

平成23年度科学研究費補助金実績報告書（研究実績報告書）

1. 機関番号

1	4	6	0	3
---	---	---	---	---

 2. 研究機関名 奈良先端科学技術大学院大学
3. 研究種目名 新学術領域研究 4. 研究期間 平成22年度～平成26年度
5. 課題番号

2	2	1	2	2	0	0	4
---	---	---	---	---	---	---	---
6. 研究課題名 血管-神経ネットワークの形成・維持に関わる相互依存性

7. 研究代表者

研究者番号	研究代表者名	所属部局名	職名
1 0 1 8 3 8 5 7	タカハシ 高橋	ヨシコ 淑子	バイオサイエンス研究科 教授

8. 研究分担者(所属研究機関名については、研究代表者の所属研究機関と異なる場合のみ記入すること。)

研究者番号	研究分担者名	所属研究機関名・部局名	職名

9. 研究実績の概要

下欄には、当該年度に実施した研究の成果について、その具体的内容、意義、重要性等を、交付申請書に記載した「研究の目的」、「研究実施計画」に照らし、600字～800字で、できるだけ分かりやすく記述すること。また、国立情報学研究所でデータベース化するため、図、グラフ等は記載しないこと。

血管網と神経網が生体内の二大ネットワークとして機能する際、両者間には双方向のシグナルが働き（血管-神経ワイヤリング）、これらのシグナルの破綻は、血管-神経ネットワークの形成不全、そして神経退縮や高次機能障害を引き起こす原因の一つと考えられている。本研究では、血管-神経ワイヤリングの形成機構とその意義について、細胞から器官レベルまで横断的に解析することを目的としている。本年度は、①中枢神経と②末梢神経を対象にして、それぞれ以下の研究を実施した。

1. 中枢神経と血管：これまでに、発生中の脊髄は血管が走向する領域としない領域に区別されること、またこの違いが神経細胞の未分化性と深く関わる可能性を見出している。本年度は、脊髄内における神経と血管との相互作用を実験的に明らかにするため、特に、VEGFの活性を中心とした解析を進めた。VEGF mRNAは脊髄内の未分化層で発現が見られるにもかかわらず、未分化層には血管形成が起こらないことから、VEGFの機能を抑制する何らかの因子の存在が考えられる。現在、DeltaやNeuroMのVEGF活性に与える影響を解析しており、NeuroMとVEGFとの相互作用の可能性が見え始めてきた。

2. 末梢神経と血管：胚内を移動する末梢神経前駆細胞であるNeural Crest細胞（NC細胞）をモデルとして、NC細胞と血管との相互作用について解析を進めている。同一胚内でNC細胞と血管とを区別して遺伝子操作するという我々独自の的方法論を駆使し、両者間の相互作用を調べた。その結果、背側大動脈から産生されるBMPが、NC細胞の移動に中心的な役割を持つことがわかった。さらに、NC細胞のLineage segregationにも背側大動脈因子が重要であり、NC細胞に由来する交感神経と副腎髄質とのsegregationのしくみの一端を明らかにすることができた。

10. キーワード

- (1) 血管 (2) 脊髄 (3) 神経堤細胞 (4) 相互作用
 (5) VEGF (6) BMP (7) 背側大動脈 (8) 交感神経

11. 現在までの達成度

下欄には、交付申請書に記載した「研究の目的」の達成度について、以下の区分により自己点検による評価を行い、その理由を簡潔に記述すること。また、国立情報学研究所でデータベース化するため、図、グラフ等は記載しないこと。
 <区分>①当初の計画以上に進展している。 ②おおむね順調に進展している。 ③やや遅れている。 ④遅れている。

(区分) ②おおむね順調に進展している。
(理由) 末梢神経系における NC 細胞と血管との相互作用に関しては、背側大動脈とそこから供給される BMP を中心とした分子カスケードを明らかにできたことの意義は大きい。一方で、中枢神経系に関しては、未分化神経層における VEGF 抑制因子がまだ明らかにできていないが、本年度の成果から候補分子がある程度絞れたので、今後の成果が期待できる。

12. 今後の研究の推進方策

本研究課題の今後の推進方策について簡潔に記述すること。研究計画の変更あるいは研究を遂行する上での問題点があれば、その対応策なども記述すること。また、国立情報学研究所でデータベース化するため、図、グラフ等は記載しないこと。

H24年4月より、研究代表者の研究室が京都大学へ異動したことに伴って、大量の機材の移設やラボの再セットアップなど、申請当時の計画とは異なるアクティビティが入ることとなった。またポストドクメンバーの交代などもあることから、本年度の当面の課題は、新しい場所で一刻も早く研究のリズムを取り戻すことである。また研究内容に関しては、現在絞られつつある血管-神経ワイヤリング候補因子の役割について、一つ一つ明らかにするというプロジェクトを続行する。
--

13. 研究発表（平成23年度の研究成果）

※ 「13. 研究発表」欄及び「14. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況」欄において記入欄が不足する場合には、適宜記入欄を挿入し、それによりページ数が増加した場合は、左端を糊付けすること。

〔雑誌論文〕 計（ 7 ）件 うち査読付論文 計（ 7 ）件

著者名	論文標題						
Wang, H.	Stable, conditional, and muscle-fiber-specific expression of electroporated transgenes in chick limb muscle cells.						
雑誌名	査読の有無	巻	発行年		最初と最後の頁		
Dev. Dyn.	有	240(5)	2	0	1	1	1223-1232
掲載論文の DOI (デジタルオブジェクト識別子)							
doi:10.1002/dvdy.22498							

著者名	論文標題						
Yoshino, T.	In vivo gene manipulations of epithelial cell sheets: a novel model to study epithelial-to-mesenchymal transition.						
雑誌名	査読の有無	巻	発行年		最初と最後の頁		
Development Growth Differentiation	有	53(3)	2	0	1	1	378-388
掲載論文の DOI (デジタルオブジェクト識別子)							
doi:10.1111/j.1440-169X.2011.01252.x							

著者名	論文標題						
Shimokita, E.	Secondary neurulation Fate-mapping and gene manipulation of the neural tube in tail bud.						
雑誌名	査読の有無	巻	発行年		最初と最後の頁		
Development Growth Differentiation	有	53(3)	2	0	1	1	401-410
掲載論文の DOI (デジタルオブジェクト識別子)							
doi:10.1111/j.1440-169X.2011.01260.x							

著者名	論文標題						
Yokota, Y.	Genomically integrated transgenes are stably and conditionally expressed in neural crest cell-specific lineages.						
雑誌名	査読の有無	巻	発行年		最初と最後の頁		
Development Biology	有	353(2)	2	0	1	1	382-395
掲載論文の DOI (デジタルオブジェクト識別子)							
doi:10.1016/j.ydbio.2011.02.001							

著者名	論文標題						
Takahashi, Y	(Invited)Rekindling Japan's Spirit.						
雑誌名	査読の有無	巻	発行年		最初と最後の頁		
Science	有	Editorial 332	2	0	1	1	1241
掲載論文の DOI (デジタルオブジェクト識別子)							
DOI: 10.1126/science.1209050							

著者名	論文標題						
Adameyko, I.	Sox2 and Mitf cross-regulatory interactions consolidate progenitor and melanocyte lineages in the cranial neural crest.						
雑誌名	査読の有無	巻	発行年		最初と最後の頁		
Development	有	139(2)	2	0	1	1	397-410
掲載論文の DOI (デジタルオブジェクト識別子)							
doi: 10.1242/dev.065581							

著者名	論文標題						
Binder, B. J.	Spatial Analysis of Multi-species Exclusion Processes: Application to Neural Crest Cell Migration in the Embryonic Gut.						
雑誌名	査読の有無	巻	発行年		最初と最後の頁		
Bulletin of Mathematical Biology	有	74 (2)	2	0	1	1	474-490
掲載論文の DOI (デジタルオブジェクト識別子)							
DOI: 10.1007/s11538-011-9703-z							

【学会発表】計 (6) 件 うち招待講演 計 (2) 件

発表者名	発表標題	
Murai, H	Melanosome transfer during skin pigmentation: a novel method to study intercellular signaling between melanocytes and keratinocytes <i>in vivo</i> .	
学会等名	発表年月日	発表場所
日本発生生物学会第44回大会	2011年5月18日	沖縄県宜野湾市

発表者名	発表標題	
高橋淑子	Secondary neurulation: Another type of neurulation by mesenchymal-to-epithelial transition.	
学会等名	発表年月日	発表場所
日本発生生物学会第44回大会	2011年5月19日	沖縄県宜野湾市

発表者名	発表標題		
熱田勇士	Tubulogenesis using Wolffian duct as a model: FGF signals regulate tubular elongation and cell epithelialization as environmental factors.		
学会等名	発表年月日	発表場所	
日本発生生物学会第44回大会	2011年5月19日	沖縄県宜野湾市	

発表者名	発表標題		
酒井大輔	The role of novel DNA damage repair gene, Tcof1, in craniofacial development.		
学会等名	発表年月日	発表場所	
日本発生生物学会第44回大会	2011年5月19日	沖縄県宜野湾市	

発表者名	発表標題		
高橋淑子(招待講演)	動物の形作りと細胞達のつぶやき～管上皮構築をモデルとして～		
学会等名	発表年月日	発表場所	
第54回日本腎臓学会学術総会	2011年6月1日	神奈川県横浜市	

発表者名	発表標題		
Takahashi, Y.(招待講演)	Live imaging of melanosome transfer in the developing skin.		
学会等名	発表年月日	発表場所	
21st International Pigment Cell Conference	2011年9月21日	Bordeaux, France	

【図書】計(1)件

著者名	出版社			
高橋淑子	日仏生物学会			
書名			発行年	総ページ数
日仏生物学会誌「動物発生を支える細胞の振る舞い」巻頭Vol.51			2011	1-9

14. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況

【出願】計(0)件

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	出願年月日	国内・外国の別

【取得】計(0)件

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	取得年月日	国内・外国の別
				出願年月日	

15. 備考

※ 研究者又は所属研究機関が作成した研究内容又は研究成果に関するwebページがある場合は、URLを記載すること。

--