

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：17102  
研究種目：基盤研究(A) (一般)  
研究期間：2016～2019  
課題番号：16H02529  
研究課題名(和文) マクロ・ミクロ統合解析による寒冷血管拡張反応の生理的多型性出現メカニズムの解明  
  
研究課題名(英文) Macro and micro analysis for physiological polytypism of cold-induced vasodilation  
  
研究代表者  
工藤 奨 (Kudo, Susumu)  
  
九州大学・工学研究院・教授  
  
研究者番号：70306926  
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 32,600,000円

研究成果の概要(和文)：寒冷血管拡張反応は、古くから知られていたにもかかわらず、依然としてその発生メカニズムは不明な点が多い。本研究は上記メカニズム解明のため、マクロ・ミクロの両側面から研究をおこなった。ヒト個体の血流信号解析から、神経、および血管内皮細胞の一酸化窒素以外の要因が寒冷血管拡張の主要因であることを新たな知見として得ることができた。さらに、細胞実験から、一酸化窒素以外の血管拡張因子である過酸化水素が低温下で上昇することを新たな知見として得ることができた。また、被検者から採取した遺伝子情報から血管収縮機能に関係することで知られるROCK2遺伝子などが寒冷血管拡張反応に寄与する候補にあがった。

## 研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、95名の大規模計測をおこなったことで、寒冷血管拡張反応を示す被検者と示さない被検者を捉えることが可能となった。さらに遺伝子解析によりその発生要因を推察することに初めて成功した。また、従来までは血流および皮膚温計測のみが行われていたが、培養細胞を使用することで、より詳細なメカニズムに初めて言及することが可能となった。いずれの成果も本研究により初めて明らかにした知見であり、その学術的意義は非常に大きいものとなった。

研究成果の概要(英文)：The increase of the blood flow during local cooling is known as cold-induced vasodilation (CIVD). However, the exact mechanism is still subject to debate. To clear the mechanism, we measured the finger skin blood flow. We showed that endothelial NO-independent activity was significantly higher and neurogenic activity significantly lower at vasoconstriction than at baseline. Additionally, the differences in both activities were significant between vasoconstriction and prior to CIVD, suggesting that the increase of endothelial NO-independent activity and the decrease of neurogenic activity may contribute to CIVD. We also analyzed H2O2 as a NO independent factor using cultured endothelial cells. We showed the increase of H2O2 in lower temperature condition. This increase suggested that H2O2 may be related to CIVD. We further analyzed SNPs using GWAS technique. We showed that PATJ, ROCK2, LGR are considered to be candidate genes for CIVD.

研究分野：微小循環，細胞工学，温熱

キーワード：寒冷血管拡張反応 ウェーブレット変換 DNA多型 血管内皮細胞

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

身体の末梢部位を極度に冷却すると末梢血管の急激な収縮がおき、5~10分後に血管が拡張する。この血管拡張反応はCold-induced vasodilation (CIVD)と呼ばれ、末梢組織に熱を供給することで、低温環境から末梢組織を保護する役割があり、凍傷の予防や寒冷環境下における作業の改善につながっていると考えられ、古くから人種や地域による違い等との相関が調べられてきた。しかしながら、細胞・細胞内分子・塩基レベルでの違いを明確にした上でCIVDの個体差を論じた研究はおこなわれていない。

申請者は、異なる環境温下でレーザードップラー血流計によりCIVDを計測し、環境温の違いによりCIVDのパターンに違いが生じることを明らかにしてきた。さらに、環境温の違いやストレス時におけるCIVD血流波形をウェーブレット解析することで、血管拡張に影響を及ぼす抹消レベルでの3因子(内皮細胞活動、神経活動、平滑筋細胞活動)の抽出に成功してきた。

上記研究課題において環境変化に対するCIVDには個体差が見られ、生理的多型の存在が考えられた。しかしながら、CIVDに関する生理的多型の存在およびその多型出現メカニズムについては現時点においても明らかとなっていない。生理的多型の存在とそのメカニズムを明らかにするためには、CIVD時における血流波形と血流調節に関連する各種生理データの個体差解析、およびDNAの違いを反映するSNP解析、それら両方が必要である。生理的多型出現メカニズムを明らかにする試みとして、基盤研究(A)(H25~H29)(代表:安河内朗)(分担:申請者工藤)が既におこなわれており、一塩基多型(SNP)やその組み合わせによりDNA多型と生理的多型との関係を調べる研究が進められてきている。

安河内代表の研究のように、SNP解析によるDNA多型と各種生理データの統合から生理的多型出現メカニズムが調べられてきており多くの有益な情報をもたらしている。しかしながら、塩基配列の違いとタンパク質発現を伴う表現形の違いの関係を明確化することは、現時点においても非常に難しい課題である。

### 2. 研究の目的

環境変化に対する寒冷血管拡張反応の生理的多型性出現メカニズムをマクロ・ミクロ両アプローチから明らかにすることを最終目的とし、生理人類学分野における革新的方法論を構築する。従来までの血管拡張反応の成果に、1)一塩基多型(Single Nucleotide Polymorphism: SNP)による個体集団のDNA多型解析、2)細胞レベルでの一塩基置換による塩基配列と生理機能との結合を導入することで、従来まで不連続であった個体集団のマクロ解析と細胞・細胞内分子・塩基情報のミクロ解析を連続的に統合解析する方法論を構築し、上段目的の達成を目指す。

### 3. 研究の方法

#### (1) CIVD計測

九州大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会承認後に実験をおこなった、被験者は年齢18~25歳の健康な非喫煙者95人(男性94人、女性1人)を対象とした。

被験者は左右の手の第3指末節の腹側にレーザードップラー血流計(FLO-C1: OMEGAFLOW)に接続した計測深度1.0mmの血流量プローブ(EG型, ML型: OMEGAFLOW)と皮膚温トランスデューサ(TSD202F: BIOPAC SYSTEMS INC.)をサージカルテープで固定した。トランスデューサは専用アンプ(SKT100C, RSP100C, ECG100C: BIOPAC SYSTEMS INC.)に接続し、データ収集解析システム(MP150: BIOPAC SYSTEMS INC.)に接続した。測定したデータは解析ソフトウェア(AcqKnowledge: BIOPAC SYSTEMS INC.)にサンプリングレート200Hzで取り込んだ。

被験者は実験室に入った後、計測器を取り付け、各計測値が安定後に実験を開始した。実験は10分間安静にした後、指を動かさずことなく右手第3指を第2節まで30分間、冷水に曝露した。曝露後は20分間安静にして回復を観察した。その間の60分間、血流量および皮膚温の計測を行った。

NO非依存性内皮, NO依存性内皮, 神経, 平滑筋細胞の4つの血管調節機構について、CIVD反応に関するそれぞれの活動量変化を調査した。計測した血流データをウェーブレット変換し各周波数帯に分解した。計測した血流量データを5Hzでリサンプリングした後、解析ソフト(BIOMAS: ELMEC Incorporation Limited)でウェーブレット変換を行った。ウェーブレット変換はモルレーの基底関数を用いて行った。

CIVD反応に関する各調節機構を調査するため、安静時、冷水曝露から血流量最小、血流量最小からCIVD反応開始、CIVD反応開始から血流回復完了の4つの時間帯に分けた。安静時における平均ウェーブレット強度を基準として、冷水曝露から血流量最小、血流量最小からCIVD反応開始、CIVD反応開始から血流回復完了の3つの時間帯における各調節機構の平均ウェーブレット強度を比較し、各時間帯における支配的な調節機構を調べた。

CIVD 反応計測後に、唾液試料、個人情報等を九州大学病院メディカル・インフォメーションセンターに持ち込み、匿名化作業をおこなった。株式会社セルイノベーターにおいて、唾液より DNA を抽出し、株式会社東芝に DNA を送付し日本人ゲノム解析ツール「ジャポニカアレイジェノタイプングサービス」を用いて遺伝子型を決定した。

#### (2) 遺伝子型の決定

日本人健常者 95 名 (男性 94 名・女性 1 名) の血液由来 DNA 試料を用いて、Axiom Japonica array (Toshiba, Tokyo, Japan) により約 66 万座位の遺伝子型を決定した。次に、ゲノムワイド関連解析 (GWAS) に適さない座位を除き (クオリティ・コントロール: QC), SHAPEIT v2. r904 と IMPUTE2 ver. 2.3.2 を用いて全ゲノム遺伝子型推定 (Imputation) を実施した。その後、推定精度が不十分な座位 (Info score が 0.5 未満) を除き、再度 QC を行った。

#### (3) CIVD の GWAS

局所冷水浸漬実験における皮膚血流波形の周波数解析から、CIVD 反応や血管調節関連因子の活性を予測し、一塩基多型 (SNP) との関連を調べるために、CIVD 反応と因子活性を次のカテゴリに分類した: 1. CIVD 反応あり・なし, 2. 一酸化窒素 (NO) 由来, 3. 非 NO 由来, 4. 内皮細胞由来, 5. 神経活動由来エネルギーの増加・減少。これらのカテゴリ変数と SNP の関連を調べるため、PLINK ver. 1.90 を用いて並べ替え検定 (100 万回繰り返し) を利用したロジスティック回帰分析を行った。統計学的有意水準は経験  $p$  値 0.1% 未満とした。遺伝子の機能予測は KEGG データベースを用いた。

#### (4) 細胞培養

ウシ大動脈由来血管内皮細胞 (Bovine Aortic Endothelial Cells: BAECs) (東洋紡) を使用した細胞の培養は Dulbecco's Modified Eagle Medium: DMEM (GIBCO) に 10% ウシ胎児血清 (Fetal Bovine Serum: FBS) (Hyclone) と 1% 抗生物質 - 抗真菌剤 (ペニシリン: 10000U/ml, ストレプトマイシン: 10000  $\mu$ g/ml, アンフォテリシン B: 25  $\mu$ g/ml) (GIBCO) を加えた培地を使用し、温度 37  $^{\circ}$ C, 湿度 100%, 5% CO<sub>2</sub>, 95% Air に保たれたインキュベータ内で行った。蛍光観察に用いた細胞の培養は 35 のガラススペースディッシュ (D11130H, MATSUNAMI) を使用した。蛍光指示薬を負荷する細胞はゼラチンコーティングを施したディッシュに継代した。

#### (5) 細胞内 Ca<sup>2+</sup> および H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> イメージング

細胞内 Ca<sup>2+</sup> イメージングは Rhod-3, AM (R10145, Invitrogen) を用いた。Rhod-3, AM は HBS 溶液で 10  $\mu$ M まで希釈してクリーンベンチ内で 30 分負荷した。細胞内 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> イメージングは OxiVision™ Blue Peroxide Sensor (11504, AAT Bioquest) を用いた。OxiVision™ Blue Peroxide Sensor は 10% FBS を含んだ DMEM で希釈してインキュベータ内で 30 分負荷した。

#### (6) 蛍光顕微鏡を用いた観察

細胞内 Ca<sup>2+</sup> および H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> イメージングは倒立顕微鏡 (ECLIPSE Ti2-E, Nikon) と 40 倍油浸対物レンズ (S Fluor 40x/1.30 Oil, Nikon) を用いて観察を行った。Rhod-3, AM の励起波長および蛍光波長は 550 / 600 nm であり、標準の Cy3 の設定で観察を行った。OxiVision™ Blue Peroxide Sensor の励起波長および蛍光波長は 405 / 450 nm であり、標準の DAPI の設定で観察を行った。

#### (7) 細胞に対する寒冷刺激

細胞へ 5-10 分間寒冷刺激を与えるために、灌流装置を使用した。細胞を播種したディッシュを灌流装置に設置し、ディッシュ内溶液の温度が 37  $^{\circ}$ C となるように HBS 溶液を流した。ディッシュ内溶液の温度が一定になったことを確認し、流路を切り替え、ディッシュ内溶液の最終温度が 10  $^{\circ}$ C および 15  $^{\circ}$ C となるように HBS 溶液を流した。温度変化以外の刺激を細胞に与えないために、流量及び溶液面の高さを調節した。流路を切り替えた後 10 分間、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> および Ca<sup>2+</sup> の蛍光観察を行った。

### 4. 研究成果

CIVD 解析, SNP 解析, 細胞解析の主要な成果を以下に報告する。

#### (1) CIVD の周波数解析

CIVD 反応を示した被験者についてウェーブレット解析を行った。方法に示した  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  の各時間帯において、各調節機構のウェーブレット強度の平均値を算出した。算出した平均ウェーブレット強度に関して、 $\alpha$  を基準とした時の  $\beta$ ,  $\gamma$  の時間帯における平均ウェーブレット強度の割合を算出した。NO 非依存性因子は、冷水暴露から血流量最小時および血流量最小から CIVD 反応時において有意に上昇した。この結果より、CIVD 反応には NO 非依存性因子が支配的な要因であることが示唆された。従来までは、内皮細胞が関連する因子は一つの周波数帯のみで解析しており、NO の寄与を分離することが困難であった。本研究では、内皮細胞をさらに詳細に分離することが可能となったため、今回の研究において非 NO 由来の要因が支配的である

ことが明らかとなった。当初，NOS3（一酸化窒素合成酵素）上のマイナーアレル頻度 5%以上の 13 個の SNPs のうち，rs1800781，rs1799983，rs3918184，rs2853796，rs743506，rs7830 を候補 Tag SNP としていたが，SNPs 解析に関しては TagSNP 解析ではなくジャポニカアレイシステムを使用した GWAS 解析へと方針変更とし，新たに候補 SNP を探ることとなった。

## ( 2 ) SNPs 解析

95 人の CIVD 解析から，当初予定していた TagSNP を変更することになったため，新たにジャポニカアレイを使用した GWAS をおこなった。Axiom Japonica array を用いて決定した約 66 万座位の遺伝子型データから，Imputation と QC によって約 466 万座位の遺伝子型データ（マイナーアレル頻度 5%以上）が得られた。これらのデータと CIVD 反応に関わる上記 5 つのカテゴリデータで GWAS を実施した。その結果，1528 SNPs が CIVD 反応と非 NO 由来エネルギー（以下，非 NO）に対して共通して有意な関連を示した。非 NO 以外の血管調節関連因子と CIVD 反応では，有意水準を満たした共通 SNP は認められなかった。

GWAS で得られた 1528 SNPs のうち，CIVD 反応では *PATJ* 遺伝子，非 NO では長鎖非コード RNA（LincRNA）の LINC01376 近傍の SNPs が最も低い  $p$  値 ( $p = 2 \times 10^{-6} - 1 \times 10^{-6}$ ) を示した。また，全ての SNPs 近傍遺伝子の生物学的経路を KEGG データベースで調べたところ，血管収縮機能に関係することで知られる *ROCK2* 遺伝子が候補として挙げられた。次に，各 SNP の塩基置換が近傍遺伝子に与える影響を CADD スコア (<https://cadd.gs.washington.edu/>) により評価した。その結果，rs75658797 が *LGR6* 遺伝子のアミノ酸置換に関与しており，最も高い CADD スコア (22.7) を示した。

本研究結果から，3 つの遺伝子 (*PATJ*，*ROCK2*，*LGR6*) と LincRNA (LINC01376) が，CIVD 反応関連候補遺伝子として同定された。

## ( 3 ) CIVD 反応を想定した内皮細胞内 $H_2O_2$ 輝度の変化

$H_2O_2$  および  $Ca^{2+}$  について，溶液内温度が 10 における冷水暴露から血流量最低，血流量最低から CIVD 反応開始について有意に輝度が上昇した。血流量最低時および CIVD 反応開始時において  $H_2O_2$  の輝度が有意に上昇しことから，生体内においても寒冷刺激時に  $H_2O_2$  の濃度が上昇し，CIVD 反応における血管弛緩を引き起こしたことが示唆された。

## まとめ

CIVD に関連する結果をまとめると，CIVD を誘導する要因として，ヒト血流計測のウェーブレット変換から非 NO 内皮要因が候補として挙げられた。さらに細胞実験により， $H_2O_2$  が低温時に上昇することから非 NO 内皮要因の中の有力な候補の一つではないかと考えられた。当初の計画では，NO 由来を想定していたため一塩基組み換え細胞を導入する予定であったが，非 NO 内皮要因が主要因として考えられたため，新たな SNP 探索から開始することとなり，3 つの遺伝子 (*PATJ*，*ROCK2*，*LGR6*) と LincRNA (LINC01376) が，CIVD 反応関連候補遺伝子として同定した。しかしながら，細胞内で組み換えまではおこなえなかった。今後は，関連遺伝子の組み換えをおこない CIVD 反応の個体差にこれら遺伝子が寄与しているかを確認していく予定である。

また，CIVD には血流などの生体内での力学環境変化が重要となる。環境変化が細胞応答に影響を与えるいくつかのデータ等も取得することができた。さらにはシミュレーションなどを使用することで外部環境を変化させた際に直接計測できない現象に関して解析する方法を構築することができた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15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 6件）

1. 著者名 Toshihiro Sera, Tateki Sumii, Ryosuke Fujita, Susumu Kudo	4. 巻 54
2. 論文標題 Effect of shear stress on the migration of hepatic stellate cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 In Vitro Cellular & Developmental Biology - Animal	6. 最初と最後の頁 11-22
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11626-017-0202-x	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 Toshihiro Sera, Shingo Komine, Masataka Arai, Yasuhiro Sunaga, Hideo Yokota, Susumu Kudo	4. 巻 505
2. 論文標題 Three-dimensional model of intracellular and intercellular Ca <sup>2+</sup> waves propagation in endothelial cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 781-786
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2018.10.001	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 Alireza Karimi, Reza Razaghi, Toshihiro Sera, and Susumu Kudo	4. 巻 90
2. 論文標題 A combination of the finite element analysis and experimental indentation via the cornea	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials	6. 最初と最後の頁 146-154
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jmbbm.2018.10.017	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 Toshihiro Sera, Masataka Arai, Zhunghua Cui, Koichi Onose, Alireza Karimi, Susumu Kudo	4. 巻 234
2. 論文標題 Unloading of intercellular tension induces the directional translocation of PKC	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Cellular Physiology	6. 最初と最後の頁 9764-9777
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jcp.27662	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 Masataka Arai, Toshihiro Sera, Takumi Hasegawa, Susumu Kudo	4. 巻 367(2)
2. 論文標題 Spatial and temporal translocation of PKC in single endothelial cell in response to mechanical stimulus	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Experimental Cell Research	6. 最初と最後の頁 205-215
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yexcr.2018.03.038	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 Masataka Arai, Tomoya Shimada, Chihiro Kora, Kazuhiro Nakashima, Toshihiro Sera and Susumu Kudo	4. 巻 -
2. 論文標題 Biphasic and directed translocation of protein kinase C inside cultured endothelial cells before migration	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Rep	6. 最初と最後の頁 91-97
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2017.08.003	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 Alireza Karimi, Reza Razaghi, Mahdi Navidbakhsh, Toshihiro Sera, Susumu Kudo	4. 巻 25(2)
2. 論文標題 Computing the influences of different intraocular pressures on the human eye components using computational fluid-structure interaction model	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Technology and Health Care	6. 最初と最後の頁 285-297
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/THC-161280	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 Alireza Karimi, Reza Razaghi, Toshihiro Sera, and Susumu Kudo	4. 巻 7
2. 論文標題 Mechanical properties of the human sclera under various strain rates: Elastic, hyperelastic, and viscoelastic models	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Biomaterials and Tissue Engineering	6. 最初と最後の頁 686-695
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.1166/jbt.2017.1609">https://doi.org/10.1166/jbt.2017.1609</a>	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 Alireza Karimi, Reza Razaghi, Hasan Biglari, Toshihiro Sera, and Susumu Kudo	4. 巻 90
2. 論文標題 Collision of the glass shards with the eye: A computational fluid-structure interaction model	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Chemical Neuroanatomy	6. 最初と最後の頁 80-86
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2017.12.008">https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2017.12.008</a>	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 Alireza Karimi, Reza Razaghi, Hamideh Sabbaghi, Toshihiro Sera, and Susumu Kudo	4. 巻 26(3)
2. 論文標題 A comparative study to determine the optimal intravitreal injection angle to the eye: A computational fluid-structure interaction model	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Technology and Health Care	6. 最初と最後の頁 483-498
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/THC-160777	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 Alireza Karimi, Reza Razaghi, Seyed Mohammadali Rahmati, Toshihiro Sera, and Susumu Kudo	4. 巻 21(4)
2. 論文標題 A nonlinear dynamic finite element analyses of the basketball-related eye injuries	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sports Engineering	6. 最初と最後の頁 359-365
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.1007/s12283-018-0280-3">https://doi.org/10.1007/s12283-018-0280-3</a>	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 Alireza Karimi, Reza Razaghi, Toshihiro Sera, and Susumu Kudo	4. 巻 90
2. 論文標題 A combination of the finite element analysis and experimental indentation via the cornea	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials	6. 最初と最後の頁 146-154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2018.10.017">https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2018.10.017</a>	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 Toshihiro Sera, Keiichi Ueyama, Alireza Karimi, Susumu Kudo,	4. 巻 8
2. 論文標題 The effects of fluid shear stress and O <sub>2</sub> concentration on the phosphorylation of eNOS at Ser635 in endothelial cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Synergy	6. 最初と最後の頁 2019.100046
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.1016/j.synres.2019.100046">https://doi.org/10.1016/j.synres.2019.100046</a>	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 Toshihiro Sera, Marie Terada, Susumu Kudo	4. 巻 accepted
2. 論文標題 Heterogeneous reorganization of actin filaments in living endothelial cells in response to shear stress	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biorheology	6. 最初と最後の頁 accepted
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 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 Toshihiro Sera, Susumu Kudo	4. 巻 accepted
2. 論文標題 Mathematical models for intra- and inter-cellular Ca <sup>2+</sup> wave propagations	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biorheology	6. 最初と最後の頁 accepted
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 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31件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 Toshihiro Sera, Masataka Arai, Takumi Hasegawa, Susumu Kudo
2. 発表標題 A mechanically wounding induces biphasic and directional translocation of protein kinase C before cell migration
3. 学会等名 World Congress of Biomechanics 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 Toshihiro Sera, Shingo Komine, Masataka Arai, Yasuhiro Sunaga, Hideo Yokota, Susumu Kudo
2. 発表標題 Evaluation of intracellular and intercellular Ca <sup>2+</sup> wave propagation in endothelial cells using by numerical and experimental approaches
3. 学会等名 World Congress of Biomechanics 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Susumu Kudo, Toshihiro Sera, Masataka Arai
2. 発表標題 Protein Kinase C Translocation in Endothelial Cells in Response to Mechanical Stimulus
3. 学会等名 ESCHM- ISB- ISCH 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Susumu Kudo
2. 発表標題 Physiological and genetic variation of finger cold-induced vasodilation
3. 学会等名 Russian-Japanese Scientific Symposium<PHYSIOLOGICAL ANTHROPOLOGY AND HUMAN ECOLOGY: STUDIES IN MODERN AND ANCIENT POPUSATIOS> (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Susumu Kudo
2. 発表標題 Physiological and genetic variation of finger cold-induced vasodilation
3. 学会等名 International Symposium on Physiological Anthropology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中島 悠輔, 上杉武蔵, 世良俊博, 工藤奨
2. 発表標題 手指の寒冷血管拡張反応の多様性と一塩基多型の関連
3. 学会等名 日本生理人類学会第77 回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小野瀬 孝一, 世良 俊博, 工藤 奨
2. 発表標題 隣接細胞の損傷によるPKC 活性化と細胞骨格の関係
3. 学会等名 第41回バイオレオロジー学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 崔 中華, Alireza Karimi, 世良 俊博, 工藤 奨
2. 発表標題 PKC トランスロケーションと細胞間結合の関係,
3. 学会等名 第41回バイオレオロジー学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮本聡, モハイラ ビンティ モハマドディン, 荒井雅貴, 中嶋和弘, 世良俊博, 工藤奨
2. 発表標題 血管内皮細胞PIP2加水分解に及ぼすつつき刺激の影響
3. 学会等名 第40回バイオレオロジー学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 國富雅貴, 万田周一郎, 世良俊博, 工藤奨
2. 発表標題 マイクロデバイスを用いた伸展負荷時の肺胞透過率測定
3. 学会等名 日本機械学会第29回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 薛 ヒ, 世良俊博, 工藤奨
2. 発表標題 力学刺激による血管内皮細胞内PKC局在化に対する細胞骨格の役割
3. 学会等名 日本機械学会第29回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 上杉武蔵, 中島悠輔, 世良俊博, 工藤奨
2. 発表標題 周波数解析による寒冷血管拡張反応の多様性に関する研究
3. 学会等名 日本生理人類学会2017年度 日本生理人類学会研究奨励発表会(九州地区)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山中涼太郎, 万田周一郎, 世良俊博, 工藤奨
2. 発表標題 伸展負荷時における 型肺胞上皮細胞内の小胞と細胞骨格の関係
3. 学会等名 日本生理人類学会2017年度 日本生理人類学会研究奨励発表会(九州地区)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 比嘉士朗, 世良俊博, 荒井雅貴, 工藤奨
2. 発表標題 血管内皮細胞間カルシウムイオン伝播の計算モデルおよび実験的検討
3. 学会等名 日本機械学会 九州支部 第71期 講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 薛ヒ, 荒井雅貴, 世良俊博, 工藤奨
2. 発表標題 力学刺激による血管内皮細胞内PKC の局在とそれに対する細胞骨格の役割
3. 学会等名 日本機械学会 九州支部 第71期 講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 荒井雅貴, 世良俊博, 工藤奨
2. 発表標題 細胞創傷による血管内皮細胞内PKC トランスロケーション
3. 学会等名 日本機械学会 九州支部 第71期 講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Susumu KUDO, Kazuhiro NAKASHIMA, Toshihiro SERA
2. 発表標題 Mechanobiology of Endothelial Cells Related to Arterial Disease
3. 学会等名 5th Switzerland-Japan Workshop on Biomechanics SJB 2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 國富雅貴, 佐藤利彦, 工藤奨, 世良俊博
2. 発表標題 肺胞内環境を模擬したマイクロデバイスの開発
3. 学会等名 2016年度 日本生理人類学会研究奨励発表会 (九州地区)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 薛ヒ, 宮本総, 荒井雅貴, 中嶋和弘, 世良俊博, 工藤奨
2. 発表標題 力学刺激時のPKC 局在と微小管の関係
3. 学会等名 2016年度 日本生理人類学会研究奨励発表会 (九州地区)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Masahiro Narazaki, Kazuhiro Nakashima, Toshihiro Sera, Yuta Nakashima, Hiroshi Kohara, Yoshitaka Nakanishi, Kenzaburo Tani, Susumu Kudo
2. 発表標題 Development of the microfluidic device for dynamic load stimulation of blood vessel to hemogenic endotheliums derived from human iPS cells
3. 学会等名 The 16th International Conference on Biomedical Engineering (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 榎崎将広, 工藤奨, 世良俊博, 中嶋和弘, 谷憲三郎, 小原洋志, 中西義孝, 中島雄太
2. 発表標題 iPS細胞由来造血能性内皮細胞への血管内力学負荷を模擬した生体外デバイスの開発
3. 学会等名 日本機械学会 第27回バイオフィロンティア講演会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 宮本聡, 工藤奨, 世良俊博
2. 発表標題 血管内皮細胞におけるつつき刺激負荷時のジアシルグリセロール発現観察
3. 学会等名 日本機械学会2016年次大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 荒井雅貴, 中嶋和弘, 世良俊博, 工藤奨
2. 発表標題 力学刺激部位への血管内皮細胞内PKC の局在
3. 学会等名 日本機械学会2016年次大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Taiki Kono, Kazuhiro Nakashima, Toshihiro Sera, Susumu Kudo
2. 発表標題 Wavelet Analysis of Peripheral Blood Flow during Cold-induced Vasodilation and Heat-induced Vasoconstriction under Different Ambient Temperature
3. 学会等名 UNIST-JPA Joint Symposium 2016 on Anthropological and Physiological Research on Humans Living in Modern Society of East Asia (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 荒井雅貴, 中嶋和弘, 世良俊博, 工藤奨
2. 発表標題 力学刺激による細胞間情報伝達と隣接細胞内PKC 局在の関係
3. 学会等名 第39回バイオレオロジー学会年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 坂口光輝, 古川舜, 世良俊博, 工藤奨
2. 発表標題 力学刺激に対する血管内皮細胞内PKC のトランスロケーションと小胞輸送の関係
3. 学会等名 第42回バイオレオロジー学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川本紘平, 井上祐輔, Yunus La Ode Ichlas Syahrullah, 世良俊博, 工藤奨
2. 発表標題 細胞骨格と小胞の同時染色による肺胞II型細胞内小胞の動態観察
3. 学会等名 第42回バイオレオロジー学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小野瀬孝一, 世良俊博, 工藤奨
2. 発表標題 細胞間剥離における細胞内タンパク質Protein Kinase C の局在化
3. 学会等名 第30回バイオフィロンティア講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木沙織, 高橋龍, 世良俊博, 工藤奨
2. 発表標題 ゼラチンゲルを用いた弾性細胞培養デバイスの作製
3. 学会等名 日本機械学会第32回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川本紘平, yunus La Ode Ichlas Syahrullah, 井上祐輔, 佐々木沙織, 世良俊博, 工藤奨
2. 発表標題 伸展負荷時の肺胞II型細胞内細胞骨格と小胞の動態観察
3. 学会等名 日本機械学会第32回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂口光輝, 古川舜, 佐々木沙織, 世良俊博, 工藤奨
2. 発表標題 力学刺激に対するPKC のトランスロケーションとキネシンの関係
3. 学会等名 日本機械学会第32回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<a href="http://hyoka.ofc.kyushu-u.ac.jp/search/details/K004580/">http://hyoka.ofc.kyushu-u.ac.jp/search/details/K004580/</a> <a href="http://www.bfe.mech.kyushu-u.ac.jp/">http://www.bfe.mech.kyushu-u.ac.jp/</a> 研究者情報 <a href="http://hyoka.ofc.kyushu-u.ac.jp/search/details/K004580/research.html#3387926360">http://hyoka.ofc.kyushu-u.ac.jp/search/details/K004580/research.html#3387926360</a>
--

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	世良 俊博  (Sera Toshihiro)  (40373526)	九州大学・工学研究院・准教授    (17102)	



## 6. 研究組織（つづき）

	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	佐々木 沙織  (Sasaki Saori)  (20772320)	九州大学・工学研究院・助教    (17102)	
研究 分担者	中嶋 和弘  (Nakasima Kazuhiro)  (70315109)	九州大学・工学研究院・助教    (17102)	
研究 協力者	安河内 彦輝  (Yasukouchi Yoshiki)		
研究 協力者	西村貴考  (Nishimura Takayuki)		