

令和 3 年 6 月 24 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H04289

研究課題名(和文)メカニカルストレス応答の破綻に着目した大動脈瘤形成メカニズムの解明

研究課題名(英文)Altered response to mechanical stress and aortic aneurysm development

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) 12,500,000円

研究成果の概要(和文)：申請者らは、メカニカルストレス応答因子TSP1を同定し、マウスモデルを用いて大動脈瘤との因果関係を証明した。ヒト大動脈瘤サンプルの解析から、TSP1がヒトの胸部大動脈で有意に上昇していることを見出した。これらの結果から、多数の論文発表や学会発表を行なった。また、TSP1の重要性は大動脈瘤だけでなく、シャントによる血管リモデリングでもみられた(米国エモリー大学との共同研究)。血管のバイオメカニクスと大動脈瘤の関係も、10種類のマウスモデルを使っての米国4大学を含む国際共同研究に発展し、予想以上の成果をあげることができた。そのため、前年度応募をおこなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大動脈瘤は無症状に経過することが多く、瘤の破裂や断裂がおきると死に至る大変危険な血管の病気で、なぜこのような異常が大動脈におこるのか、その原因は完全にはわかっていません。また、発症を防ぐための予防法や、瘤の増大を止める治療法はまだ確立されていません。そこで、私たちの研究グループは、どのようにして大動脈に瘤が発症するかということの研究しました。その結果、トロンボスポンディンという細胞から分泌されるタンパク質が瘤の病変で増加しており、さまざまな細胞内のシグナル経路を誘導することがわかりました。今後さらに、トロンボスポンディンの発現を制御する分子や、瘤形成のメカニズムを研究する予定です。

研究成果の概要(英文)：The applicants (1) identified the mechanical stress response factor TSP1 and (2) proved its causal relationship with aortic aneurysm using a mouse model. From the analysis of human aortic aneurysm samples, we found that (3) TSP1 was significantly elevated in human thoracic aorta. These results have led to numerous publications and conference presentations. The importance of TSP1 was also found not only in aortic aneurysms but also in vascular remodeling by shunting (joint research with Emory University, USA). The relationship between vascular biomechanics and aortic aneurysms was also developed into an international collaborative study using 10 different mouse models, including 4 universities in the U.S., and we were able to achieve results beyond our expectations. For this reason, we submitted an application one year ahead.

研究分野：血管マトリクス生物学、心臓血管外科学

キーワード：大動脈瘤 大動脈解離 メカニカルストレス 細胞外マトリクス 血管平滑筋細胞 弾性線維 膠原線維

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

大動脈瘤は破裂時の死亡率が高いため、瘤の発生や成長を早い時期に阻止、遅延させる有効な治療法が必要となる。申請者はこれまでに、独自に作製した大動脈瘤モデルマウス(SMK0)の解析により、弾性線維を構成する細胞外マトリクスの異常が血管壁の構造破壊を引き起こし、瘤形成の一因となることを明らかにしてきた。さらにこのマウスを用いた経時的プロテオミクスの解析から、瘤形成の初期段階で、血管壁のメカニカルストレス応答因子である、アンギオテンシン変換酵素(ACE)や転写因子Egr1、マトリセルラータンパク質トロンボスポンディン(TSP1)とその下流因子スリンゴショット1(Ssh1)の発現が異常に上昇することを見出した。また、ACE上昇によるアンギオテンシンシグナルを阻害すると大動脈瘤の形成が著明に抑制されることを見いだした。

2. 研究の目的

本研究では、「大動脈壁のメカニカルストレス応答機構の破綻が大動脈瘤を形成する」という仮説の下、その詳細なメカニズムを解明することで、新たな大動脈瘤阻害薬創出の基盤を構築することを目的とする。

3. 研究の方法

1) TSP1 を標的とした大動脈瘤治療に向けた治療的戦略を確立

- ◆ SMK0 マウスにおける TSP1 の発現解析(時期、分布、発現細胞の同定)を行い、TSP1 がメカニカルストレスにより制御されるかどうかを *in vitro* の周期的伸展刺激を負荷して検討する。また、メカニカルストレス時の TSP1 の発現を制御する因子の同定を行う。SMK0 から TSP1 を欠損させて大動脈瘤の発症が抑止されるかどうかを検討する。

2) Ssh1 の大動脈瘤における生化学的特性と治療目的としての基盤を確立

- ◆ Ssh1 は脱リン酸化酵素で、Cofilin を基質として脱リン酸化を促進し(=アクチンの脱重合を促進する) G/F アクチンを増加させてアクチンフィラメントを阻害すると考えられた。そこで、Ssh1 欠損マウスを作製し表現型を観察する。さらに、SMK0 から Ssh1 を欠損させて大動脈瘤の発症が抑止されるかどうかを検討する。

3) 大動脈壁のメカニカルストレス応答細胞の可視化と網羅的遺伝子発現解析

- ◆ 大動脈壁に対する圧負荷モデルを確立し、メカニカルストレスに応答する細胞の可視化を Egr1-Venus トランスジェニックマウスを用いて検討する。

4. 研究成果

1) TSP1 は血管平滑筋細胞において、アンジオテンシン II やメカニカルストレス(周期的伸展刺激)によって発現が増加し、Fibulin-4 ノックダウンによりその応答性が上昇することがわかった。さらに Egr1 のノックダウンによってメカニカルストレスに対する応答がなくなることより、TSP1 の上流に Egr1 が存在することが示唆された。TSP1 は SMKO の大動脈瘤病変では、血管内皮細胞と内

皮細胞近位の平滑筋細胞に高発現しており、瘤の形成以前から高発現を認め、上行大動脈に特異的に発現が認められた。SMKO から TSP1 を欠損させたマウス(DKO)を作製したところ、大動脈瘤の発症が抑制されること、その大動脈壁では弾性繊維と平滑筋細胞との接着が改善され、ヤング率で表される物質的性質が改善されていることを明らかにした。さらに、ヒトの胸部大動脈瘤サンプルを用いた発現解析により、TSP1 がヒトの大動脈瘤でも有意に上昇していることがわかった。これらの一連の結果により、TSP1 は大動脈瘤の増悪因子であることが明らかになり、今後大動脈瘤の治療標的としての可能性を示唆した(Yamashiro, Circ Res 2018)。

2) Ssh1 欠損マウスの作製

CRSPR/Cas9 を用いて Ssh1 欠損(Ssh1KO)マウスを作製し、さらに SMKO と交配し、SMKO; Ssh1KO(DKO)マウスを作製した。DKO マウスは正常に出生し、外見から判断できる異常は認められなかった。生後3ヶ月で大動脈を観察したところ、DKO は SMKO と同様に上行大動脈に特異的に瘤を形成していた(n=3/genotype)。また、弾性線維の障害に特徴的な下行大動脈の延長と蛇行を認めた。Control, SMKO, SMKO; Ssh1^{+/-}, DKO の大動脈を採取し、断面切片を調整し、H&E 染色を施した。組織像を元に、内弾性板の周径(Internal elastic lamina perimeter) 血管断面積(total vessel area) 外周径(outer perimeter) 壁の厚さ(wall thickness) を算出した。Control と比べて、SMKO, SMKO; Ssh1^{+/-}, DKO は内外周径の増加と全血管面積が増加しており、壁も厚くなっていた。しかし、3グループ間での差は認められなかった。次に、Ssh1 が消失することで、Cofilin のリン酸化が変化(増加)したかどうかを、Western 法にて解析した。SMKO; Ssh1^{+/+} or SMKO; Ssh1^{+/-} ではリン酸化 Cofilin (pCofilin) が明らかに減少していたが、DKO では pCofilin の増加が認められた。この結果は、Ssh1 欠損により Cofilin のリン酸化が回復したことを示し、Ssh1 が生体内での Cofilin 脱リン酸化酵素であることを申請者らの系で証明できたことを意味する。しかしながら当初の仮説に反して、Ssh1 による Cofilin の脱リン酸化は、大動脈瘤発症に関与していないことがあきらかとなった。つまり、Cofilin 以外でアクチン線維の断裂を促進している増悪因子の存在が示唆された(論文投稿準備中)。

3) メカニカルストレス応答細胞の可視化は、マウスを用いた Transverse aortic Constriction (TAC)の手技を導入した。術後4週間で、上行大動脈の外膜線維化が起こることを確認した。マウス Egr1-Venus トランスジェニックマウスを搬入し、TAC による圧負荷

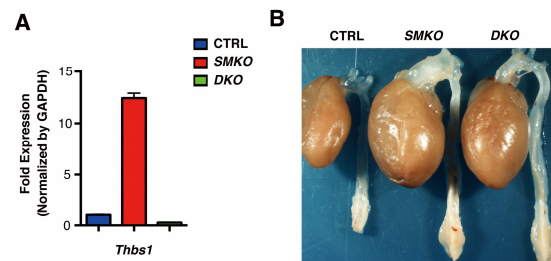


図1. DKO (SMKO;TSP1KO)マウスでは、大動脈瘤の発症が抑えられた。A. Q-PCR による大動脈における Thbs1(TSP1)の発現。B. コントロール(CTRL)、SMKO、DKO マウスの心臓と大動脈。

下での血管壁の Venous 陽性細胞を観察した。ところが Egr1-venus トランスジェニックマウスのトランスジーンサイレンス化が生じたため、方針を変更した。メカニカルストレス応答因子である TSP1 が、生体内での圧負荷や血流の停止に反応して発現が増加することがわかった。とくに、大動脈の圧負荷では血管平滑筋細胞と外膜の線維芽細胞に、頸動脈の結紮では内皮細胞に発現の増加が観察されたことから、TSP1 を指標として、1) TSP1 の上流因子である Egr1 の発現を制御する因子の同定を開始し、2) TSP1 のメカニカルストレス応答による発現がどのように血管平滑筋細胞の機能を制御しているかを、Yes Associated Protein (YAP) の核内移行を指標としてアッセイを開始した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 19件／うち国際共著 11件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Eekhoff Jeremy D., Steenbock Heiko, Berke Ian M., Brinckmann Jurgen, 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 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 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 Kumra Heena, Nelea Valentin, Hakami Hana, Pagliuzza Amelie, Djokic Jelena, Xu Jiongci, Yanagisawa Hiromi, Reinhardt Dieter P.	4. 巻 116
2. 論文標題 Fibulin-4 exerts a dual role in LTBP-4L mediated matrix assembly and function	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 20428 ~ 20437
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1901048116	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 Sugiyama Kaori, Horigome Hitoshi, Lin Lisheng, Murakami Takashi, Shiono Junko, Yamashiro Yoshito, Matsuura Hiroyuki, Yoda Hitoshi, Yanagisawa Hiromi	4. 巻 7
2. 論文標題 Novel ELN mutation in a Japanese family with a severe form of supraaortic stenosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Genetics & Genomic Medicine	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) 10.1002/mgg3.986	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 Shin Seung Jae, Yanagisawa Hiromi	4. 巻 63
2. 論文標題 Recent updates on the molecular network of elastic fiber formation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Essays in Biochemistry	6. 最初と最後の頁 365 ~ 376
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1042/EBC20180052	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 山城義人, 柳沢裕美	4. 巻 269
2. 論文標題 大動脈瘤形成に関するメカノトランスダクション機構	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 552-553
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 Burger Joyce, van Vliet Nicole, van Heijningen Paula, Kumra Heena, Kremers Gert-Jan, Alves Maria, van Cappellen Gert, Yanagisawa Hiromi, Reinhardt Dieter P., Kanaar Roland, van der Pluijm Ingrid, Essers Jeroen	4. 巻 58
2. 論文標題 Fibulin-4 deficiency differentially affects cytoskeleton structure and dynamics as well as TGF signaling	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cellular Signalling	6. 最初と最後の頁 65 ~ 78
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cellsig.2019.02.008	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 Ishikawa Nobuyuki, Horigome Hitoshi, Murakami Takashi, Takahashi-Igari Miho, Nozaki Yoshihiro, Lin Lisheng, Shiono Junko, Hiramatsu Yuji, Yanagisawa Hiromi	4. 巻 35
2. 論文標題 A Case of Noonan Syndrome with the SHOC2 Mutation Complicated by Dilatation of a Single Left Coronary Artery	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery	6. 最初と最後の頁 127 ~ 131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.9794/jspccs.35.127	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 Yanagisawa Hiromi, Wagenseil Jessica	4. 巻 85-86
2. 論文標題 Elastic fibers and biomechanics of the aorta: Insights from mouse studies	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Matrix Biology	6. 最初と最後の頁 160 ~ 172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.matbio.2019.03.001	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 Tsunezumi Jun, Sugiura Hidekazu, Oinam Lalhaba, Ali Aktar, Thang Bui Quoc, Sada Aiko, Yamashiro Yoshito, Kuro-0 Makoto, Yanagisawa Hiromi	4. 巻 74
2. 論文標題 Fibulin-7, a heparin binding matricellular protein, promotes renal tubular calcification in mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Matrix Biology	6. 最初と最後の頁 5 ~ 20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.matbio.2018.04.014	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 Yamashiro Yoshito, Thang Bui Quoc, Shin Seung Jae, Lino Caroline Antunes, Nakamura Tomoyuki, Kim Jungsil, Sugiyama Kaori, Tokunaga Chiho, Sakamoto Hiroaki, Osaka Motoo, Davis Elaine C., Wagenseil Jessica E., Hiramatsu Yuji, Yanagisawa Hiromi	4. 巻 123
2. 論文標題 Role of Thrombospondin-1 in Mechanotransduction and Development of Thoracic Aortic Aneurysm in Mouse and Humans	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circulation Research	6. 最初と最後の頁 660 ~ 672
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCRESAHA.118.313105	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 I. van der Pluijm, J. Burger, H. Yanagisawa, H. Dietz, R. Kanaar, and J. Essers (Yanagisawa 24名中21番目)	4. 巻 114
2. 論文標題 Decreased mitochondrial respiration in aneurysmal aortas of Fibulin-4 mutant mice is linked to PGC1A regulation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cardiovascular Research	6. 最初と最後の頁 1776 ~ 1793
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cvr/cvy150	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 Manders Dustin B., Kishore Hari Annavarapu, Gazdar Adi F., Keller Patrick W., Tsunozumi Jun, Yanagisawa Hiromi, Lea Jayanthi, Word Ruth Ann	4. 巻 9
2. 論文標題 Dysregulation of fibulin-5 and matrix metalloproteases in epithelial ovarian cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 14251 ~ 14267
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.24484	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 Yamashiro Yoshito, Yanagisawa Hiromi	4. 巻 25
2. 論文標題 Crossing Bridges between Extra- and Intra-Cellular Events in Thoracic Aortic Aneurysms	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 99 ~ 110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.RV17015	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 Kim Jungsil, Staiculescu Marius Catalin, Coccione Austin J., Yanagisawa Hiromi, Mecham Robert P., Wagenseil Jessica E.	4. 巻 61
2. 論文標題 Crosslinked elastic fibers are necessary for low energy loss in the ascending aorta	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Biomechanics	6. 最初と最後の頁 199 ~ 207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbiomech.2017.07.011	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 Kim Chan Woo, Pokutta-Paskaleva Anastassia, Kumar Sandeep, Timmins Lucas H., Morris Andrew D., Kang Dong-Won, Dalal Sidd, Chadid Tatiana, Kuo Katie M., Raykin Julia, Li Haiyan, Yanagisawa Hiromi, Gleason Rudolph L., Jo Hanjoong, Brewster Luke P.	4. 巻 136
2. 論文標題 Disturbed Flow Promotes Arterial Stiffening Through Thrombospondin-1	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Circulation	6. 最初と最後の頁 1217 ~ 1232
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026361	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 Okuyama Tomoko, Shirakawa Jun, Yanagisawa Hiromi, Kyohara Mayu, Yamazaki Shunsuke, Tajima Kazuki, Togashi Yu, Terauchi Yasuo	4. 巻 7
2. 論文標題 Identification of the matricellular protein Fibulin-5 as a target molecule of glucokinase-mediated calcineurin/NFAT signaling in pancreatic islets	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2364
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-02535-0	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 Bellini C., Bersi M. R., Caulk A. W., Ferruzzi J., Milewicz D. M., Ramirez F., Rifkin D. B., Tellides G., Yanagisawa H., Humphrey J. D.	4. 巻 14
2. 論文標題 Comparison of 10 murine models reveals a distinct biomechanical phenotype in thoracic aortic aneurysms	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of The Royal Society Interface	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) 10.1098/rsif.2016.1036	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54件（うち招待講演 19件 / うち国際学会 26件）

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 International Society for Applied Cardiovascular Biology (ISACB) 2020 (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 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 / Matrix-mediated mechanotransduction and aortic disease
3. 学会等名 日本血管生物学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Karina Ramirez, Kenichi Kimura, Nguyen Vu Tram Anh, Yoshito Yamashiro, Aiko Sada, Hiromi Yanagisawa
2. 発表標題 Contribution of PDGFR ⁺ -positive cell populations during vascular remodeling.
3. 学会等名 TGSW 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山城 義人, Thang Bui Quoc, 辛承宰, Caroline Antunes Lino, 中邨智之, Jungsil Kim, 杉山夏緒里、徳永千穂、坂本裕昭、大阪基男、Elaine C. Davis, Jessica E. Wagenseil, 平松祐司、柳沢裕美
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

1. 発表者名 杉山夏緒里, Julia Marzi, Eva Maria Brauchle, 安藤正浩, 山城義人, Bhama Ramkhelawon, Katja Schenk-Layland, 柳沢裕美
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 Sugiyama Kaori, Marzi Julia, Brauchle Eva Maria, Ando Masahiro, Yamashiro Yoshito, Ramkhelawon Bhama, Schenke-Layland Katja, Yanagisawa Hiromi
2. 発表標題 Raman Microspectroscopy and Imaging Reveal Novel Biomarkers Specific for Thoracic Aortic Aneurysms
3. 学会等名 GenTAC (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nguyen Vu Tram Anh, Huynh Thuy Hang, Caroline Antunes Lino, Bui Quoc Thang, Juliano Vilela Alves, Yoshito Yamashiro and Hiromi Yanagisawa
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 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山城義人、柳沢裕美
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 第84回日本循環器学会学術集会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山城 義人, Thang Bui Quoc, Ramirez Karina, Shin Seung Jae, Tomohiro Kohata, Shigeaki Ohata, Nguyen Tram Anh Vu, Sumio Ohtsuki, Kazuaki Nagayama, Hiromi Yanagisawa
2. 発表標題 マトリクスメカノトランダクションと血管リモデリング
3. 学会等名 日本血管生物医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 辛 承宰, ヒョン スイ ハン, 山城 義人, タン ブイ クウオ, 平松 祐司, 柳沢 裕美
2. 発表標題 Role of PAR1-Egr1 in the initiation of thoracic aortic aneurysm
3. 学会等名 日本血管生物医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉山夏緒里, Julia Marzi, Eva Brauchle, 安藤正浩, 山城義人, Katja Schenke-Layland, 柳沢裕美
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生体分子指紋の同定
3. 学会等名 日本分光学会生細胞分光部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柳沢裕美
2. 発表標題 血管壁のメカノトランスダクションと弾性線維
3. 学会等名 第4回エラスチン・関連分子研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kaori Sugiyama, Julia Marzi, Eva Brauchle, Masahiro Ando, Yoshito Yamashiro, Katja Schenke-Layland, Hiromi Yanagisawa
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生体分子指紋の同定
3. 学会等名 第4回エラスチン・関連分子研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshito Yamashiro, Hiromi Yanagisawa
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 NAVBO (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Seung Jae Shin, Yoshito Yamashiro, Thang Bui Quoc, Yuji Hiramatsu, Hiromi Yanagisawa
2. 発表標題 Role of PAR1-Egr1 in the initiation of thoracic aortic aneurysm
3. 学会等名 NAVBO (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Karina Ramirez, Nguyen Vu Tram Anh, Yoshito Yamashiro, Aiko Sada, Hiromi Yanagisawa
2. 発表標題 Contribution of PDGFR ⁺ -positive cell populations during vascular remodeling
3. 学会等名 日本循環器学会基礎研究フォーラム (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Seung Jae Shin, Yoshito Yamashiro, Thang Bui Quoc, Yuji Hiramatsu, Hiromi Yanagisawa
2. 発表標題 Role of PAR1-Egr1 in the initiation of thoracic aortic aneurysm
3. 学会等名 日本循環器学会基礎研究フォーラム (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nguyen Vu Tram Anh, Huynh Thuy Hang, Caroline Antunes Lino, Bui Quoc Thang, Juliano Vilela Alves, Yoshito Yamashiro and Hiromi Yanagisawa
2. 発表標題 Cell-specific function of fibulin-4 in progression of ascending aortic aneurysm in mice
3. 学会等名 日本循環器学会基礎研究フォーラム (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柳沢裕美
2. 発表標題 平滑筋メカノトランスダクションにおけるThrombospondin-1 の役割
3. 学会等名 MatriCell フォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiromi Yanagisawa
2. 発表標題 Contribution of matrix mechanotransduction in vascular remodeling
3. 学会等名 Gordon Research Conference on Elastin, Elastic fibers and Microfibrils (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kaori Sugiyama, Julia Marzi, Eva Brauchle, Masahiro Ando, Yoshito Yamashiro, Katja Schenke-Layland, Hiromi Yanagisawa
2. 発表標題 Label-free Raman imaging for non-invasive diagnostic tools of thoracic aortic aneurysm
3. 学会等名 GRC on Elastin, Elastic fibers, and Microfibrils (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiromi Yanagisawa
2. 発表標題 Dual role of thrombospondin-1 in aortic remodeling and disease
3. 学会等名 FASEB Science Research Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshito Yamashiro, Bui Quoc Thang, Karina Ramirez, Seung Jae Shin, Tomohiro Kohata, Shigeaki Ohata, Tram Anh Vu Nguyen, Sumio Ohtsuki, Kazuaki Nagayama, and Hiromi Yanagisawa
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 GRC on Fibronectin, integrins and related molecules (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉山 夏緒里, 堀米 仁志, 村上 卓, 林立申, 野崎 良寛, 塩野 淳子, 松裏 裕行, 緒方 公平, 柳沢 裕美
2. 発表標題 家族性大動脈弁上狭窄症における新規エラスチン遺伝子変異の同定と解析
3. 学会等名 日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiromi Yanagisawa
2. 発表標題 Roles of Mechanotransduction and Thrombospondin-1 in Development of Thoracic Aortic Aneurysm
3. 学会等名 Japanese Circulation Society (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiromi Yanagisawa
2. 発表標題 Short Fibulins in Development and Disease
3. 学会等名 Japanese Society of Podocyte Biology (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Thang Bui Quoc, Yoshito Yamashiro, Chiho Tokunaga, Hiroaki Sakamoto, Seung Jae Shin, Hiromi Yanagisawa, Yuji Hiramatsu.
2. 発表標題 Comprehensive analysis of gene expression profiles between aneurysmal and non-aneurysmal aortic wall in Marfan patients.
3. 学会等名 第49回日本心臓血管外科学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柳沢 裕美
2. 発表標題 メカニカルストレス応答破綻による大動脈瘤形成とトロポスポンディンの役割
3. 学会等名 日本心臓血管作動物質学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柳沢 裕美
2. 発表標題 メカニカルストレス応答破綻による大動脈瘤形成とトロンボスポンディンの役割
3. 学会等名 Japanese Society for Circulation Research (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉山夏緒里, Julia Marzi, Eva Brauchle, 山城義人, Katja Schenke-Layland, 柳沢裕美
2. 発表標題 ラベルフリー・ラマンイメージング法による大動脈疾患モデルマウスの弾性線維と膠原線維の解析
3. 学会等名 第3回エラスチン・関連分子研究会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiromi Yanagisawa
2. 発表標題 Role of Short Fibulins in Maintenance of Vessel Walls
3. 学会等名 American Society for Matrix Biology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kaori Sugiyama, Julia Marzi, Eva Brauchle, Yoshito Yamashiro, Katja Schenke-Layland, Hiromi Yanagisawa
2. 発表標題 Label-free Raman imaging of elastic fibers and collagen fibers in diseased and healthy mouse aortic tissues
3. 学会等名 American Society for Matrix Biology
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshito Yamashiro and Hiromi Yanagisawa
2. 発表標題 Role of thrombospondin-1 in mechanotransduction and development of thoracic aortic aneurysm
3. 学会等名 GenTAC Aortic Disease Summit (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yamashiro Yoshito, Bui Quoc Thang, Seung Jae Shin, Caroline Antunes Lino, Elaine C. Davis, Jessica E. Wagenseil, Yuji Hiramatsu, Hiromi Yanagisawa
2. 発表標題 Role of thrombospondin-1 in mechanotransduction and development of thoracic aortic aneurysm
3. 学会等名 Phosphatase Workshop
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 柳沢裕美
2. 発表標題 腎・血管における短鎖 Fibulins の役割
3. 学会等名 日本生化学会(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Thang Bui Quoc, Yoshito Yamashiro, Seung Jae Shin, Hiroaki Sakamoto, Yuji Hiramatsu, Hiromi Yanagisawa.
2. 発表標題 The integrity of extracellular matrix affects transduction of mechanical stress in the aortic wall.
3. 学会等名 第2回日本循環器学会基礎研究フォーラム(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Seung Jae Shin, Yoshito Yamashiro, Hiromi Yanagisawa
2. 発表標題 Role of PAR1-Egr1 in the initiation of thoracic aortic aneurysm
3. 学会等名 第2回日本循環器学会基礎研究フォーラム(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kaori Sugiyama
2. 発表標題 Label-free Raman imaging of diseased and healthy mouse aortic tissues
3. 学会等名 Tsukuba Global Science Week (TGSW)(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Seung Jae Shin, Yoshito Yamashiro, Thang Bui Quoc, Yuji Hiramatsu, Hiromi Yanagisawa
2. 発表標題 Role of PAR1-Egr1 in the initiation of thoracic aortic aneurysm
3. 学会等名 The 16th Korea-Japan Joint Symposium on Vascular Biology(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 柳沢 裕美
2. 発表標題 Fibulin-7 is a heparin binding matricellular protein that promotes renal tubular calcification in mice
3. 学会等名 Japanese Society for Matrix Biology and Medicine Workshop(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 柳沢 裕美
2. 発表標題 Fibulin-7は腎尿管石灰化に関与するヘパリン結合性マトリセルラータンパク質である
3. 学会等名 日本結合組織学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山城 義人, Seung Jae Shin, Bui Quoc Thang, Caroline A. Lino, 柳沢裕美
2. 発表標題 Thrombospondin-1を介した大動脈瘤血管壁の機械刺激応答
3. 学会等名 第50回日本結合組織学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 杉山夏緒里, Julia Marzi, Eva Brauchle, 山城義人, Katja Schenke-Layland, 柳沢裕美
2. 発表標題 ラベルフリー・ラマンイメージング法による大動脈疾患モデルマウスの弾性線維解析
3. 学会等名 第50回日本結合組織学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 柳沢 裕美
2. 発表標題 大動脈瘤の分子機序を探る メカニカルストレス応答の破綻と瘤形成について
3. 学会等名 Center for Cybernetics Research (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kaori Sugiyama, Julia Marzi, Eva Brauchle, Yoshito Yamashiro, Katja Schenke-Layland, Hiromi Yanagisawa
2. 発表標題 Label-free Raman imaging of elastic fibers in disease and healthy mouse aortic tissues
3. 学会等名 Raman Fest 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kaori Sugiyama, Julia Marzi, Eva Brauchle, Hiromi Yanagisawa, Katja Schenke-Layland
2. 発表標題 Label-free Raman imaging of elastic fibers in diseased and healthy mouse aortic tissues
3. 学会等名 Joint meeting of the German and Swiss Soceity for Matrix Biology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiromi Yanagisawa, Seung Jae Shin, Quoc Thang Bui, Yoshito Yamashiro
2. 発表標題 Inhibition of Thrombosponding-1 protects against ascending aortic aneurysm in fibulin-4 mutant mice
3. 学会等名 第1回日本循環器学会基礎研究フォーラム (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiromi Yanagisawa
2. 発表標題 The role of thrombospondin-1 in ascending aortic aneurysms in fibulin-4 mutant mice
3. 学会等名 North American Vascular Biology Organization (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Thang Quoc Bui, Yoshito Yamashiro, Chiho Tokunaga, Hiroaki Sakamoto, Hiromi Yanagisawa, Yuji Hiramatsu.
2. 発表標題 Molecular mechanism of aortic wall remodeling associated with ascending thoracic aortic aneurysm Comparison to abdominal aortic aneurysm.
3. 学会等名 The 70th Annual Scientific Meeting of the Japanese Association for Thoracic Surgery
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yoshito Yamashiro, Shin Seung Jae, Bui Quoc Thang, Kazuaki Nagayama, Kaori Sugiyama, Tomoyuki Nakamura, Jessica E Wagenseil, Elaine C Davis and Hiromi Yanagisawa
2. 発表標題 The role of thrombospondin-1 in mechanosensing of the aortic wall.
3. 学会等名 Gordon Research Conference: Elastin, Elastic fibers & Microfibrils (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hiromi Yanagisawa
2. 発表標題 Recent Progress in Short Fibulin Family
3. 学会等名 日本結合組織学会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 柳沢 裕美
2. 発表標題 大動脈瘤形成の分子機序に基づいた新規治療法の探索
3. 学会等名 Kansai Cardio-Renal Conference (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hiromi Yanagisawa
2. 発表標題 Comparison of Signaling Pathways involved in Aortic Aneurysms Using Fibulin-4 and Fibulin-5 Mutant Mice
3. 学会等名 第81回日本循環器病学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 柳沢裕美
2. 発表標題 メカニカルストレスによる心血管リモデリングと 細胞外マトリックス
3. 学会等名 心筋生検研究会ジョイントセッション 第81回日本循環器学会（招待講演）
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<https://www.mcgill.ca/anatomy/channels/news/reinhardt-lab-published-new-mechanisms-elastic-fiber-formation-proceedings-national-academy-sciences-301101>
 柳沢裕美研究室
<http://saggy mouse.tara.tsukuba.ac.jp>
 筑波大学 Trios
<https://trios.tsukuba.ac.jp/researcher/0000003650>
 Hiromi Yanagisawa Lab

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
研究協力者	山城 義人 (Yamashiro Yoshito)	筑波大学・生存ダイナミクス研究センター・助教	
	(70751923)	(12102)	

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	平松 祐司 (Hiramatsu Yuji) (30302417)	筑波大学・医学医療系・教授 (12102)	
研究協力者	中邨 智之 (Nakamura Tomoyuki) (20362527)	関西医科大学・薬理学・教授 (34417)	
研究協力者	高橋 智 (Takahashi Satoru) (50271896)	筑波大学・医学医療系・教授 (12102)	
研究協力者	佐田 亜衣子 (Sada Aiko) (80779059)	熊本大学・国際先端医学研究機構・特任准教授 (17401)	

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			
カナダ	McGill University			
米国	セントルイス・ワシントン大学	テキサス大学	ジョンズ・ホプキンス大学	他2機関
ブラジル	サンパウロ大学			
オランダ	エラスムス大学			
ドイツ	Fraunhofer Institute for IGB	University of Tuebingen		