼ-NM-II 系を抑制することで RSF を消失させる一方、FGD5-Cdc42-MRCK-NM-II シグナルを介して CAB 形成を惹起し、血管のバリア機能を増強することが示された (Ando et al. *J. Cell Biol.* in revision)。今後、上記シグナル伝達系が、生体における Ang1-Tie2 シグナルによる血管バリア機能の亢進にも関与しているか解析を進める。

(3) Ang2 による Tie2 活性調節機構とその血管安定化・不安定化における役割

我々は以前、Ang2 の血管安定化・不安定化における役割について解析した結果、Ang2 は Ang1 と同様に、Tie2 のトランス結合形成及び Tie2 の ECM へのアンカリングを誘導するが、Tie2 及びその下流シグナルを弱くしか活性化しないことから、Ang2 は Tie2 のアンタゴニストあるいは部分的アゴニストである可能性を示唆した (未発表)。さらに、K14 プロモーターを用いて皮膚で Ang2 を過剰発現するトランスジェニックマウス (K14-Ang2 Tg マウス) を樹立・解析した結果、K14-Ang2 Tg マウスの皮膚において、Ang1 を発現する K14-Ang1 Tg マウスと同様に、径の太い血管が形成されることが分かった (未発表)。これらの知見は、Ang2 が周囲の環境によって、Tie2 のアゴニストとしても、アンタゴニストとしても機能できる可能性を示唆している。今後、Ang2 のアゴニスト・アンタゴニストとしての機能が、どのように制御されているのかさらに詳細に検討を行う。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 11 件)

1. **Fukuhara S., Simmons S., Kawamura S., Inoue A., Orba Y., Tokudome T., Sunden Y., Arai Y., Moriwaki K., Ishida J., Uemura A., Kiyonari H., Abe T., Fukamizu A., Hirashima M., Sawa H., Aoki J., **Ishii M and **Mochizuki N. The sphingosine-1-phosphate transporter Spns2 expressed on endothelial cells regulates lymphocyte trafficking in mice. **J. Clin. Invest.** 査読有 122: 1416-1426 (2012). doi: 10.1172/JCI60746. **Co-corresponding authors
2. Kusuvara S., Fukushima Y., Fukuhara S., Jakt L.M., Okada M., Shimizu Y., Hata M., Nishida K., Negi A., Hirashima M., Mochizuki N., Nishikawa S. and Uemura A. *Arhgef15*

promotes retinal angiogenesis by mediating VEGF-induced Cdc42 activation and potentiating RhoJ inactivation in endothelial cells. **PLoS One** 査読有 7: e45858 (2012).

doi: 10.1371/journal.pone.0045858.

3. Endo M., Nakano M., Kadomatsu T., Fukuhara S., Kuroda H., Mikami S., Hato T., Aoi J., Horiguchi H., Miyata K., Odagiri H., Masuda T., Harada M., Horio H., Hishima T., Nomori H., Ito T., Yamamoto Y., Minami T., Okada S., Takahashi T., Mochizuki N., Iwase H., Oike Y. Tumor cell-derived angiopoietin-like protein ANGPTL2 is a critical driver of metastasis. **Cancer Res.** 査読有 72: 1784-1794 (2012). doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3878. doi: 10.1161/CIRCEP.111.967604.
4. Minami M., Koyama T., Wakayama Y., *Fukuhara S. and Mochizuki N. EphrinA/EphA signal facilitates insulin-like growth factor-I-induced myogenic differentiation through suppression of the Ras/extracellular signal-regulated kinase 1/2 cascade in myoblast cell lines. **Mol. Biol. Cell** 査読有 22: 3508-3519 (2011). doi: 10.1091/mbc.E11-03-0183. * Corresponding author
5. Zhang J., **Fukuhara S., Sako K., Takenouchi T., Kitani H., Kume T., Koh G.Y. and **Mochizuki N. Angiopoietin-1/Tie2 signal augments basal Notch signal controlling vascular quiescence by inducing delta-like 4 expression through AKT-mediated activation of β -catenin. **J. Biol. Chem.** 査読有 286: 8055-8066 (2011). doi: 10.1074/jbc.M110.192641. **Co-corresponding authors
6. Noda K., Zhang J., **Fukuhara S., Kunimoto S., Yoshimura M. and **Mochizuki N. Vascular endothelial-cadherin stabilizes at cell-cell junctions by anchoring to circumferential actin bundles through α - and β -catenins in cyclic AMP-Epac-Rap1 signal-activated endothelial cells. **Mol. Biol. Cell** 査読有 21: 584-596 (2010). doi: 10.1091/mbc.E09-07-0580. **Co-corresponding authors
7. *Fukuhara S., Sako K., Noda K., Zhang J., Minami M. and Mochizuki N. Angiopoietin-1/Tie2 receptor signaling in vascular quiescence and

angiogenesis. **Histol. Histopathol.** 査読有 25: 387-396 (2010).

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20054809>

* Corresponding author

[学会発表] (計 13 件)

1. 福原茂朋、「スフィンゴシン-1-リン酸を介した血管内皮細胞による免疫系の制御」第 42 回日本心脈管作動物質学会、シンポジウム 2 「心血管病研究の最前線」、奈良、平成 25 年 2 月 9 日
2. Shigetomo Fukuhara, Naoki Mochizuki. “In vivo imaging of signal transduction pathways involved in angiogenesis” The 10th Korea-Japan Joint Symposium on Vascular Biology & The 20th Annual Meeting of the Japanese Vascular Biology and Medicine Organization. Symposium. Tokushima, Japan. December 5, 2012
3. 福原茂朋、「スフィンゴシン-1-リン酸トランスポーター Spns2 の生理的機能」生理研研究会「細胞センサーの分子機構・相互関連・ネットワーク研究会」、岡崎、平成 24 年 11 月 30 日
4. 福原茂朋、「イメージングによる血管新生メカニズムの解析」日本動物学会第 83 回大会、シンポジウム「神経系・血管系の新生と再生に関する最近の進展と展望」、大阪、平成 24 年 9 月 13 日
5. 福原茂朋、「蛍光生体イメージングによる血管新生メカニズムの解析」第 22 回日本数理生物学会、シンポジウム、岡山、平成 24 年 9 月 12 日
6. Shigetomo Fukuhara “Visualization of endothelial cell dynamics during vascular network formation by in vivo bioimaging” Cell Signaling Network 2011. Symposium. Merida, Mexico. October 26, 2011
7. 福原茂朋、望月直樹、「生体蛍光イメージングによる血管ネットワーク形成機構の解析」第 84 回日本生化学、シンポジウム、京都、平成 23 年 9 月 24 日
8. Shigetomo Fukuhara, Koji Ando, Kazuomi Noda, Jianghui Zhang, Naoki Mochizuki. “Signaling pathways regulating endothelial barrier functions” The 8th Korea-Japan Joint Symposium on Vascular Biology & The 18th Annual Meeting of the Japanese Vascular Biology and Medicine Organization. Symposium. Osaka, Japan. December 3, 2010
2. メディカルビュー社、11(1):84-85, 2012
3. 福原 茂朋、若山 勇紀. 「蛍光生物学」の最前線 8-1 「ゼブラフィッシュの蛍光イメージングによる血管形成メカニズムの解析」、DOJIN News、145: 8-11, 2012
4. 福原 茂朋. 「細胞小器官と細胞骨格」 「PECAM-1」「カドヘリン」、血管生物学辞典、朝倉書店、49-50; 73-74; 75-77, 2011
5. 福原 茂朋、望月 直樹. 血管内皮細胞間接着を制御するシグナル伝達機構、薬学雑誌、日本薬学会、130(11):1413-1420, 2010
6. 福原 茂朋、望月 直樹. アンジオポエチン-1 による血管安定化メカニズム、日本薬理学雑誌 くすりとかからだ、日本薬理学会、136(1): 26-30, 2010
7. 福原 茂朋、張 江暉、野田 一臣、望月 直樹. 血管内皮細胞間接着による血管安定化・成熟化、実験医学 (増刊: 血管研究と血管治療)、羊土社、28(17): 49-55, 2010
8. 福原 茂朋、望月 直樹. 血管新生・恒常性の維持、生化学、日本生化学会、82(4): 290-301, 2010
9. 福原 茂朋、望月 直樹. Ang1-Tie2 による血管透過性制御、Annual Review 循環器、中外医学社、22-28, 2010

[その他]

ホームページ等

http://www.ncvc.go.jp/res/divisions/structural_analysis/index.html

<http://plaza.umin.ac.jp/~ncvc/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

福原 茂朋 (FUKUHARA SHIGETOMO)

独立行政法人国立循環器病研究センター・研究所・室長

研究者番号：70332880

[図書] (計 12 件)

1. 福原 茂朋. 「血管新生に関わる細胞内シグナル伝達」、血管新生研究の最先端、医薬ジャーナル社、192-199, 2013