

令和 3 年 6 月 3 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H03510

研究課題名(和文) 内皮細胞の膜脂質分子を介した血流センシング機構の解明

研究課題名(英文) Blood flow-sensing mechanisms via lipid molecules in endothelial plasma membranes

研究代表者

山本 希美子 (Yamamoto, Kimiko)

東京大学・大学院医学系研究科(医学部)・准教授

研究者番号：00323618

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：血管内皮細胞の働きは血流に起因する剪断応力によって調節を受けているが、内皮細胞がどのように剪断応力をセンシングするかは不明である。本研究では、リン脂質2重膜である形質膜自体が力学応答するという新しい視点からの解明を目指した。細胞膜のコレステロール分子をライブイメージングする新たな方法を確立し、剪断応力が形質膜のコレステロールを瞬時に減少させることを見出した。また、生化学的な定量分析により、静的条件のコントロールと比較して、コレステロール量が約60%減少する結果を得た。さらに、剪断応力によるコレステロールの減少が、剪断応力依存的なカルシウム・シグナリングに重要な役割を果たす事が明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

剪断応力で多くの膜分子がほぼ同時に活性化する機序として、細胞膜の物理的性質(脂質相転移や流動性)や、膜を構成する脂質分子の変化が関与することが明らかとなった。すなわち、本研究結果により、細胞膜自体がメカノセンサーとして働く可能性を示した。血流センシングの仕組みを生細胞膜と類似した人工脂質二重膜のリボソームを使って解析する各種のライブイメージング技術を駆使した生物物理的実験を通して、細胞の応答を物理現象とし捉えることで、血管以外の力学的刺激が作用する細胞や組織に共通のメカノセンシング機構が明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：The function of vascular endothelial cells is regulated by the shear stress caused by blood flow. However, it is unclear how endothelial cells sense shear stress. In this study, we aimed to elucidate the mechanical response of the plasma membrane itself, which is a phospholipid bilayer, from a new perspective. We established a new method for live imaging of cholesterol molecules in cell membranes and found that shear stress instantly reduces cholesterol in the plasma membrane. Biochemical quantitative analysis showed that the amount of cholesterol was reduced by about 60% compared to the control under static conditions. Furthermore, it was found that shear stress-induced cholesterol reduction played an important role in shear stress-dependent calcium signaling.

研究分野：生体医工学

キーワード：血管内皮細胞 Shear stress 形質膜 リン脂質 コレステロール

1. 研究開始当初の背景

血管内面を一層に覆う内皮細胞には血流によるせん断応力(shear stress)と血圧による伸展張力(stretching tension)が常に作用している。こうした血行力学刺激に内皮細胞は単に曝されているのではなく、それらを環境(血行動態)の変化の情報として認識し、細胞内に情報伝達することで、自らの形態や機能や遺伝子発現を変化させる能動的な応答を起こす。これまで我々は培養細胞に流体力学的に設計した流れ負荷装置で定量的なせん断応力を作用させる実験で内皮細胞の力学応答を解析してきた。その結果、せん断応力が血管拡張物質である一酸化窒素(NO)や抗血栓性蛋白であるトロンボモデュリンの産生を増加させたり、白血球との相互作用に関わる細胞接着分子の発現を修飾するなど内皮細胞の重要な生理機能を調節することを明らかにした。これら内皮細胞の力学応答が正常に働かなくなると高血圧、粥状動脈硬化、動脈瘤、血栓症等の血管病の発生・進展に繋がる。

内皮細胞がせん断応力に敏感に反応する事実は、内皮細胞にせん断応力をセンシングして、その情報を細胞内部に伝達するメカノトランスダクションの機能が備わっていることを示している。我々を含む世界の多くの研究者がこの問題に取り組み、メカノトランスダクションの分子機構の詳細が次第に明らかになってきた。内皮細胞にせん断応力が作用すると様々な膜分子が活性化する。イオンチャネルでは K^+ 、 Cl^- 、 Ca^{2+} を通すチャネルが開き、力学刺激の情報が細胞内のイオン濃度変化に変換される。我々は、せん断応力により内皮細胞からATP放出が起こり、それがATP作動性カチオンチャネル(P2X4)を開くことで Ca^{2+} が流入し、それを契機に Ca^{2+} 波が細胞全体に伝搬する Ca^{2+} シグナリングが存在することを示した。膜受容体ではG蛋白共役型受容体や細胞増殖因子受容体などが、接着分子ではインテグリン、PECAM-1、VE-カドヘリンなどがせん断応力に反応し、その下流で蛋白のリン酸化が起こることで力学刺激の情報が生化学的シグナルに変換される。また、せん断応力が細胞の形態を維持している細胞骨格や細胞膜のフラスコ状陥凹構造物であるカベオラを介してメカノトランスダクションされる機構も存在する。このように、せん断応力のメカノトランスダクションには多彩な膜分子・ミクロドメインを介する多岐に渡る情報伝達経路が、ほぼ同時に活性化するという特徴がある。しかし、この特徴を成立させている仕組みについては、まだよく分かっていない。本研究によりメカノセンシング機構が解明されると、血管にとどまらず、力学的環境に絶えず曝される多くの細胞・組織の形態や機能の制御機構の解明にもつながり、生命現象の包括的理解にも大きく寄与する。

2. 研究の目的

形質膜はリン脂質分子の連続した2重膜でできており、その中に様々な蛋白が包埋されている。形質膜は流動的構造をとり、脂質や蛋白分子は膜内を速やかに動くことができるが、この膜流動性がせん断応力で増加することが判明した。また、形質膜の脂質相(lipid order)は膜全体で一様ではなく、脂肪酸のアルキル鎖の配向秩序が乱れ、屈曲運動が亢進する無秩序液体相(liquid-disordered state: L_d)と、アルキル鎖が規則正しく配向して、運動が抑えられた秩序液体相(liquid-ordered state: L_o)が混在している。こうした脂質相の状態を環境感受性蛍光プローブ Laurdan と2光子レーザー顕微鏡を用いてイメージングすることで、lipid orderを判別できる。この形質膜のlipid orderがせん断応力により低下し、とくに、カベオラが豊富な場所では L_o から L_d へ遷移することが分かった。同様なlipid orderの変化は人工脂質2重膜でも観察されたことから、この反応は物理現象と考えられた。こうしたlipid orderや流動性など、膜の物理的性質(物性)の変化は膜蛋白の構造や機能に大きな影響を及ぼすことから、我々は内皮細胞のメカノトランスダクションに関して次のような仮説を持つに至った。それは形質膜に力学刺激が作用すると、最初に形質膜の物性変化が起こり、それが様々な膜分子やミクロドメインの立体構造・機能を修飾し、下流のシグナリング経路が活性化するという仕組みである。ここでは、メカノセンサーは形質膜と膜分子・ミクロドメインの複合体で、形質膜がセンサー、膜分子・ミクロドメインがトランスデューサーの役割を果たすと考えられる。この仕組みにより、せん断応

力が形質膜の多彩な分子を介して多岐に渡る情報伝達経路を活性化するというメカノトランスダクションの特徴を統合的に説明することができる。そこで、今回申請する研究課題では、この仮説を証明するため形質膜と膜脂質分子の力学応答の詳細な解析を進めると共に、それが膜分子・マイクロドメインを介して下流のシグナリングを活性化する分子機構と内皮細胞機能の調節に果たす意義を明らかにすることを旨とする。

3. 研究の方法

培養血管内皮細胞に定量的なせん断応力と伸展張力を作用させたときの、形質膜の物理的性質の変化を各種蛍光プローブと最新のイメージング技術を駆使して解析する。具体的には、膜の流動性、膜の脂質相 (lipid order)、カベオラの動態に関する計測を行う。また、形質膜を構成するリン脂質の種類やコレステロールの多寡は膜蛋白やイオンチャネルの構造や機能に大きな影響を及ぼす。そこで、細胞膜コレステロールのリアルタイムでの動態をライブイメージングすることを目的として、コレステロールに特異的に結合する性質のある Perfringolysin O 毒素のドメイン 4 (D4) に、緑色蛍光蛋白質 (Enhanced green fluorescent protein; EGFP) との融合遺伝子 (EGFP-D4) を作製して、大腸菌内で EGFP-D4 蛋白質を生合成させ、これを精製して、ヒト肺動脈内皮細胞 (HPAECs) に作用させ、形質膜の外葉のコレステロールの可視化を試みた。D4-EGFP を用いたライブイメージングで、せん断応力と伸展張力を作用させた形質膜の膜コレステロールの分布の変化を、量的変化はフローサイトメトリと生化学的手法で測定した。さらに、コレステロールの動態が形質膜の物性変化や膜蛋白を介したメカノトランスダクションに果たす役割を明らかにする為に、形質膜のコレステロール量を変化させた時の剪断応力依存的な細胞応答を検討した。

4. 研究成果

1. 血管内皮細胞の形質膜コレステロールのライブイメージング

流れせん断応力に伴う細胞膜コレステロールの動態変化をライブイメージングにより解析し、以下の結果を得た。EGFP-D4 精製蛋白質では、測定に十分な結合能が得られなかった。そこで、D4 蛋白質に 3 箇所の変異 (Y415A, D434W, A463W) を導入した精製蛋白質 (EGFP-D4_{YDA}) を用いて超解像顕微鏡で観察したところ、図 1 A に示す画像を得ることに成功した。EGFP-D4_{YDA} の局在は細胞膜のマーカである 1-Phosphatidyl-inositol-4,5-bisphosphate phospho-diesterase delta-1 と赤色蛍光蛋白質 iRFP との融合蛋白質 (PLC-iRFP) が発現する局在と一致し、EGFP-D4_{YDA} が細胞形質膜に結合する事を確認した。また、D4_{YDA} 遺伝子に赤色蛍光蛋白質 mCherry 遺伝子を融合させたアデノウイルスベクター (mCherry-D4_{YDA}) を HPAECs に感染させたところ、

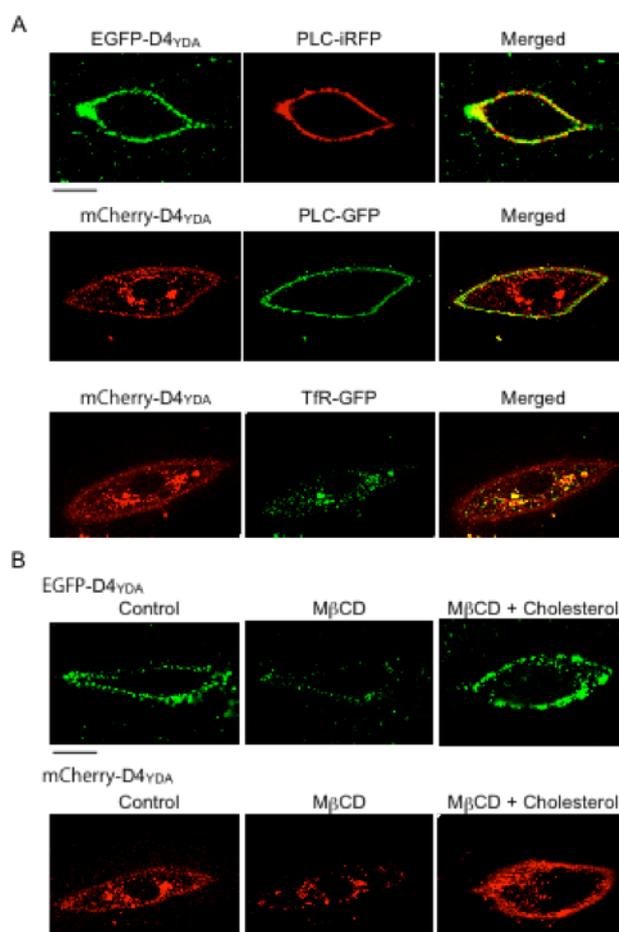


図 1. D4 蛋白質を融合したコレステロールのバイオセンサー (EGFP-D4_{YDA}, mCherry-D4_{YDA}) の共焦点顕微鏡画像. (A) HPAECs の細胞膜と細胞内コレステロールのラベル. (B) 10 mM MβCD と 100 μM コレステロール添加によるコレステロールのバイオセンサーの変化.

PLC-GFP に加えて、recycling

endosome のマーカーである

transferrin receptor と EGFP 融合蛋白質 (TfR-GFP) とも共局在したことから、細胞形質膜の内葉のコレステロールに加えて、recycling endosome のコレステロールもラベルすることが確認された。

EGFP-D4YDA と mCherry-D4YDA の蛍光輝度は形質膜のコレステロールを除去する働きのある *methyl-beta-cyclodextrin* (M β CD) で顕著に減少する一方で、細胞膜にコレステロールを加えると増大することから、細胞内外のコレステロール分子を定性的、定量的にラベルすることが可能な事が示された (図 1B)。

2. 流れ剪断応力により血管内皮細胞の形質膜コレステロールが減少する

HPAECs に流れ負荷装置で流れせん断応力を負荷すると、EGFP-D4YDA と mCherry-D4YDA 共に、細胞膜での局在が減少し (図 2A)、せん断応力を停止すると、細胞膜に戻る事が確認され、せん断応力に伴う細胞膜コレステロールの減少は可逆的であることが明らかになった (図 2B)。

さらに、EGFP-D4YDA をラベルした HPAECs を用いて、フローサイトメトリーによる定量的な解析を行ったところ、せん断応力の減少が負荷直後から始まり、約 15 min 以内で飽和に達し、せん断応力を停止すると、約 30 min 以内に、初期のレベルまで戻る可逆性を確認した (図 2C)。さらに、細胞膜コレステロールの減少率はせん断応力の大きさに依存的であった (図 2D)。

細胞膜の apical と基底膜 (basal)

とをコロイダルシリカを用いて単離して、コレステロール量を生化学的に定量した結果を図 3 に示す。フリーコレステロールとエステル化コレステロールの減少は、細胞膜の apical 側で顕著である一方で、基底膜側では有意では無かった。以上の結果は、以前の研究で明らかにしたせん

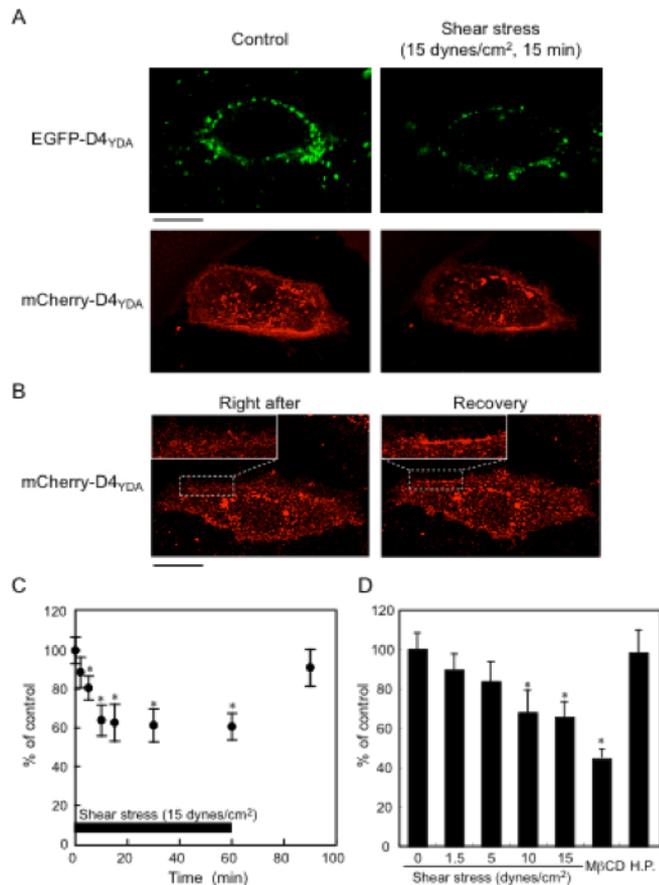


図 2. Shear stress が HPAECs の細胞膜コレステロールレベルを減少させる. (A) Shear stress (15 dynes/cm², 15 min) 負荷による EGFP-D4YDA、mCherry-D4YDA の共焦点顕微鏡画像. (B) Shear stress を停止から 5 min 後の mCherry-D4YDA の画像. (C, D) EGFP-D4YDA をラベルした HPAECs のフローサイトメトリーの結果.

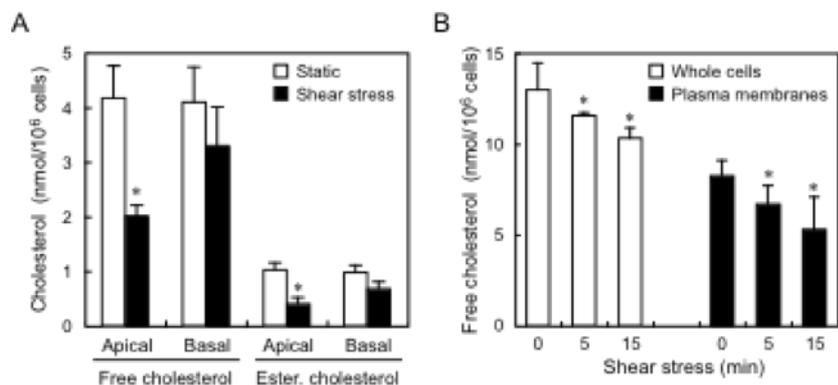


図 3. Shear stress による HPAECs の細胞膜コレステロールレベルの変化. (A) Shear stress (15 dynes/cm², 15 min) 負荷による apical と basal 膜に含まれるフリーコレステロールとエステル化コレステロールの生化学的な定量. (B) Shear stress (15 dynes/cm², 0~15 min) 負荷による細胞全体と細胞膜画分のフリーコレステロールの生化学的な定量.

断応力に伴う膜流動性と膜脂質の配向性 (lipid order) の変化が膜コレステロールの減少に基づいている事を支持する。

3. 流れ剪断応力依存的な形質膜コレステロールの減少がミトコンドリアの機能を修飾する

流れせん断応力に伴うコレステロールの減少がメカノトランスダクションに及ぼす影響を確認するため、ミトコンドリアのマトリックス内の ATP 濃度を検出するバイオセンサーmitATeamのアデノウイルスを HPAECs に感染させて、その反応を FRET 測光により解析した。

Methyl-beta-cyclodextrin

(M β CD) を HPAECs に作用させ、形質膜のコレステロールを除去したところ、せん断応力刺激と同様に、ミトコンドリアにおける ATP 産生が惹起された (図 4A、4B)。これらの ATP 産生は形質膜にコレステロールを導入すると、その濃度依存的に抑制された (図 4C、4D、4E、4F)。以上の結果から、流れせん断応力に伴う形質膜のコレステロールの動態が細胞膜の物理的な性質に変化をもたらし、細胞内シグナリングを介した細胞応答に繋がるメカノトランスダクション機構が明らかになった。

以上の結果から、多くの膜分子がほぼ同時に活性化する内皮細胞のメカノセンシングの機序として、細胞膜の物理的性質 (脂質相転移や流動性) の変化が関与すること、すなわち、細胞膜自体がメカノセンサーとして働く可能性を示した。

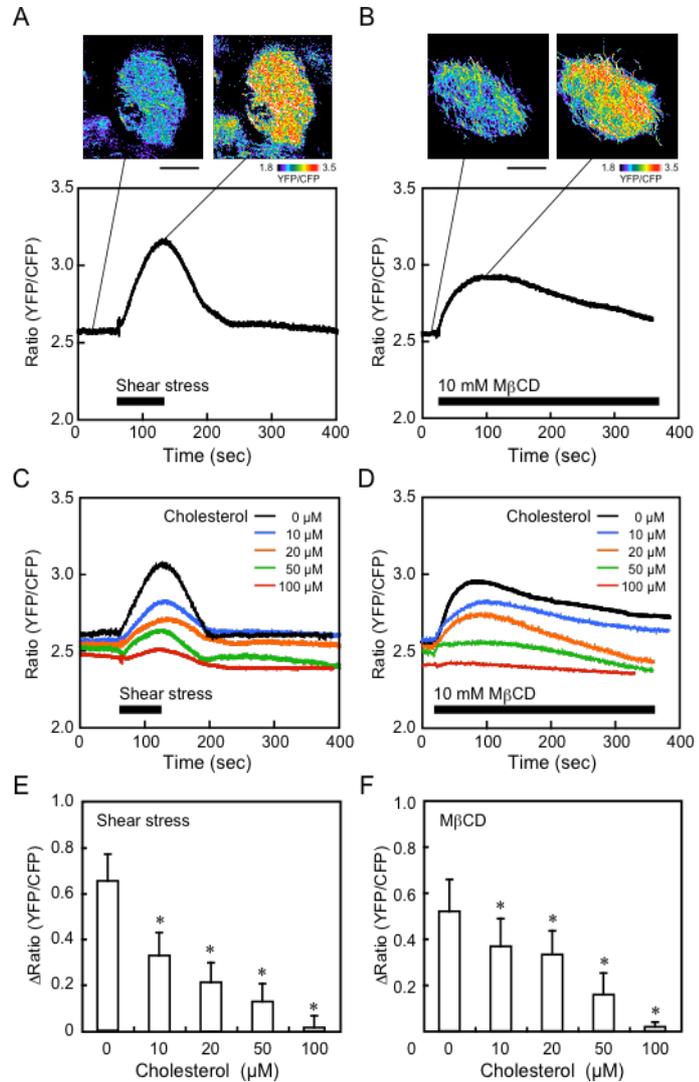


図 4. Shear stress と M β CD 負荷による HPAECs のミトコンドリア ATP 産生. (A, B) Shear stress (15 dynes/cm²) と 10 mM M β CD 負荷による mitATeam 測光. (C-F) 100 μ M コレステロールによるミトコンドリア ATP 産生の抑制.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Yamamoto Kimiko, Nogimori Yoshitsugu, Imamura Hiromi, Ando Joji	4. 巻 117
2. 論文標題 Shear stress activates mitochondrial oxidative phosphorylation by reducing plasma membrane cholesterol in vascular endothelial cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 33660 ~ 33667
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2014029117	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 Hirata Tsuyoshi, Yamamoto Kimiko, Ikeda Kazutaka, Arita Makoto	4. 巻 35
2. 論文標題 Functional lipidomics of vascular endothelial cells in response to laminar shear stress	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202002144R	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 Yoshida Kazuki, Ito Masa-aki, Sato Naoko, Obayashi Kosuke, Yamamoto Kimiko, Koizumi Schuichi, Tanaka Satoshi, Furuta Kazuyuki, Matsuoka Isao	4. 巻 204
2. 論文標題 Extracellular ATP Augments Antigen-Induced Murine Mast Cell Degranulation and Allergic Responses via P2X4 Receptor Activation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 3077 ~ 3085
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1900954	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 Koseki Hirokazu, Miyata Haruka, Shimo Satoshi, Ohno Nobuhiko, Mifune Kazuma, Shimano Kenjiro, Yamamoto Kimiko, Nozaki Kazuhiko, Kasuya Hidetoshi, Narumiya Shuh, Aoki Tomohiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Two Diverse Hemodynamic Forces, a Mechanical Stretch and a High Wall Shear Stress, Determine Intracranial Aneurysm Formation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Translational Stroke Research	6. 最初と最後の頁 80 ~ 92
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12975-019-0690-y	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 Fukuda Miyuki, Fukuda Shunichi, Ando Joji, Yamamoto Kimiko, Yonemoto Naohiro, Suzuki Takashi, Niwa Youko, Inoue Takayuki, Satoh-Asahara Noriko, Hasegawa Koji, Shimatsu Akira, Tsukahara Tetsuya	4. 巻 in press
2. 論文標題 Disruption of P2X4 purinoceptor and suppression of the inflammation associated with cerebral aneurysm formation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 1~13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3171/2019.9.JNS19270	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 Yoshida, Tajima, Nagano, Obayashi, Ito, Yamamoto, Matsuoka	4. 巻 20
2. 論文標題 Co-Stimulation of Purinergic P2X4 and Prostanoid EP3 Receptors Triggers Synergistic Degranulation in Murine Mast Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 5157~5157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20205157	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 Kamiya Akira, Yamamoto Kimiko	4. 巻 88
2. 論文標題 A biomechanically derived minimum work model of the fish gill lamellar system exhibits its exquisite morphological arrangement and perfusate regulation for oxygen uptake from water	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Biomechanics	6. 最初と最後の頁 155~163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbiomech.2019.03.033	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 Yamamoto Kimiko, Imamura Hiromi, Ando Joji	4. 巻 315
2. 論文標題 Shear stress augments mitochondrial ATP generation that triggers ATP release and Ca ²⁺ signaling in vascular endothelial cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology	6. 最初と最後の頁 H1477~H1485
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpheart.00204.2018	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 Nakajima Hiroyuki, Yamamoto Kimiko, Agarwala Sobhika, Terai Kenta, Fukui Hajime, Fukuhara Shigetomo, Ando Koji, Miyazaki Takahiro, Yokota Yasuhiro, Schmelzer Etienne, Belting Heinz-Georg, Affolter Markus, Lecaudey Virginie, Mochizuki Naoki	4. 巻 40
2. 論文標題 Flow-Dependent Endothelial YAP Regulation Contributes to Vessel Maintenance	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Developmental Cell	6. 最初と最後の頁 523 ~ 536.e6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.devcel.2017.02.019	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 Kimiko, Ando Joji	4. 巻 82
2. 論文標題 Emerging Role of Plasma Membranes in Vascular Endothelial Mechanosensing	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 2691 ~ 2698
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-18-0052	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 青木 友浩、清水 寛平、山本 希美子	4. 巻 38
2. 論文標題 脳動脈瘤のメカノバイオロジー	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 1096-1104
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 2. 安藤 譲二、山本 希美子	4. 巻 36
2. 論文標題 内皮細胞の血流応答異常が血管病変を招く	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床画像	6. 最初と最後の頁 4-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18885/CI.0000000102	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 3. 山本 希美子、安藤 譲二	4. 巻 51
2. 論文標題 血管のメカノセンシング	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 細胞	6. 最初と最後の頁 644-648
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 山本 希美子、安藤 譲二	4. 巻 69
2. 論文標題 細胞膜を介したメカノセンシング	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 生体の科学	6. 最初と最後の頁 237-241
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24件 (うち招待講演 22件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 Kimiko Yamamoto
2. 発表標題 Endothelial cell mechanosensing and its role in vascular physiology
3. 学会等名 6th International Conference on Computational and Mathematical Biomedical Engineering (CMBE2019) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kimiko Yamamoto and Joji Ando
2. 発表標題 Plasma Membranes Can Act as Mechanosensors in Vascular Endothelial Cells
3. 学会等名 9th FAOPS Congress (Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kimiko Yamamoto
2. 発表標題 Emerging Role of Plasma Membranes in Vascular Endothelial Mechanosensing
3. 学会等名 US-Japan Workshop on Engineering in Medicine and Biology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tsuyoshi Hirata, Kazutaka Ikeda, Kimiko Yamamoto, and Makoto Arita
2. 発表標題 Untargeted lipidomics of human vascular endothelial cells under shear stress
3. 学会等名 60th International Conference on the Bioscience of Lipids, (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kimiko Yamamoto and Joji Ando
2. 発表標題 Plasma membrane-mediated different mechanosensing between shear stress and stretch in vascular endothelial cells
3. 学会等名 Symposium of Cellular Sensing and Maintenance (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本希美子、安藤譲二
2. 発表標題 血管内皮細胞の膜脂質を介したメカノセンシングと循環調節の仕組み
3. 学会等名 第61回日本脈管学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本希美子、安藤譲二
2. 発表標題 内皮細胞ミトコンドリアのバイオエナジェティクスを介した血流感知機構
3. 学会等名 第93回日本生化学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本希美子、安藤譲二
2. 発表標題 Dynamics of plasma membrane cholesterol affects mitochondrial bioenergetics in endothelial cells
3. 学会等名 第59回日本生体医工学会大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本希美子、安藤譲二
2. 発表標題 血流と内皮細胞
3. 学会等名 第62回日本脂質生化学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本希美子、安藤譲二
2. 発表標題 血管内皮細胞のメカノセンシングと血流調節・Mechanosensing and regulation of blood flow in vascular endothelial cells
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本希美子、安藤譲二
2. 発表標題 血流と内皮細胞
3. 学会等名 第30回日本心血管画像動態学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本希美子
2. 発表標題 血管内皮の血流センシングと循環調節
3. 学会等名 メカノバイオロジー研究集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本希美子、安藤譲二
2. 発表標題 血管のメカノバイオロジー：内皮細胞の力学応答と高血圧
3. 学会等名 第42回日本高血圧学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本希美子、安藤譲二
2. 発表標題 Lipid bilayer membrane mediated mechanotransduction in vascular endothelial cells
3. 学会等名 第57回日本生物物理学会年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本希美子
2. 発表標題 血管内皮の血流センシング
3. 学会等名 日本血管生物学会 血管研究会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本希美子、安藤謙二
2. 発表標題 ミトコンドリアのバイオエナジェティクスを介した血流感知機構
3. 学会等名 第58回日本生体医工学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本希美子
2. 発表標題 ミトコンドリアのバイオエナジェティクスを介した血流感知機構
3. 学会等名 第76回Blood Vessel Club (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kimiko Yamamoto
2. 発表標題 Plasma membrane-mediated different mechanosensing between shear stress and stretch in vascular endothelial cells
3. 学会等名 Symposium of Cellular Sensing and Maintenance (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kimiko Yamamoto and Joji Ando
2. 発表標題 Plasma membrane-mediated mechanosensing in vascular endothelial cells
3. 学会等名 The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018 Kyoto) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kimiko Yamamoto, Joji Ando
2. 発表標題 Plasma membrane cholesterol mediates the differential mechanotransduction of shear stress and stretch in vascular endothelial cells
3. 学会等名 World Congress on Medical Physics & Biomedical Engineering (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本希美子、安藤譲二
2. 発表標題 血管内皮細胞のメカノセンシング (Mechanosensing in vascular endothelial cells)
3. 学会等名 第44回日本微小循環学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本希美子
2. 発表標題 血流がもたらす血管内皮の分子生物学的な応答について
3. 学会等名 第11回血流会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本希美子、安藤譲二
2. 発表標題 血管内皮ミトコンドリアによる血流メカノセンシング (Mitochondria mediated blood-flow mechanosensing in vascular endothelial cells)
3. 学会等名 第57回日本生体医工学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本希美子
2. 発表標題 メカノトランスダクションにおける血管内皮ミトコンドリアの役割
3. 学会等名 第72回Blood Vessel Club (招待講演)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東京大学 大学院医学系研究科 医用生体工学講座 システム生理学研究室
<http://square.umin.ac.jp/bme/>

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	安藤 譲二 (Ando Joji) (20159528)	獨協医科大学・医学部・特任教授 (32203)	

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