

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K09154

研究課題名(和文) 剪断応力に対する血管内皮細胞/平滑筋細胞の相互作用が二尖弁大動脈拡大に及ぼす影響

研究課題名(英文) Influence of shear stress on human aortic endothelial cell/smooth muscle cell interaction in bicuspid aortic valve aortopathy

研究代表者

川人 宏次 (Kawahito, Koji)

自治医科大学・医学部・教授

研究者番号：90281740

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本実験は大動脈血管内皮細胞(EC)と大動脈平滑筋細胞(SMC)を使用した。SMC含有圧縮コラーゲン作成後、SMC単培養とEC・SMC共培養モデルを準備し、低(2 Pa)と高(20 Pa) wall shear stress(WSS)を24時間負荷した。western blottingでは、低WSSで共培養SMC vs. 単培養SMC 共培養SMCで低 vs. 高WSSで、SMA・MMP1・TIMP1の発現変動を認め、共培養低WSSで最も発現増強していた。本結果は、WSS下で血管内皮細胞のsignal transductionを介し、血管平滑筋細胞の機能・形態変化が誘発される可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大動脈二尖弁は頻度の高い先天性心疾患で約半数で上行大動脈が拡大するが、その機序は十分に解明されていない。今回、大動脈血管内皮細胞と大動脈血管平滑筋細胞の単培養モデルも作成し、これらを対照群とした実験を行うことで、血行力学ストレスに曝露される環境下で血管内皮細胞によるsignal transductionを介し、血管平滑筋細胞における機能的・形態的变化が間接的に誘発される可能性が示された。大動脈二尖弁症例は、解離や破裂などの重篤な大動脈疾患の発生頻度が高いことが報告されているが、本研究成果は、治療成績向上につながる創薬および新規バイオマーカー開発につながる可能性を有する。

研究成果の概要(英文)：We conducted an in vitro study using human aortic endothelial cells (EC)-smooth muscle cells (SMC) coculture model to investigate cellular interactions associated with blood vessel pathophysiology under WSS conditions. In this study, we newly constructed a coculture model with centrifugally compressed cell-collagen combined construct (C6), which withstands higher WSS conditions. The expression of  $\alpha$ -smooth muscle actin (SMA) in SMAs was significantly increased in the C6 coculture model exposed to WSS of 2 Pa compared with that of cells in the SMC monoculture model at 2 Pa and those in the C6 coculture model exposed to the 20 Pa condition. Similarly, WSS conditions of 2 and 20 Pa also induced different expression ratios of matrix metalloproteinases and their inhibitors in the C6 coculture model, but did not in monocultured ECs and SMCs. Our data suggested that WSS related-signaling transduced by ECs may lead to morphological and functional changes of SMCs.

研究分野：心臓血管外科

キーワード：大動脈二尖弁 壁剪断応力 共培養モデル

### 1. 研究開始当初の背景

大動脈二尖弁は、最も頻度の高い先天性心疾患の1つであり、最新の米国の nationwide survey では大動脈弁置換術の14%は本疾患に起因しており、三尖弁性大動脈疾患と比較し、患者年齢が若く、併存疾患が少ない (Ann Thorac Surg. 2023;116:1222-31)。大動脈二尖弁例は半数に、胸部大動脈拡大 (bicuspid aortopathy) が合併する (Circulation. 2016;133:2516-28)。bicuspid aortopathy は、解離や大動脈破裂の原因となるため、大動脈二尖弁例の大動脈拡大の病態解明は重要である。

bicuspid aortopathy は家族内集積が報告されており、2022年米国心臓病学会の大動脈疾患の診療ガイドラインでは、大動脈拡大を呈する大動脈二尖弁症例の第一親等近親者では screening の画像診断検査が level 1 推奨された (J Thorac Cardiovasc Surg. 2023;166:e182-331)。bicuspid aortopathy の要因は、NOTCH などの遺伝子異常が原因となり先天性に大動脈組織が脆弱化する機序 (genetic theory) が提唱されてきた。一方、血流解析技術の発展に伴い、異常血流による壁せん断応力 (wall shear stress: WSS) などの血行力学ストレスが、大動脈拡大を誘発するとの機序 (hemodynamic theory) も提唱されている。大動脈弁置換術による異常血流の是正後、大動脈拡大 (4.0-4.5 cm) を呈する大動脈二尖弁症例の大動脈拡大は進行しないという報告 (Ann Thorac Surg. 2022;113:1521-8) は hemodynamic theory を支持するものであり、現在、この2つの病態が複合的に作用し、大動脈二尖弁症例の大動脈拡大が進行すると考えられている。

申請者らはこれまで、患者の 3DCT データに基づく個別別数値流体力学計算 (computational fluid dynamics) によるシミュレーション法を確立し、様々な循環器疾患において、臨床データに基づく血流解析を実施してきた。特に bicuspid aortopathy に関しては、本疾患特有の螺旋状血流が上行大動脈近位大彎の血行力学ストレスを増加させ、同部位には WSS > 10 Pa と生理学的ストレス (WSS : 2Pa) を越える著しく高い WSS が負荷されることを明らかにした (J Thorac Cardiovasc Surg. 2017;153:S52-62)。しかしながら、低~高 WSS 負荷が、大動脈組織の構成因子である内膜における血管内皮細胞、中膜における血管平滑筋細胞に及ぼす生体反応に関しては、十分に解明されていない。

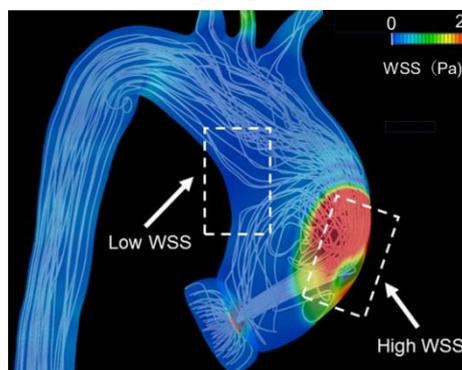


図1. 大動脈二尖弁狭窄に合併した上行大動脈拡大症例。上行大動脈近位大彎側の壁せん断応力上昇を認める。WSS: wall shear stress

### 2. 研究の目的

本プロジェクトでは、血管内皮細胞と血管平滑筋細胞による共培養モデルを使用した WSS 負荷 *in vitro* 実験を行い、大動脈二尖弁症例で見られる高 WSS 負荷が、大動脈壁の構成因子である血管内皮細胞と血管平滑筋細胞の相互作用及び恒常性変化に及ぼす影響を明らかにすることで、大動脈二尖弁症例の大動脈拡大の機序を解明することを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) 血管内皮細胞と血管平滑筋細胞の共培養モデルを使用した WSS 負荷実験

##### 使用細胞と細胞の培養方法

本実験では、ヒト大動脈血管内皮細胞 (Human Aortic Endothelial Cells) とヒト大動脈平滑筋細胞 (Human Aortic Smooth Muscle Cells) を用いた (いずれも Lonza 社より購入)。培養液には Medium199 (M199, Thermo Fisher Scientific) を用いた。M199 粉末を 500 mL の蒸留水に溶解し、緩衝化のため 2.2 g の炭酸水素ナトリウム (Wako) を加えた。1時間攪拌後、さらに 20% のウシ胎児血清 (Fetal Bovine Serum; FBS, Wako) ・ 100 unit/mL の抗生物質 (Penicillin-Streptomycin, Wako) および 10 ng/mL の線維芽細胞成長因子 (basic-Fibroblast Growth Factor; b-FGF) を加え、1規定塩酸で pH を調整した後に蒸留水を加え全量を 1,000 mL とした。フラスコに播種した細胞を 37°C・5%CO<sub>2</sub> に維持されたインキュベータ内で培養した。

実験には継代 3~7 代目の細胞を使用した。

##### 共培養モデル・単培養モデル

血管平滑筋細胞を含有する圧縮コラーゲン組織を新規に作成した。細胞数 450,000-750,000 の平滑筋細胞を懸濁した I 型コラーゲン溶液 (高研) をゲル化させた後

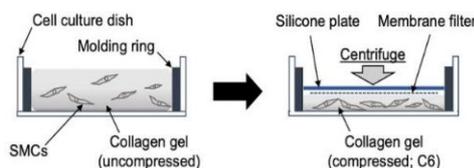


図2. 遠心圧縮された血管平滑筋含有圧縮コラーゲン (C6)

プレート遠心機を用いて約 1,000 g の遠心力で 10 分間コラーゲンゲルを圧縮し、高壁せん断応力負荷用に強度を高めた組織 centrifugally compressed cell-collagen combined construct (以下 C6) を作製した (図 2)。

圧縮から 2 日後、C6 組織を表現型制御培地(無血清 D-MEM / Ham's F12 (Wako) + 1% ITS-X サプリメント (Wako)) で 7 日間培養し、組織内の平滑筋細胞の収縮型分化を促した。その後、表現型制御後の C6 上に内皮細胞を直接播種し 2 日間共培養を行い、表現型制御 C6 血管モデル (EC-SMC coculture model) を作製した (図 3)。対照群として、非 SMC 含有コラーゲン上に血管内皮細胞を播種した血管内皮細胞単培養モデル (EC model) と C6 上に血管内皮細胞を播種しない血管平滑筋細胞単培養モデル (SMC model) を作成した (図 3)。

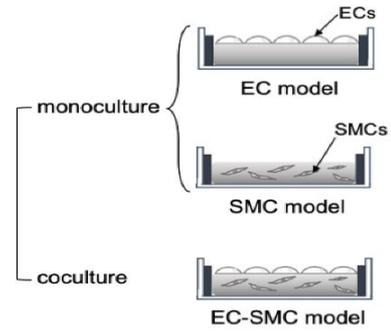


図 3. *in vitro* 実験モデル

#### WSS 負荷実験モデル

平行平板型流れ負荷 flow chamber (図 4) に上記培養モデルを組み入れ、大動脈内の生理的な血流環境の値として 2 Pa、大動脈二尖弁症例に類似した異常な血流環境の値として 20 Pa の定常 WSS を 24 時間負荷した。尚、本モデルの WSS は以下の計算式に基づいて算出した。

$$WSS = 6lQ/bh^2$$

Q = flow rate, l = viscosity of culture media,

b = width of the flow section, and h = height of the flow section.

WSS 負荷後、RIPA buffer を使用し、EC・SMC を層別に分離し、homogenization 後 cell lysate を抽出した。GAPDH を internal control として、 $\alpha$ SMA/matrix metalloproteinase (MMP) /tissue inhibitor metalloproteinase (TIMP) 発現を western blotting 法で計測した。また、 $\alpha$ SMA および Calponin1 による免疫蛍光染色を行い、血管平滑筋細胞の表現型や配向性を評価した。

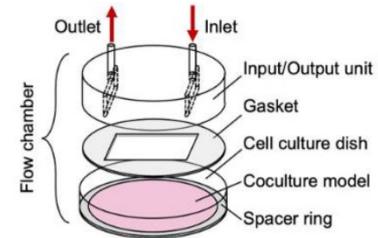


図 4. WSS 負荷 flow chamber . 入出ユニット・シリコンガスケット・単培養/共培養 dish から構成

#### (2) 血管内皮細胞における NO 産生と衝突噴流環境との関連性に関する実験

大動脈二尖弁症例では、拍出される血液が血流速度の速い噴流となり上行大動脈内壁に衝突する (図 1)。大動脈二尖弁に合併する急性 A 型解離では、内膜亀裂が上行大動脈近位側に存在し (Eur J Cardiothorac Surg. 2015;48:142-50) 疾患発生機序に衝突流の関与が推測される。

今回、ヒト大動脈血管内皮細胞 (Human Aortic Endothelial Cells, Lonza 社より購入) を使用し、細胞培養面上部に流入口を設けた flow chamber を用い、培養内皮細胞に対し平均流入流速 0.25 m/s (最大 WSS : 20 Pa) の衝突噴流を負荷する *in vitro* 実験系を作成した (図 5)。衝突噴流負荷後、VE-cadherin と PECAM-1 を免疫染色し、内皮細胞間の接着分子発現に衝突噴流が及ぼす影響を解析した。また、血管内皮細胞が産生する一酸化窒素 (NO) は、WSS に応じ発現量が変化するが、衝突噴流が NO 産生に及ぼす影響は不明である。今回、NO 蛍光指示薬 DAF-FM diacetate (五稜化薬) を取り込ませた血管内皮細胞を共焦点レーザー顕微鏡で観察し、血管内皮細胞の NO 産生を評価した。

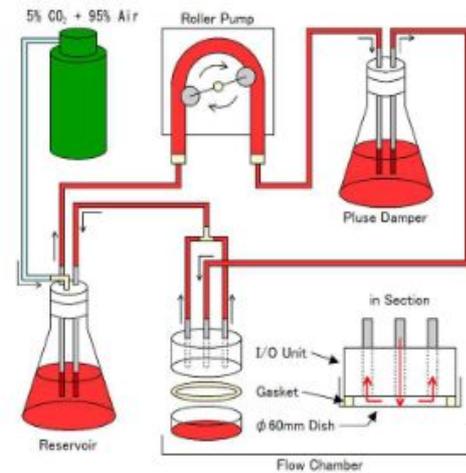


図 5. 衝突噴流負荷 flow chamber 実験モデル

#### 4. 研究成果

##### (1) 血管内皮細胞と血管平滑筋細胞の共培養モデルを使用した WSS 負荷実験 (論文業績 2)

WSS を 24 時間負荷した後の EC-SMC coculture model における VE-cadherin 発現を図 6 に示す。血管内皮細胞の表面 marker である VE-cadherin は、高 WSS 負荷後も高発現を維持しており (図 6 右) 本 *in vitro* 実験モデルでは、高 WSS 負荷による C6 上層の血管内皮細胞の脱落は確認されなかった。

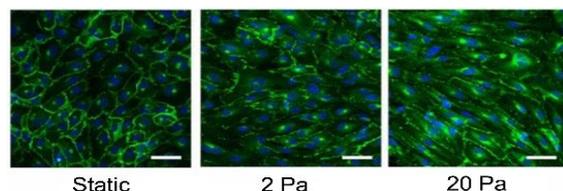


図 6. EC-SMC モデルにおける VE-Cadherin 発現左: 流れなし, 中: 2Pa, 右: 20Pa

WSS 負荷後の EC-SMC coculture model と SMC model における  $\alpha$ SMA 発現 (western blotting 法) を図 7 に示す。低 WSS 負荷 (2 Pa) の EC-SMC coculture model の血管平滑筋細胞で、収縮型血管平滑筋細胞の phenotype marker である  $\alpha$ SMA が増加し、これは低 WSS 負荷の血管平滑筋単培養モデルと比較し発現増強していた。一方、高 WSS 負荷 (20 Pa) は、coculture model の  $\alpha$ SMA 発現を減弱させた。

引き続き、WSS 負荷が大動脈組織の恒常性維持に重要な MMP/TIMP 発現に及ぼす影響を、単培養/共培養モデル実験で調査した。western blotting による MMP 発現評価を図 8 に示す。血管平滑筋細胞における MMP-1 は、生理的 WSS では単培養モデルより共培養モデルで発現増加を認めたと、共培養モデルの高 WSS 負荷では発現が減弱し、MMP-2 でも同様の傾向が確認された。一方、MMP-9 に関しては共培養効果及び高 WSS による発現低下は確認されなかった (データ非表示)。western blotting による TIMP 発現評価を図 9 に示す。血管平滑筋細胞における TIMP-1 発現は、共培養による発現増加と WSS 上昇による発現減弱を認めたと、TIMP-2 発現は共培養/WSS の影響を受けなかった。

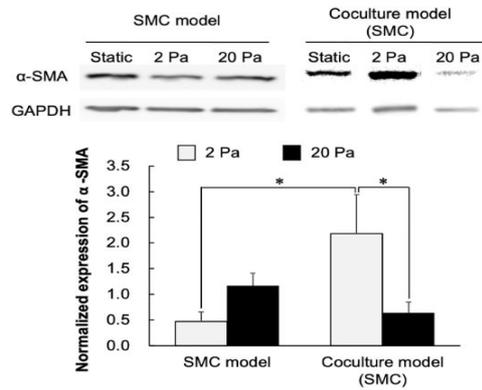


図 7.  $\alpha$ SMA western blotting . 上: 代表的画像. 下:  $\alpha$ SMA densitometry (2 Pa, 20 Pa, 各群 n=6) \* $p < 0.05$

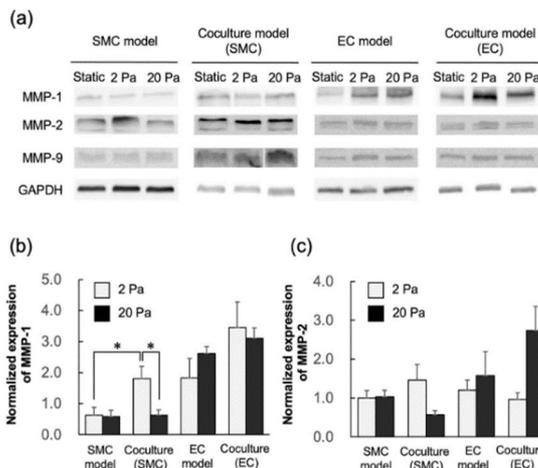


図 8. MMP western blotting . a: 代表的画像. b・c: densitometry. b: MMP-1, c: MMP-2 (2 Pa, 20 Pa, 各群 n=6-7) \* $p < 0.05$

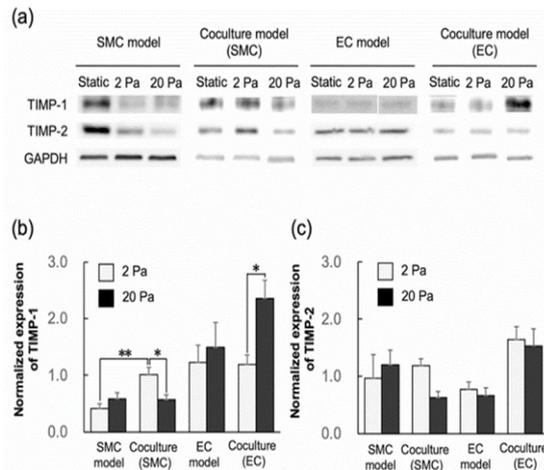


図 9. TIMP western blotting . a: 代表的画像. b・c: densitometry. b: TIMP-1, c: TIMP-2 (2 Pa, 20 Pa, 各群 n=6-7) \*\* $p < 0.01$ , \* $p < 0.05$

次に、WSS 負荷が、血管内皮細胞と血管平滑筋細胞の配向性に及ぼす影響を、単培養モデル/共培養モデルを使用して調査した。尚、本実験では、高 WSS 負荷は行わず、生理的条件である WSS 2 Pa を負荷した実験を行った (図 10)。SMC 単培養モデルでは、流れが直接曝露する C6 表層部の血管平滑筋細胞が WSS 24 時間負荷後流れの方向と一致する配向性を示したが、中下層の血管平滑筋細胞は特定の方向への配向性を示さなかった (図 10 左下)。一方、EC-SMC 共培養モデルでは、C6 上の血管内皮細胞は流れと同一の配向性を示したが (図 10 右上)、流れに直接曝露されない C6 内の血管平滑筋細胞は、コラーゲンゲル内のどの位置においても流れの向きと垂直な配向性を示し、配向した血管平滑筋細胞は細長い形状を示した (図 10 右下)。本研究結果は、WSS 負荷後血管内皮細胞を介して血管平滑筋細胞に伝達される signal transduction が大動脈中膜の血管平滑筋細胞の配向性に影響を及ぼす可能性を示唆した。

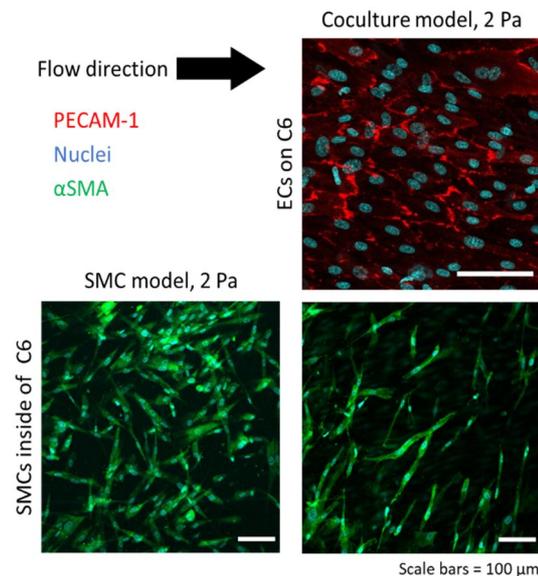


図 10. WSS 負荷単/共培養モデルにおける細胞配向性. 左上: 共培養モデル血管内皮細胞. 左下: 単培養モデル血管平滑筋細胞 (中下層). 右下: 共培養モデル血管平滑筋細胞

(2) 血管内皮細胞における NO 産生と衝突噴流環境との関連性に関する実験 (論文業績 4)

衝突噴流負荷後の PECAM-1 の蛍光顕微鏡画像を図 11 に示す。衝突噴流に曝された血管内皮細胞は、WSS と法線方向動圧 (dynamic pressure) が高まる領域で部分的に剥離し、剥離せずに残った細胞では PECAM-1 の発現低下が認められた。一方、VE-cadherin の発現に関しては、衝突噴流による血管内皮細胞の変化は認めなかった (データ非表示)。本実験結果は、血管内皮細胞の細胞間接着分子 PECAM-1 の発現は、WSS とともに衝突噴流の影響を受ける可能性を示唆した。

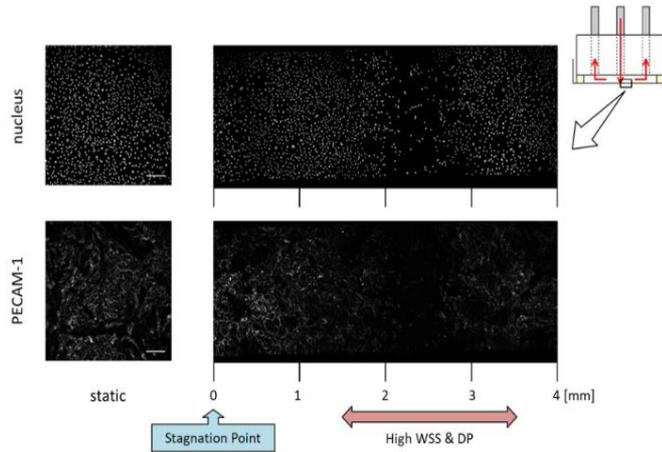


図 11. 細胞核と PECAM-1 の免疫蛍光染色。Stagnation point: 衝突部, WSS: wall shear stress, DP: dynamic pressure

NO 産生に関する実験では、全体的に静置培養と比較して DAF-FM 蛍光輝度が高かった。剥離部周辺で剥離せずに残った細胞では、よどみ点付近の血管内皮細胞と比較し 2 倍以上の特に高い DAF-FM 蛍光輝度が観察された。さらに DAF-FM 蛍光輝度に対して WSS および法線方向動圧を変数として重回帰分析を行った結果、いずれも有意な相関がみられた ( $p < 0.05$ )。我々が過去に実施した実験で、法線方向動圧が生じない平行平板型 flow chamber を用いて本研究と同程度の 20 Pa の WSS のみを負荷したところ、NO 産生は増加したものの剥離しなかった。本実験結果は、衝突噴流特有の WSS と法線方向動圧の組み合わせが過剰な NO 産生を引き起こし、それに伴う酸化ストレスが血管内皮細胞の剥離に関与している可能性を示唆した。

これまで高WSS負荷が及ぼす大動脈組織に及ぼす生体反応を、血管内皮細胞と血管平滑筋細胞の共培養モデルを使用して評価した研究報告はなかった。本研究で使用した *in vitro* 実験モデルの特徴は、I型コラーゲン溶液にヒト大動脈血管平滑筋細胞を懸濁しゲル化した後に、コラーゲンゲルを遠心圧縮し多重血管平滑筋細胞層 (C6) を作成した点である。圧縮により収縮型の血管平滑筋細胞密度が向上し、ヒト大動脈組織に近い構造となるため、実際のヒト疾患モデルに類似した実験モデルが可能となる。今回、大動脈血管内皮細胞と大動脈血管平滑筋細胞の単培養モデルも作成し、これらを対照群とした実験を行うことで、血行力学ストレスに曝露される環境下で血管内皮細胞による signal transduction を介して、血管平滑筋細胞における機能的・形態的变化が間接的に誘発される可能性が示された。本実験結果が示すように、血行力学ストレスが、大動脈組織に及ぼす影響は複雑であり、収縮型血管平滑筋細胞の phenotype marker である  $\alpha$ SMA の発現も、生理的 WSS 負荷条件下で最も増強し、高 WSS 負荷で減弱した。同様の現象は、MMP-1 や TIMP-1 でも認められものの、WSS 負荷が MMP・TIMP に及ぼす反応は一様ではなく、enzyme 間での感受性の相違も確認された。

家族性大動脈二尖弁の原因遺伝子である NOTCH は、血管平滑筋細胞 (Curr Opin Hematol. 2018;25:212-8) や血管平滑筋細胞 (Vascul Pharmacol. 2014;63:88-96) の phenotype modulation に影響を及ぼすことが報告されているが、WSS により発現変動を受ける (Nat Commun. 2017;8:2149, Hepatology. 2022;75:584-99)。今後は、本実験モデルを使用して、NOTCH axis を介する WSS 負荷後の血管内皮細胞-血管平滑筋細胞間の相互作用を検証する。また、酸化ストレスによるアポトーシスやミトコンドリア損傷への影響、および NO 産生阻害剤を用いた NO 過剰産生と細胞剥離の関連性についての検証を行う。

大動脈二尖弁症例は、疾患特有の異常血流に基づく血行力学ストレスが、大動脈病変の進展に関与する。血行力学ストレスによる生体反応は十分に解明されていないため、大動脈二尖弁症例の大動脈拡大の機序解明と発生予防は今後の課題である。本研究成果は、治療成績を向上させるバイオマーカーや創薬開発の可能性を有する。今後は、ヒト症例の組織検体や遺伝子欠損マウスを使用した *in vivo* 実験を行い、本研究プロジェクトを多角的に推進する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Kawahito K, Aizawa K, Kimura N, Yamaguchi A, Adachi H   | 4. 巻<br>61            |
| 2. 論文標題<br>Influence of residual primary entry following the tear-oriented strategy for acute type A aortic dissection.                                   | 5. 発行年<br>2022年       |
| 3. 雑誌名<br>Eur J Cardiothorac Surg   | 6. 最初と最後の頁<br>1077-84 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1093/ejcts/ezab456  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |
| 1. 著者名<br>Hiroshima Y, Oyama Y, Sawasaki K, Nakamura M, Kimura N, Kawahito K, Fujie H, Sakamoto.  | 4. 巻<br>50            |
| 2. 論文標題<br>Compressed Collagen Construct for Studying Endothelial-Smooth Muscle Cell Interaction Under High Shear Stress.                                 | 5. 発行年<br>2022年       |
| 3. 雑誌名<br>Ann Biomed Eng  | 6. 最初と最後の頁<br>951-963 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1007/s10439-022-02972-7   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |
| 1. 著者名<br>Kimura N, Itagaki R, Nakamura M, Tofrizal A, Yatabe M, Yoshizaki T, Kokubo R, Hishikawa S, Kunita S, Adachi H, Misawa Y, Yashiro T, Kawahito K. | 4. 巻<br>15            |
| 2. 論文標題<br>Bicuspidalization of the Native Tricuspid Aortic Valve: A Porcine in Vivo Model of Bicuspid Aortopathy.  | 5. 発行年<br>2022年       |
| 3. 雑誌名<br>Ann Vasc Dis  | 6. 最初と最後の頁<br>37-44   |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.3400/avd.oa.21-00116.   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |
| 1. 著者名<br>沢崎 薫, 堀江 悠太, 中村 匡徳, 木村 直行, 川人 宏次, 坂元 尚哉   | 4. 巻<br>58            |
| 2. 論文標題<br>衝突噴流環境が血管内皮細胞へ及ぼす影響  | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>生体医工学   | 6. 最初と最後の頁<br>574-575 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.11239/jsmbe.Annual158.574   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

〔学会発表〕 計17件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Sakamoto N, Oyama Y, Sawasaki K, Hiroshima Y, Nakamura M, Kimura N, Kawahito K, Fujie H.  |
| 2. 発表標題<br>Study on Effect of Extreme Shear Condition on Endothelial Cell and Smooth muscle Cell Functions using Compressed Collagen Construct |
| 3. 学会等名<br>9th World Congress of Biomechanics (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2022年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>高橋幸慈、沢崎薫、中村匡徳、木村直行、川人宏次、坂元尚哉     |
| 2. 発表標題<br>衝突噴流に伴う力学刺激の組み合わせ環境が血管内皮細胞に及ぼす影響 |
| 3. 学会等名<br>第32回バイオフィロンティア講演会                |
| 4. 発表年<br>2022年                             |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>沢崎薫、中村匡徳、木村直行、川人宏次、藤江裕道、坂元尚哉        |
| 2. 発表標題<br>高壁せん断応力が内皮細胞と共培養した血管平滑筋細胞の表現型へ及ぼす影響 |
| 3. 学会等名<br>第61回日本生体医工学会大会                      |
| 4. 発表年<br>2022年                                |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>川人宏次、相澤啓、木村直行、山口敦司、安達秀雄                        |
| 2. 発表標題<br>FET時代の解離の治療戦略 - 年齢に基づいたIII型逆行性解離に対する遠位側拡大手術の適応 |
| 3. 学会等名<br>第52回日本心臓血管外科学会学術総会                             |
| 4. 発表年<br>2022年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>沢崎薫、中村匡徳、木村直行、川人宏次、藤江裕道、坂元尚哉      |
| 2. 発表標題<br>高壁せん断応力を負荷した共培養血管モデルにおける平滑筋細胞の表現型 |
| 3. 学会等名<br>日本機械学会 2022年度年次大会                 |
| 4. 発表年<br>2022年                              |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Sawasaki K, Nakamura M, Kimura N, Kawahito K, Fujie H, Sakamoto N                                      |
| 2. 発表標題<br>Phenotypic States of Smooth Muscle Cells in a Coculture Model under Higher Wall Shear Stress Condition |
| 3. 学会等名<br>2022 BMES Annual Meeting   |
| 4. 発表年<br>2022年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Arakawa M, Sumikura H, Okamura H, Aizawa K, Homma A, Kawahito K.  |
| 2. 発表標題<br>Simulated endovascular intervention for the 3D model of type A aortic dissection with the pulsatile mock circuit as an experimental model |
| 3. 学会等名<br>European Association for cardiothoracic surgery annual meeting (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2022年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>荒川衛、北田悠一郎、岡村誉、川人宏次                    |
| 2. 発表標題<br>定常流型補助人工心臓の長期管理における自己心拍同期回転制御システムの可能性 |
| 3. 学会等名<br>第60回日本人工臓器学会大会                        |
| 4. 発表年<br>2022年                                  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>1. Sakamoto N, Oyama Y, Sawasaki K, Hiroshima Y, Nakamura M, Kimura N, Kawahito K, Fujie H   |
| 2. 発表標題<br>Study on Effect of Extreme Shear Condition on Endothelial Cell and Smooth muscle Cell Functions using Compressed Collagen Construct. |
| 3. 学会等名<br>9th World Congress of Biomechanics (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2022年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>高橋幸慈、沢崎薫、中村匡徳、木村直行、川人宏次、坂元尚哉     |
| 2. 発表標題<br>衝突噴流に伴う力学刺激の組み合わせ環境が血管内皮細胞に及ぼす影響 |
| 3. 学会等名<br>第32回バイオフロンティア講演会                 |
| 4. 発表年<br>2022年                             |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>沢崎薫、中村匡徳、木村直行、川人宏次、藤江裕道、坂元尚哉      |
| 2. 発表標題<br>高壁せん断応力を負荷した共培養血管モデルにおける平滑筋細胞の表現型 |
| 3. 学会等名<br>日本機械学会 2022年度年次大会                 |
| 4. 発表年<br>2022年                              |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>高橋幸慈、沢崎薫、中村匡徳、木村直行、川人宏次、坂元尚哉。      |
| 2. 発表標題<br>壁せん断応力-法線方向動圧組み合わせ環境が血管内皮細胞に及ぼす影響。 |
| 3. 学会等名<br>第45回日本バイオレオロジー学会年会                 |
| 4. 発表年<br>2022年                               |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>坂元尚哉, 大山侑樹, 中村匡徳, 木村直行, 川人宏次, 山崎雅史, 藤江裕道 |
| 2. 発表標題<br>内皮-平滑筋細胞共培養モデルのMMP産生に対する高壁せん断応力環境の影響     |
| 3. 学会等名<br>第59回日本生体医工学会                             |
| 4. 発表年<br>2020年                                     |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>沢崎薫, 堀江悠太, 中村匡徳, 木村直行, 川人宏次, 坂元尚哉 |
| 2. 発表標題<br>衝突噴流環境が血管内皮細胞へ及ぼす影響               |
| 3. 学会等名<br>第59回日本生体医工学会                      |
| 4. 発表年<br>2020年                              |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>沢崎 薫, 堀江 悠太, 中村 匡徳, 木村 直行, 川人 宏次, 坂元 尚哉 |
| 2. 発表標題<br>衝突噴流が血管内皮細胞間接着に及ぼす影響                    |
| 3. 学会等名<br>日本機械学会第33回バイオエンジニアリング講演会                |
| 4. 発表年<br>2020年                                    |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>木村直行, 堀大治郎, 草処翔, 清水寿和, 白石学, 川人宏次, 山口敦司          |
| 2. 発表標題<br>大動脈二尖弁性狭窄と大動脈三尖弁性狭窄の治療成績とaortic stiffnessに関する検討 |
| 3. 学会等名<br>第51回日本心臓血管外科学会学術総会                              |
| 4. 発表年<br>2021年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>木村直行, 堀大治郎, 草処翔, 清水寿和, 野村陽平, 白石学, 川人宏次, 山口敦司 |
| 2. 発表標題<br>弁形態分析に基づく大動脈二尖弁狭窄症例の上行大動脈拡大と治療成績に関する検討       |
| 3. 学会等名<br>第49回日本血管外科学会学術総会                             |
| 4. 発表年<br>2021年   |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                      | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                   | 備考 |
|-------|--|---|----|
| 研究分担者 | 坂元 尚哉<br>(Sakamoto Naoya)<br><br>(20361115)    | 東京都立大学・システムデザイン研究科・准教授<br><br>(22604)   |    |
| 研究分担者 | 木村 直行<br>(Kimura Naoyuki)<br><br>(20382898)    | 自治医科大学・医学部・教授<br><br>(32202)            |    |
| 研究分担者 | 中村 匡徳<br>(Nakamura Masanori)<br><br>(20448046) | 名古屋工業大学・工学(系)研究科(研究院)・教授<br><br>(13903) |    |
| 研究分担者 | 相澤 啓<br>(Aizawa Kei)<br><br>(50398517)         | 自治医科大学・医学部・教授<br><br>(32202)            |    |

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|