

令和 6 年 6 月 4 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H03791

研究課題名(和文)ミトコンドリアを介した内皮細胞の血流メカノセンシング

研究課題名(英文)Mitochondria-mediated blood flow mechanosensing in endothelial cells

研究代表者

山本 希美子 (Yamamoto, Kimiko)

東京大学・大学院医学系研究科(医学部)・准教授

研究者番号：00323618

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、血管内皮細胞(EC)が形質膜とミトコンドリア膜の脂質分子の配向性を変えることにより、せん断応力を感じ、ミトコンドリア機能が顕著に変化する事を明らかにした。培養ヒト大動脈ECに流れ負荷装置で層流又は乱流を負荷すると、細胞膜脂質分子の配向性は層流に対して減少し、乱流に反応して増加した。また、層流ではミトコンドリアの膜の脂質の配向性が減少した一方で、乱流では増大し、ミトコンドリアにおいて、層流ではアデノシン三リン酸(ATP)の産生が増加し、乱流では活性酸素の放出が増加した。これらの結果から、細胞膜がせん断応力のメカノセンサーとして機能し、ミトコンドリアの機能を変化させることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、血管内皮細胞が血流をどのように感知し、細胞内に情報伝達するかを解明することを目的に、メカノセンサーとしての細胞形質膜とミトコンドリア機能とが密接に関連していることを始めて明らかにした。これまで、ミトコンドリアの活性がメカノセンシング機構に果たす役割を探る研究は殆ど例が無く、細胞内の微細構造とミトコンドリアATPと活性酸素シグナリングのリアルタイム解析を駆使して得られた結果は学術的に意義深い。また、メカノセンサーの本体が、層流が制御する血管系の恒常性維持と、乱流が惹起する血管病の発症の仕組みに果たす役割を解明したことは、血管病の予防や治療の基礎となる知見を与え、社会的意義がある。

研究成果の概要(英文)：Endothelial cells (ECs) differentially sense laminar and disturbed flows by altering the lipid order of their plasma and mitochondrial membranes in opposite directions. This results in changes in mitochondrial function, namely, increased adenosine triphosphate (ATP) production for laminar flow and increased hydrogen peroxide (H2O2) release for disturbed flow, respectively. When cultured human aortic ECs were subjected to laminar or disturbed flow in flow-loading devices, the lipid order of their plasma membranes decreased in response to laminar flow and increased in response to disturbed flow. Laminar flow also decreased the lipid order of mitochondrial membranes and increased mitochondrial ATP production. In contrast, disturbed flow increased the lipid order of mitochondrial membranes and increased the release of H2O2 from the mitochondria. These results indicate that EC plasma membranes act as mechanosensors to shear stress and trigger changes in mitochondrial function.

研究分野：生体医工学

キーワード：血管内皮細胞 せん断応力 ミトコンドリア ATP メカノバイオロジー

## 1. 研究開始当初の背景

血管の内面を覆う内皮細胞は血流や血圧に起因する機械刺激であるせん断応力 (shear stress) や伸展張力 (stretch) を常に受けている。内皮細胞には力学的刺激をセンシングし、それを血行動態の情報として細胞内部に伝達 (メカノトランスダクション) することで細胞応答を起こす働きがある。こうした内皮細胞の力学応答は循環系の恒常性の維持に重要な役割を果たしており、それが障害されると、高血圧、血栓症、粥状動脈硬化、動脈瘤といった様々な心血管病の発症に繋がってゆく。我々を含む世界の多くの研究者がこの問題に取り組み、メカノトランスダクションの分子機構の詳細が次第に明らかになってきた。内皮細胞にせん断応力が作用すると様々な膜分子が活性化する。イオンチャンネルでは  $K^+$ 、 $Cl^-$ 、 $Ca^{2+}$  を通すチャンネルが開き、力学刺激の情報が細胞内のイオン濃度変化に変換される。メカノトランスダクション機構の 1 つとして、応募者らは内皮細胞からの内因性 ATP 放出と細胞膜に発現する ATP 作動性カチオンチャンネル P2X<sub>4</sub> を介するカルシウム ( $Ca^{2+}$ ) シグナリングの存在を明らかにした。内皮細胞にせん断応力が作用すると即座に ATP が細胞外へ放出され、特に脂質マイクロドメインのカベオラから放出された ATP が P2X<sub>4</sub> を活性化することで、細胞外  $Ca^{2+}$  の細胞内への流入が起こる。このせん断応力の  $Ca^{2+}$  シグナリングは血管内皮からの一酸化窒素 (NO) 産生を制御することで、血圧や血流依存性の血管拡張反応、血管のリモデリングなど、個体レベルでの循環系の機能調節に深く関わっている。さらに応募者らは最近、せん断応力の大きさ依存的に、血管内皮ミトコンドリアで ATP が産生することをリアルタイムイメージング法により明らかにし、力学的刺激が細胞のエネルギー代謝に直接関与することを示した。しかし、メカノセンシング機構に果たすミトコンドリアの役割と ATP の代謝経路については、ほとんど分かっていない。本研究によりメカノセンシング機構が解明されると、血管にとどまらず、力学的環境に絶えず曝される多くの細胞・組織の形態や機能の制御機構の解明にもつながら、生命現象の包括的理解にも大きく寄与する。

## 2. 研究の目的

本研究は、血管内皮細胞が血流や血圧に起因する力学的刺激を感知し情報伝達することで細胞応答を起こすメカノセンシング機構におけるミトコンドリアの活性化機構を明らかにすることを目的としている。組織への酸素や栄養素の供給など生体にとって重要な役割を果たす血管の働きは、従来、ホルモンやサイトカイン、神経間伝達物質などの化学的刺激により調節を受けるとされてきたが、近年、血管内に発生する力学的刺激、すなわち血流に起因するせん断応力や血圧に基づく伸展張力によっても制御を受けることが分かってきた。我々は独自に開発した装置で培養血管細胞に定量的な力学刺激を作用させたときの細胞応答を解析してきた。内皮細胞が力学刺激に敏感に反応し形態や機能や遺伝子発現を変化させること、それが血管の発生・成長・リモデリング、血管平滑筋の収縮・弛緩、血液の凝固・線溶、組織の炎症や免疫反応に深く関わり、循環機能の恒常性の維持に必須な役割を果たすことが明らかになった。こうした内皮細胞の力学応答に異常が生じると、高血圧、粥状動脈硬化、動脈瘤といった血管病の発症につながると考えられている。しかし、内皮細胞が実際、どの様に力学的刺激をセンシングし、その情報を細胞内部に伝達しているのか、その分子機構はまだよく分かっていない。そこで本研究では、細胞膜に作用する剪断応力が細胞内小器官のミトコンドリアを活性化する分子機構を解明することを目的とする。

## 3. 研究の方法

### 3-1. 流れ負荷実験

ヒトの大動脈 (HAECs) の血流特性を模倣する流れ負荷装置を新たに作製する為に、ヒトの大動脈に作用する乱流と層流を計算流体力学 (CFD) 解析により計算した。その結果、乱流のパラメーターである Normalized transverse wall shear stress (NtransWSS) の値が 0.2 以上であると、頸動脈狭窄と脳動脈瘤が形成されることが統計的に導かれた。そこで、NtransWSS の値が 0.2 以上になる乱流負荷装置を作製し (図 1A)、層流負荷装置 (図 1B) と併せて、以降の実験に使用した。

### 3-2. 細胞形質膜における脂質分子の配向性 (lipid order) の画像化

培養 HAECs の形質膜に、環境感受性の蛍光色素 Laurdan を導入し、二光子レーザー顕微鏡

(Leica Microsystems、MaiTai BB)で、形質膜脂質分子の配向性 (lipid order) を観察した。得られた画像に対して、極性の標準化の指標である GP 値を基準に処理し、ImageJ 1.44n (NIH Image) で擬似カラー化した。GP 値の高い領域が秩序液体相 ( $L_o$ )、GP 値の低い領域が無秩序液体相 ( $L_d$ ) に相当する。流れ負荷前後での、GP 値の変化から、形質膜の lipid order の変化を評価した。

### 3-3. ミトコンドリア膜における脂質分子の配向性 (lipid order) の画像化

ミトコンドリアを特異的に標的とする官能基を有するナイルレッド誘導体である蛍光色素 NR-Mito (Andrew S. Klymchenko 博士より提供) を HAECs に導入し、共焦点レーザー走査顕微鏡 (Leica Microsystems) を用いて、リアルタイムイメージングを実施した。得られた画像は MetaMorph ソフトウェア (Molecular Devices) で形質膜の lipid order の変化を解析した。

### 3-4. ミトコンドリアにおける ATP 産生の画像化

ミトコンドリア ATP は、ミトコンドリアマトリックスを標的とした FRET 型の ATP バイオセンサー (mitAT1.03、今村博美博士より提供) を用いて画像化した。蛍光顕微鏡 (Nikon, Ti-E) と水冷式電子増倍管 CCD カメラ (ImagEM C9100-13; Hamamatsu) で観察された画像を、HImage ソフトウェア (Hamamatsu) と MetaMorph ソフトウェア (Molecular Devices) で解析した。

### 3-5. ミトコンドリアにおける過酸化水素 ( $H_2O_2$ ) 放出の画像化

ミトコンドリアの活性酸素種 (ROS) は、ミトコンドリアマトリックスを標的とした  $H_2O_2$  感受性蛍光タンパク質 MLS-HyPer7 を使用して画像化した。MLS-HyPer7 の cDNA を電ポレーション法により HAECs に遺伝子導入した (Neon トランスフェクションシステム; Invitrogen) 3 日後に、蛍光顕微鏡 (Nikon, Ti-E) と水冷式電子増倍管 CCD カメラ (ImagEM C9100-13; Hamamatsu) で観察された画像を、HImage ソフトウェア (Hamamatsu) と MetaMorph ソフトウェア (Molecular Devices) で解析した。

## 4. 研究成果

### 4-1. 層流と乱流による細胞形質膜の lipid order の変化

Laurdan 標識 HAECs の GP 画像は、細胞表面全体に渡り GP 値が不均一に分布しており、高い GP 値の液体秩序相 ( $L_o$ ) と低い GP 値の液体無秩序相 ( $L_d$ ) が共存する不均一な lipid order があることを示している (図 2A, 2B) HAECs に層流を負荷すると、細胞膜全体の GP 値が低下し (図 2A) その後横ばいになり、流れが止まると初期のレベルに戻った。一方、HAECs に乱流を負荷する

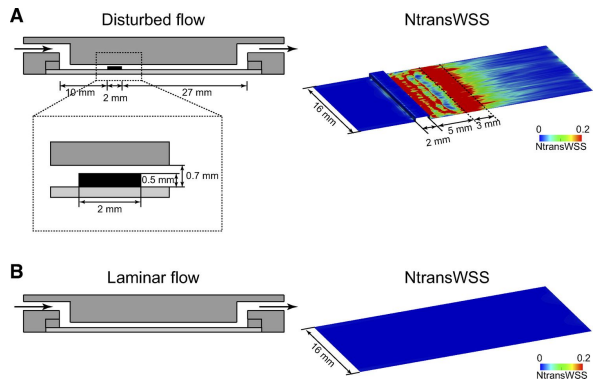


図 1. 培養血管内皮細胞に層流または乱流を負荷する平行平板型流れ負荷装置と流れの特性の CFD 解析. A: 流路に段差を設けると、その 5~8 mm 下流に、NtransWSS の値が 0.2 以上となる乱流の領域が存在する。B: A と同じ装置の流路に段差が無い時は、全体が層流 (NtransWSS の値が 0) になる。

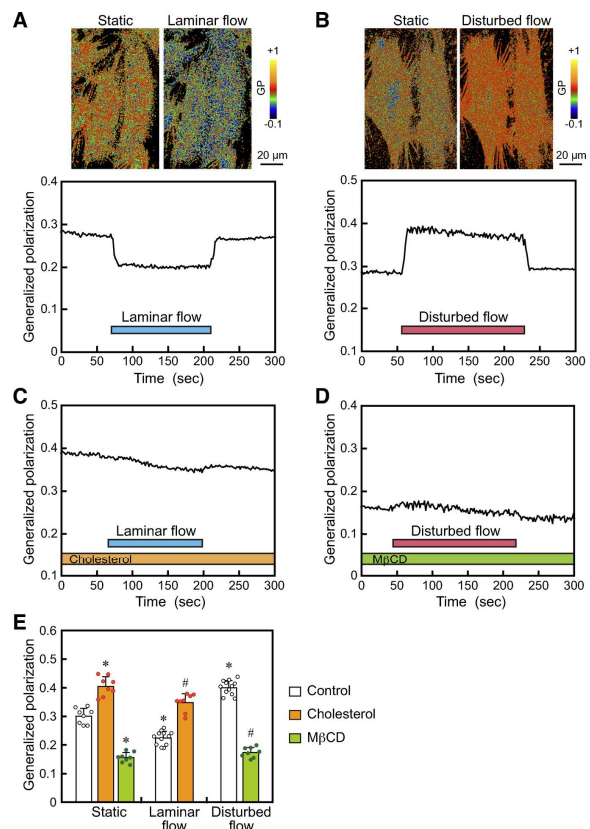


図 2. 培養ヒト大動脈内皮細胞 (HAEC) の形質膜の脂質分子の配向性に対する層流と乱流の影響. A, B: 層流または乱流の前後における 3D 再構成 Laurdan 擬似カラー画像と経時変化. C: 細胞にコレステロールを加えると、層流による GP 値の減少が抑制される. D: 細胞膜からコレステロールを除去する MbCD を作用すると、乱流による GP 値の増大が抑制される. E: 定量解析結果.

と、GP 値が増加し（図 2B）乱流を負荷している間はそのレベルが維持され、流れが止まると元のレベルに戻った。複数の細胞から得られた結果から、EC 膜は層流と乱流に対して lipid order を逆方向に変化させることで対照的な応答を示すことが確認された（図 2E）。これは、内皮細胞形質膜が異なる 2 つの流れを区別していることを示す。

細胞にコレステロールを添加すると、層流による GP 値の低下が消失した（図 2C, 2E）一方、膜コレステロールを除去するメチルシクロデキストリン（M $\beta$ CD）で HAECs を処理すると、乱流による GP 値の増大効果が著しく阻害された（図 2D, 2E）。これらの結果は、細胞膜のコレステロールが層流および乱流に対する形質膜 lipid order の応答を修飾できることを示している。

#### 4-2. 層流と乱流によるミトコンドリアの lipid order の変化

HAECs に層流または乱流を負荷し、ミトコンドリア膜の lipid order の変化を観察した。ミトコンドリア選択性色素 MitoTracker を用いた生細胞イメージングで示されたように、HAECs における NRMito の局在はミトコンドリアと正確に一致した（図 3A）。NRMito 標識 HAECs の疑似カラー画像では、層流によりミトコンドリア膜の lipid order が可逆的に減少したことが示された（図 3B）。ミトコンドリア膜の lipid order は層流の開始直後に減少し、その後横ばいとなり、流れの停止後に元のレベルに戻った。対照的に、乱流刺激では、ミトコンドリア膜の lipid order が可逆的に増加した（図 3C）。ミトコンドリア膜の lipid order は乱流負荷直後に増加し始め、増加したレベルで維持され、その後、流れの停止後に元のレベルに戻った。多くの細胞から得られた結果から、ミトコンドリア膜は lipid order を反対方向に変化させることにより、層流と乱流を区別することが確認された（図 3F）。

また、細胞にコレステロールを添加すると、静的条件下で HAECs のミトコンドリア膜 lipid order が増加し、層流によって引き起こされる脂質秩序の低下が顕著に抑制された（図 3D, 3F）。一方、細胞を M $\beta$ CD で処理してコレステロールを除去すると、静的条件下で細胞のミトコンドリア膜 lipid order が大幅に減少

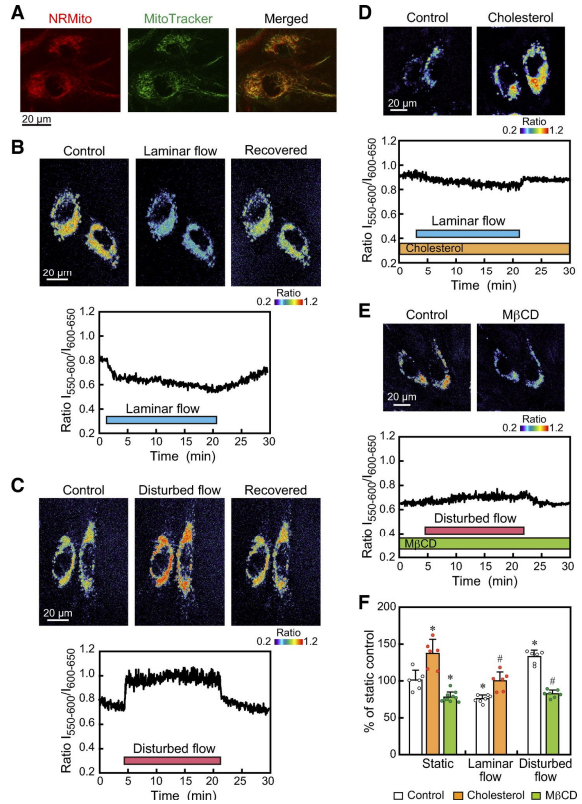


図 3. 培養ヒト大動脈内皮細胞 (HAEC) のミトコンドリア膜の脂質分子の配向性に対する層流と乱流の影響 . A: NRMito (赤色) とミトコンドリア選択的色素の MitoTracker (緑色) の共局在 . B, C: 層流または乱流の前後における 3D 再構成 NRMito 疑似カラー画像と経時変化 . D: コレステロール添加の効果 . E: 細胞膜からのコレステロール除去効果 . F: 定量解析結果 .

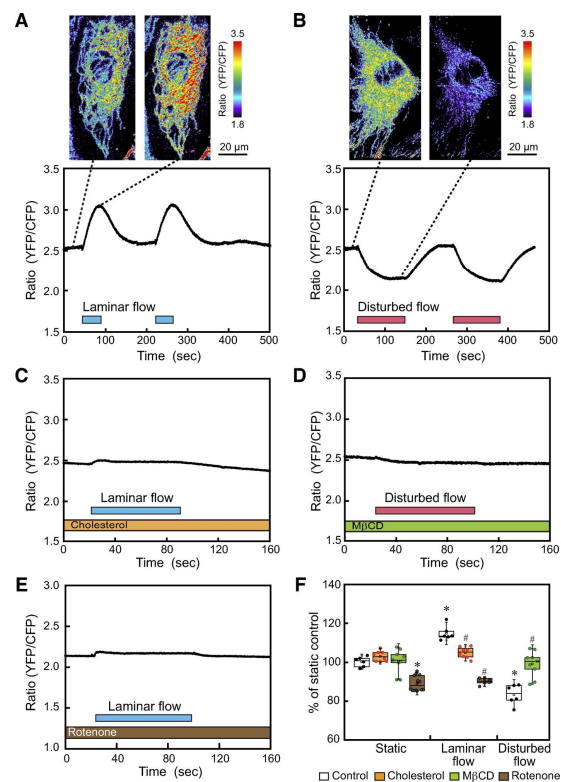


図 4. 培養ヒト大動脈内皮細胞 (HAEC) のミトコンドリア ATP 産生に対する層流と乱流の影響 . A, B: 層流または乱流の前後におけるミトコンドリア ATP 濃度変化の疑似カラー画像と経時変化 . C: コレステロール添加の効果 . D: 細胞膜からのコレステロール除去効果 . E: ミトコンドリア電子伝達系の阻害剤 rotenone の影響 . F: 定量解析結果 .

し、乱流によって引き起こされる lipid order の増加が明らかに防止された (図 3E, 3F)。これらの結果は、細胞へのコレステロールの追加または除去がミトコンドリア膜の lipid order に影響を与え、層流や乱流が惹起するミトコンドリア膜の lipid order の変化を修飾することができることを示す。

#### 4-3. 層流と乱流によるミトコンドリアにおける ATP 産生の変化

HAECs に層流や乱流を負荷し、ミトコンドリア ATP 産生の変化をリアルタイムイメージングにより観察した。細胞に層流を負荷すると、ミトコンドリア全体で ATP レベルが上昇した (図 4A, 4F) 一方、乱流を負荷すると、ATP 濃度が顕著に低下した (図 4B, 4F)。ATP レベルはどちらも、流れが止まると元のレベルに戻った。同様の反応が繰り返しの流れ刺激に対しても起こったことから、層流と乱流に対するミトコンドリアの反応は可逆的であることが示された。

細胞にコレステロールを添加すると、層流によって引き起こされたミトコンドリア ATP レベルの増加がなくなり (図 4C, 4F) 細胞を M $\beta$ CD で処理すると、乱流によって引き起こされるミトコンドリア ATP レベルの低下が消失した (図 4D, 4F)。これらの結果は、lipid order やコレステロール含有量などの膜の物理的特性の変化が、ミトコンドリア ATP 産生に対する層流と乱流の影響と密接に関連していることを示している。さらに、ミトコンドリア電子伝達系複合体 I の阻害剤であるロテノンで細胞を処理すると、層流によって誘発される ATP レベルの増加が消失し、ATP レベルの変化はミトコンドリアの酸化的リン酸化によるものであることが示された (図 4E, 4F)。

#### 4-4. 層流と乱流によるミトコンドリアにおける H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 放出の変化

HAECs を層流または乱流に曝露し、ミトコンドリアにおける H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 放出量の変化をリアルタイムイメージングにより観察した。HAECs が層流で刺激されると、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> レベルが明らかに低下した (図 5A)。一方、HAECs が乱流で刺激されると、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> レベルが顕著に増加した (図 5B)。それぞれの H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> レベルの時間的変化は繰り返し同様であったことから、流れ応答性のミトコンドリアの H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 放出反応が可逆的であることを示している。多くの細胞の定量分析により、ミトコンドリアの H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 放出は、層流では減少し、乱流では増加するという対照的な応答を示すことが確認された (図 5F)。

HAECs にコレステロールを添加すると、層流によるミトコンドリア H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 放出の減少が顕著に抑制された (図 5C, 5F) 一方、HAECs を M $\beta$ CD で処理してコレステロールを除去すると、乱流によるミトコンドリア H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 放出の増加が消失した (図 5D, 5F)。これらの結果は、膜 lipid order やコレステロール含有量などの膜の物理的特性の変化が、層流と乱流に依存的なミトコンドリア H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 放出に及ぼす影響と密接に関連していることを示す。さらに、HAECs をロテノンで処理すると、乱流によってミトコンドリア H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> レベルは上昇しなかったことから、ミトコンドリアの電子伝達系が乱流によって引き起こされる H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> レベルの上昇に関与していることが示唆された (図 5E, 5F)。

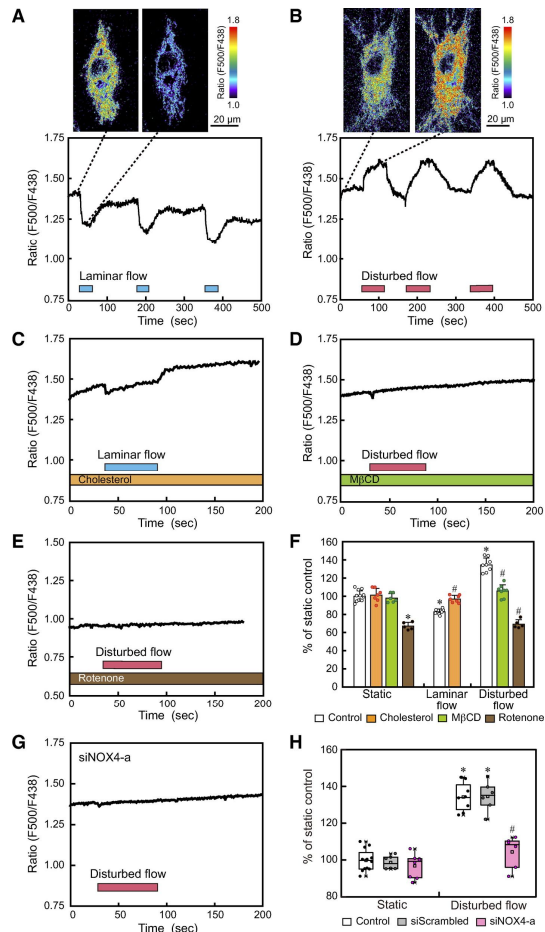


図 5. 培養ヒト大動脈内皮細胞 (HAEC) のミトコンドリア H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 放出に対する層流と乱流の影響. A, B: 層流または乱流の前後におけるミトコンドリア H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 放出変化の擬似カラー画像と経時変化. C: コレステロール添加の効果. D: 細胞膜からのコレステロール除去効果. E: ミトコンドリア電子伝達系の阻害剤 rotenone の影響. F: 定量解析結果. G: NOX4 の siRNA の効果. H: 定量解析.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Yamamoto Kimiko, Shimogonya Yuji, Maeno Ryohei, Kawabe Kenshiroh, Ando Joji	4. 巻 325
2. 論文標題 Endothelial cells differentially sense laminar and disturbed flows by altering the lipid order of their plasma and mitochondrial membranes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Cell Physiology	6. 最初と最後の頁 C1532 ~ C1544
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpcell.00393.2023	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 Ono Isao, Abekura Yu, Kawashima Akitsugu, Oka Mieko, Okada Akihiro, Hara Shintaro, Miyamoto Susumu, Kataoka Hiroharu, Ishii Akira, Yamamoto Kimiko, Aoki Tomohiro	4. 巻 82
2. 論文標題 Endothelial cell malfunction in unruptured intracranial aneurysm lesions revealed using a 3D-casted mold	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Neuropathology and Experimental Neurology	6. 最初と最後の頁 49 ~ 56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jnen/nlac104	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 Yoshida Kazuki, Tanihara Shota, Miyashita Yuki, Obayashi Kosuke, Ito Masa-aki, Yamamoto Kimiko, Imai Toshiyashu, Matsuoka Isao	4. 巻 12
2. 論文標題 P2X4 receptor stimulation enhances MrgprB2-mediated mast cell activation and pseudoallergic reactions in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 18613
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-21667-6	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 Ando Joji, Yamamoto Kimiko	4. 巻 21
2. 論文標題 Hemodynamic Forces, Endothelial Mechanotransduction, and Vascular Diseases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance in Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 258 ~ 266
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2463/mrms.rev.2021-0018	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 Hirata Tsuyoshi、Yamamoto Kimiko、Ikeda Kazutaka、Arita Makoto	4. 巻 35
2. 論文標題 Functional lipidomics of vascular endothelial cells in response to laminar shear stress	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202002144R	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 Tani Haruka、Li Bo、Kusu Takashi、Okumura Ryu、Nishimura Junichi、Okuzaki Daisuke、Motooka Daisuke、Arakawa Shoya、Mori Asuka、Yoshihara Terukazu、Ogino Takayuki、Tsai Shih-Han、Furuta Yoki、Muneta Masato、Nakamura Shota、Fukusaki Eiichiro、Yamamoto Kimiko、Yagita Hideo、Kayama Hisako、Takeda Kiyoshi	4. 巻 118
2. 論文標題 The ATP-hydrolyzing ectoenzyme E-NTPD8 attenuates colitis through modulation of P2X4 receptor-dependent metabolism in myeloid cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2100594118	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 Obayashi Kosuke、Yoshida Kazuki、Ito Masa-aki、Mori Tetsuya、Yamamoto Kimiko、Imai Toshiyashu、Matsuoka Isao	4. 巻 11
2. 論文標題 Synergistic Cytokine Production by ATP and PGE2 via P2X4 and EP3 Receptors in Mouse Bone-Marrow-Derived Mast Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 616-629
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells11040616	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 山本 希美子、安藤 譲二	4. 巻 73
2. 論文標題 特集 新組織学シリーズ :血管とリンパ管 .血管・リンパ管研究の多様なアプローチ 血流とメカノセンシング	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 生体の科学	6. 最初と最後の頁 511~516
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.2425201608	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 3. 平田 剛之、山本 希美子、池田 和貴、有田 誠	4. 巻 63
2. 論文標題 流れずり応力を負荷した血管内皮細胞のノンターゲットリピドミクス解析	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 脂質生化学研究	6. 最初と最後の頁 186-190
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19件 (うち招待講演 19件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Kimiko Yamamoto
2. 発表標題 Emerging roles of plasma membranes and mitochondria in vascular endothelial mechanosensing
3. 学会等名 Harvard Vascular Biology Seminar Series, Harvard Medical School (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kimiko Yamamoto
2. 発表標題 Roles of plasma membranes and mitochondria in vascular endothelial mechanosensing
3. 学会等名 6th Japan-Switzerland Workshop on Biomechanics (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kimiko Yamamoto
2. 発表標題 Emerging roles of Plasma Membranes and Mitochondria in Vascular Endothelial Mechanosensing
3. 学会等名 The Gordon Research Conference 2023 on Biomechanics in Vascular Biology and Disease Integrating Vascular Mechanics (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年



1. 発表者名 Kimiko Yamamoto
2. 発表標題 Vascular Mechanobiology: Molecular mechanisms of blood flow sensing and cerebral aneurysm development
3. 学会等名 International Symposium on Mechanobiology for Human Health (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山本希美子
2. 発表標題 血管内皮の血流センシングにおける細胞膜とミトコンドリアの役割
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 山本希美子
2. 発表標題 血管内皮細胞の血流センシングに果たすミトコンドリアの役割
3. 学会等名 第31回日本血管生物医学学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山本希美子
2. 発表標題 血管内皮細胞において、細胞膜とミトコンドリアは血流刺激の感知とシグナル伝達を媒介するメカノセンサー複合体として働く
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山本希美子
2. 発表標題 Endothelial plasma membranes and mitochondria act as mechanosensory complexes that mediate sensing and signaling of shear stress
3. 学会等名 第61回日本生物物理学会年会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山本希美子、安藤謙二
2. 発表標題 血管内皮細胞のメカノセンシング機構に果たす細胞膜とミトコンドリアの役割
3. 学会等名 第75回日本細胞生物学会大会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山本希美子、安藤謙二
2. 発表標題 血管内皮細胞のメカノセンシングにおける細胞膜とミトコンドリアの新たな役割
3. 学会等名 第62回日本生体医工学会大会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山本希美子
2. 発表標題 血流センシングと脳動脈瘤形成の分子機構
3. 学会等名 第89回Blood Vessel Club（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山本希美子
2. 発表標題 血流刺激に対する内皮ミトコンドリア応答の生理的・病因的役割
3. 学会等名 第54回日本動脈硬化学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山本希美子、安藤謙二
2. 発表標題 内皮細胞のミトコンドリアを介した血流応答と動脈硬化
3. 学会等名 第61回日本生体医工学会大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山本希美子
2. 発表標題 内皮細胞のミトコンドリアを介した血流センシングの生理的・病態的役割
3. 学会等名 第85回Blood Vessel Club（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山本希美子
2. 発表標題 生体膜コレステロールのライブイメージング
3. 学会等名 AMEDメカノバイオロジー分科会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kimiko Yamamoto
2. 発表標題 Emerging roles of membrane lipids and mitochondria in endothelial cell mechanosensing
3. 学会等名 ESCHM-ISCH-ISB 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本希美子
2. 発表標題 内皮細胞の血流センシングにおける膜脂質とミトコンドリアの新しい役割
3. 学会等名 臨床エビジェネティクス研究会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本希美子、安藤謙二
2. 発表標題 細胞膜メカノセンサーを介した血管リモデリング機構
3. 学会等名 第60回日本生体医工学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本希美子
2. 発表標題 血流シグナル伝達の新しい仕組み：内皮細胞膜とミトコンドリアの連携プレイ
3. 学会等名 第80回Blood Vessel Club (招待講演)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東京大学 大学院医学系研究科 システム生理学  
<https://square.umin.ac.jp/bme/>  
Lab. of System Physiology, The Univ. of Tokyo  
[https://square.umin.ac.jp/bme/research\\_Eng.html](https://square.umin.ac.jp/bme/research_Eng.html)

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	安藤 譲二  (Ando Joji)  (20159528)	獨協医科大学・医学部・特任教授    (32203)	

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