

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H04960

研究課題名(和文)新規メカニカル負荷装置の開発を通じた次世代メカノメディスンへの挑戦

研究課題名(英文)Next-generation mechanomedicine through the development of new mechanical load devices

研究代表者

成瀬 恵治(Naruse, Keiji)

岡山大学・医歯薬学域・教授

研究者番号：40252233

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 39,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では新しいストレッチ・静水圧負荷装置を開発し、細胞の高圧力下での形態変化および細胞内情報伝達機構のリアルタイム観察や、遺伝子発現解析を可能にした。この装置を用い、軟骨細胞や心筋細胞に対し高圧力を負荷し、圧力刺激に対する細胞内応答を明らかにした。また心臓に関しては、胎児期からの心臓の発育過程におけるTRPV2チャネルの役割や、心臓の収縮力に対する活性酸素種の役割を明らかにした。さらに心臓に関しては、マイクロ流体チップ上で血管内皮細胞、線維芽細胞、およびiPS心筋細胞を共培養することにより、血圧や血流に応じるヒト心臓チップを開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、歯周組織や関節軟骨などの組織において生理的に生じる強い圧力を負荷しつつ、細胞の応答をリアルタイムで観察するシステムを確立した点で、医学・生物学の新しい領域を切り拓いたといえる。今後は、歯軋り・食いしばりなどにより生じる過大な圧力が歯周組織に与える影響に関し、病態生理学的な解析が可能となる。また心臓に関しては、胎児期からの成長の過程や、血圧に対する収縮応答の仕組みが明らかとなった。これを発展させることにより、糖尿病が心不全を誘発する仕組みの解明などの応用が期待できる。さらにマルチメカニカルストレスの負荷が可能なヒト心臓チップの開発は、ヒトの心臓を対象とした研究に道を開いたといえる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we developed a novel stretch and hydrostatic pressure loading device that enables real-time observation of cellular morphological changes and intracellular signaling mechanisms under high pressure, as well as gene expression analysis. Using this device, we applied high pressure to chondrocytes and cardiomyocytes to elucidate their intracellular responses to pressure stimuli. For the heart, we investigated the role of the TRPV2 channel during the developmental stages from the fetal period and the role of reactive oxygen species in cardiac contractility. Additionally, we developed a human heart-on-a-chip by co-culturing vascular endothelial cells, fibroblasts, and iPS-derived cardiomyocytes on a microfluidic chip, enabling the simulation of human heart responses to blood pressure and flow.

研究分野：生体医工学

キーワード：メカニカルストレス 高圧力環境 圧力刺激 伸展刺激 剪断応力 細胞内カルシウムイオン 活性酸素種

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。

## 1. 研究開始当初の背景

我々を構成する細胞は、メカニカルストレスを利用しながら恒常性を維持している。研究代表者らによる、細胞や組織に伸展や剪断応力を負荷する装置の開発は、国内外で多岐にわたる細胞のメカニカルストレス応答の解明に貢献してきた。現在では、生体各所で、メカニカルストレス応答不全が疾患発症に直結することが実証されている。このため、我々は、疾患の成因解明・治療にメカニカルストレスを考慮に入れたメカノメディスンを提唱している。我々の開発した伸展や剪断応力を負荷する装置は、現在ではメカノバイオロジー研究のスタンダードな手法として汎用されているが、生体各所に負荷されるメカニカルストレスは、より複雑であるので、解明したい生命現象に沿ったメカニカルストレス負荷装置が必要であった。本研究では、より複雑な生体環境を模倣するメカニカルストレス刺激装置の開発を行なった。

我々は、世界に先駆け、細胞のメカニカルストレス応答に着目してきた。電気生理学分野では、細胞へのメカニカルストレスとして、膜への吸引圧力や浸透圧刺激などが解析されてきたものの、多くは細胞膜に発現するチャネル分子に対しての刺激である。生体を模倣するように細胞全体に定量的なメカニカルストレスを負荷することが可能となったのは、申請者が開発したメカニカルストレス負荷システム (STREX; 大学発ベンチャー企業) が完成した後である。この装置は、国内外で広く利用されており、細胞のメカニカルストレス応答の解明が進んだ。

我々は、特に、循環器の分野において、細胞のメカニカルストレス応答・メカノセンサー分子の同定を通して、メカノストレス応答不全が病態に直結することを明らかにしてきた (*Nature Communications* 2014, *Cardiovascular Research* 2016, *Scientific Reports* 2018, *Nature Communications* 2019)。その結果、研究代表者は、各種疾患においてその成因解明・治療にメカニカルストレスを考慮に入れたメカノメディスンが重要であることを提唱するに至っている (*Biophysical Reviews* 2018)。また、平成 26-30 年度基盤研究(S)「メカノメディスン」にて、分子・細胞・組織・個体の多階層に対するメカノバイオロジー的解析に基づいた、心臓再生医療と生殖医療のトランスレーショナルリサーチを展開し、医療現場でのニーズをフィードバックし臨床利用可能な革新的次世代メカノ医療技術を開発してきた。

これらの研究の過程で、生体には、伸展や剪断応力だけでなく、より複雑なメカニカルストレスが負荷されている箇所が大変多く、現状ではほぼアプローチできていないことが明らかとなってきた。対象とする組織・細胞によっては、伸展や剪断応力に加えて静水圧などを複数組み合わせるマルチメカニカルストレスが生体でのメカニズム解明・治療法開発に重要となってくるが、これらの研究に必要なメカニカルストレス負荷装置は開発されていなかった。

## 2. 研究の目的

本研究は、複雑なメカニカルストレス環境における細胞応答へのアプローチ法を打破する研究として位置づけられる。分子から生体までの多階層での生理学研究を行いながら、解明したい生命現象に対してニーズの合うメカニカルストレス負荷装置を作成する。

本研究は、①生体のメカニカルストレス環境に応じた装置の開発、および開発したメカニカルストレス装置等を利用し、②細胞のメカニカルストレス応答とその破綻による病態発症機構の解明、を目的とした。

①に関し、具体的には咀嚼・歯軋り・食いしばりでは歯周組織に、歩行・走行時には膝関節軟骨に生じる数～数 10MPa の圧力を、高静水圧により負荷する装置を開発する。

生体内のメカニカルストレス環境を再現するための複合的なメカニカルストレス負荷方法の開発により、対象とする細胞のメカニカルストレス応答およびその生理的役割を解明する。

## 3. 研究の方法

### ①生体のメカニカルストレス環境に応じた装置の開発

#### 静水圧下ストレッチシステムの開発

歯周組織や関節軟骨の生体内環境を再現するための装置として、静水圧ストレッチシステムを開発した。またフィードバック機能付 PC 制御ポンプシステムの開発および高静水圧下ストレッチシステムの開発を行なった (図 1)。

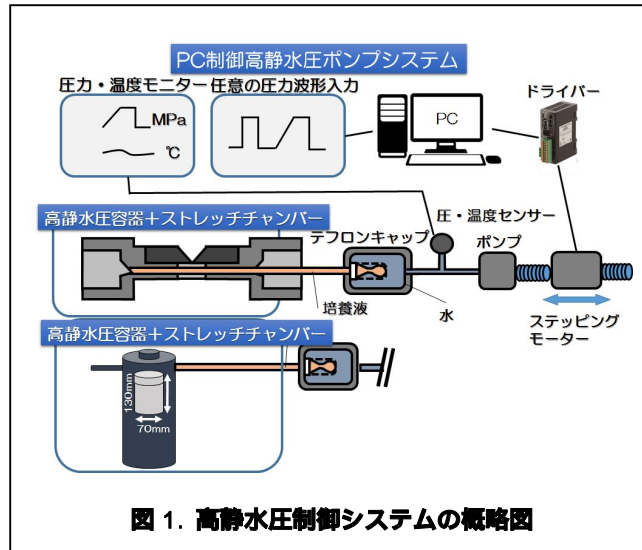


図 1. 高静水圧制御システムの概略図

#### PC 制御可能高圧ポンプの開発

静水圧加圧時間と減圧時間及び負荷圧力範囲を正確に制御(0.1 ~ 40 MPa)するため、高静水圧ポンプのピストン部をステップモーターにて吐出量・吐出スピードをコントロールした。アクチュエータには、オリエンタルモーター社製コンパクトリニアアクチュエータ DRS2 シリーズを使用した。

#### 高静水圧顕微鏡下でのストレッチシステム

高静水圧顕微鏡を使用し圧負荷による形態変化観察の予備実験を行った後、新たにシンコーポレーション社製の装置(特注)を導入し、高静水圧顕微鏡のチャンバーの内部高さを 1 mm から 5 mm に変更して加工した。顕微鏡部分は数 100  $\mu\text{m}$  程度の視野を確保し、片側ストレッチで細胞に対し 10% の伸展刺激を行った。この伸展刺激は、ストレッチチャンバーの片側に金属片を取付け、電磁石にて引寄せることにより行った。

#### 高静水圧容器内でのストレッチシステム

生化学的・分子生物学的実験用に大容量で細胞培養しマルチメカニカルストレスを負荷するシステムを作成した。現行の高圧容器を基本として内部にインナーチャンバーを設置し、チャンパー内にストレッチシステムを構築した。顕微鏡タイプと同様に、電磁石を用いたストレッチシステムを用いた。

### ②細胞のメカニカルストレス応答とその破綻による病態発症機構の解明

#### 単一心筋細胞ストレッチシステムを用いた心筋細胞内メカニカルストレス応答の解明

カーボンファイバーを用いた単一心筋細胞ストレッチシステムにより、細胞を把持するファイバーをコンピューター制御のピエゾモーターにてナノメートルオーダーで制御することにより、細胞の長さ・張力関係を解析した。

#### 心筋細胞に対するマルチメカニカルストレスへの応答解析

循環器における機械感受性イオンチャネル TRPV2 の役割を、組織特異的 TRPV2 ノックアウトマウスを用いて調べた。

## 4. 研究成果

#### ストレッチ・静水圧負荷装置の開発

バルク型および顕微鏡型のストレッチ・静水圧負荷装置の開発を行った。高圧力顕微鏡の開発に関し、磁力により細胞の培養面の伸展をコントロールするシステムを開発した。これにより、細胞に高圧力を負荷した状態で同時に伸展を行いつつ、細胞の形態変化を顕微鏡で観察することが可能となる。今後は培養細胞を用いて本システムの検証を行う。

#### マルチメカニカルストレスに対する軟骨細胞の応答解析

高圧受容応答メカニズムの解明を最終目的とし、高静水圧刺激による細胞及び、細胞内分子の挙動計測を実施した。実験には、本研究にて開発した静水圧負荷顕微鏡システムを用いた。軟骨細胞に定常圧力 20 MPa 以上の圧力を 1 時間負荷した際、細胞内シグナル伝達に関わる Smad 3 タンパク質の細胞質から細胞核内への核移行が観察された。この圧力に依存した Smad 3 の核内移行過程には、TGF- $\beta$  receptor の活性化や Importin b との結合が必要であることが分かり、高静

水圧に依存した Smad 3 核内移行メカニズムが示唆された。

#### 高圧力に対する心筋細胞の応答解析

静水圧下ストレッチシステムの開発に関し、高圧力下における蛍光分光器の構築を行なった。心筋細胞に  $\text{Ca}^{2+}$  濃度指示薬を用いた観察から、筋細胞は高圧力下では細胞内の  $\text{Ca}^{2+}$  濃度を増加することなく収縮することが示された。一方、 $\text{Ca}^{2+}$  濃度指示薬の蛍光強度は圧力変化に対して顕著に変化しないことを確認した。

#### 伸展刺激に対する心筋細胞の応答解析

カーボンファイバーを用いた単一心筋細胞ストレッチシステムにより、心臓の心室容量増大時に見られる収縮力の増強は、NADPH oxidase 2 (NOX2) による活性酸素種(ROS)の産生の増大によることを明らかにした(*J Physiol* 2023)。さらに、心筋細胞の急性伸展刺激は、SGLT1 への刺激ではなく、SMIT1 を介した NOX2 による ROS 産生を増加させることが示唆された。この仮説は、マウス心から単離した心室筋細胞を用いた実験によって検証され、SGLT2 阻害薬であるエンパグリフロジン(EMPA)の存在下では伸展刺激誘発性 ROS 産生が抑えられることが示された。SGLT2 は心筋細胞には発現していないが、EMPA は SGLT1 と SMIT1 の活性もある程度阻害することが明らかになった。

この研究を進展させ、糖尿病と心不全との関連についての研究を行った。心不全の原因として、高血圧が ROS による酸化ストレスを増大することが考えられる。一方、糖尿病患者では心不全を併発することが多い。この理由として我々は、高血糖が高血圧誘発性の酸化ストレスを増強させるとの仮説を立てた。これを検証するため、マウスの摘出心筋細胞に高血圧を模擬した伸展刺激を加え、ROS 産生を測定した。その結果、2 型糖尿病モデルマウスでは ROS 産生の増加が見られたものの、1 型糖尿病モデルマウスでは増加が見られなかった。このことから、伸展誘発性 ROS 産生を増強する因子は高血糖そのものではないことが示唆された。

#### 心臓の成熟過程におけるメカニカルストレス応答の影響

我々は、循環器における機械感受性イオンチャネル TRPV2 の役割を、組織特異的 TRPV2 ノックアウトマウスを用いて明らかにしてきた。その過程で、TRPV2 は心臓への圧負荷依存的肥大や心不全、血管の筋原性緊張や肥厚などに大きく関与する因子であることが明らかとなった。

心臓の血行動態負荷に対する適応能力の形成機構を明らかにすることを目的として、心臓の成長と機能的成熟における TRPV2 の役割を検討した。その結果、心筋細胞の成熟に先行して生じる膜局所での TRPV2 を介した  $\text{Ca}^{2+}$  流入が、血行動態負荷に対する心臓のしなやかな応答に必須であるという実験事実を見出した。また、TRPV2 欠損マウスでは幼若期を通じて心臓の収縮力が低下し、成熟後の心臓は小さいことが明らかとなった。その原因は心筋細胞の T 管構造の異常、筋原線維の分節化、およびミトコンドリアの腫脹によることが示唆された。これらの異常は、心筋細胞内でのカルシウム調節タンパクの異常な局在によって惹起されることが示唆された。

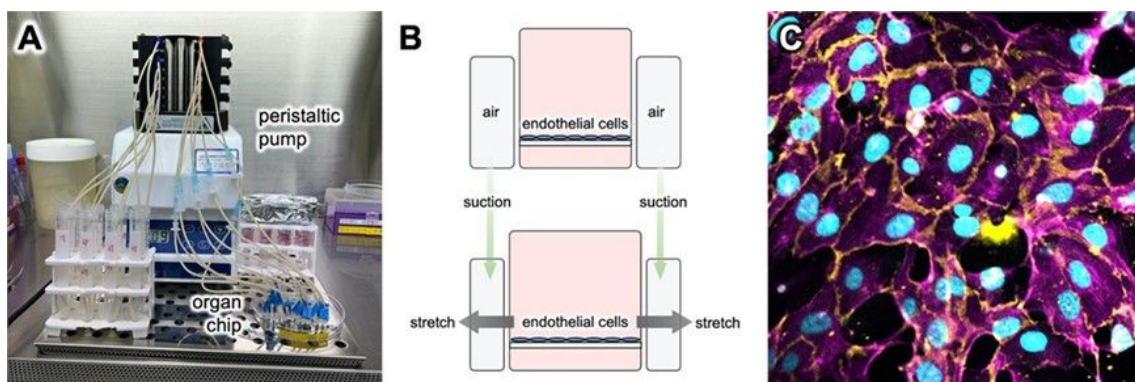


図 2. マイクロ流体チップを用いたヒト心臓チップの開発。A. マイクロ流体チップの灌流システム、B. マイクロ流体チップ上で培養された細胞への伸展刺激の付加、C. マイクロ流体チップ上で培養された血管内皮細胞の顕微鏡写真。

#### マルチメカニカルストレスに対するヒト心臓チップの応答解析

剪断応力とストレッチの同時刺激が可能なマイクロ流体チップを用い、血管内皮細胞を播種した状態で、血管収縮の調節因子である一酸化窒素(NO)のライブイメージングを行った(図 2)。その結果、高血圧のヒトの血管で生じ得る生理的なマルチメカニカルストレス、すなわち 1% のストレッチ刺激、および 60 mmHg の圧力刺激に対し、NO の放出が確認された。さらに我々は、このマイクロ流体チップにヒト iPS 由来心筋細胞と、線維芽細胞とを共培養する「ヒト心臓チップ」の開発に成功した(*European Heart Journal* 2021, 2022)。このことは、高血圧に対する心臓の



応答を模擬する系を確立したという意味で意義が大きい。

またこの心臓チップにおいて、心臓の構造・機能のよりよい再現には、血管内皮細胞による血流の感知が重要であることが示唆された(*bioRxiv* 2023)。具体的には、血管内皮細胞に対し血流を模擬した剪断応力がない状態では、iPS 細胞から心筋細胞への分化度が低く、心筋の収縮力は弱かった。また剪断応力が弱い状態では血管内皮細胞間の結合が弱く、炎症時のような血管透過性の増大が認められた。このことは、上に述べた血管内皮細胞による血圧に対する応答に加え、血流の応答をも組み込んだ心臓のマイクロ生理システムを確立したことを意味する。

さらに、本助成事業で購入した光造形機にて生体材料用の樹脂を用いてマイクロ流体流路をプリントし、その流路上に細胞を培養してレーザー共焦点顕微鏡で観察を行うことに成功した。

#### 本研究の社会的意義

本研究は、歯周組織や関節軟骨などの組織において生理的に生じる強い圧力を負荷しつつ、細胞の応答をリアルタイムで観察するシステムを確立した点で、医学・生物学の新しい領域を切り拓いたといえる。今後は、歯軋り・食いしばりなどにより生じる過大な圧力が歯周組織に与える影響に関し、病態生理学的な解析が可能となろう。また心臓に関しては、胎児期からの成長の過程や、血圧に対する収縮応答の仕組みが明らかとなった。これを発展させることにより、糖尿病が心不全を誘発する仕組みの解明などの応用が期待できる。さらに、マルチメカニカルストレスの負荷が可能なヒト心臓チップの開発は、ヒトの心臓を対象とした研究に道を開いたといえよう。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Petpiroon Nalinrat, Netkueakul Woranan, Sukrak Kanokwan, Wang Chen, Liang Yin, Wang Mengxue, Liu Yun, Li Qiang, Kamran Rumaisa, Naruse Keiji, Aueviriyavit Sasitorn, Takahashi Ken	4. 巻 334
2. 論文標題 Development of lung tissue models and their applications	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Life Sciences	6. 最初と最後の頁 122208 - 122208
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lfs.2023.122208	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 Kaihara Keiko, Kai Hiroaki, Chiba Yumiko, Naruse Keiji, Iribe Gentaro	4. 巻 -
2. 論文標題 Stretch induced reactive oxygen species contribute to the Frank-Starling mechanism	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Physiology	6. 最初と最後の頁 1-16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1113/JP284283	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 Yamaguchi Yohei, Nishiyama Masayoshi, Kai Hiroaki, Kaneko Toshiyuki, Kaihara Keiko, Iribe Gentaro, Takai Akira, Naruse Keiji, Morimatsu Masatoshi	4. 巻 122
2. 論文標題 High hydrostatic pressure induces slow contraction in mouse cardiomyocytes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biophysical Journal	6. 最初と最後の頁 267-267
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bpj.2022.11.2940	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 Yamaguchi Yohei, Nishiyama Masayoshi, Kai Hiroaki, Kaneko Toshiyuki, Kaihara Keiko, Iribe Gentaro, Takai Akira, Naruse Keiji, Morimatsu Masatoshi	4. 巻 121
2. 論文標題 High hydrostatic pressure induces slow contraction in mouse cardiomyocytes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biophysical Journal	6. 最初と最後の頁 3286-3294
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bpj.2022.07.016	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 K, Liu Y, Wang M, Liang Y, Naruse K	4. 巻 43
2. 論文標題 Live imaging of nitric oxide release in vascular endothelial cells in response to mechanical stimuli on an organ chip	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Heart Journal	6. 最初と最後の頁 ehac544.3027
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/eurheartj/ehac544.3027	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 Yin Liang, Mengxue Wang, Yun Liu, Keiji Naruse, Ken Takahashi	4. 巻 72(S1)
2. 論文標題 Functional analysis of a kidney-on-a-chip using human renal proximal tubular epithelial cells and human umbilical vein endothelial cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Physiological Sciences	6. 最初と最後の頁 146-146
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 Wang Chen, Chen Jian, Wang Mengxue, Naruse Keiji, Takahashi Ken	4. 巻 566
2. 論文標題 Role of the TRPM4 channel in mitochondrial function, calcium release, and ROS generation in oxidative stress	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 190 ~ 196
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.03.077	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 Nakamoto Hideki, Katanosaka Yuki, Chijimatsu Ryota, Mori Daisuke, Xuan Fengjun, Yano Fumiko, Omata Yasunori, Maenohara Yuji, Murahashi Yasutaka, Kawaguchi Kohei, Yamagami Ryota, Inui Hiroshi, Taketomi Shuji, Taniguchi Yuki, Kanagawa Motoi, Naruse Keiji, Tanaka Sakae, Saito Taku	4. 巻 73
2. 論文標題 Involvement of Transient Receptor Potential Vanilloid Channel 2 in the Induction of Lubricin and Suppression of Ectopic Endochondral Ossification in Mouse Articular Cartilage	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Arthritis & Rheumatology	6. 最初と最後の頁 1441 ~ 1450
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/art.41684	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 Wang C, Maeda M, Chen J, Wang M, Naruse K, Takahashi K	4. 巻 8
2. 論文標題 Production of TRPM4 knockout cell line using rat cardiomyocyte H9c2	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 MethodsX	6. 最初と最後の頁 101404
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Liang Yin, Wang Mengxue, Wang Chen, Liu Yun, Naruse Keiji, Takahashi Ken	4. 巻 22
2. 論文標題 The Mechanisms of the Development of Atherosclerosis in Prediabetes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 4108 ~ 4108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22084108	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 Wang M, Liu Y, Liang Y, Naruse K, Takahashi K	4. 巻 8
2. 論文標題 Systematic understanding of pathophysiological mechanisms of oxidative stress-related conditions-diabetes mellitus, cardiovascular diseases, and ischemia-reperfusion injury.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Cardiovasc Med	6. 最初と最後の頁 649785
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計45件 (うち招待講演 13件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 貝原 恵子、松浦 宏治、成瀬 恵治
2. 発表標題 新たな蛍光顕微鏡を用いた過重力下のオルガネラ挙動の解明
3. 学会等名 第62回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2023年



1. 発表者名 山口陽平、金子智之、成瀬恵治、大矢 進、入部玄太郎
2. 発表標題 マウス心筋細胞の力学特性に対するTRPC6ノックアウトの影響
3. 学会等名 令和5年度生理学研究所研究会「新しい扉を拓くTRPチャンネル」
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Han X, Liu Y, Wang M, Kamran R, LiQ, LaiD, Naruse K, Takahashi K
2. 発表標題 Microfluidic culture of highly barrier-functional endothelial cells: mimicking in vivo vascular environment for organ chip applications
3. 学会等名 生体医工学シンポジウム2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Morimatsu M, Gao Z, Naruse K
2. 発表標題 Hydrostatic pressure stimuli increase intracellular calcium concentration
3. 学会等名 第61回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 王 夢雪、劉 云、カムラン ルマイサ、韓 曉霞、成瀬恵治、高橋 賢
2. 発表標題 マイクロ流体チップを用いた心臓機能の再構築
3. 学会等名 第101回日本生理学会大会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 董 玉冰、王 国昊、Chen Yanzhu、片野坂公明、成瀬恵治、片野坂友紀
2. 発表標題 新生児マウス心筋細胞のCa <sup>2+</sup> ハンドリングの成熟におけるTRPV2の役割
3. 学会等名 第101回日本生理学会大会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 陳 彦竹、董 玉冰、片野坂公明、成瀬恵治、片野坂友紀
2. 発表標題 筋肥大における衛星細胞TRPV2の役割
3. 学会等名 第101回日本生理学会大会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 李 強、劉 雲、王 夢雪、Rumaisa Kamran、成瀬恵治、高橋賢
2. 発表標題 臓器チップ上の血管内皮細胞におけるメカニカルストレス誘発性一酸化窒素放出のライブイメージング系の開発
3. 学会等名 第17回日本臨床ストレス応答学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 成瀬恵治
2. 発表標題 メカノメディスン：深海から宇宙まで
3. 学会等名 第30回日本未病学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小谷恭弘、小松弘明、 貝原恵子、成瀬恵治、 入部玄太郎、笠原 真悟
2. 発表標題 先天性心疾患の治療における生理学的評価の役割の重要性
3. 学会等名 第101回日本生理学会大会（招待講演）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 成瀬恵治
2. 発表標題 メカノメディスン
3. 学会等名 令和5年度生理学研究所研究会「新しい扉を拓くTRPチャンネル」（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 成瀬恵治
2. 発表標題 メカノメディスン
3. 学会等名 岡山県医師会学術奨励賞受賞講演並びに日本医師会生涯教育講座（招待講演）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Naruse K
2. 発表標題 Mechanomedicine
3. 学会等名 Second China-Japan Symposium on Medical Exchange（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 成瀬恵治
2. 発表標題 メカノメディスン
3. 学会等名 Brainstorming 2022 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 成瀬恵治
2. 発表標題 メカノメディスン：基礎から臨床まで
3. 学会等名 第48回佐島シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takahashi K, Idei H, Wang M, Matsuda Y, Kamioka H, Naruse K
2. 発表標題 Mechanical stretch facilitates cardiomyocyte differentiation of human-induced pluripotent stem cells co-cultured with human gingival fibroblasts Invited
3. 学会等名 9th World Congress of Biomechanics (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Katanosaka Y, Yubing D, Yanzhu C, Naruse K
2. 発表標題 The role of TRPV2 in pressure overload-induced pathological cardiac remodeling
3. 学会等名 9th World Congress of Biomechanics (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yubing D, Yanzhu C, Naruse K, Katanosaka Y
2. 発表標題 TRPV2 is essential for the maturation and hypertrophic responses of cardiomyocytes via promotion of sarcoplasmic reticulum Ca <sup>2+</sup> ATPase (SERCA)
3. 学会等名 9th World Congress of Biomechanics (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Naruse K
2. 発表標題 Mechanomedicine and Piezobiology
3. 学会等名 11th International Conference on High Pressure Bioscience and Biotechnology (HPBB2022) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takahashi K, Liu Y, Wang M, Kamran R, Naruse K
2. 発表標題 Human heart-on-a-chip that responds to noradrenaline and mechanical stimulus
3. 学会等名 Cell Symposium: Advances in Therapeutic Applications of Stem Cells (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takahashi K, Liu Y, Wang M, Liang Y, Naruse K
2. 発表標題 Live imaging of nitric oxide release in vascular endothelial cells in response to mechanical stimuli on an organ chip
3. 学会等名 ESC Congress 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 李 強、劉 雲、王 夢雪、梁 茵、 成瀬恵治、高橋 賢
2. 発表標題 Development of a lung fibrosis model on transwells
3. 学会等名 第74回 日本生理学会中国四国地方会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小松弘明、小谷恭弘、貝原恵子、成瀬恵治、笠原真悟、入部玄太郎
2. 発表標題 ヒト単離心筋細胞における長さ張力関係を用いた力学機能評価
3. 学会等名 第45回日本生体医工学会中国四国支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋 賢、成瀬恵治
2. 発表標題 重力が老化に及ぼす影響
3. 学会等名 第61回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 森松賢順、成瀬恵治
2. 発表標題 高圧刺激下での細胞動態の可視化
3. 学会等名 第61回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kamran R, Liu Y, Li Q, Naruse K, Takahashi K
2. 発表標題 Facilitated differentiation of induced pluripotent stem cells into cardiomyocytes in a microfluidic chip
3. 学会等名 日本理学会第100回記念大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Li Q, Liu Y, Wang M, LiangY, Naruse K, Takahashi K
2. 発表標題 Development of a lung fibrosis model using lung epithelial cells, fibroblasts, and vascular endothelial cells
3. 学会等名 日本理学会第100回記念大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 陳 彦竹、DONG YUBING、片野坂公明、深田宗一郎、成瀬恵治、片野坂友紀
2. 発表標題 TRPV2 of muscle satellite cells is crucial for the muscle regeneration
3. 学会等名 日本理学会第100回記念大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 DONG YUBING、氏 嘉洋、CHEN YANZHU、片野坂公明、成瀬恵治、片野坂友紀
2. 発表標題 心臓の構造的・機能的成熟における TRPV2の役割
3. 学会等名 日本理学会第100回記念大会
4. 発表年 2023年



1. 発表者名 小松弘明、小谷恭弘、貝原恵子、成瀬恵治、笠原真悟、入部玄太郎
2. 発表標題 ヒト単離心筋細胞における長さ張力関係を用いた力学機能評価
3. 学会等名 日本理学会第100回記念大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yamaguchi Y, Nishiyama M, Kai H, Kaneko T, Kaihara K, Iribe G, Takai A, Naruse K, Morimatsu M
2. 発表標題 High Hydrostatic Pressure induces slow Contraction in mouse Cardiomyocytes
3. 学会等名 第60回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 貝原恵子、成瀬恵治
2. 発表標題 過重力下における細胞内小器官観測可能な新たな蛍光遠心顕微鏡の開発
3. 学会等名 第60回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 千葉弓子、金井秀太、板倉正道、入部玄太郎
2. 発表標題 SGLT2阻害薬はSMIT1を介して心筋の急性伸展刺激誘発性ROS産生を抑制する
3. 学会等名 第102回日本生理学会北海道地方会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Katanosaka Y, Chen Y, Dong Y, Shibuya M, Naruse K
2. 発表標題 TRPV2 is Involved in the Hypertrophic Response of Skeletal Muscle Induced by Mechanical Overload.
3. 学会等名 The 3rd International Yangtze River Delta Symposium on Mechanobiology & the 9th Chinese National Symposium of Medical Biophysics (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Liu Y, Wang M, Liang Y, Naruse K, Takahashi K
2. 発表標題 Development of a human heart-on-a-chip model using induced pluripotent stem cells, fibroblasts and endothelial cells.
3. 学会等名 ESC Congress 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 成瀬恵治
2. 発表標題 メカノメディスン
3. 学会等名 第21回日本再生医療学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 成瀬恵治
2. 発表標題 メカノメディスン
3. 学会等名 生理学研究所 : 細胞の局所コミュニティ研究会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takahashi K, Liu Y, Wang M, Liang Y, Naruse K
2. 発表標題 Development of a model of human heart using organ-on-a-chip
3. 学会等名 第60回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 成瀬恵治
2. 発表標題 メカノメディスン—メカノバイオロジーから医療へ—
3. 学会等名 Liaison Tsunaguミーティング（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 成瀬恵治
2. 発表標題 メカノメディスン：メカノバイオロジーと宇宙医学
3. 学会等名 第67回日本宇宙航空環境医学会大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kaihara K, Naruse K, Iribe G
2. 発表標題 Role of NOX4-TRPV1 interaction on single cell mechanics in mouse ventricular cardiomyocytes.
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takahashi K, Liang Y,Wang M,Liu Y, Naruse K
2. 発表標題 Functional analysis of a kidney-on-a-chip using human renal proximal tubular epithelial cells and human umbilical vein endothelial cells.
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Xinxuan Li, Keiji Naruse, Masatoshi Morimatsu
2. 発表標題 SMAD 3 Signaling Pathway in Chondrocytes under High Hydrostatic Pressure
3. 学会等名 Materials, Mimics, and Microfluidics: Engineering Tools for Mechanobiology (MBI 3M)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森松 賢順, Li Xinxuan, 西山 雅祥, 成瀬 恵治
2. 発表標題 高圧刺激下での軟骨細胞の動態計測
3. 学会等名 第44回日本生体医工学会中国四国支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 M. Morimatsu, X. Li, M.Nishiyama, K.Naruse
2. 発表標題 High hydrostatic pressure regulate TGF- signaling pathway in human chondrocytes
3. 学会等名 第59回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	西山 雅祥 (Nishiyama Masayoshi) (10346075)	近畿大学・理工学部・准教授  (34419)	
研究分担者	高橋 賢 (Takahashi Ken) (50432258)	岡山大学・医歯薬学域・准教授  (15301)	
研究分担者	片野坂 友紀 (Katanosaka Yuki) (60432639)	金城学院大学・薬学部・准教授  (33905)	
研究分担者	森松 賢順 (Morimatsu Masatoshi) (70580934)	岡山大学・医歯薬学域・助教  (15301)	
研究分担者	入部 玄太郎 (Iribe Gentaro) (90284885)	旭川医科大学・医学部・教授  (10107)	

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