

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：32645

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K21638

研究課題名(和文)超高压低酸素環境で細胞が生み出す機能性マトリクソームによる人工血管の開発

研究課題名(英文) Fabrication of artificial vessels derived human vascular cells using the culture system of hydrostatic pressure under hypoxia

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) 4,900,000円

研究成果の概要(和文)：近年生体組織の代替材料の開発が進んでいるが、弾性や剛性といった高い力学的特性を求められる血管は生体材料で作製することは困難である。本研究では低酸素下での周期的な超高压静水压印加培養を用いて、ヒト臍帯血管平滑筋のみから構成される移植可能な人工血管の作製が可能であることを示した。超高压低酸素培養法により細胞-細胞間接着、細胞-細胞外マトリックス接着、および細胞外マトリックス架橋が促進されることで細胞を組織化できることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義  
血管疾患の罹患者は多く、より生体適合性の高い人工血管が求められている。足場材料を使用しない細胞のみから構成される人工血管は、より生理的な細胞外マトリックスが構築される点から高い生体適合性が期待される。本研究で開発した超高压低酸素培養法は細胞を自己組織化できる可能性を有することが示されたことから、今後循環器疾患のみならず他の分野での代替組織の構築にも寄与することが期待される。

研究成果の概要(英文)：Although the development of tissue engineering has been progressing in recent years, it is difficult to fabricate blood vessels from scaffoldless biomaterials, which require high mechanical properties such as elasticity and rigidity. In this study, we demonstrated that periodic ultrahigh-pressure hydrostatic pressure culture under hypoxia enabled to fabrication of implantable artificial blood vessels composed solely of human umbilical cord vascular smooth muscle cells. It was shown that cells were self-organized by promoting cell-cell adhesion, cell-extracellular matrix adhesion, and extracellular matrix cross-linking by the ultrahigh-pressure hypoxic culture method.

研究分野：循環生理学

キーワード：再生医療 循環器 メカニカルストレス 細胞・組織 バイオテクノロジー

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 再生医療や組織工学の進歩により生体組織の代替材料の開発が進んでいるが、弾性や剛性といった高い力学的特性を求められる血管を生体材料で作製することは非常に困難である。すなわち、血管グラフトは再生医療では大きく取り残された領域である。臓器は多様な細胞外マトリクスの複合体が適切に構築されて本来の機能を発揮することから、現在の人工血管は極めて非生理的であり、石灰化や成長に伴う狭窄など問題点が多い。また、異種脱細胞組織も細胞外マトリクス糖鎖の抗原性のため長期耐用性は無いことから、次世代人工血管が求められている。

(2) 我々は先行研究で、生理的範囲を超えた高圧の静水圧を周期的に細胞に印加することで、細胞外マトリクスの産生を促して細胞を多層に積層する方法を開発した(引用文献 1, 2, 3, 4)。この周期的静水圧印加培養によりラット血管細胞からはラット大動脈に移植可能な人工血管が作製できたが、ヒト血管細胞から作製した人工血管の強度は十分ではなかった。血管は胎生期に発達し、低酸素環境が大きく関与していると考えられることから、低酸素環境と周期的静水圧印加を組み合わせることによりヒト由来細胞のみから構成される人工血管が作製できるのではないかと着想した。

### 2. 研究の目的

本研究は、超高圧低酸素培養法を用いてヒト由来細胞由来の細胞外マトリクスのみから構成される生理的な人工血管を作製し、動物でその耐用性・成長性を検討することを目的とした。

### 3. 研究の方法

(1) 超高圧低酸素培養：圧力容器、インキュベーター、コンプレッサー、流量調整器、エアタンクで構成された装置 (JH0133) を株式会社コガネイ (東京) と共同で開発した。マルチガスインキュベーター内の空気をタンクに集め、流量を調節して加圧空気を圧力容器に供給するシステムで、インキュベーター内の酸素濃度を変えることで、圧力室内の酸素濃度を変えることができる。PC 制御で任意の圧力と周期の加圧が可能である。

(2) 臍帯動脈平滑筋細胞：東京医科大学と横浜市立大学倫理委員会の承認を得て (承認番号 T2019-0218、A170126002)、横浜市立大学医学部付属病院にて臍帯を採取して臍帯動脈平滑筋細胞を単離し、培養に用いた。

(3) Bulk RNA-sequencing：臍帯動脈平滑筋細胞を 2 気圧 (血圧換算で 600 mmHg) を高圧として 0.002 Hz で周期的圧力印加を 24 時間行い、RNA を抽出して解析を行った。

(4) コラーゲン産生の定量：Sirius Red Total Collagen Detection Assay Kit (#9062, Chondrex) を用いて細胞上清中の総コラーゲン量を測定した。

(5) HIF-1 alpha の定量：Total HIF-1 alpha/HIF1A DuoSet IC ELISA (R&D System, Minneapolis, MN, USA) を用いて測定した。

(6) 多層細胞シートの作製：臍帯動脈平滑筋細胞をアテロコラーゲン膜に播種して通常酸素の大気圧で 24 時間培養したのち、2 気圧を高圧として 0.002 Hz で周期的圧力印加を 24 時間行った。その後 2 層目の細胞を播種し、同様の培養を繰り返すことにより 10 層の細胞シートを作製した。細胞シートはアスコルビン酸入りの培地でさらに 2 週間通常酸素の大気圧で培養し、組織学的検討、力学特性の検討、および移植実験に用いた。

(7) 電子顕微鏡観察：3 層の細胞シートを走査型電子顕微鏡で観察した。

( 8 ) 力学的特性の検討:DMT560 tissue puller (Danish MyoTechnology, Hinnerup, Denmark) をもちいて応力ひずみ曲線と破断応力を算出した。

( 9 ) ラットへの細胞シートの移植:F344/NJcl-rnu/rnu ラットの腹部大動脈に 10 層の細胞シートをパッチグラフト(2.0 × 1.5 mm)として移植した。動物実験は東京医科大学と横浜市立大学の委員会の承認を得ておこなった(承認番号 R4-078、F-A-16-009)。

#### 4. 研究成果

##### ( 1 ) ヒト血管平滑筋細胞をもちいた高圧力・低酸素培養の検討

2 気圧を高圧として 0.002 Hz で臍帯動脈平滑筋細胞に周期的圧力印加を行うとフィブロネクチン原線維の形成が促進し、さらにこの高圧力条件を 1%酸素(約 70 mmHg の酸素分圧)の環境で細胞に印加するとさらにフィブロネクチン原線維の形成が増強することを見出した。この条件で臍帯動脈平滑筋細胞 2 ロットを 24 時間培養して RNAseq 解析を行ったところ、高圧力・低酸素培養で、N-myc downstream regulated 1 (NDRG1) と複数のサブタイプのコラーゲン、コラーゲン架橋酵素 lysyl oxidase の発現が正常酸素濃度の大气圧での培養に比べ増加した。

高圧力・低酸素培養による NDRG1 の増加は N-カドヘリンの細胞膜へのリクルートを促進し、細胞間接着を誘導した。また、免疫細胞染色で検討したところ、この培養法によりインテグリン

5 1 とフィブロネクチンのクラスター化が起こることが示された。さらに、この培養法によりコラーゲン線維の産生が増加することが示された。

##### ( 2 ) 多層細胞シートの作製

これらの結果より、高圧力・低酸素培養は細胞 細胞間接着、細胞 細胞外マトリックス接着、および細胞外マトリックス架橋が促進されることが明らかとなったため、細胞播種と本培養法を繰り返すことで多層細胞シートの作製を試みた。3 層の多層細胞シートを作製することができ、電子顕微鏡観察でも、細胞間接着と細胞表面の細胞外マトリックスの線維化が観察された。

さらに同工程を繰り返すと 10 層の細胞シートが安定的にかつ短時間で作製できたため、力学的特性を検討した。引張破断強度は  $2132 \pm 228$ mmHg であり、ラット大動脈に移植可能と判断した。

##### ( 3 ) 多層細胞シートのラット大動脈への移植

ヌードラットの腹部大動脈に 10 層のヒト臍帯動脈平滑筋細胞グラフトを移植した。17 匹のうち、1 匹が手術直後に死亡したが、残りのマウスはすべて予定の期間生存し、この間に移植部位の血管狭窄が無いことをエコーで確認した。ラットに血栓形成を疑わせる症状はなかった。移植後 3 週間では血管内腔は完全に内皮化していた。5 ヶ月後まで観察したが、いずれも血管は開存し動脈瘤の形成はなかった。移植細胞は徐々にレシピエント由来の細胞で置き換えられ、移植後 5 か月では完全に移植された細胞は消失していた。

##### ( 4 ) 結果のまとめと考察

本研究では低酸素下での周期的な超高压静水圧印加培養を用いて、ヒト臍帯血管平滑筋のみから構成される移植可能な人工血管の作製が可能であることを示した。超高压低酸素培養法により細胞 細胞間接着、細胞 細胞外マトリックス接着、および細胞外マトリックス架橋が促進されることで細胞を組織化できることが示された。

血管疾患の罹患者は多く、より生体適合性の高い人工血管が求められている。足場材料を使用しない細胞のみから構成される人工血管は、より生理的な細胞外マトリックスが構築される点から高い生体適合性が期待される。本研究で開発した超高压低酸素培養法は細胞を自己組織化できる可能性を有することが示されたことから、今後循環器疾患のみならず他の分野での代

替組織の構築にも寄与することが期待される。

<引用文献>

1. Saito J, Kaneko M, Ishikawa Y, Yokoyama U. Challenges and Possibilities of Cell-Based Tissue-Engineered Vascular Grafts. *Cyborg Bionic Syst.* 2021 Feb 18;2021:1532103. doi: 10.34133/2021/1532103. PMID: 36285145; PMCID: PMC9494692.
2. Yokoyama U, Tonooka Y, Koretake R, Akimoto T, Gonda Y, Saito J, Umemura M, Fujita T, Sakuma S, Arai F, Kaneko M, Ishikawa Y. Arterial graft with elastic layer structure grown from cells. *Sci Rep.* 2017 Mar 10;7(1):140. doi: 10.1038/s41598-017-00237-1. PMID: 28273941; PMCID: PMC5428065.
3. Nakamura T, Yokoyama U, Kanaya T, Ueno T, Yoda T, Ishibe A, Hidaka Y, Umemura M, Takayama T, Kaneko M, Miyagawa S, Sawa Y, Endo I, Ishikawa Y. Multilayered Human Skeletal Muscle Myoblast Sheets Promote the Healing Process After Colonic Anastomosis in Rats. *Cell Transplant.* 2021 Jan-Dec;30:9636897211009559. doi: 10.1177/09636897211009559. PMID: 33880968; PMCID: PMC8076781.
4. Saito J, Yokoyama U, Nakamura T, Kanaya T, Ueno T, Naito Y, Takayama T, Kaneko M, Miyagawa S, Sawa Y, Ishikawa Y. Scaffold-free tissue-engineered arterial grafts derived from human skeletal myoblasts. *Artif Organs.* 2021 Aug;45(8):919-932. doi: 10.1111/aor.13930. Epub 2021 Mar 18. PMID: 33539557.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 9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 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 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21件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 2件)

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 生理研心臓血管研究会 (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、廣見太郎、飯田早紀、谷藤章太、中村隆、井上華
2. 発表標題 腹部大動脈瘤における炎症増幅と弾性線維形成低下のメカニズム
3. 学会等名 第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会（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 Kojima T, Yokoyama U, Nakamura T, Saito J, Miyagi E, Ishikawa Y
2. 発表標題 Fabrication of biological grafts generated from umbilical smooth muscle cells by periodic hydrostatic pressurization under hypoxia
3. 学会等名 The 73rd Annual Congress of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 谷藤章太, 内藤祐次, 小嶋朋之, 成戸卓也, 松崎典弥, and 横山詩子.
2. 発表標題 多層細胞積層法を用いた弾性を有する新規血管モデル
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 二神彰太, 谷藤章太, 内藤祐次, 中村隆, 小嶋朋之, 成戸卓也, 松崎典弥, and 横山詩子.
2. 発表標題 弾性線維を有する三次元血管モデルの網羅的遺伝子解析
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 Kojima T, Yokoyama U, Yoda T, Nakamura T, Saito J, Miyagi E, and Ishikawa Y.
2. 発表標題 Fabrication of tissue engineered blood vessel patch derived from umbilical smooth muscle cells.
3. 学会等名 The 72nd Annual Congress of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology.
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 (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 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 小嶋朋之, 横山詩子, 中村隆, 齋藤純一, 宮城悦子, 石川義弘
2. 発表標題 臍帯平滑筋細胞を用いた血管グラフトパッチの作製.
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 小嶋朋之, 横山詩子, 中村隆, 齋藤純一, 宮城悦子, 石川義弘
2. 発表標題 低酸素下で周期加圧を加えた臍帯動脈平滑筋細胞の特性について
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 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
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小嶋朋之、齋藤純一、中村隆、井上華、宮城悦子、石川義弘、横山詩子
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

〔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 Kenmotsu 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〕

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

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	上野 高義  (Ueno Takayoshi)  (60437316)	大阪大学・大学院医学系研究科・教授    (14401)	

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 分 担 者	金谷 知潤  (Kanaya Tomomitsu)  (50793262)	大阪大学・医学部附属病院・特任助教    (14401)	

	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	小嶋 朋之  (Kojima Tomoyuki)		
研究 協 力 者	中村 隆  (Nakamura Takashi)  (30772371)	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