

## 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 7 日現在

機関番号：11301

研究種目：特別推進研究

研究期間：2008～2012

課題番号：20001007

研究課題名（和文） 細胞の力覚機構の解明

研究課題名（英文） Study of Mechanisms of Cellular Mechanosensing

研究代表者

佐藤 正明 (SATO MASAOKI)

東北大学・大学院医工学研究科・教授

研究者番号：30111371

研究成果の概要（和文）：

我々の身体には多くの力を感じる細胞があり、組織や器官が力に応じて機能を発揮するよう制御されているが、その機構は不明であった。本研究では、血管壁、骨、骨格筋の細胞を主たる対象にした。その結果、細胞が接着している部位や細胞の形を決める役目をしている細胞骨格などがセンサの働きをして、シグナルの機能を果たしているタンパク質も分かった。また、生体の発生過程の器官形成において力が重要な役割を果たしていることが明らかとなってきた。

研究成果の概要（英文）：

There are many cells sensing mechanical forces in our body and the cells control the functions of tissues and organs to be adapted to mechanical environment. However, the mechanisms were not elucidated yet. In this study, we mainly focused on vascular endothelial cells, osteocytes and myocytes. It became clear that cell-cell and focal adhesions and cytoskeletons such as stress fiber are working as mechanosensors and some proteins in cytoplasm were identified as signal messengers. Mechanical forces were also playing important roles in organogenesis such as valve formation in cardiovascular system.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	128,300,000	38,490,000	166,790,000
2009年度	98,600,000	29,580,000	128,180,000
2010年度	56,700,000	17,010,000	73,710,000
2011年度	65,600,000	19,680,000	85,280,000
2012年度	65,600,000	19,680,000	85,280,000
総計	414,800,000	124,440,000	539,240,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学、医用生体工学・生体材料学

キーワード：バイオメカニクス、バイオイメージング、生体物性、細胞骨格、細胞内情報伝達、メカノバイオロジー、ストレスファイバー、メカノセンサ

## 1. 研究開始当初の背景

生体内において力を感じて機能する細胞は多く存在するが、我々は血管内皮細胞、骨細胞、筋細胞に主として注目した。例えば、内皮細胞には、血液の流れによるせん断応力、血管壁の変形に伴う張力および血圧による静水圧が絶えず作用している。内皮細胞は、せん断応力負荷に対して流れの方向に配向

し、繰返し張力に対して負荷方向と直交する方向に配向する。その際、細胞内の骨格構造の分解・形成並びに葉状仮足の発達を経て最終的な細胞形状に至っていることは現象論的には分かっていた。また、静水圧に対しては、全く配向を示さず多層化現象を示すなど複雑な応答が観察された。力を感じていると考えられる細胞の小器官として、細胞間接

着部位、細胞膜のチャネルやレセプタ、ストレスファイバー、などが挙げられていたが、力の感知がどのようにして細胞の最終的な形態変化につながるのか、その機構は明らかではなかった。骨においては、骨の萎縮と形成には、破骨細胞、骨芽細胞および骨細胞が関与しているが、これらのどの細胞が力を感知し相互に情報伝達をしているのか全く不明であった。筋細胞においても力学刺激と細胞応答機構については未知の課題が多かった。これらの機構解明に当たっては、主として分子生物学、生化学などの立場から細胞内に普遍的に伝わる信号を想定した研究が多く、これだけでは作用した力に応じた細胞の応答を十分に説明できない。我々は、細胞の形態を最終的に決定する因子は、細胞骨格の配向とそれを支える焦点接着斑の位置であり、それを制御しているのは細胞に作用する力を最小限に留めようとする細胞自身のダイナミックなフィードバック機構と力学的な視点が重要であると考えた。

## 2. 研究の目的

細胞の多くは力を感じるセンサ（力覚）を有している。細胞に外力が負荷されると、これらの力覚が力学的刺激を生化学的信号へと変換し、その結果細胞の機能や形態に様々な変化が生じると考えられる。我々もこれまでに血管内皮細胞に血流を模した流体せん断応力や血管壁の伸縮を模した繰返し伸展刺激を負荷することによって、内皮細胞の力学刺激に対する形態的応答に特に着目し研究を行ってきたが、一般的に細胞がどのように力学刺激を感知し、力学刺激の方向に依存してその形態や細胞骨格構造を変化させるのかについては不明であった。そこで本研究では、細胞に特異的に力学刺激を負荷する手法と最先端のバイオイメージング技術を融合した実験系を駆使して、各々の力覚候補部位に備わる機能と、細胞の形態的応答に潜む原理或いはこれらの時空間的關係について研究し、最終的には細胞力覚機構の全容を解明することを目的とする。

## 3. 研究の方法

(1) 流れ負荷実験に基づいた細胞の応答機構  
①新たに開発した逆T型の分岐部を有するフローチャンバを用いてせん断応力の空間的な変化（せん断応力勾配）にさらされた内皮細胞の形態変化および遊走性を評価した。さらに分子メカニズムを検討するため、主要な細胞内シグナル伝達因子の一つ細胞外シグナル調節キナーゼ（ERK）の役割を阻害因子を用いて、またアクチンフィラメント構造変化に

関与するRhoGTPase活性変化をFRET法により評価した。

②細胞牽引力を計測するためのPDMS製マイクロピラーアレイ基質をMEMS技術とソフトリソグラフィ技術により作製した。マイクロピラー上面をフィブロネクチンでコーティングした後、GFPアクチンを導入した内皮細胞をコンフルエントな状態までマイクロピラー上にて培養した。その後、せん断応力を負荷し、内皮細胞のリモデリングに伴う牽引力の変化を経時的に観察した。牽引力はマイクロピラーの撓みより画像処理により計測した。

③せん断応力を加えた細胞を使って、発現誘導される遺伝子（miRNAを含む）を検索し、ゼブラフィッシュ心臓、血管系をモデルに発現部位を特定した。探索した遺伝子について、morpholino oligo を作製してノックダウン実験を行い、それぞれの遺伝子機能を解析した。力学刺激によって制御される遺伝子の発現調節領域から、力学刺激応答部位を特定し、EGFPなどのレポーターにつないだコンストラクトを作製し、力学刺激を可視化する方法を探った。

(2) 張力負荷実験に基づいた細胞の応答機構

①細胞の力覚応答に寄与する機能分子を探索するために、内皮細胞に対する繰返し伸展刺激による細胞の配向と3次元培養下の乳腺上皮MCF10A細胞の細胞外基質の硬さ依存的な上皮間葉転換様の形質転換をモデルに、これらに必要なRhoファミリーの活性化因子Rho-GEFの網羅的スクリーニングを行った。Rho-GEFとして働くDblファミリー遺伝子69種類に対するshRNA発現プラスミドライブラリーを構築し、内皮細胞とMCF10A細胞において各々のRho-GEFの発現抑制を行いその効果を測定した。

②細胞核と細胞骨格を結合するLINC複合体の内、ネスプリンをRNA干渉法により発現抑制した内皮細胞の繰返し伸展刺激に対する形態応答を評価した。また細胞核への力学伝達を評価するため、伸展負荷前後の細胞核形状、さらに原子間力顕微鏡を用いてアクチンフィラメントと細胞核の結合力の評価を行った。

③14日齢のニワトリ胚から単離した骨細胞に対して一酸化窒素（NO）の蛍光指示薬を導入し、次いでフィブロネクチンをコーティングした磁性ビーズを付着した後、磁気ピンセットを用いて定量的な力学刺激を負荷した際に生じる骨細胞内のNO産生挙動を検討した。また、骨細胞の持つ特徴的な形態と力学刺激応答との関係を考察するため、骨細胞への力学刺激を細胞体部位と細胞突起部位に分けて負荷し、力学刺激部位の違いがNO産生に与

える影響を検討した。

(3) 細胞の力学応答プロセスにおける細胞内シグナルの分子イメージング

①内皮細胞に予め RhoGTPase を可視化するためのプローブである Raichu-Rac1 および Raichu-RhoA コンストラクトの遺伝子を含んだプラスミドベクターを導入し、せん断応力が負荷した状態で Rac1 と RhoA の活性化状態を FRET 技術によってイメージングした。細胞の初期配向とアクチン細胞骨格の影響による細胞内におけるシグナル分子の局在の時間変化を解析した。

②電気パルス刺激(EPS)を適切に付与することにより、培養ディッシュ上で活発な収縮活動能力を発達させることができる「運動できる培養筋細胞系」を開発した。EPS 誘発性の収縮活動に依存した細胞応答を生化学的・分子生物学的手法により評価した。また、ストレッチチャンバーを用いた比較検討も行った。細胞内における機能分子を蛍光ナノ粒子(Qdot)にて特異標識して視覚化し、その挙動をナノ計測した。共焦点と全反射光学系と超高感度 EM-CCD カメラを利用して1分子のQdot 挙動を計測できる顕微鏡システムを構築した。分子動態は、拡散係数と分子輸送速度として定量化した。

(4) ストレスファイバーが力覚に果たす役割  
平滑筋細胞から低イオン強度処理と界面活性剤処理によってストレスファイバー(SF)を抽出した。二本のガラスニードルの硬さを調節し、一方を収縮力検出用、他方を支持用として利用した。抽出された一本のSFの両端を捕捉し、SFをわずかにたるませた状態で濃度 1mM になるようにマグネシウムと複合体を作らせた ATP 溶液を加えた。SF が等尺性収縮状態(定常状態)に達した後に、溶液のイオン強度を固定したまま ATP の濃度を変えてその影響を調べた。また二本のニードルの位置の差から SF の長さおよびその時間変化から収縮速度を求めた。

#### 4. 研究成果

(1) 流れ負荷実験に基づいた細胞の応答機構

①せん断応力勾配が存在する場合には特定の方向に対する遊走性、配向性が見られなくなった。せん断応力により引き起こされるアクチンフィラメント構造変化もせん断応力勾配環境下では観察されなかった。FRET実験の結果、せん断応力勾配によってRhoGTPaseの内、RhoAの過剰な活性が引き起こされることが明らかになった。さらにERK活性を阻害することで、RhoA活性化が抑制され、せん断応力に対する遊走性、配向性が回復することを発見した。これらのことから、せん断応力勾配

の存在によりERKの活性化が引き起こされ、RhoGTPase活性が過剰に上昇し、せん断応力環境下で見られる流れの方向に沿った内皮細胞の遊走性、配向性が抑制されることが明らかになった。

②マイクロピラー基質上に培養した内皮細胞は、細胞下のマイクロピラーの撓みを計測することで牽引力の経時変化を追跡することができた。流れを負荷すると内皮細胞は流れの方向に伸長・配向した。牽引力はこのリモデリングの過程で一旦減少し、その後形態変化前のレベルまで回復することがわかった。また、形態変化前にランダムな方向を向いていた牽引力は形態変化後には流れの方向に揃う傾向が見られた。さらに、マイクロピラーの断面形状を円形から楕円形に変化させた結果、ピラーの剛性異方性が内皮細胞の形態変化に大きく影響を与えることを見出した。

③内皮細胞などにせん断応力を負荷することによって発現誘導が起こる遺伝子を検索した結果、miRNA の miR-143、miR-21、転写因子をコードする egr1 遺伝子を同定した。特に、miR-21、egr1 は、せん断応力負荷後、15分程度で発現が上昇することが確認できた。この発現誘導は、これまで報告されているものの中で、最も早い。ゼブラフィッシュを用いて発現部位を解析した結果、miR-143 は、大動脈に相当する心筋層で、miR-21 と egr1 は房室弁と大動脈弁に特異的に発現することを確認した。miR-143、miR-21 に対する morpholino oligo を合成し、機能阻害実験を行った。その結果、miR-143 の機能を阻害するとレチノイン酸シグナル伝達の異常を来し、心室と大動脈弁の形成異常が起こることが明らかとなった。せん断応力の負荷で最も早く誘導される egr1 遺伝子の発現調節領域を解析し、力学刺激応答制御部位を同定した。この部位を複数つなぐことによって、伸展やせん断応力によって EGFP の発現上昇を起こす可視化ベクターを作ることができた。

(2) 張力負荷実験に基づいた細胞の応答機構

①内皮細胞に対する繰り返し伸展刺激による細胞の配向に必要なものとしてGEF-H1、Larg、Soloを含む8種類、MCF10A細胞の細胞外基質の硬さ依存的な形質転換に必要なものとしてFarp-1(CDEP)を含む5種類のRho-GEFを同定することに成功した。さらに、Soloは、繰り返し伸展刺激における血管内皮細胞の配向の過程で、細胞間接着に依存した配向に寄与することが明らかとなった。

②ネスプリンを発現抑制した内皮細胞では、繰り返し伸展刺激に対する形態変化および細胞骨格構造変化が見られなくなった。ネスプリ

ン発現抑制細胞では、細胞核の幅が減少する様子が確認された。さらにネスプリンの発現抑制により細胞核とアクチンフィラメントの結合力は大きく減少した。これらのことからアクチンフィラメントを介した細胞核への力学伝達は内皮細胞の形態応答に対して必須の働きを持つことが明らかになり、細胞核も力覚機構において重要な役割を持つことが示唆された。

③骨細胞に対する力学刺激負荷は、1000 pN、1 Hz、30 secとし、刺激の負荷時間を含めて合計10分間観察した。その結果、NOの産生挙動に大きな振動が観察された。この振動は、細胞内において蛍光輝度の高い局所部位で顕著に観察される現象であり、NOの産生部位が細胞内に偏在していると考えられた。細胞に対する刺激負荷部位を骨細胞の細胞体部と細胞突起部に分け、磁性ビーズを介して細胞に力学刺激を負荷し、骨細胞のNO産生を観察した。細胞突起部位への刺激による蛍光輝度は、細胞体部位への刺激による蛍光輝度に比して大きく上昇したことより、骨細胞は、細胞体部位に比して、細胞突起部位でより敏感に外部からの力学刺激を感知していることが明らかとなった。

(3) 細胞の力学応答プロセスにおける細胞内シグナルの分子イメージング

①水平方向に配向した細胞は上流側で RhoA 活性が、下流側で Rac1 活性がそれぞれ上昇した。一方、垂直方向に配向した細胞では上流部での RhoA 活性上昇のみが生じ、Rac1 活性は変化しなかった。さらにアクチン細胞骨格を脱重合させた場合 Rac1 活性上昇が細胞全体で生じるようになり、RhoA 活性上昇が著しく抑制されることを明らかにした。これらの結果から細胞の配向方向がせん断応力負荷によって生じる局所的な Rac1 および RhoA 活性上昇に影響を与えることが明らかになり、アクチン細胞骨格を介した細胞内の力学伝達によって生じることが示唆された。

②収縮運動にตอบสนองして発現亢進する収縮筋細胞由来分泌因子（マイオカイン）群を新たに同定した。さらに、収縮活動依存性に惹起される「細胞内シグナル伝達系活性化」から「新規マイオカインの発現」に至る過程を解明した。新規マイオカイン CXCL1/KC の発現には JNK1/2 路が必須であること、一方、収縮依存性の IL-6 発現には、Ca<sup>2+</sup>/カルシニューリン経路が関与することを明らかにした。さらに、この IL-6 発現亢進現象は細胞内グリコーゲン含量によって負に制御されることを見いだした。これらの結果は、代謝と力覚シグナルを統合するクロストークの存在を示唆し、骨格筋の運動効果を理解する上で重要な新知

見である。

筋収縮活動は、2型糖尿病の治療的効果として、インスリン反応性糖輸送担体(GLUT4)の機能亢進をもたらすが、その分子基盤は不明である。Qdot 標識 GLUT4 分子の挙動を定量化し、収縮活動やインスリン刺激によって惹起される GLUT4 輸送動態変化を世界最高精度にて定量理解することに成功した。そして、運動刺激は「Tbc1d1 の制御モードシフト」を誘導し、そのインスリン応答性を改善することを発見した。今後、この運動効果の発現に及ぼす細胞力覚系の重要性をさらに明らかにできるものと考えられる。

(4) ストレスファイバーが力覚に果たす役割

SF 一本の収縮力は ATP 濃度が 1mM から 3mM の範囲で最大となった。収縮速度-収縮力の関係を調べた結果、無負荷では SF は約 1μm/s の速さで収縮する一方、SF に外部から負荷を与えると収縮速度は無負荷時に比べて二桁減少した。この負荷によって SF 内の非筋 II 型ミオシンの収縮機能の活性が損なわれないことを別途確認した。一方、従来 SF と似た性質を有するとしばしば仮定されている筋原線維では、負荷によって緩やかに収縮速度が減少することが知られる。しかし SF 一本の力覚機構を調べた本成果から、筋原線維内の骨格筋ミオシンに比べ、SF 内の非筋 II 型ミオシンでは、等尺性収縮状態においてアクチン分子との親和性が著しく上昇することを示した。SF では負荷により ATP の加水分解サイクルが著しく遅れ、収縮速度の減少につながったと考えられる。このことから SF は少ない ATP の消費量で、端部の焦点接着斑に一定の張力を与え続けることに適した細胞内収縮構造物であることが示唆された。

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 119 件)

- ① T. Banjo, J. Grajcarek, D. Yoshino, H. Osada, K. Y. Miyasaka, Y. S. Kida, Y. Ueki, K. Nagayama, K. Kawakami, T. Matsumoto, M. Sato, T. Ogura, Haemodynamically-dependent valvulogenesis of zebrafish heart is mediated by flow-dependent expression of miR-21, Nature Commun., 査読有, in press, 2013, DOI:10.1038/ncomms2978
- ② Y. Inoue, T. Adachi, Role of the actin-myosin catch bond on actomyosin aggregate formation, Cell. Molec. Bioeng., 査読有, Vol. 6, 2013, 3-12, DOI:10.1007/s12195-012-0265-4
- ③ A. Farmawati, Y. Kitajima, T. Nedachi, M. Sato, M. Kanzaki, R. Nagatomi, Characterization of contraction-induced IL-6 production using contractile C2C12 myotubes, Endocr. J.,

- 査読有, Vol. 60, 2013, 137-147, DOI: 10.1507/endocrj.EJ12-0316
- ④ T. Anno, N. Sakamoto, M. Sato, Role of nesprin-1 in nuclear deformation in endothelial cells under static and uniaxial stretching conditions, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 査読有, Vol. 424, 2012, 94-99, DOI:10.1016/j.bbrc.2012.06.073
- ⑤ S. Deguchi, T. S. Matsui, M. Sato, Simultaneous contraction and buckling of stress fibers in individual cells, *J. Cell. Biochem.*, 査読有, Vol. 113, 2012, 824-832, DOI:10.1002/jcb.23410
- ⑥ K. Ohashi, S. Fujiwara, T. Watanabe, T. Kiuchi, M. Sato, K. Mizuno, LIM-kinase-mediated cofilin phosphorylation decelerates actin retrograde flow in lamellipodia, *J. Biol. Chem.*, 査読有, Vol. 286, 2011, 36340-36351, DOI:10.1074/jbc.M111.259135
- ⑦ W-J. Huang, N. Sakamoto, K. Hanamura, R. Miyazawa, M. Sato, Role of intercellular junctions in redistribution of focal adhesions and orientation of vascular endothelial cells exposed to cyclic stretching, *Cell. Molec. Bioeng.*, 査読有, Vol. 4, 2011, 368-378, DOI:10.1007/s12195-011-0194-7
- ⑧ T. S. Matsui, R. Kaunas, M. Kanzaki, M. Sato, S. Deguchi, Nonmuscle myosin II induces disassembly of actin stress fibers independently of myosin light chain dephosphorylation, *Interface Focus*, 査読有, Vol. 1, 2011, 754-766, DOI:10.1098/rsfs.2011.0031
- ⑨ S. Sugita, T. Adachi, Y. Ueki, M. Sato, A novel method for measuring tension generated in stress fibers by applying external forces, *Biophys. J.*, 査読有, Vol. 101, 2011, 53-60, DOI:10.1016/j.bpj.2011.05.046
- ⑩ K. Y. Miyasaka, Y. S. Kida, T. Banjo, Y. Ueki, K. Nagayama, T. Matsumoto, M. Sato, T. Ogura, Heartbeat regulates cardiogenesis by suppressing retinoic acid signaling via expression of miR-143, *Mech. Develop.*, 査読有, Vol. 128, 2011, 18-28, DOI:10.1016/j.mod.2010.09.002
- ⑪ M. Eiraku, N. Takata, H. Ishibashi, M. Kawada, E. Sakakura, S. Okuda, K. Sekiguchi, T. Adachi, Y. Sasai, Self-organizing optic-cup morphogenesis in three-dimensional culture, *Nature*, 査読有, Vol. 472, 2011, 51-56, DOI:10.1038/nature09941
- ⑫ N. Sakamoto, K. Segawa, M. Kanzaki, T. Ohashi, M. Sato, Role of p120 catenin in the morphological changes of endothelial cells exposed to shear stress, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 査読有, Vol. 398, 2010, 426-432, DOI:10.1016/j.bbrc.2010.06.092
- ⑬ T. Ohashi, N. Kameda, S. Nakamura, M. Sato, Biomechanical contribution of cytoskeletal structures to traction forces in smooth muscle cells, *J. Biomech. Sci. Eng.*, 査読有, Vol. 5, 2010, 262-271, DOI:10.1299/jbse.5.262
- ⑭ Y. Ueki, N. Sakamoto, M. Sato, Direct measurement of shear strain in adherent vascular endothelial cells exposed to fluid shear stress, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 査読有, Vol. 394, 2010, 94-99, DOI:10.1016/j.bbrc.2010.02.115
- ⑮ Y. Ueki, N. Sakamoto, T. Ohashi, M. Sato, Morphological responses of vascular endothelial cells induced by local stretch transmitted through intercellular junctions. *Exp. Mech.*, 査読有, Vol. 49, 2009, 125-134, DOI 10.1007/s11340-008-9143-3
- ⑯ T. S. Matsui, S. Deguchi, N. Sakamoto, T. Ohashi, M. Sato, A versatile micro-mechanical tester for actin stress fibers isolated from cells. *Biorheology*, 査読有, Vol. 46, 2009, 401-415, DOI:10.3233/BIR-2009-0551
- ⑰ T. Adachi, Y. Aonuma, S. Ito, M. Tanaka, M. Hojo, T. Takano-Yamamoto, H. Kamioka, Osteocyte calcium signaling response to bone matrix deformation, *J. Biomech.*, 査読有, Vol. 42, 2009, 2507-2512, DOI:10.1016/j.jbiomech.2009.07.006
- ⑱ T. Nedachi, H. Hatakeyama, T. Kono, M. Sato, M. Kanzaki, Characterization of contraction-inducible CXC chemokines and their roles in C2C12 myocytes. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 査読有, Vol. 297, 2009, E866-878, DOI:10.1152/ajpendo.00104.2009
- [学会発表] (計 388 件)
- ① T. Banjo, Hemodynamics-dependent valvulogenesis of zebrafish heart mediated by miR-21, 6th Mechanobiol. Conf., 2012年11月12日, Singapore (Singapore)
- ② S. Deguchi, Controlling the orientation of adherent cells in arbitrary direction, 14th Int. Cong. Biorheol., 2012年7月4日, Istanbul (Turkey)
- ③ T. Ohashi, Simultaneous measurement of morphology and traction forces of endothelial cells under fluid shear stress, Summer Bioeng. Conf., 2012年6月22日, Puerto Rico (USA)
- ④ N. Sakamoto, Vascular endothelial cell morphology exposed to fluid shear stress with spacial gradient, World Cong. Med. Phys. Biomed. Eng., 2012年5月28日, Beijing (China)
- ⑤ T. Ogura, Hemodynamic force is a physical regulator of heart development, Int. Symp. Cell. Mechanobiol., 2012年3月16日, Kyoto University (Kyoto)

- ⑥ S. Matsushita, Molecular dynamics analysis of coupling behaviors between extension and torsion of actin filaments, Biophys. Soc. 56th Ann. Meeting, 2012年2月13日, San Francisco (USA)
- ⑦ S. Deguchi, Role of stress fibers in cellular tensional homeostasis, 2nd BMES-SPRBM Conf. Cell. Molec. Bioeng., 2012年1月5日, Puerto Rico (USA)
- ⑧ T. Adachi, A hypothesis of structural optimality in bone: modeling osteocyte network as a mechanosensory system, 11th US Nation. Cong. Comput. Mech., 2011年7月27日, Minneapolis (USA)
- ⑨ W-J. Huang, Intercellular junctions play an important role in orientation of vascular endothelial cells exposed to cyclic stretch, Summ. Bioeng. Conf., 2011年6月23日, Farmington (USA)
- ⑩ K. Ohashi, Identification of Rho-GEFs that are involved in mechanotransduction of vascular endothelial cells, 6th Int. Symp. Biomech. Vasc. Biol. Cardiovasc. Disease, 2011年4月15日, Rotterdam (The Netherlands)
- ⑪ M. Sato, Dynamic lateral imaging and intracellular strain distribution of endothelial cells exposed to shear stress, 6th World Cong. Biomech., 2010年8月1日, Singapore (Singapore)
- ⑫ Y. Ueki, Effect of temporal pattern of cyclic force applied to focal adhesions on actin cytoskeletal reorganization, Biomed. Eng. Soc. Ann. Meeting, 2009年10月7日, Pittsburgh (USA)
- ⑬ M. Kanzaki, Derangements in GLUT4 trafficking system in insulin resistance in 3T3L1 adipocytes, FASEB Summer Res. Conf., 2009年9月11日, Lucca (Italy)
- ⑭ M. Sato, High wall shear stress gradient suppress morphological responses of endothelial cells to fluid flow, Med. Phys. Biomed. Eng. World Cong., 2009年9月7日, Munich (Germany)
- ⑮ K. O. Okeyo, Mechanism for spatiotemporal regulation of actin structure dynamics based on intracellular biomechanical factors, Frontiers in Cell Migration from Mechanism to Disease, 2008年9月16日, Bethesda (USA)

[図書] (計6件)

- ① 佐藤正明、出口真次、安達泰治、村上輝夫、廣川俊二、共立出版、バイオメカニクスの最前線、2013、pp.3-6
- ② T. Ohashi and M. Sato, Bentham Science Publishers, Single and Two-Phase Flows on Chemical and Biomedical Engineering", 2012, pp.579-599

- ③ S. Deguchi and M. Sato, Cambridge University Press, Cellular Mechano-transduction: Diverse Perspectives from Molecules to Tissue, 2010, pp. 220-233

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

名称: パターニング装置およびパターニング方法

発明者: 出口真次、松井翼、佐藤正明

権利者: 出口真次、松井翼、佐藤正明

種類: 特許

番号: 特願 2012-109957

出願年月日: 2012年5月11日

国内外の別: 国内

[その他]

雑誌論文⑩は2011年 Faculty of 1000 Biology に選定、⑬は2012年度日本機械学会賞(論文)を受賞、⑭は2010年 Faculty of 1000 Medicine に選定。

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

佐藤 正明 (SATO MASAOKI)

東北大学・大学院医工学研究科・教授

研究者番号: 30111371

### (2) 研究分担者

大橋 俊朗 (OHASHI TOSHIRO)

北海道大学・大学院工学研究院・教授

研究者番号: 30270812

神崎 展 (KANNZAKI MAKOTO)

東北大学・大学院医工学研究科・准教授

研究者番号: 10272262

出口 真次 (DEGUCHI SHINJI)

東北大学・大学院工学研究科・准教授

研究者番号: 30379713

坂元 尚哉 (SAKAMOTO NAOYA)

川崎医療福祉大学・医療技術学部・准教授

研究者番号: 20361115

### (3) 連携研究者

安達 泰治 (ADACHI TAIJI)

京都大学・再生医科学研究所・教授

研究者番号: 40243323

小椋 利彦 (OGURA TOSHIHIKO)

東北大学・加齢医学研究所・教授

研究者番号: 60273851

大橋 一正 (OHASHI KAZUMASA)

東北大学・大学院生命科学研究所・准教授

研究者番号: 10312539