

Review Article

血管新生—血液細胞による血管新生の制御—

高倉伸幸

金沢大学がん研究所細胞分化研究分野

Angiogenesis: Regulation of angiogenesis by hematopoietic cells

Blood vessel formation consists of two processes, such as vasculogenesis and angiogenesis. A lot of ligand-receptor system, adhesion molecules, matrix generation and degradation system involves in these processes. Hematopoiesis and blood vessel formation are closely relating, because there are common progenitors termed hemangioblasts those can differentiate into hematopoietic cells and endothelial cells and endothelial cells can support hematopoiesis. Therefore, we have been trying to examine the interaction between hematopoietic cells and endothelial cells especially focusing on the function of hematopoietic cells in promoting angiogenesis. So far, we found that hematopoietic stem cells promote angiogenesis by producing angiopoietin-1, a ligand for TIE2 expressed on endothelial cells and neuropilin-1 expressed on various lineages of hematopoietic cells promotes proliferation of endothelial cells strongly. Moreover, other groups showed that macrophages and mast cells produce various kinds of pro-angiogenic cytokine, chemokine, and matrix metalloproteinase and regulate angiogenesis. Those function of hematopoietic cells are utilized physiologic and pathologic situation where angiogenesis is taking place and we recently found that hematopoietic cells regulate tumor angiogenesis very strongly. On the other hand, cell therapy for revascularization in ischemic region have performed using bone marrow cells. There might be contribution of endothelial progenitors for new vessel formation, however, we have to consider that hematopoietic cells in bone marrow regulate angiogenesis in such ischemic region.

Rec.7/28/2004, pp553-561

Nobuyuki Takakura

Department of Stem Cell Biology,

Cancer Research Institute of Kanazawa University

Key words VEGF, Angiopoietin, vasculogenesis, angiogenesis, hematopoiesis

はじめに

近年、血管形成に関わる遺伝子、分子の単離が進み、どのような細胞が血管を形成する細胞に分化して、これらが管腔を形成し、いかに全身を支配するようになるのかについて、その機序が徐々に明らかになりつつある。血管は酸素をはじめとして、養分やその他の分子および免疫細胞を組織の局所に運搬する重要な役目を持つことは周知である。腫瘍をはじめ、慢性炎症や虚血を示す種々の病態における血管の破綻は、血流異常や血管内外の組織環境因子のホメオスタシスの異常を来し、最終的に局所的

および臓器全体の不全に陥る。このような血管病を改善するには血管異常の早期診断技術およびその抑制法、あるいは破綻を生じた血管を修復する効率良い血管再生医療が必要であり、血管形成が種々の病態でいかに形成されるのかを詳細に解明することで、血管異常に応じた血管治療が可能になると考えられる。

上述したように、血管は免疫細胞をはじめ、種々の血液細胞の運搬に必須であり、また造血、血管の主要構成細胞である血液細胞と血管内皮細胞は、共通祖先細胞から分化するという発生的共通性があることから、造血、血

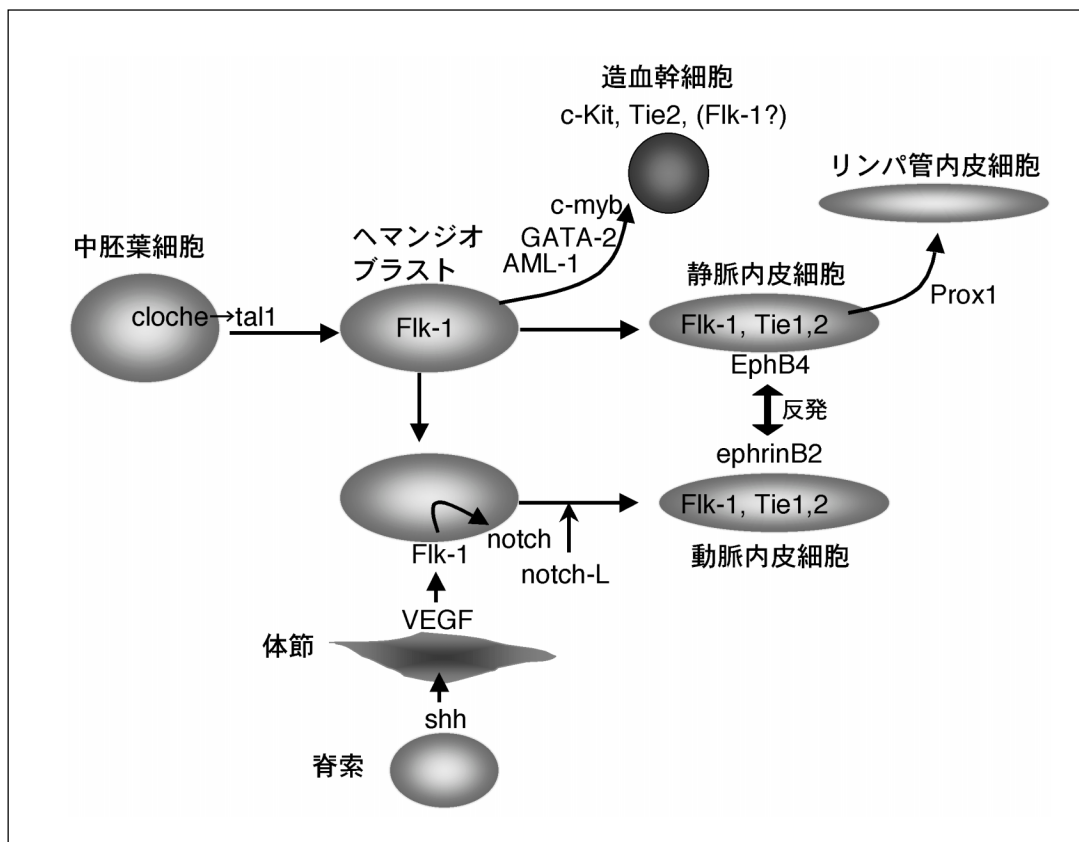


図1 血管リンパ管内皮細胞および血液細胞の発生様式
内容は本文参照.

管形成においては親密な相互作用があることが予想されてきた. そこで本稿では, 血管形成の基本原理の過程でいかに血液細胞が血管形成と関わるのかにつき, 近年明らかにされてきた分子機序について解説したい.

血液細胞と血管内皮細胞は共通祖先細胞から発生する

血管は内腔全面を血管内皮細胞で覆われ, その周囲をペリサイトあるいは血管平滑筋細胞 (これらは総称して壁細胞と呼ばれる) が内皮細胞を裏打ちして構造的に安定化する. 血管は主にこの2種類の細胞により構成されるが, 本構造に, 脳ではアストロサイト, 腎系球体ではポドサイトといった臓器特異的な細胞が血管に接着して, 血管の臓器特異的な機能を持たせている.

胎児発生初期に中胚葉細胞に由来する血液血管共通前駆細胞, ヘマンジオブラストが発生する. その発生様式を図1に示した. 発生段階で最も初期にいかなる成長因子が中胚葉細胞から血液・血管系への細胞に分化決定させるかについては現在明確ではない. しかし, ゼブラフィッシュやマウスの解析から, 転写因子と考えられる *cloche*

が血液・血管系細胞の分化のマスター遺伝子として機能し, その下流で basic helix-loop-helix (bHLH) 型の転写因子である *SCL/tal-1* が VEGF の受容体であり, 血液・血管系細胞の分化, 増殖に関わる *Flk-1* (vascular endothelial growth factor receptor 2; VEGFR2) などの発現を制御して血管系細胞の発生が誘導されると考えられている¹⁾. そして, このように発生したヘマンジオブラストは血液・血管内皮細胞に分化するが, その際, 動静脈血管内皮細胞への分化決定がそれぞれ営まれる. 動脈の近傍に局在する脊索から分泌された sonic hedgehog (Shh) によるシグナルを受けた体節の間葉系細胞が VEGF を分泌し, この VEGF の刺激により内皮細胞が notch を発現するようになると, notch の下流で機能する転写因子 Su(H) が活性化を受け, 同じく notch の下流で機能する bHLH 転写因子 *gridlock* の発現が持続すると, 動脈特異的な *eprhrinB2* を発現する動脈の血管内皮細胞に分化する^{2,3)}. しかし, notch シグナルの入らない内皮前駆細胞は *eprhrinB2* の受容体で, 静脈内皮特異的な *EphB4* を発現する静脈内皮細胞に分化することが報告されている. 静脈内皮細胞からはリンパ管内皮細胞が分化すると想定されており, この分化決定機構に転写因子で

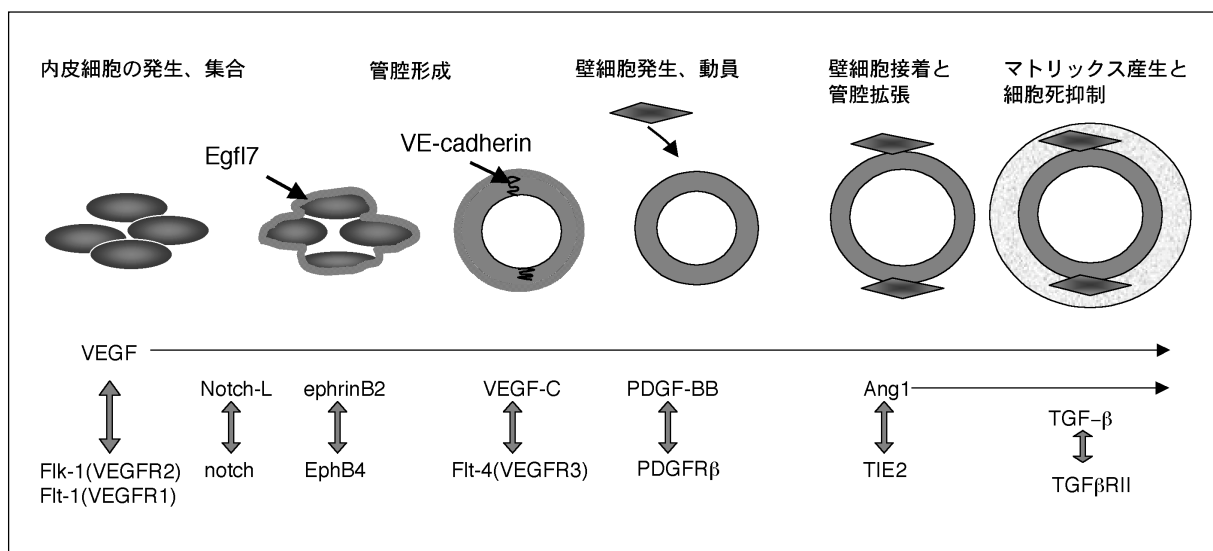


図2 脈管形成の模式図

図下は種々の段階で重要とされるレセプターリガンドシステム。内容は本文参照。

ある Prox-1 が関与している⁴⁾。

血液細胞と血管内皮細胞の分化の分岐を決定させる因子は現在明確ではない。しかし、VEGF過剰状態では血管が優位になり、VEGFが少ない場合には血液の発生が優位になることが試験管内での解析で報告されており⁵⁾、VEGFの発現量に依存した分化発生の岐路が存在するかもしれない。また、造血幹細胞の発生には AML1/RUNX1, GATA-2, c-Mybなどの転写因子の制御が重要であることが判明している。

血管は脈管形成と血管新生の過程を経て成熟する

このように発生した血管系細胞はダイナミックな成熟過程を経て全身に血管網をやり巡らす。まず血管形成の最初に生じるイベントは無血管領域における血管内皮細胞の集合と管腔形成である(図2)。これがいわゆる脈管形成／血管発生の開始である。最近、管腔形成において、内皮細胞から分泌されるマトリックス様の分子である EGF like domain 7 (Eglf7) が必須の役割を果たすことがゼブラフィッシュにおいて証明されている。つまり最初集塊を形成した血管内皮細胞はまだ血管の内側、外側の区別がなされていない。しかし、Eglf7のようなマトリックス分子を内皮細胞の外側に自ら発現することで、内腔側、外腔側の区別がなされる⁶⁾。このことが引き金となり管腔が形成され、その後内皮細胞同士はVE-cadherinと呼ばれる接着因子でシールされ、完全な管腔が形成される(図2)。脈管形成においては、内皮細胞の増殖にVEGFとその

受容体であるVEGF受容体(VEGFR1/Flt1, VEGFR2/Flk-1)が必須の役割を果たし、VEGF-C(受容体はVEGFR3/Flt-4)が形成された管腔の内皮細胞同士の接着の維持に重要な役割を果たす。このように管腔を有する血管が形成されると、前後左右に血管は伸張を始めるが、この時期に上述したように血管の動脈化、静脈化が生じる。そして静脈化、動脈化において動静脈の平行な走行は、動脈内皮細胞に発現する ephrinB2 と、静脈内皮細胞に発現するその受容体 EphB4 の結合が内皮細胞同士の反発する運動性を持たせることにより生じることが明らかになりつつある⁷⁾。

先に述べたEglf7のようなマトリックス分子は血管形成の過程で消失していく。この際、新たに血管の極性維持および構造的安定化がなされる機序が生じる。これらは壁細胞の内皮細胞への動員と接着というイベントにより誘導され、本過程では主に platelet derived growth factor (PDGF)-B とその受容体 PDGFR β , angiopoietin-1 (Ang1) とその受容体 Tie2, のシステムにより制御される(図2, 3)。PDGF-Bは血管内皮細胞および壁細胞に発現するが、その受容体は壁細胞に発現しており、壁細胞の増殖や移動に関わる。PDGF-B欠損マウスでは壁細胞の接着の欠失した血管が全身で認められることから、PDGF-Bは壁細胞の内皮細胞への動員に重要な役割を果たすことが明らかにされた^{8,9)}。壁細胞が動員された後の血管内皮細胞との接着には、壁細胞から恒常的に分泌される Ang1 が内皮細胞上の Tie2 を刺激することにより生じ、この接着には内皮細胞における integrin の活性化が関与する¹⁰⁾。

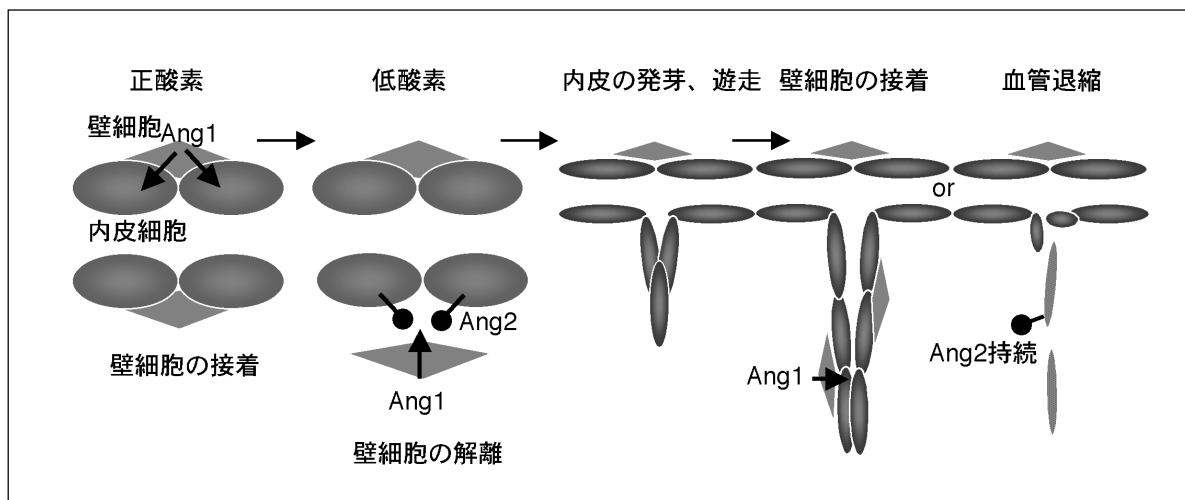


図3 血管新生の様式

正酸素状態では壁細胞の分泌する Ang1 により内皮細胞の Tie2 が活性化し、内皮細胞は壁細胞と接着しているが、低酸素になると内皮から過剰に分泌される Ang1 のアンタゴニスト Ang 2 が内皮細胞と壁細胞の接着を抑制して、内皮細胞の発芽が誘導される。血管伸張によって形成された新しい血管分枝には再度壁細胞が接着して安定構造を呈するが、この過程で形成された余剰の血管は内皮細胞に Ang2 の発現を継続させることで退縮が生じる。

このように通常正酸素状態では、内皮細胞は壁細胞の分泌する Ang1 により内皮細胞-壁細胞間の接着が保たれているが、局所で低酸素が生じると、血管内皮細胞から Ang1 のアンタゴニストである Ang2 の産生が高まり、Tie2 の活性化を一時的に抑制して内皮細胞-壁細胞間の接着を抑制する¹¹⁾(図3)。壁細胞の解離により移動が可能になった内皮細胞は増殖を開始し、血管を覆っていたマトリックスを消化して局所に侵入していく。これが発芽的血管新生の開始である。血管が虚血や低栄養部分に新しい血管網を形成すると、再度壁細胞の内皮細胞への接着が誘導され血管は安定化するが、血管内皮細胞からの Ang2 の発現が継続すると、壁細胞の内皮細胞への接着が抑制され、壁細胞の欠失した血管は構造的に安定化できず、さらに壁細胞から分泌され、内皮細胞生存因子としても機能する Ang1 の供給が絶たれて細胞死が誘導される¹²⁾。これが血管新生の際、余剰に形成された血管の退縮過程である。

発芽的血管新生における血管移動、増殖に血液細胞は相互作用を果たす

発芽を開始した血管内皮細胞は細胞周期を回復させ、血管を必要とする領域目指して移動していかなければならない。この際、血管内皮細胞がどのように局所に入り込んでいくのかについて様々な研究がなされてきている。例えば VEGF の濃度勾配により内皮細胞の遊走刺激が生じるということ、また移動していく最も先端部の血管内

皮細胞に複数のマトリックス消化酵素 (MMP) が発現して局所への移動を可能にするなどである。しかし、この内皮細胞の移動のメカニズムに関してはまだ十分に理解されていないのが現状である。

我々は、この発芽的血管新生における血管内皮細胞の移動、増殖に血液細胞が細胞間相互作用を介して関わることを従来より詳細に検討してきた。図4は胎児期および腫瘍内の血管と血液細胞の局在を示したものであるが、血液細胞が血管より漏出している現場が胎児のあらゆる組織内で観察される。また、胎児期ばかりでなく、成体で生じる血管新生の現場でも血液細胞の血管外への漏出が高頻度に観察され、このような血液細胞が血管新生に何らかの影響を及ぼしていることは古くから推測されてきた。腫瘍血管新生においてはマクロファージの機能が周知であり、tumor necrosis factor- α を分泌して血管新生を正に制御する¹³⁾だけでなく、thrombospondin-1 を分泌して血管新生を抑制する負の制御¹⁴⁾も行う。また、マクロファージや肥満細胞は種々のケモカインを分泌して血液細胞ならびに血管内皮細胞の遊走を誘導し、さらに MMP の分泌などによりマトリックス消化を亢進して、内皮、血液細胞の移動を容易にする。

我々は胎児期の血管新生の現場において、造血幹細胞が血管内皮細胞の伸長する領域の先端領域に存在し、この造血幹細胞が分泌する Ang1 が血管内皮細胞に遊走活性を高めることで局所に血管網の形成を誘導することを発見した¹⁵⁾(図5, 6)。

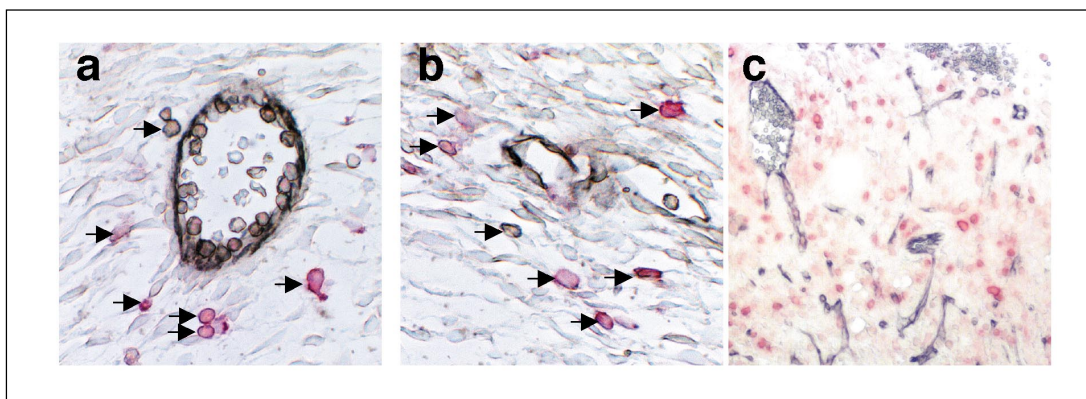


図4 血管と血液細胞の局在

胎生12日目のマウス胎児の切片 (a,b) およびマウス皮下に移植し形成された腫瘍組織の切片 (c) を CD31 抗体で血管内皮細胞 (濃青色) を CD45 抗体で血液細胞 (矢印, 赤色) を染色したもの. 血管の周囲に多くの血液細胞が侵入しているのが判る.

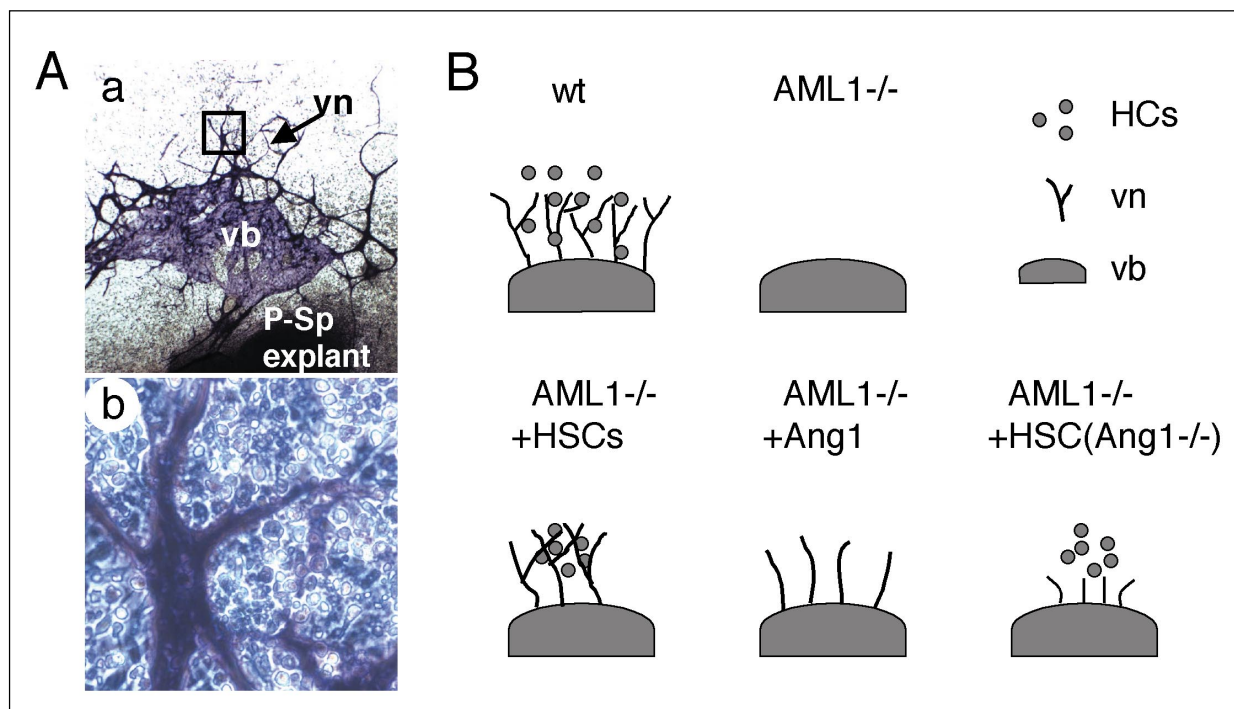


図5 P-Sp培養法における造血-血管新生の相互作用

A : (a) P-Sp 培養で観察される血管内皮細胞の発生. 内皮細胞を CD31 抗体で染色したもの. 内容は本文参照. (b) 図 a の四角内の拡大. CD31 陽性血管内皮細胞近傍に多くの血液細胞が集積してコロニーを形成するのが判る. B : AML1 ノックアウトマウスを用いた P-Sp 培養における血管内皮細胞の発生様式. 内容は本文参照.

この発見に先立ち, 我々は胎児期の造血幹細胞の発生の現場である, para-aortic splanchnopleural mesoderm (傍大動脈臓側板中胚葉: P-Sp) を用いて, 血液細胞と血管新生を同時に観察する系を確立していた¹⁰⁾. この培養系では図 5Aa に示したように, 培養初期には血管内皮細胞がシート状 (vascular bed: vb) の構造を呈した後, 末梢領

域に微細な血管網 (vascular network: vn) を形成する. この血管網を観察すると, 血管内皮細胞の周囲に多くの血液細胞が接着していることが判明した (図 5Ab). この血液細胞の血管形成に対する機能を詳細にすることを目的として, 造血幹細胞の発生を欠損する AML1/RUNX1 遺伝子のノックアウトマウスの P-Sp を培養したところ, 血液

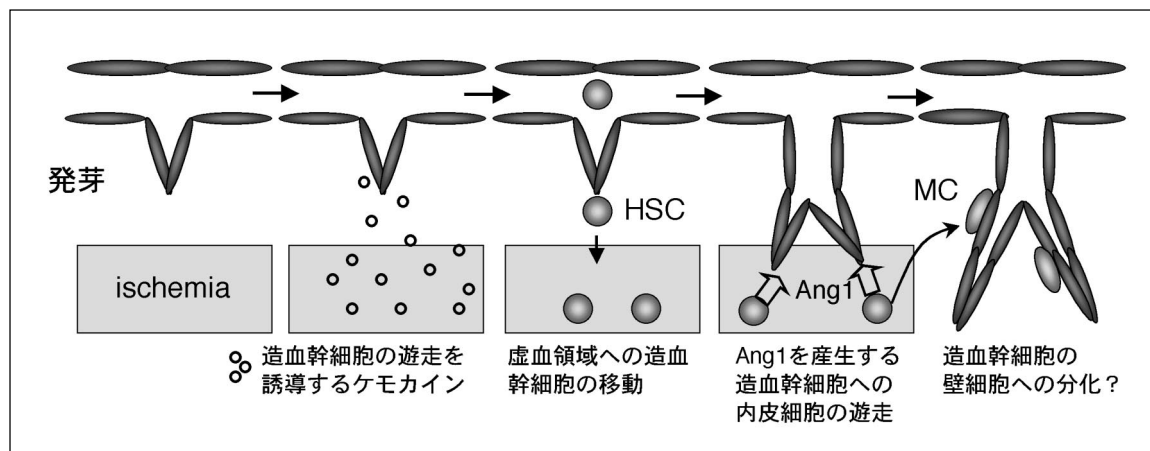


図6 造血幹細胞による血管新生の誘導能

虚血が発生すると、虚血組織から分泌される造血幹細胞の遊走因子により、造血幹細胞が組織内に侵入する。造血幹細胞はAng1を特異的に分泌して血管内皮細胞の遊走を誘導し、局所に血管網の形成を促進する。最近、このように侵入した造血幹細胞が最終的に壁細胞様の細胞分画に分化して、血管の成熟化に関与するのではないかという知見が得られている（投稿中）。

細胞の発生抑制と同時に血管網の形成抑制も誘導されていた。しかし、ここに正常な造血幹細胞を添加すると、血液細胞のコロニーの形成領域に一致して血管網が形成されることが判明した。そして種々の解析結果、血管新生に重要な役割を果たすAng1がこの血管網の形成に重要であり、この培養系ではAng1は造血幹細胞が特異的に分泌していることが判明した（図5B）。また、生体内での解析から、我々の解析した限り頭部神経管内では、無血管領域に血管内皮細胞より先に侵入した造血幹細胞は血管内皮細胞の遊走を刺激して、血管内皮細胞の局所における正確な移動の方向性を決定するのに重要な役割を果たすことが判明した¹⁵⁾。ここでどのような分子機序で先に造血幹細胞が無血管野に侵入していくのかは未だにその候補となる分子は判明していない。しかし、神経管の細胞の細胞抽出液を用いた細胞の遊走機能解析では、これら細胞抽出液が優位に造血幹細胞の遊走を誘導することから、神経内から何らかの幹細胞遊走因子が分泌されている可能性が高い（図6）。

また、胎児期ではBリンパ球、単球、マクロファージあるいは赤芽球、成体骨髄ではT、Bリンパ球、造血幹細胞上に豊富に発現するNP-1（Neuropilin-1）が血管形成に関与することを明らかにしてきた¹⁶⁾。つまり、通常NP-1は神経細胞とともに血管内皮細胞に発現しており、Flk-1やFlt-1などと同様VEGFとの結合能を有する。血管内皮細胞上でNP-1が発現すると、Flk-1とヘテロダイマーを形成しNP-1とFlk-1の両者にVEGFが結合することで、Flk-1単独に比べ、Flk-1のリン酸化が増強して内皮細胞の増殖

活性が亢進する（図7）。

我々は可溶性のNP-1による血管新生阻害実験を行う過程で興味深い知見を得た。つまり単量体の可溶性NP-1はVEGFを中和することにより血管新生を阻害するが、一方、2量体の可溶性NP-1は逆にFlk-1に強い刺激を誘導して血管内皮細胞の増殖を増強することが判明した¹⁷⁾。しかし、現在までのところ2量体型の可溶性NP-1は成体では単離できず、本来この外来性に機能するNP-1の生理的な役割を解明することが必要であった。そこでNP-1は血液細胞上にも発現することから、血液細胞に発現するNP-1の機能を解析したところ、血液細胞上でVEGFはNP-1と結合し、このNP-1-VEGFの複合体は血管内皮細胞に対し、外来性にFlk-1に強いリン酸化活性を誘導して血管新生を促進することが判明した¹⁶⁾。このNP-1の発現様式で興味深いのは、NP-1を発現する血液細胞分画はVEGFも同時に発現していることであり、VEGFとNP-1のオートクラインループの可能性が示唆されるところである。

これらの実験的事実より、血液細胞は血管内皮細胞の侵入する道筋をマトリックスの消化という現象でまず支持し、発芽した血管内皮細胞の移動方向を決定させ、さらにその増殖を誘導して局所での血管新生を旺盛にするという役割を有すると考えられるのである（図8）。

血液細胞は静脈とリンパ管の分離を誘導する

このように血液細胞は血管新生の制御に種々の分子機序によって関与することが明らかになってきたが、最近

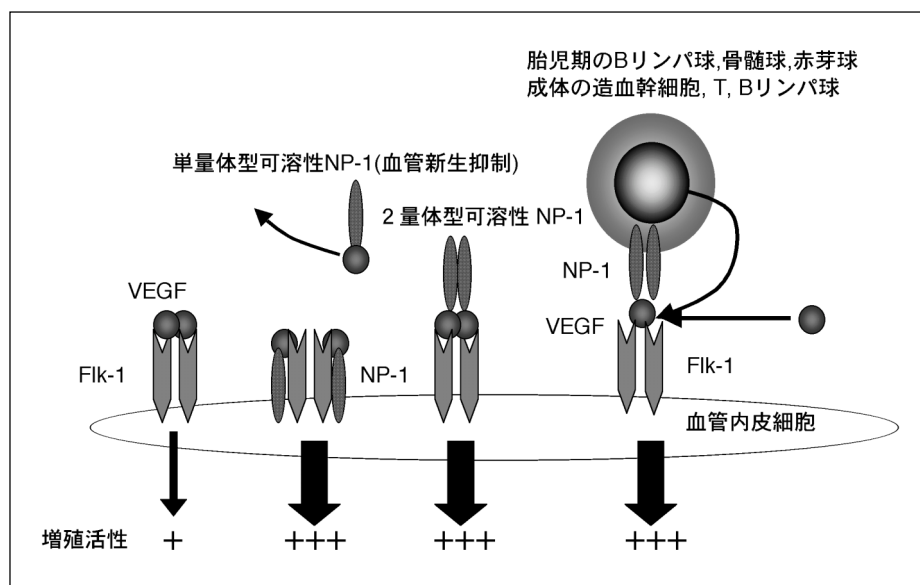


図7 Neuropilin-1(NP-1)による血管形成の制御

内容は本文参照。

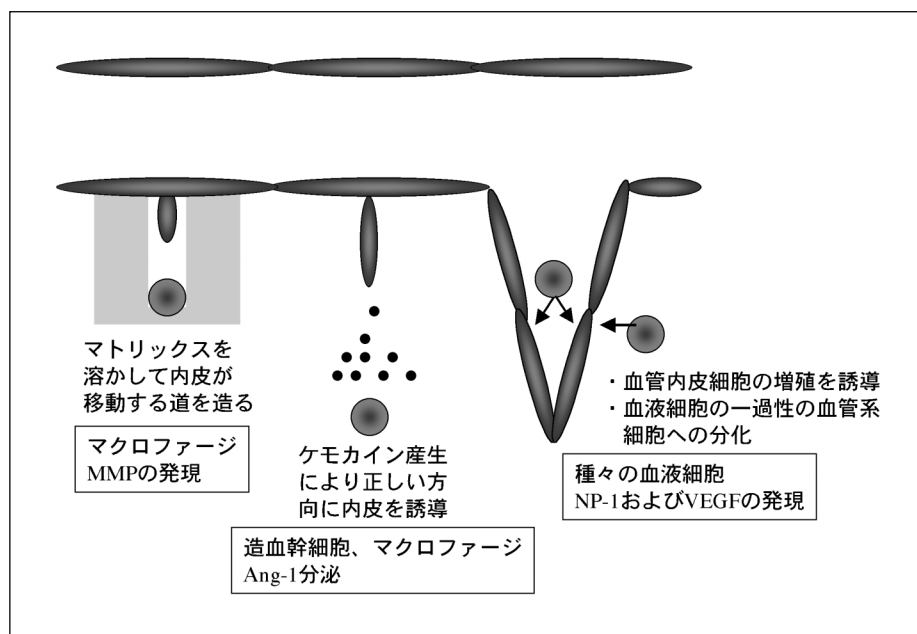


図8 血液細胞による血管新生の誘導能の概略図

最近,造血幹細胞だけでなく活性化したマクロファージもAng1を分泌して血管の遊走を誘導し,さらに血管安定化に関与するのではないかという知見が得られている(投稿中).
内容は本文参照。

血液細胞がリンパ管形成にも重要な役割を果たすことが明らかにされつつある。リンパ管も血管と同様に組織の栄養分バランスや免疫細胞の運搬などに重要な役割を果たしているが,これまで組織学的な解析から,リンパ管は静脈の内皮細胞が発芽することにより形成されると考え

られている。

血液細胞に特異的に発現するアダプター蛋白であるSLP-76やSykのノックアウトマウスではリンパ管や血管の構造異常が生じ,動静脈-リンパ管シャントが形成されることが明らかにされた¹⁸⁾。現在,SLP-76やSykが血液

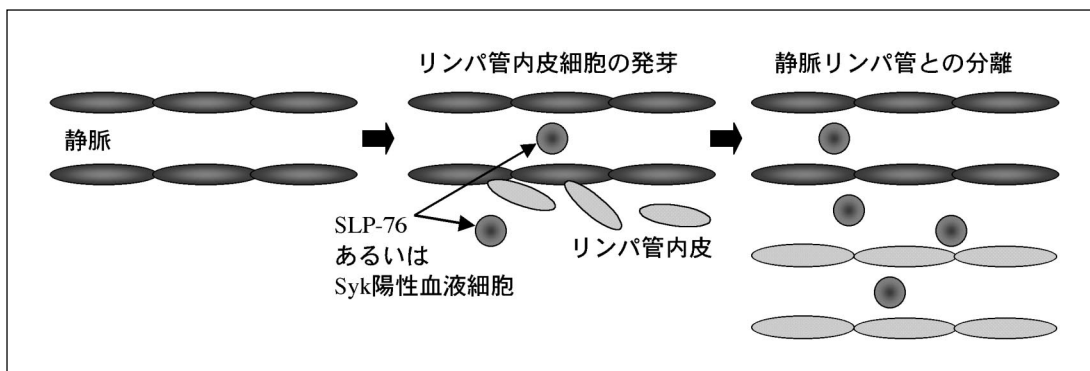


図9 血液細胞によるリンパ管, 静脈の分離の概略図
内容は本文参照。

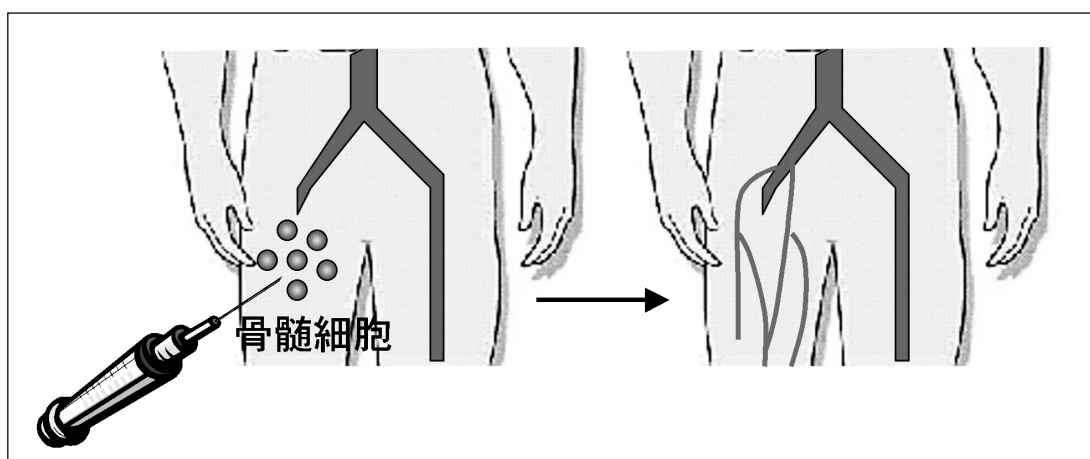


図10
骨髓細胞を虚血領域に移植して血管を再生する細胞治療が開始されているが, この治療効果に血液細胞が血管形成を促進する作用が機能しているものと考えられる。

細胞内でどのような分子の制御を行ってリンパ管形成に関与するのかは明確ではないが, 静脈およびリンパ管の内外から血液細胞が内皮細胞に何らかの影響を与え, 静脈とリンパ管の間に平行な走向性を規定することに関与していると考えられている (図9)。

おわりに

以上, 血液細胞がいかに血管形成に関与するのかを解説した。近年骨髓細胞を用いて血管を再生する治療が実施されるにいたり (図10), また G-CSF を用いて末梢に造血幹細胞を動員して血管形成を促進する治療も開始されている。心筋梗塞への細胞治療においては, その副作用の面で慎重な投与が必要と考えられるが, 現時点で血液細胞を用いた血管再生療法はサイトカイン治療である以上, サイトカイン治療に方向転換していくべきだとの見方も強いのも事実である。しかし, 手を尽くし

て致死となる患者が目前に控えている現状で, 血管系サイトカインの応用につき人体応用への安全性の確認作業にどれくらいの年月がかかるか分からない状況で, 基礎医学で証明された血液細胞の血管形成の促進作用を実際の医療現場で応用させることは, 現在のところ最善の手段と考えざるを得ない。しかし, 現在の治療では arteriogenesis が誘導されていないのが現状で, 微細な血管網の誘導だけでなく, 今後どのようにバイパス術に匹敵するほどの血管治療が細胞を用いて可能かを検討していく必要がある。

文 献

- 1) Oettgen P: Transcriptional regulation of vascular development. *Circ Res*, 89: 380-388, 2001.
- 2) Lawson ND, Vogel AM, Weinstein BM: Sonic hedgehog and vascular endothelial growth factor act upstream of the

- Notch pathway during arterial endothelial differentiation. *Dev Cell*, 3: 127-136, 2002.
- 3) Zhong TP, Childs S, Leu JP, Fishman MC: Gridlock signalling pathway fashions the first embryonic artery. *Nature*, 414: 216-220, 2001.
 - 4) Petrova TV, Makinen T, Makela TP, Saarela J, Virtanen I, Ferrell RE, Finegold DN, Kerjaschki D, Yla-Herttuala S, Alitalo K: Lymphatic endothelial reprogramming of vascular endothelial cells by the Prox-1 homeobox transcription factor. *EMBO J*, 21: 4593-4599, 2002.
 - 5) Eichmann A, Corbel C, Nataf V, Vaigot P, Breant C, Le Douarin NM: Ligand-dependent development of the endothelial and hemopoietic lineages from embryonic mesodermal cells expressing vascular endothelial growth factor receptor 2. *Proc Natl Acad Sci USA*, 94: 5141-5146, 1997.
 - 6) Parker LH, Schmidt M, Jin SW, Gray AM, Beis D, Pham T, Frantz G, Palmieri S, Hillan K, Stainier DY, De Sauvage FJ, Ye W: The endothelial-cell-derived secreted factor Egr17 regulates vascular tube formation. *Nature*, 428: 754-758, 2004.
 - 7) Zhang XQ, Takakura N, Oike Y, Inada T, Gale NW, Yancopoulos GD, Suda T: Stromal cells expressing ephrin-B2 promote the growth and sprouting of ephrin-B2(+) endothelial cells. *Blood*, 98: 1028-1037, 2001.
 - 8) Lindahl P, Johansson BR, Leveen P, Betsholtz C: Pericyte loss and microaneurysm formation in PDGF-B-deficient mice. *Science*, 277: 242-245, 1997.
 - 9) Lindblom P, Gerhardt H, Liebner S, Abramsson A, Enge M, Hellstrom M, Backstrom G, Fredriksson S, Landegren U, Nystrom HC, Bergstrom G, Dejana E, Ostman A, Lindahl P, Betsholtz C: Endothelial PDGF-B retention is required for proper investment of pericytes in the microvessel wall. *Genes Dev*, 17: 1835-1840, 2003.
 - 10) Takakura N, Huang XL, Naruse T, Hamaguchi I, Dumont DJ, Yancopoulos GD, Suda T: Critical role of the TIE2 endothelial cell receptor in the development of definitive hematopoiesis. *Immunity*, 9: 677-686, 1998.
 - 11) Maisonpierre PC, Suri C, Jones PF, Bartunkova S, Wiegand SJ, Radziejewski C, Compton D, McClain J, Aldrich TH, Papadopoulos N, Daly TJ, Davis S, Sato TN, Yancopoulos GD: Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis. *Science*, 277: 55-60, 1997.
 - 12) Holash J, Maisonpierre PC, Compton D, Boland P, Alexander CR, Zagzag D, Yancopoulos GD, Wiegand SJ: Vessel cooption, regression, and growth in tumors mediated by angiopoietins and VEGF. *Science*, 284: 1994-1998, 1999.
 - 13) Leibovich SJ, Polverini PJ, Shepard HM, Wiseman DM, Shively V, Nuseir N: Macrophage-induced angiogenesis is mediated by tumour necrosis factor-alpha. *Nature*, 329: 630-632, 1987.
 - 14) DiPietro LA, Polverini PJ: Angiogenic macrophages produce the angiogenic inhibitor thrombospondin 1. *Am J Pathol*, 143: 678-684, 1993.
 - 15) Takakura N, Watanabe T, Suenobu S, Yamada Y, Noda T, Ito Y, Satake M, Suda T: A role for hematopoietic stem cells in promoting angiogenesis. *Cell*, 102: 199-209, 2000.
 - 16) Yamada Y, Oike Y, Ogawa H, Ito Y, Fujisawa H, Suda T, Takakura N: Neuropilin-1 on hematopoietic cells as a source of vascular development. *Blood*, 101: 1801-1809, 2003.
 - 17) Yamada Y, Takakura N, Yasue H, Ogawa H, Fujisawa H, Suda T: Exogenous clustered neuropilin 1 enhances vasculogenesis and angiogenesis. *Blood*, 97: 1671-1678, 2001.
 - 18) Abtahian F, Guerriero A, Sebzda E, Lu MM, Zhou R, Mocsai A, Myers EE, Huang B, Jackson DG, Ferrari VA, Tybulewicz V, Lowell CA, Lepore JJ, Koretzky GA, Kahn ML: Regulation of blood and lymphatic vascular separation by signaling proteins SLP-76 and Syk. *Science*, 299: 247-251, 2003.