

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：12102  
研究種目：基盤研究(B)（一般）  
研究期間：2020～2022  
課題番号：20H03762  
研究課題名（和文）メカノトランスダクションを基軸とした大動脈瘤発症機序の解明と破裂予測の基盤研究

研究課題名（英文）Elucidation of the mechanism of aortic aneurysm development based on mechanotransduction and prediction of aortic aneurysm rupture

研究代表者  
柳沢 裕美（Yanagisawa, Hiromi）  
筑波大学・生存ダイナミクス研究センター・教授

研究者番号：40746301  
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,700,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、大動脈壁のメカノトランスダクション機構の異常に着目した大動脈瘤の発症機序の解明と破裂直前の大動脈瘤を同定する手法の創出を行なった。申請者らは、マウスやヒトの大動脈瘤では、メカニカルストレス応答因子であるThrombospondin-1（TSP1）やEgr1（転写因子）が上昇していることを見出した。Egr1はTSP1の発現を誘導し、Egr1はprotease-activated receptor（PAR）-1によって制御されることを見出した。さらに、ラマン分光顕微鏡を用いて、大動脈のECMであるコラーゲンやエラスチン由来の、大動脈瘤に特異的なスペクトラを同定することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義  
大動脈瘤を起こす新たなシグナル因子の同定とそれを標的とした治療薬の確立、さらに瘤拡大増悪因子の制御は、当該研究分野の大きな未解決課題である。申請者らは、大動脈瘤の進行に大動脈壁のメカノトランスダクションの異常が関わっていることを提唱した。今後はこれらの知見に基づき、新しい薬物療法の標的因子の同定を目指す。また、申請者らは、ラマン分光法を用いて大動脈瘤に特異的なエラスチンやコラーゲンに由来するマーカースペクトル成分を同定した。これらにより、従来のCTやMRIによる大動脈径計測に基づく大動脈瘤の評価に加えて、大動脈瘤の性状から破裂に近い大動脈瘤を診断できる可能性を報告した。

研究成果の概要（英文）：The goal of this study was to elucidate the pathogenesis of aortic aneurysms, focusing on altered mechanotransduction of the aortic wall, and to discover a method to identify aortic aneurysms just prior to rupture. The applicants found that mechanical stress response factors, including thrombospondin-1 (TSP1) and Egr1, are elevated in mouse and human aortic aneurysms; Egr1 induces TSP1 expression, and Egr1 is upregulated by protease-activated receptor (PAR)-1. Furthermore, using Raman spectroscopic microscopy, the applicants were able to identify collagen- and elastin-derived spectra specific for aortic aneurysms in mice and humans.

研究分野：血管マトリクス生物学

キーワード：大動脈瘤 大動脈破裂 メカノトランスダクション 破裂予測 細胞外マトリクス ラマンイメージング ラベルフリー

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

### 大動脈瘤発症の分子機序と治療法

大動脈瘤の危険因子として、粥状動脈硬化、高血圧、喫煙、遺伝的な要因等があり、大動脈壁の構造変化を起こす。遺伝性大動脈瘤症候群 (マルファン症候群やロイス・ディーツ症候群など) や家族性大動脈解離の原因遺伝子の解析報告から、大動脈瘤の3つの原因経路として、細胞外マトリクス (ECM)、TGF $\beta$ シグナル、平滑筋収縮タンパク質の異常が提唱されている。しかし TGF $\beta$ シグナルの介入を狙った臨床試験では、従来の $\beta$ -遮断薬と比べて瘤の拡大防止効果に有意差が見られなかったことから (Lacro et al. *NEJM* 2014)、大動脈瘤を起こす新たなシグナル因子の同定とそれを標的とした治療薬の確立、さらに瘤拡大増悪因子の制御は、当該研究分野の大きな未解決課題である。

### メカノトランスダクションと大動脈瘤

血管壁の平滑筋細胞は、心拍出に伴う周方向や軸方向の伸展張力や貫壁性圧力などのメカニカルストレスに晒されている。大動脈瘤の特徴的な病理所見に動脈弾性板の破壊があるが、大動脈の ECM である、fibrillin-1 (マルファン症候群原因遺伝子) や fibulin-4 (皮膚弛緩症原因遺伝子) の欠損マウスでは、弾性板の破壊が認められる。申請者や当該分野の研究者は、動脈弾性板—細胞接着斑— (平滑) 筋収縮線維が構造機能的ユニットとしてメカニカルストレス応答に関与することを提唱した (Yanagisawa and Wagenseil, *Mat Biol* 2020)。このユニットに障害が生じると、メカニカルストレス応答異常をきたし、Thrombospondin-1 (TSP1, マトリクス) や Egr1 (転写因子) の上昇がマウスやヒトの胸部大動脈瘤 (TAA) で認められた。さらに、大動脈瘤マウスから TSP1 を欠損させると約8割で瘤が抑制されることから (Yamashiro et al, *Circ Res* 2018)、大動脈瘤発症にメカノトランスダクションの破綻が関与していることが強く示唆された。しかしその分子機序の詳細は明らかにされていない。

## 2. 研究の目的

### **目的 1** : 平滑筋細胞のメカノトランスダクション機構の解明と治療戦略の確立

申請者らが明らかにしたメカニカルストレス応答因子 TSP1 を起点として、瘤形成に関わる上流および下流シグナルを解明する。PAR1-Egr1-TSP1 経路の解明と平行して、メカニカルストレス応答分泌因子の網羅的解析を行い、新たな治療標的を同定する。

### **目的 2** : TSP1 の作用機序の解明

TSP はメカニカルストレスに応答し内皮細胞や平滑筋細胞で発現が増加し、大動脈瘤の成長を増悪する。申請者らの予備データに基づき、TSP1 の作用機序を分子レベルで解明し、介入ポイントを探る。

### **目的 3** : 瘤破裂マウスモデルを用いたラマン分光法による破裂予測技術の基盤創出

瘤の破裂・解離を予測することは大動脈治療の喫緊の課題である。ラマン分光法による血管のラベルフリーイメージングと機械学習によるスペクトル解析を用いて、大動脈破裂・解離を予測する技術を創出し、ヒトへの解析と繋ぐ。

### 3. 研究の方法

#### 計画①-A: TSP1 を起点としたメカノトランスダクション経路の解明

胸部大動脈瘤モデル *Fbln4*<sup>fl<sup>ko</sup></sup> を用いて TSP1 の上流因子 Egr1 とその制御因子を明らかにし、それらの大動脈瘤発症における関与を検証する。特に、IPA パスウェイ解析から、Egr1 制御因子としてプロテアーゼ活性型受容体 PAR1 を得ているため、Egr1, PAR1, PAR1 リガンドの関与に焦点を当てて解析する。

#### 計画①-B: TSP1 の作用機序の解明

TSP1 が平滑筋細胞の伸展刺激に反応して分泌され、どのように平滑筋細胞のメカノトランスダクションに関与するか、また関与するシグナル経路を *in vitro* 及び *in vivo* のモデルを用いて明らかにする。TSP1 によって制御される因子と大動脈瘤との関係を検証する。

#### 研究計画②: ラマン分光法による破裂 (直前) 瘤に特異的なマーカースペクトル成分の同定

OCT で迅速凍結した大動脈瘤から 20 ミクロンの切片を作成する。レーザー光 (532 nm) を備えた共焦点ラマン顕微鏡を用いて、指紋領域 (400-1800  $\text{cm}^{-1}$ ) のスペクトルを測定する。Multivariate curve resolution (MCR) などの多変量解析を行い、弾性線維や膠原線維、瘤病変部に増加しているマトリクス成分 (Aggrecan, Versican 等) のラマンイメージングを行う

### 4. 研究成果

#### ① TSP1 とメカノトランスダクションについて

TSP1 は平滑筋細胞において、周期的伸展刺激 (1Hz, 20% strain) により発現が増加し、細胞外に分泌されることがわかった。TSP1 は転写因子 Egr1 により制御され、Egr1 の上流には PAR1 と PAR1 リガンド (thrombin や matrix metalloproteinase-9) が存在し、大動脈壁では発現と活性が上昇していることが明らかになった。興味深いことに、PAR1 は平滑筋細胞において周期的伸展刺激により発現が増加すること、PAR1 のリガンドの一つである thrombin も同様に伸展刺激によって増加することがわかった。

また、大動脈瘤マウスモデル *Fbln4*<sup>fl<sup>ko</sup></sup> やヒトの大動脈瘤病変でも有意に両者の増加を認めた。そこで、我々は *Fbln4*<sup>fl<sup>ko</sup></sup> マウスに thrombin inhibitor である dabigatran や factor Xa inhibitor である rivaroxaban を投与すると上行大動脈瘤の発症が抑えられることを見出した。さらに、PAR1 の下流である Egr1 を *Fbln4*<sup>fl<sup>ko</sup></sup> から欠損させたところ、TSP1 の発現が減少し、大動脈瘤の抑止が認められた (図 1, Shin et al. *ATVB* 2020)。

#### ② TSP1 の作用機序について

ラット血管平滑筋細胞を用いた周期的伸展刺激によって分泌される TSP1 は細胞膜上の Integrin  $\alpha v \beta 1$  に結合し、接着斑の活性化やアクチンフィラメントの配向といった伸展刺激応答を制御することを見出した。加えて、伸展刺激における転写調節因子 Yes-associated

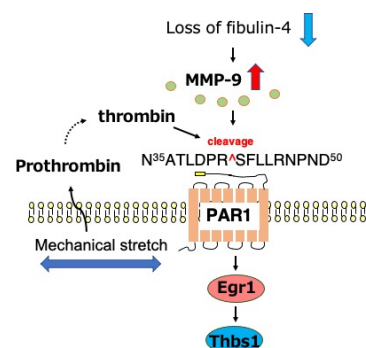


図 1 PAR1 を介した Egr1-Thbs1 シグナル伝達経路の概要。

protein (YAP)の核内移行は、TSP1/Integrin  $\alpha v \beta 1$ に依存し、低分子量Gタンパク質 Rap2の不活性化を伴って制御されていることを明らかにした。さらに、TSP1/Integrin/YAPのシグナル伝達経路は、血管圧負荷や狭窄に伴う新生内膜形成時の血管リモデリングに重要な働きを示すことを明らかにした(図2, Yamashiro et al. *PNAS* 2020)。しかし、大動脈瘤の形成過程におけるYAPの役割やTSP1との関係については、今後明らかにしていく必要がある。これらの結果を踏まえ、血管壁の恒常性維持と病態形成に関与するメカノトランスダクション機序の役割を総説として発表した。(Yamashiro and Yanagisawa, *Clin. Sci.* 2020, Yanagisawa and Yokoyama, *Cell Signal* 2021)。

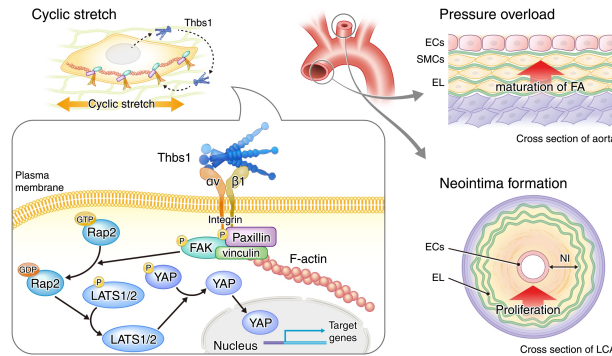


図2 TSP1 (Thbs1) を介したメカニカルストレス応答と血管リモデリングの概要。

③ ラマン分光法による大動脈瘤に特異的なマーカースペクトル成分の同定  
 動脈の血管壁を構成するECM成分として、コラーゲンや、エラスチンが知られており、その異常が大動脈瘤形成に関わることが報告されている。従って、細胞外マトリクスの変化を臨床的に観察することができれば、大動脈瘤形成の診断マーカーとなり得ると考えられる。近年、非侵襲的に生体分子構造情報を取得する方法として、分光学的手法が注目されている。その一つであるラマン分光法は、物質に光を当てた際に生じる、入射光とは異なるエネルギーを持つ散乱光(ラマン散乱)から、分子の振動などの分子構造情報を得るもので、医学分野への応用が進んでいる。私たちは、ラマン分光法と多変量解析を組み合わせたアプローチにより、マウスとヒトの大動脈瘤に特異的な、新規マーカースペクトル成分を同定するとともに、大動脈瘤の有無により、弾性線維および膠原線維の構造が異なっていることを解明した(図3, Sugiyama et al. *Cell Reports Medicine*, 2021)。

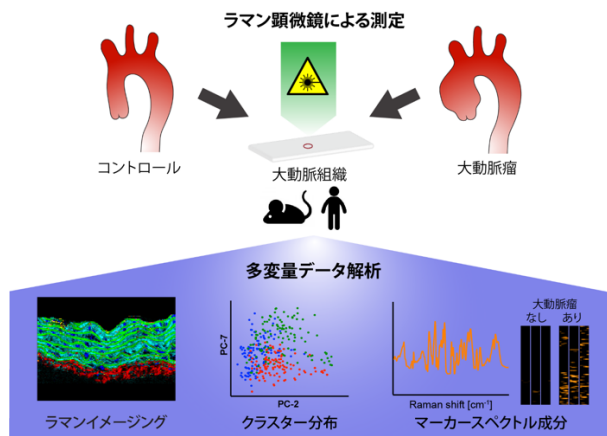


図3. ラマン顕微鏡を用いた大動脈瘤特異的なマーカーの検出

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 17件 / うち国際共著 6件 / うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 木村健一、柳沢裕美	4. 巻 56(6)
2. 論文標題 大動脈瘤への分子生物学的アプローチ	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 心臓/日本医学出版	6. 最初と最後の頁 628-634
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 Nguyen Tram Anh Vu, Lino Caroline Antunes, Hang Huynh Thuy, Alves Juliano Vilela, Thang Bui Quoc, Shin Seung Jae, Sugiyama Kaori, Matsunaga Hiroko, Takeyama Haruko, Yamashiro Yoshito, Yanagisawa Hiromi	4. 巻 12
2. 論文標題 Protective Role of Endothelial Fibulin 4 in Valvulo Arterial Integrity	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	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) 10.1161/JAHA.122.026942	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 Yamashiro Yoshito, Ramirez Karina, Nagayama Kazuaki, Hattori Naoko, Liu Yu-Yu, Matsunaga Shinji, Tomita Shuhei, Kubota Yoshiaki, Yanagisawa Hiromi	4. 巻 -
2. 論文標題 Partial endothelial-to-mesenchymal transition mediated by HIF-induced CD45 in neointima formation upon carotid artery ligation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cardiovascular Research	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) 10.1093/cvr/cvac190	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 Loganathan Rajprasad, Yanagisawa Hiromi, Gentleman Eileen, Little Charles D., Weiss Jeffrey A.	4. 巻 10
2. 論文標題 Editorial: Extracellular matrix dynamics in biology, bioengineering, and pathology, volume II	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology	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) 10.3389/fcell.2022.1105566	査読の有無 無
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 Bazzi Marisa S., Balouchzadeh Ramin, Pavey Shawn N., Quirk James D., Yanagisawa Hiromi, Vedula Vijay, Wagenseil Jessica E., Barocas Victor H.	4. 巻 13
2. 論文標題 Experimental and Mouse-Specific Computational Models of the Fbln4SMKO Mouse to Identify Potential Biomarkers for Ascending Thoracic Aortic Aneurysm	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cardiovascular Engineering and Technology	6. 最初と最後の頁 558 ~ 572
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13239-021-00600-4	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 該当する

1. 著者名 Kimura Kenichi, Ramirez Karina, Nguyen Tram Anh Vu, Yamashiro Yoshito, Sada Aiko, Yanagisawa Hiromi	4. 巻 11
2. 論文標題 Contribution of PDGFR -positive cells in maintenance and injury responses in mouse large vessels	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-021-88126-6	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 Sugiyama Kaori, Marzi Julia, Alber Julia, Brauchle Eva M., Ando Masahiro, Yamashiro Yoshito, Ramkhelawon Bhama, Schenke-Layland Katja, Yanagisawa Hiromi	4. 巻 2
2. 論文標題 Raman microspectroscopy and Raman imaging reveal biomarkers specific for thoracic aortic aneurysms	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Reports Medicine	6. 最初と最後の頁 100261 ~ 100261
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xcrm.2021.100261	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 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 Yamashiro Yoshito, Thang Bui Quoc, Ramirez Karina, Shin Seung Jae, Kohata Tomohiro, Ohata Shigeaki, Nguyen Tram Anh Vu, Ohtsuki Sumio, Nagayama Kazuaki, Yanagisawa Hiromi	4. 巻 117
2. 論文標題 Matrix mechanotransduction mediated by thrombospondin-1/integrin/YAP in the vascular remodeling	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 9896 ~ 9905
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1919702117	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 Shin Seung Jae, Hang Huynh Thuy, Thang Bui Quoc, Shimoda Tomonari, Sakamoto Hiroaki, Osaka Motoo, Hiramatsu Yuji, Yamashiro Yoshito, Yanagisawa Hiromi	4. 巻 40
2. 論文標題 Role of PAR1-Egr1 in the Initiation of Thoracic Aortic Aneurysm in Fbln4-Deficient Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology	6. 最初と最後の頁 1905 ~ 1917
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/ATVBAHA.120.314560	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 Yamashiro Yoshito, Yanagisawa Hiromi	4. 巻 134
2. 論文標題 The molecular mechanism of mechanotransduction in vascular homeostasis and disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Science	6. 最初と最後の頁 2399 ~ 2418
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1042/CS20190488	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 Eekhoff Jeremy D., Steenbock Heiko, Berke Ian M., Brinckmann Juergen, Yanagisawa Hiromi, Wagenseil Jessica E., Lake Spencer P.	4. 巻 113
2. 論文標題 Dysregulated assembly of elastic fibers in fibulin-5 knockout mice results in a tendon-specific increase in elastic modulus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials	6. 最初と最後の頁 104134 ~ 104134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jmbbm.2020.104134	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 中邨智之、 柳沢裕美	4. 巻 38(3)
2. 論文標題 血管におけるマトリクスエイジング	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 バイオマテリアル	6. 最初と最後の頁 172-177
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 -

〔学会発表〕 計30件 (うち招待講演 13件 / うち国際学会 16件)

1. 発表者名 柳沢 裕美
2. 発表標題 細胞外マトリクスと血管壁の維持機構
3. 学会等名 CVEM オンラインセミナー (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 柳沢 裕美
2. 発表標題 細胞外マトリクスと血管壁の維持機構
3. 学会等名 日本心臓血管発生研究会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 杉山 夏緒里、安藤 正浩、松永 浩子、柳沢 裕美、竹山春子
2. 発表標題 ラベルフリーイメージングによるマルファン症候群モデルマウスを用いた急性大動脈解離シグナル探索
3. 学会等名 日本分子生物学会
4. 発表年 2022年



1. 発表者名 Nguyen Vu Tram Anh, Caroline Antunes Lino, Hang Huynh, Juliano Vilela Alves, Bui Quoc Thang, Shin SeunJse, Kaori Sugiyama, Hiroko Matsunaga, Yoshito Yamashiro, Hiromi Yanagisawa
2. 発表標題 Protective role of endothelial fibulin-4 in valvulo-arterial integrity
3. 学会等名 International Vascular Biology Meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoshito Yamashiro, Karina Ramirez, Kazuaki Nagayama, Naoko Hattori, Yu-Yu Liu, Shinji Matsunaga, Shuhei Tomita, Yoshiaki Kubota and Hiromi Yanagisawa
2. 発表標題 Partial endothelial-to-mesenchymal transition (EndMT) mediated by HIF-induced CD45 in neointima formation upon carotid artery ligation
3. 学会等名 International Vascular Biology Meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yanagisawa Hiromi
2. 発表標題 Matrix-cell interactions and aortic diseases
3. 学会等名 International Vascular Biology Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kaori Sugiyama, Masahiro Ando, Ryota Wagatsuma, Hiromi Mataunaga, Francesco Ramirez, Katja Schenke-Layland, Hiromi Yanagisawa, Haruko Takeyama
2. 発表標題 Label-free imaging for acute aortic dissection by using Marfan syndrome model mouse
3. 学会等名 11th International Symposium on Marfan, Loeys-Dietz, and Related Conditions (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiromi Yanagisawa
2. 発表標題 Matrix-cell Interactions and Aortic Aneurysms
3. 学会等名 European Circulation Society (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 柳沢 裕美
2. 発表標題 細胞外環境の破綻による血管障害のメカニズム
3. 学会等名 日本心脈管作動物質学会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 杉山夏緒里、安藤正浩、我妻竜太、松永浩子、柳沢裕美、竹山春子
2. 発表標題 マルファン症候群モデルマウスを用いた急性大動脈解離シグナル探索とラベルフリーイメージング作製
3. 学会等名 日本結合組織学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kaori Sugiyama, Julia Marzi, Masahiro Ando, Bhama Ramkhelawon, Katja Schenke-Layland, Hiromi Yanagisawa, Haruko Takeyama
2. 発表標題 Identification of collagen-derived biomolecular fingerprints specific for thoracic aortic aneurysms by Raman microspectroscopy and imaging
3. 学会等名 日本生物工学会若手の会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 柳沢裕美
2. 発表標題 細胞外マトリックスに着目した 大動脈瘤のラマン分光イメージング法
3. 学会等名 日本血管生物医学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiromi Yanagisawa
2. 発表標題 Matrix-cell Interactions and aortic diseases
3. 学会等名 North American Vascular Organization（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柳沢裕美
2. 発表標題 ラマン分光法を用いた大動脈瘤の新規イメージングと スペクトル解析
3. 学会等名 日本動脈硬化学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiromi Yanagisawa
2. 発表標題 Matrix-mediated mechanotransduction In the aortic wall
3. 学会等名 3M conference (Materials, Mimics, and Microfluidics:Engineering Tools for Mechanobiology)（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiromi Yanagisawa
2. 発表標題 Searching for novel biomarkers of thoracic aortic aneurysms using Raman microspectroscopy
3. 学会等名 The international Society for Applied Cardiovascular Biology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柳沢裕美
2. 発表標題 マトリクスによるメカノトランスダクション制御機構と大動脈疾患
3. 学会等名 日本血管生物医学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nguyen Vu Tram Anh
2. 発表標題 Function of endothelial fibulin-4 in progression of thoracic aortic aneurysm in mice
3. 学会等名 Tsukuba Global Science Week (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 本山絵理
2. 発表標題 新規Fbn1遺伝子変異マウスを用いたマルファン症候群の大動脈解離発症機序の解明
3. 学会等名 エラスチン・関連分子研究会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yen Xuan Ngo
2. 発表標題 Defining diversity and similarity of epithelial stem cell populations and their anatomical environment in murine skin and oral epithelium
3. 学会等名 International Society for Stem Cell Research (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Erna Raja
2. 発表標題 The role of Fibulin-7 in the maintenance of mouse skin epidermal stem cells
3. 学会等名 日本結合組織学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Erna Raja
2. 発表標題 The role of Fibulin-7 in the maintenance of mouse skin epidermal stem cells
3. 学会等名 日本生化学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Erna Raja
2. 発表標題 The role of Fibulin-7 in the maintenance of mouse skin epidermal stem cells
3. 学会等名 日本分子生物学会 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiromi Yanagisawa
2. 発表標題 Matrix-mediated mechanotransduction and aortic aneurysms
3. 学会等名 North American Vascular Biology Organization (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiromi Yanagisawa
2. 発表標題 Raman Microspectroscopy and Imaging Reveal Novel Biomarkers Specific for Thoracic Aortic Aneurysm
3. 学会等名 GenTAC Aortic Summit (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yoshito Yamashiro
2. 発表標題 Matrix mechanotransduction mediated by thrombospondin-1/integrin/YAP signaling pathway in remodeling of vessel wall
3. 学会等名 日本循環器学会 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 杉山夏緒里
2. 発表標題 ラマン分光法と多変量解析を用いた胸部大動脈瘤に特異的な分子指紋の同定
3. 学会等名 日本結合組織学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Karina Ramirez
2. 発表標題 Contribution of PDGFR -positive cell populations during vascular remodeling.
3. 学会等名 Tsukuba Science Global Week (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nguyen Vu Tram Anh
2. 発表標題 Cell-specific function of fibulin-4 in progression of ascending aortic aneurysm in mice
3. 学会等名 International Vascular Biology Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山城義人
2. 発表標題 Thrombospondin-1 を介した大動脈瘤血管壁の機械的応答と大動脈瘤形成における役割
3. 学会等名 日本結合組織学会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 伊東 史子、福原 茂朋	4. 発行年 2022年
2. 出版社 化学同人	5. 総ページ数 244
3. 書名 血管・リンパ管の機能制御と疾患メカニズム	

〔産業財産権〕

〔その他〕

研究室ウェブサイト (<https://www.saggyousehkytsukuba.com>)  
 筑波大学研究者総覧 (<https://trios.tsukuba.ac.jp/ja/researcher/0000003650>)

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	平松 祐司  (Hiramatsu Yuji)  (30302417)	筑波大学・医学医療系・教授    (12102)	
研究分担者	安藤 正浩  (Ando Masahiro)  (50620803)	早稲田大学・ナノ・ライフ創新研究機構・次席研究員(研究院講師)    (32689)	

	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
研究協力者	山城義人  (Yamashiro Yoshito)		
研究協力者	木村健一  (Kimura Kenichi)		
研究協力者	杉山夏緒里  (Sugiyama Kaori)		



6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	松永浩子  (Mataunaga Hiroko)		
研究協力者	竹山春子  (Takeyama Haruko)		

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			
				他1機関
米国	New York University	Washington University	Oregon Health and Science University	
ドイツ	Eberhard Karls University			
ドイツ	University of Lubeck			