

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20H03650

研究課題名（和文）細胞外マトリクス連関に着目した解剖学的動脈管閉鎖の分子機序の解明と新規治療開発

研究課題名（英文）Elucidation of molecular mechanisms of closure of the ductus arteriosus and development of pharmacological therapy of patent ductus arteriosus

研究代表者

横山 詩子（Yokoyama, Utako）

東京医科大学・医学部・主任教授

研究者番号：70404994

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,600,000円

研究成果の概要（和文）：動脈管の完全な閉鎖には、血管収縮と共に“内膜肥厚形成”が重要な役割を果たす。本研究では、fibulin-1欠損マウスが全例動脈管開存症を呈することと、バーシカンのヒアルロン酸結合部変異マウスの動脈管でも30%が動脈管開存症となることを明らかにした。平滑筋細胞由来のfibulin-1とヒアルロン酸が内皮細胞由来のバーシカンと複合体を形成することで、平滑筋細胞の内皮細胞側への方向性遊走が促進され内膜肥厚が形成されることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在約3割もの超未熟児が血管収縮を標的とした現在の治療に抵抗性である。すなわち動脈管の閉鎖は血管平滑筋を収縮させるだけでは十分ではない。本研究を通じて動脈管内膜肥厚形成に関与する細胞外マトリクスの複合体を明らかにした。これらの複合体の形成にはプロスタグランジンE受容体EP4が関与しており、EP4やこれらの細胞外マトリクスを制御することで、動脈管閉鎖を促進する新たな方法を開発できることが期待される。

研究成果の概要（英文）：The complete closure of the ductus arteriosus requires intimal thickening in addition to vascular constriction. In this study, we demonstrated that all fibulin-1 deficient mice exhibited patent ductus arteriosus (PDA) and that 30% of versican mutant mice with a hyaluronan-binding domain mutation also had PDA. We found that fibulin-1 and hyaluronan derived from smooth muscle cells form a complex with versican derived from endothelial cells, promoting the directional migration of smooth muscle cells towards the endothelial cells, thereby facilitating intimal cushion formation in the ductus arteriosus.

研究分野：循環生理学

キーワード：動脈管 リモデリング 細胞外マトリクス

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

動脈管は胎生期の生命維持に必須だが、出生後は速やかに閉鎖することが求められる。早産児では動脈管開存症が生命予後を脅かしており、約 3 割もの超未熟児が血管収縮を標的とした現在の治療に抵抗性である^{(1) (2)}。すなわち動脈管の閉鎖は血管平滑筋を収縮させるだけでは十分ではない。動脈管の完全な閉鎖には、血管収縮と共に“内膜肥厚形成”が重要な役割を果たす。内膜肥厚とは、複数の細胞外マトリクスが平滑筋細胞の内皮細胞方向への遊走を促すことで血管内腔を狭窄させる構造である。研究代表者は、プロスタグランジン E 受容体 EP4 が動脈管内膜肥厚に主要な役割を果たすことを報告してきたが⁽³⁾、EP4 の下流シグナルが動脈管内膜肥厚を誘導する分子機序は不明な点が多い。

2. 研究の目的

研究代表者は先行研究で、EP4 を介して細胞外マトリクスである fibulin-1 が著明に増加することを見出し、また、ヒト動脈管組織の網羅的解析により内膜肥厚特異的に高発現する細胞外マトリクスとその関連分子を複数同定した。フィブリン 1 は種々の細胞外基質を統合して機能的に働かせる役割を担う⁽⁴⁾ことから、本研究では、fibulin-1 を中心とした細胞マトリクス連関に焦点を当てて動脈管の内膜肥厚形成の分子機序の全容を解明することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) ラット胎児動脈管平滑筋細胞の単離と初代培養

胎生 21 日のラット胎児の動脈管と下行大動脈をコラゲナーゼおよびエラスターゼを混合した酵素液で処理して細胞を単離した。細胞の培養には DMEM + FBS10%を用い、継代数 12 までの培養細胞を実験に用いた。

(2) mRNA と蛋白発現の検討

定量的 PCR とウエスタンブロッティングで検討した。フィブリン 1 を始めとした細胞外基質は分泌蛋白であるため、蛋白の解析には細胞上清を用いた。フィブリン 1 産生経路の解明のために、PGE₂-EP4 シグナルの下流におけるフィブリン 1 産生シグナルを同定すべく、EP4 受容体を刺激処理したラット胎児動脈管平滑筋細胞に PLC、PKC、NF- κ B 他各種インヒビターや cAMP アナログを添加後に定量的 PCR とウエスタンブロッティングで検討した。

(3) FACS 解析と免疫組織染色

fibulin-1 とプロテオグリカンであるパーシカンの分泌責任細胞を同定するために、FACS を用いてラット動脈管平滑筋細胞を内皮細胞と平滑筋細胞を単離した。抗 CD31 と抗 CD45 抗体を用い、CD31⁺/CD45⁻の細胞を内皮細胞、CD31⁻/CD45⁺の細胞を平滑筋細胞として単離した。これらの細胞を用いて定量的 PCR により、fibulin-1 およびパーシカンの mRNA 発現を検討した。また、マウス新生児動脈管を用いて免疫組織染色を行い、各分子の動脈管組織内での局在を検討した。

(4) 細胞遊走能の検討

内皮細胞と平滑筋細胞の共培養系で平滑筋細胞遊走能を検討した。共培養にはシリコン製インサートを用いた。ラット動脈管内皮は非常に細胞数が少ないため、細胞遊走実験にはパーシカンを発現している EA.hy926 細胞 (ヒト不死化内皮細胞) を実験に用いた。平滑筋細胞の遊走能に内皮細胞の関与が必要かを検討するために、平滑筋細胞と内皮細胞をシリコン製インサートの別の区画にそれぞれ播種し、インサート除去後の間隙の面積の変化を定量した。EP4 刺激実験には ONO-AE1-329 1 μ M を用いた。また、fibulin-1 またはパーシカンを標的とした siRNA を用いて遺伝子を抑制し、各々の分子が平滑筋細胞の内皮方向への方向性遊走に關与するのかを検討した。

(5) 動脈管内膜肥厚作用の検討

fibulin-1 が EP4 による内膜肥厚に關与するかどうかについて、EP4^{-/-}マウスを用いて検討した。野生型マウスと EP4^{-/-}マウス新生児動脈管組織を用いて蛍光免疫染色を行い fibulin-1 の発現を比較した。また、EP4^{-/-}マウス動脈管組織をフィブリン 1 のリコンビナント蛋白を添加して培養し、内膜肥厚形成が促進されるかを検討した。

(6) fibulin-1 の動脈管開存症発症への關与の検討

fibulin-1 欠損マウス (Fbln1^{-/-}) の動脈管を弾性線維染色およびフィブリン 1 に対する免疫染色を行って観察し、フィブリン 1 が動脈管開存症発症に關与するかどうかを検討した。Fbln1^{-/-}マウスは Augusta 大学 Cooley 博士より譲渡頂いた。

(7) パーシカン-ヒアルロン酸複合体の動脈管開存症発症への關与の検討

ヒアルロン酸が動脈管内膜肥厚を促進すること⁽⁵⁾、パーシカンは N 末端の G1 ドメインでヒア

ルロン酸と結合する⁽⁶⁾ことから、パーシカンのヒアルロン酸結合部位欠損マウス(VCAN^{3/3})の動脈管を弾性線維染色およびパーシカンの免疫染色を行って組織観察し、パーシカン-ヒアルロン酸複合体が動脈管開存症発症に関与するかを検討した。

(8) ヒト動脈管内膜肥厚部位での fibulin-1 とパーシカンの発現の局在性の検討

ヒト動脈管平滑筋細胞及び組織を用いた定量的 PCR と免疫染色を行い、fibulin-1 とパーシカンの発現の局在性について検討した。

4. 研究成果

(1) fibulin-1 産生の分子機序

定量的 PCR の結果、fibulin-1 mRNA の発現は、ラット動脈管平滑筋細胞において、EP4 刺激によって約 300 倍増加した。一方で、ラット大動脈平滑筋細胞では増加は約 4 倍とわずかであった。EP4 刺激による fibulin-1 蛋白の増加は濃度、時間依存的であり最大約 30 倍と顕著であった。また、PGE₂ には EP1-EP4 の 4 種の受容体があるが、EP4 以外の受容体刺激では発現が増加しなかった。以上の結果より、fibulin-1 の発現は、動脈管平滑筋細胞特異的に、PGE₂-EP4 シグナルを介して制御されていることが示唆された。

ヒアルロン酸は cAMP-PKA 経路を介して増殖する⁽⁵⁾が、fibulin-1 mRNA の産生および蛋白の産生は PKA には依存せず、PLC、PKC、NF B インヒビターによって有意に抑制された。NF B 経路には、古典経路と非古典経路があり、それぞれ I B、p100 の分解に引き続いて核内移行し遺伝子の転写促進が生じる。ラット胎児動脈管平滑筋細胞を EP4 アゴニストで刺激すると、p100 の発現は有意に減少したが I B の発現量は不変であった。これらより、fibulin-1 は、ヒアルロン酸とは別の、PLC-PKC-NF B 経路(非古典的経路)を介することが明らかになった。

(2) fibulin-1 とパーシカンの分泌責任細胞の同定

FACS 解析の結果、fibulin-1 の発現はラット動脈管内皮細胞と平滑筋細胞で有意差は認めなかったが、パーシカンは内皮細胞に有意に高発現していた。マウス新生児動脈管の蛍光免疫染色では、野生型では内膜肥厚部、中膜平滑筋細胞層に fibulin-1 の局在を認め、内皮細胞を含む内膜肥厚部に一致した部位でパーシカンと局在していた。EP4^{-/-}マウスにおいて、パーシカンの発現は内皮細胞に一致した部位に局在していた。以上の結果より、fibulin-1 は主として平滑筋細胞由来であり、パーシカンは内皮細胞由来であることが示唆された。また、パーシカンの発現は EP4 の制御を受けないことが示唆された。

(3) fibulin-1 とパーシカンによる方向性遊走に関する役割の検討

動脈管平滑筋細胞と内皮細胞を共培養すると、EP4 刺激により平滑筋細胞は内皮方向に向かって著明に遊走した。siRNA を用いて平滑筋細胞での fibulin-1 または内皮細胞でのパーシカンの発現を抑制すると、平滑筋細胞の内皮方向への細胞遊走は有意に抑制された。siRNA によって fibulin-1 を抑制した後に fibulin-1 のリコンビナント蛋白質を加えると、平滑筋細胞の内皮方向への細胞遊走は回復した。以上の結果より、動脈管平滑筋細胞の内皮方向への一方向性の細胞遊走には、fibulin-1 とパーシカンの 2 種類の細胞外基質が関与することが示唆された。

(4) fibulin-1 の動脈管開存症発症への関与の検討

野生型マウスでは動脈管は閉鎖しており内膜肥厚が十分に形成されている。そこでは fibulin-1 は内膜肥厚部と中膜平滑筋細胞層に発現していたが、EP4^{-/-}マウスでは平滑筋細胞における fibulin-1 の発現が抑制されていた。PDA の表現型を示す EP4 欠損マウス新生児の動脈管組織に fibulin-1 蛋白を添加培養したところ、内膜肥厚が増加することが示された。

さらに、野生型マウスでは出生後に 4/4 匹全例の動脈管が閉鎖したが、fibulin-1 欠損マウスは 7/7 匹が動脈管開存症の表現型を示し、さらに内膜肥厚も抑制されていた。

(5) パーシカン-ヒアルロン酸複合体の動脈管開存症発症への関与の検討

パーシカンのヒアルロン酸結合部変異マウスの動脈管でも 30% が動脈管開存症を呈した。これらより、パーシカン-ヒアルロン酸複合体の動脈管開存症発症への関与が示唆された。

(6) ヒト動脈管内膜肥厚部位での fibulin-1 とパーシカンの発現の局在性の検討

ラットと同様に、ヒト動脈管平滑筋細胞でも EP4 刺激で fibulin-1 mRNA は有意に増加した。EP4 と fibulin-1 mRNA は中膜と内膜肥厚部の組織に同程度に発現していたが、パーシカン mRNA は内皮を含む内膜肥厚部の組織に有意に高発現していた。ヒト動脈管組織を用いた免疫組織染色でも同様の発現が確認された。

以上の結果より、PGE₂-EP4 シグナルによって動脈管平滑筋内で PLC-PKC-非古典的 NF B 経路を介して fibulin-1 が産生され、fibulin-1 がヒアルロン酸やパーシカンと共役して平滑筋細胞

を内皮方向に一方向性に遊走させ、内皮細胞と平滑筋細胞の間のスペースに秩序だった内膜肥厚という構造を形成する機序が示された。

現在約3割もの超未熟児が血管収縮を標的とした現在の治療に抵抗性である。すなわち動脈管の閉鎖は血管平滑筋を収縮させるだけでは十分ではない。本研究を通じて動脈管内膜肥厚形成に關与する細胞外マトリックスの複合体を明らかにした⁽⁷⁾ ⁽⁸⁾。これらの複合体の形成にはプロスタグランジン E 受容体 EP4 が關与しており、EP4 やこれらの細胞外マトリックスを制御することで、動脈管閉鎖を促進する新たな方法を開發できることが期待される。

<引用文献>

- (1) Reller MD, Rice MJ, McDonald RW, Sato S. Review of studies evaluating ductal patency in the premature infant. *J Pediatr*. 122: S59-S62, 1993.
- (2) Adrouche-Amrani L, Green RS, Gluck KM, Lin J. Failure of a repeat course of cyclooxygenase inhibitor to close a PDA is a risk factor for developing chronic lung disease in ELBW infants. *BMC Pediatr*. 12:10, 2012.
- (3) Yokoyama U. Prostaglandin E-mediated molecular mechanisms driving remodeling of the ductus arteriosus. *Pediatrics International: official journal of the Japan pediatric society*. 57: 820-827, 2015.
- (4) Argraves WS, Greene LM, Cooley MA, Gallanher WM. Fibulins: physiological and disease perspectives. *EMBO Rep*. 67: 245-65, 2014.
- (5) Yokoyama U, Minamisawa S, Katayama A, Tang T, Suzuki S, Iwatsubo K, et al. Differential regulation of vascular tone and remodeling via stimulation of type 2 and type 6 adenylyl cyclases in the ductus arteriosus. *Circ Res*. 106(12): 1882-92, 2010.
- (6) LeBaron RG, Zimmermann DR, Ruoslahti E. Hyaluronate binding properties of versican. *The Journal of biological chemistry*. 267(14): 10003-10, 1992.
- (7) Ito S, Yokoyama U, Nakakoji T, Cooley MA, Sasaki T, Hatano S, Kato Y, Saito J, Nicho N, Iwasaki S, Umemura M, Fujita T, Masuda M, Asou T, Ishikawa Y. Fibulin-1 Integrates Subendothelial Extracellular Matrices and Contributes to Anatomical Closure of the Ductus Arteriosus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 40(9): 2212-2226, 2020.
- (8) Yanagisawa H, Yokoyama U. Extracellular matrix-mediated remodeling and mechanotransduction in large vessels during development and disease. *Cell Signal*. Oct;86:110104, 2021.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Yokoyama Utako, Oka Sayuki, Saito Junichi	4. 巻 47
2. 論文標題 Molecular mechanisms regulating extracellular matrix-mediated remodeling in the ductus arteriosus	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Seminars in Perinatology	6. 最初と最後の頁 151716-151716
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.semperi.2023.151716	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 Tashiro Michiko, Konishi Masato, Watanabe Makino, Yokoyama Utako	4. 巻 324
2. 論文標題 Reduction of intracellular Mg ²⁺ caused by reactive oxygen species in rat ventricular myocytes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Cell Physiology	6. 最初と最後の頁 C963-C969
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1152/ajpcell.00490.2022	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 Yanagisawa Hiromi, Yokoyama Utako	4. 巻 86
2. 論文標題 Extracellular matrix-mediated remodeling and mechanotransduction in large vessels during development and disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cellular Signalling	6. 最初と最後の頁 110104-110104
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.cellsig.2021.110104	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 Ito Satoko, Yokoyama Utako	4. 巻 156
2. 論文標題 A new therapeutic target for patent ductus arteriosus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Folia Pharmacologica Japonica	6. 最初と最後の頁 359-363
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1254/fpj.21061	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 Yamada Mitsuhiko, Yokoyama Utako, Takigiku Kiyohiro	4. 巻 156
2. 論文標題 Preface	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Folia Pharmacologica Japonica	6. 最初と最後の頁 345-345
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1254/fpj.21062	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 Takahashi Lisa, Ishigami Tomoaki, Tomiyama Hirofumi, Kato Yuko, Kikuchi Hiroyuki, Tasaki Koichiro, Yamashita Jun, Inoue Shigeru, Taguri Masataka, Nagao Toshitaka, Chikamori Taishiro, Ishikawa Yoshihiro, Yokoyama Utako	4. 巻 10
2. 論文標題 Increased Plasma Levels of Myosin Heavy Chain 11 Is Associated with Atherosclerosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 3155-3155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm10143155	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 Saito Junichi, Kojima Tomoyuki, Tanifuji Shota, Kato Yuko, Oka Sayuki, Ichikawa Yasuhiro, Miyagi Etsuko, Tachibana Tsuyoshi, Asou Toshihide, Yokoyama Utako	4. 巻 8
2. 論文標題 Transcriptome Analysis Reveals Differential Gene Expression between the Closing Ductus Arteriosus and the Patent Ductus Arteriosus in Humans	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cardiovascular Development and Disease	6. 最初と最後の頁 45-45
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcdd8040045	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 Nakamura Takashi, Yokoyama Utako, Kanaya Tomomitsu, Ueno Takayoshi, Yoda Takanori, Ishibe Atsushi, Hidaka Yuko, Umemura Masanari, Takayama Toshio, Kaneko Makoto, Miyagawa Shigeru, Sawa Yoshiki, Endo Itaru, Ishikawa Yoshihiro	4. 巻 30
2. 論文標題 Multilayered Human Skeletal Muscle Myoblast Sheets Promote the Healing Process After Colonic Anastomosis in Rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Transplantation	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/09636897211009559	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 Saito J, Yokoyama U, Nakamura T, Kanaya T, Ueno T, Naito Y, Takayama T, Kaneko M, Miyagawa S, Sawa Y, and Ishikawa Y	4. 巻 -
2. 論文標題 Scaffold-free tissue-engineered arterial grafts derived from human skeletal myoblasts.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Artif Organs	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/aor.13930	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 横山詩子	4. 巻 78
2. 論文標題 血管の分化発達, 病態と再生	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 東京医科大学雑誌	6. 最初と最後の頁 8-15
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 Tashiro M, Konishi M, Kobayashi R, Inoue H, and Yokoyama U	4. 巻 70
2. 論文標題 TRPM7 silencing attenuates Mg(2+) influx in cardiac myoblasts, H9c2 cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Physiol Sci	6. 最初と最後の頁 47
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12576-020-00772-z	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 Saito J, Ishikawa Y, and Yokoyama U	4. 巻 2
2. 論文標題 Role of Tissue-Type Plasminogen Activator in Remodeling of the Ductus Arteriosus.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circ Rep	6. 最初と最後の頁 211-217
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circrep.CR-20-0015	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 Hiromi T, Yokoyama U, Kurotaki D, Mamun A, Ishiwata R, Ichikawa Y, Nishihara H, Umemura M, Fujita T, Yasuda S, Minami T, Goda M, Uchida K, Suzuki S, Takeuchi I, Masuda M, Breyer RM, Tamura T, and Ishikawa Y	4. 巻 40
2. 論文標題 Excessive EP4 Signaling in Smooth Muscle Cells Induces Abdominal Aortic Aneurysm by Amplifying Inflammation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Arterioscler Thromb Vasc Biol	6. 最初と最後の頁 1559-1573
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/ATVBAHA.120.314297	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 該当する

1. 著者名 Ito S, Yokoyama U, Nakakoji T, Cooley MA, Sasaki T, Hatano S, Kato Y, Saito J, Nicho N, Iwasaki S, Umemura M, Fujita T, Masuda M, Asou T, and Ishikawa Y	4. 巻 40
2. 論文標題 Fibulin-1 Integrates Subendothelial Extracellular Matrices and Contributes to Anatomical Closure of the Ductus Arteriosus.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Arterioscler Thromb Vasc Biol	6. 最初と最後の頁 2212-2226
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/ATVBAHA.120.314729	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 該当する

〔学会発表〕 計51件 (うち招待講演 21件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Utako Yokoyama
2. 発表標題 Dynamic cardiovascular remodeling to adapt extrauterine life
3. 学会等名 The 100th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 横山詩子
2. 発表標題 機械工学とバイオの融合による成長する人工血管の開発
3. 学会等名 第9回医薬工3大学包括連携推進シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 横山詩子
2. 発表標題 血管弾性線維形成の制御機構と血管病変を検出する血中バイオマーカーの探索
3. 学会等名 第21回日本血管血流学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 横山詩子
2. 発表標題 動脈管閉鎖の機序解明と小児用生体材料グラフト開発への挑戦
3. 学会等名 第57回東北発達心臓病研究会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 横山詩子、廣見太郎、飯田早紀、谷藤章太、中村隆
2. 発表標題 大血管におけるプロスタグランジンE受容体EP4によるマトリックス制御機構
3. 学会等名 第54回日本結合組織学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 奥村滋邦、加藤優子、横山詩子、本間宙
2. 発表標題 ステント留置が引き起こす血管内膜肥厚におけるプロスタグランジンE2-EP4シグナルの役割
3. 学会等名 第50回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中村隆、小嶋朋之、齋藤純一、井上華、宮城悦子、石川義弘、横山詩子
2. 発表標題 低酸素下周期的加圧培養によるヒト平滑筋細胞由来人工血管の開発
3. 学会等名 第30回日本血管生物医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三橋 龍、中村 隆、横山 詩子
2. 発表標題 マウス胎仔線維芽細胞を用いたPGE2受容体EP4 mRNA発現量変化の検討
3. 学会等名 第190回東京医科大学医学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 古田智子、内藤祐二、岡沙由稀、飯田早紀、石道基典、岩淵英人、猪飼秋夫、坂本喜三郎、横山詩子
2. 発表標題 肺静脈狭窄症における内膜肥厚形成に関与する分子の検討
3. 学会等名 第190回東京医科大学医学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤村晋太郎、田代倫子、谷藤章太、横山詩子
2. 発表標題 網羅的遺伝子解析からみた肺動脈性肺高血圧症のCancer paradigm機構
3. 学会等名 第190回東京医科大学医学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 谷藤章太, 川原玄理, 中村隆, 飯田早紀, 林由起子, 横山詩子
2. 発表標題 ゼブラフィッシュにおけるアンジオテンシンIIの血管への作用の検討
3. 学会等名 第190回東京医科大学医学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 飯田早紀, 廣見太郎, 中村隆, 横山詩子
2. 発表標題 細胞外マトリックスversicanの大動脈瘤の進行における役割の検討
3. 学会等名 第190回東京医科大学医学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tomoyuki Kojima, Junichi Saito, Takashi Nakamura, Hana Inoue, Etsuko Miyagi, Yoshihiro Ishikawa, Utako Yokoyama
2. 発表標題 低酸素下加圧培養によるヒト臍帯動脈平滑筋細胞由来の人工血管の作製
3. 学会等名 第58回日本小児循環器学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuji Naito, Saki Iida, Tomoko Furuta, Sayuki Oka, Tomoyuki Kojima, Motonori Ishido, Hideto Iwahuchi, Ikai Akio, Kisaburo Sakamoto, Utako Yokoyama
2. 発表標題 先天性心疾患における肺静脈狭窄の組織学的検討
3. 学会等名 第58回日本小児循環器学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井上華, 村山尚, 小林琢也, 小西真人, 横山詩子
2. 発表標題 TRPM7チャンネル-キナーゼ相互作用による活性制御と酸化ストレスによる調節
3. 学会等名 TRP研究会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hana Inoue, Takashi Nakamura, Hiyo Obikane, Toshitaka Nagao, Utako Yokoyama
2. 発表標題 Role of TRPM7 in the pathophysiology of aortic dissection
3. 学会等名 The 100th Anniversary Meeting of the Physiological Society of Japan
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yuta Okabe, Nobuyuki Murakoshi, Yoko Ito, Chika Miyoshi, Hiromasa Funato, Koichiro Ishii, Hana Inoue, Takashi Murayama, Nagomi Kurebayashi, Dongzhu Xu, Kazuhiro Aonuma, Shigeharu Wakana, Utako Yokoyama, Takashi Sakurai, Masaki Ieda, Masashi Yanagisawa
2. 発表標題 Molecular mechanisms of a newly established inherited arrhythmia mouse model and its clinical application
3. 学会等名 第87回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Michiko Tashiro, Masato Konishi, Makino Watanabe, Utako Yokoyama
2. 発表標題 Mg ²⁺ extrusion activated by hydrogen peroxide in rat ventricular myocytes
3. 学会等名 67 th Annual Meeting of the Biophysical Society (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takashi Noguchi, Takahiro Kemmotsu, Etsuko Miyagi, Utako Yokoyama.
2. 発表標題 Postnatal oxygenation promotes anatomical closure of the ductus arteriosus by basic fibroblast growth factor-mediated intimal thickening.
3. 学会等名 第74回 日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Taro Hiromi, Saki Iida, Takashi Nakamura, Ichiro Takeuchi, Utako Yokoyama
2. 発表標題 PGE receptor EP4 signaling increased hyaluronan-vesican complex in abdominal aortic aneurysm
3. 学会等名 Experimental Biology 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shota Tanifuji, Genri Kawahara, Takashi Nakamura, Saki Iida, Yukiko K. Hayashi, Utako Yokoyama
2. 発表標題 Angiotensin II-treated zebrafish as a new experimental model to study vascular elastic fiber formation
3. 学会等名 The 100th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Shota Futagami, Shota Tanifuji, Takashi Nakamura, Yuji Naito, Tomoyuki Kojima, Takuya Naruto, Michiya Matsusaki, Utako Yokoyama
2. 発表標題 Development of a three-dimensional layered cell sheet with elastic fiber formation
3. 学会等名 The 100th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yokoyama, U.
2. 発表標題 胎児循環と新生児循環への移行
3. 学会等名 The 97th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tanifuji, S. Kawahara, G. Nakamura, T. Iida, S. Hayashi, Y. Yokoyama, U.
2. 発表標題 A novel zebrafish model of aortic aneurysm
3. 学会等名 The 98th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 横山詩子
2. 発表標題 組織リモデリングからみた動脈管閉鎖のしくみ
3. 学会等名 静岡県立こども病院セミナー (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 横山詩子
2. 発表標題 血管の分化と病態の解明から再生へ
3. 学会等名 KSI小児循環器カンファレンス (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 横山詩子
2. 発表標題 胎児期における大血管の分化メカニズム
3. 学会等名 生理研心血管研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 横山詩子、廣見太郎、谷藤章太、岡沙由稀、中村隆、井上華
2. 発表標題 発達と疾患における血管弾性の制御メカニズムと弾性を有する3D血管モデルの開発
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 横山詩子
2. 発表標題 プロスタグランジンE受容体EP4による血管の発達・分化と炎症・破壊のメカニズム
3. 学会等名 第3回小児科フォーラム in Yokohama（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yokoyama, U.
2. 発表標題 Origin, differentiation, and closure of the ductus arteriosus
3. 学会等名 The 16th Three-Country Pediatric Heart Forum with Asian-Pacific Symposium（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 齋藤純一、小嶋朋之、谷藤章太、市川泰広、橘剛、麻生俊英、横山詩子
2. 発表標題 ヒト動脈管開存症と正常動脈管の遺伝子プロファイリング
3. 学会等名 第57回日本小児循環器学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Oka S, Kuroda H, Tanifuji S, Seki T, and Yokoyama U.
2. 発表標題 Autonomic nerves regulate gene expression profiles in the developing ductus arteriosus
3. 学会等名 Experimental Biology 2021（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加藤優子，谷藤章太，横山詩子.
2. 発表標題 fibulin-1の血管内膜肥厚における役割
3. 学会等名 第53回日本結合組織学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡沙由稀，野口貴史，and 横山詩子
2. 発表標題 発達段階の動脈管におけるプロスタグランジンE2受容体EP4と神経の分布の変化
3. 学会等名 第188回東京医科大学医学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加藤優子, 谷藤章太, 岡沙由稀, 佐々木隆子, 廣見太郎, 奥村滋邦, and 横山詩子.
2. 発表標題 Fibulin-1を中心とした細胞外マトリックスの血管内膜肥厚形成における役割
3. 学会等名 エラスチン・関連分子研究会第5回学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 廣見太郎, 横山詩子, 黒滝大翼, Mamun A, 竹内一郎, 益田宗孝, Breyer RM, 田村智彦, 石川義弘
2. 発表標題 血管平滑筋でのPGE2受容体EP4シグナルは免疫細胞浸潤、血管弾性線維修復機構の破綻を介し腹部大動脈瘤に関与する
3. 学会等名 185回東京医科大学医学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊藤智子、横山詩子
2. 発表標題 Fibulin-1は内膜肥厚部で細胞外基質を統合し、動脈管の解剖学的閉鎖を促進する。
3. 学会等名 第56回日本小児循環器学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yokoyama U, Hiromi T, Takeuchi I, and Ishikawa Y
2. 発表標題 Prostaglandin E-EP4-mediated progression of aortic aneurysm.
3. 学会等名 The 48th Annual Meeting of Japanese Society for Vascular Surgery（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 横山詩子
2. 発表標題 大動脈・動脈管の発生とその異常
3. 学会等名 日本小児循環器学会・第12回教育セミナー-Advanced Course (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Satoko Ito, Utako Yokoyama, Taichi Nakakoji, Junichi Saito, Naoki Nicho, Munetaka Masuda, Toshihide Asou, Yoshihiro Ishikawa
2. 発表標題 Fibulin-1 integrates subendothelial extracellular matrices and contributes to anatomical closure
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takahashi L, Ishigami T, Tomiyama H, Chikamori T, Ishikawa Y, and Yokoyama U
2. 発表標題 Increased plasma level of myosin heavy chain 11 is associated with atherosclerosis.
3. 学会等名 Asian Pacific Society of Cardiology Congress (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kojima T, Yokoyama U, Nakamura T, Saito J, Miyagi E, Ishikawa Y
2. 発表標題 Implantable tissue engineered blood vessels fabricated by periodic hydrostatic pressure
3. 学会等名 NIPS International Meeting on Cardiovascular Physiology (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tanifuji S, Naito Y, Kojima T, Naruto T, Matsusaki M, and Yokoyama U
2. 発表標題 Three-dimensional multilayers of smooth muscle cells acquire arterial physiology.
3. 学会等名 NIPS International Meeting on Cardiovascular Physiology (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 谷藤章太, 川原玄理, 井上華, 林由起子, 横山詩子
2. 発表標題 ゼブラフィッシュを用いたプロスタグランジンE受容体EP4発現亢進機序の解明と腹部大動脈瘤の治療薬の探索.
3. 学会等名 第185回東京医科大学医学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡沙由稀, 黒田浩行, 横山詩子
2. 発表標題 レポーターマウスを用いたプロスタグランジンE受容体EP4の発達段階における発現量変化の検討.
3. 学会等名 第185回東京医科大学医学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 廣見太郎, 横山詩子, 黒滝大翼, Mamun A, 竹内一郎, 益田宗孝, Breyer RM, 田村智彦, 石川義弘
2. 発表標題 血管平滑筋でのPGE2受容体EP4シグナルは免疫細胞浸潤、血管弾性線維修復機構の破綻を介し腹部大動脈瘤に関与する。
3. 学会等名 第185回東京医科大学医学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 奥村祐輝, 加藤優子, 谷藤章太, and 横山詩子
2. 発表標題 肺動脈性肺高血圧症における圧力のアポトーシスに及ぼす作用.
3. 学会等名 第186回東京医科大学医学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 廣見太郎, 谷藤章太, 竹内一郎, 横山詩子
2. 発表標題 腹部大動脈瘤形成におけるVersicanとヒアルロン酸の役割の検討.
3. 学会等名 第186回東京医科大学医学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 清水希来, 加藤優子, 谷藤章太, and 横山詩子
2. 発表標題 肺動脈性高血圧症におけるNotch3シグナル関連遺伝子の検討.
3. 学会等名 第186回東京医科大学医学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡沙由稀, 黒田浩行, 横山詩子
2. 発表標題 プロスタグランジンE受容体EP4の発達段階における発現の検討.
3. 学会等名 第186回東京医科大学医学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 谷藤章太, 川原玄理, 井上華, 林由起子, 横山詩子
2. 発表標題 ゼブラフィッシュを用いた腹部大動脈瘤でのプロスタグランジンE受容体EP4発現制御機序の解明と新規治療薬の探索
3. 学会等名 第186回東京医科大学医学会総会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計7件

1. 著者名 横山詩子、南沢享	4. 発行年 2021年
2. 出版社 メジカルビュー社	5. 総ページ数 336
3. 書名 新 先天性心疾患を理解するための臨床心臓発生学	

1. 著者名 南沢享、横山詩子	4. 発行年 2021年
2. 出版社 メジカルビュー社	5. 総ページ数 323
3. 書名 動脈管開存症	

1. 著者名 横山詩子、南沢享	4. 発行年 2021年
2. 出版社 メジカルビュー社	5. 総ページ数 323
3. 書名 動脈管の発生から閉鎖およびその異常	

1. 著者名 Yokoyama U, Aoki R, Fujita S, Iwasaki S, Seki K, Toshihide A, Masuda M, Minamisawa S, Ishikawa Y.	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 398
3. 書名 New insights on how to treat patent ductus arteriosus.	

1. 著者名 Saito J, Yokoyama U, Takayama T, Ito H, Tadokoro T, Sugo Y, Kurasawa K, Ogawa M, Miyagi E, Taniguchi H, Kaneko M, Ishikawa Y.	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 398
3. 書名 Fabrication of implantable human arterial graft by periodic hydrostatic pressure.	

1. 著者名 Kemotsu T, Yokoyama U, Saito J, Ito S, Uozumi A, Iwasaki S, Nishimaki S, Ito S, Masuda M, Asou T, Ishikawa Y.	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 398
3. 書名 Antenatal administration of betamethasone contributes to intimal thickening of the ductus arteriosus.	

1. 著者名 Ito S, Yokoyama U, Saito J, Masuda M, Toshihide A, Ishikawa Y.	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 398
3. 書名 Prostaglandin E-EP4-mediated fibulin-1 up-regulation plays a role in intimal thickening of the ductus arteriosus.	

〔産業財産権〕

〔その他〕

東京医科大学細胞生理学分野
<https://tokyo-med-physiology.jimdofree.com/>

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	川原 玄理 (Kawahara Genri) (40743331)	東京医科大学・医学部・准教授 (32645)	
研究分担者	林 由起子 (Hayashi Yukiko) (50238135)	東京医科大学・医学部・主任教授 (32645)	
研究分担者	谷藤 章太 (Tanifuji Shota) (50529245)	東京医科大学・医学部・助教 (32645)	

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