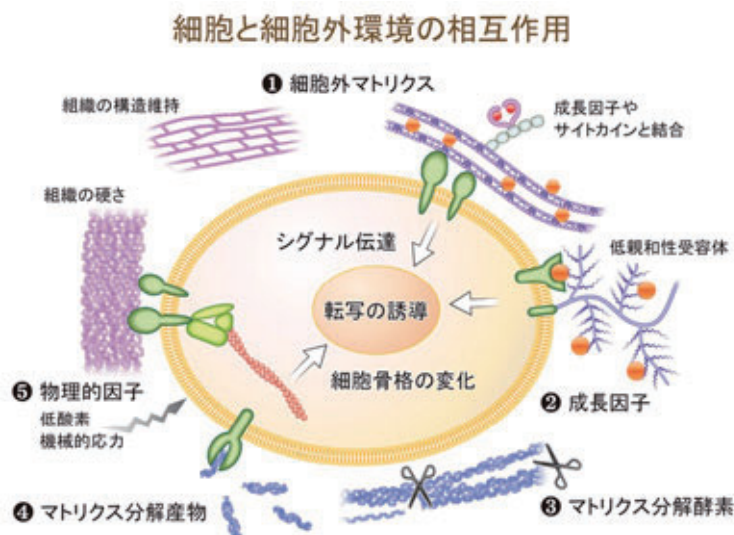


循環ダイナミクス

「細胞外環境応答から生物の生存戦略を探る」

細胞外環境の構成要素には、コラーゲンやエラスチンなどの細胞外マトリクスとよばれる高分子複合体、成長因子、マトリクス分解酵素、マトリクス分解産物、低酸素やpH、機械応力などの化学的・物理的因子がある。それらの因子が細胞と適切な相互作用を保つことで、細胞は正常に発生し維持される。私たちは、生物の生存戦略を細胞外環境と細胞との相互作用から捉え、細胞外からのシグナルが、どのようにして細胞の機能を調節し、あるいは転写を誘導するか、血管細胞や組織幹細胞に着目して研究を行なっている。また、この相互作用の破綻がどのように疾患に至るかを研究している。

Cells in our body constantly receive cues from extracellular environments and respond by changing cytoskeletal organization and cellular functions as well as initiating transcriptional program, thereby maintaining homeostasis. To understand the interactions between cells and extracellular microenvironments is a key to unravel survival strategies of living organisms. Our laboratory aims to molecularly dissect cellular responses to alterations of extracellular environments and to find a potential link to dysfunction of tissues, focusing on blood vessel cells and tissue stem cells.



2020年度 柳沢研究室集合写真

プロジェクトメンバー

教授

柳沢 裕美

助教

山城 義人

助教

木村 健一

客員教授

館野 浩章

客員准教授

佐田 亜衣子

客員研究員

Erna Raja

HBP 学位プログラム

杉山 夏緒里

2020. 5/31HBP修了

2020. 6~8非常勤研究員

Lalhaba Oinam

Karina Ramirez

Yen Xuan Ngo

Nguyen Vu Tram Anh

人間総合科学研究科

生命システム医学

博士課程

石井 柳太郎

フロンティア医科学

修士課程

Huynh Thuy Hang

生命環境科学研究科

博士後期課程

辛 承宰

医学群医学類

霜田 智成

研究生

Chang Liu

外国人研究生

技術職員

Keerthana Ranganathan

事務職員

東 真理子

研究概要

【動脈疾患におけるメカノトランスダクション機構の解明と疾患への応用】

血管壁のメカニカルストレスには、血圧、周方向応力、軸方向応力、血管内皮細胞へのずり応力などがある(図1)。血管の伸び縮みを制御し、メカニカルストレス応答に重要な役割を担う弾性線維は、30以上の弾性線維結合因子によって形成されている。私たちの研究室では、*fibulin-4* という弾性線維に結合する細胞外マトリクスを血管平滑筋細胞に特異的に欠損させて、生後発症の胸部大動脈瘤のマウスモデル(*Fbln4^{SMKO}*マウス)を作製した(Huang et al. *Circ Res* 2010)。このマウスを使った実験から、大動脈瘤の発症には、血管平滑筋細胞におけるメカニカルストレスの感知・伝達の異常が関与していること、その結果、アンギオテンシンIIをはじめとする、細胞内のさまざまなシグナル経路が活性化されることわかってきた(Huang et al. *Sci Transl Med* 2013, Yamashiro et al. *Sci Sig* 2015)。

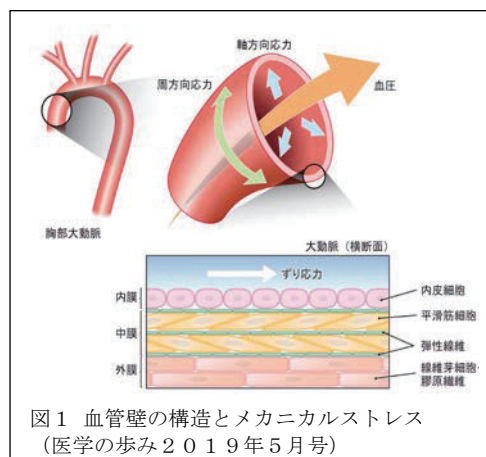


図1 血管壁の構造とメカニカルストレス
(医学の歩み2019年5月号)

私たちは、*Fbln4^{SMKO}*マウス大動脈瘤の発症初期に、トロンボスポンディン1(Thbs1)というマトリセルラータンパク質が、内皮細胞と内皮細胞近傍の平滑筋細胞で高発現していることを見出した(図2)。血管平滑筋細胞を使った実験から、アンギオテンシンI型受容体(AT1R)-PKC-MEK/ERK又はAT1R-Arrb2シグナルによってThbs1の発現が制御されている可能性が示された。また、Thbs1は周

期的伸展刺激により発現が誘導され、Arrb2非依存的にメカニカルストレス応答転写因子Early growth response 1(Egr1)を介していることが明らかとなった。さらに、*Fbln4^{SMKO}*において、Thbs1を遺伝的に欠損させると、病変部で見られた弾性線維と平滑筋細胞の結合障害や細胞骨格の異常なリモデリングが改善され、大動脈瘤の形成が抑止されることを見出した(Yamashiro et al. *Circ Res* 2018)。興味深いことに、胸部大動脈瘤患者の血管ではThbs1が高発現していることから、Thbs1の抑制が大動脈瘤の治療に有効である可能性が示された。しかし、Thbs1を制御する転写因子Egr1の制御機構は不明であり、Fibulin-4欠損が引き起こすメカニカルストレス応答の詳細なメカニズムも不明である。よって、今年度はこの大動脈瘤モデルマウスを用いて、1) Thbs1の発現を制御するEgr1を中心としたシグナル経路の解析と、2) Thbs1のメカニカルストレス応答における働きについて研究を進めた。

期的伸展刺激により発現が誘導され、Arrb2非依存的にメカニカルストレス応答転写因子Early growth response 1(Egr1)を介していることが明らかとなった。さらに、*Fbln4^{SMKO}*において、Thbs1を遺伝的に欠損させると、病変部で見られた弾性線維と平滑筋細胞の結合障害や細胞骨格の異常なリモデリングが改善され、大動脈瘤の形成が抑止されることを見出した(Yamashiro et al. *Circ Res* 2018)。興味深いことに、胸部大動脈瘤患者の血管ではThbs1が高発現していることから、Thbs1の抑制が大動脈瘤の治療に有効である可能性が示された。しかし、Thbs1を制御する転写因子Egr1の制御機構は不明であり、Fibulin-4欠損が引き起こすメカニカルストレス応答の詳細なメカニズムも不明である。よって、今年度はこの大動脈瘤モデルマウスを用いて、1) Thbs1の発現を制御するEgr1を中心としたシグナル経路の解析と、2) Thbs1のメカニカルストレス応答における働きについて研究を進めた。

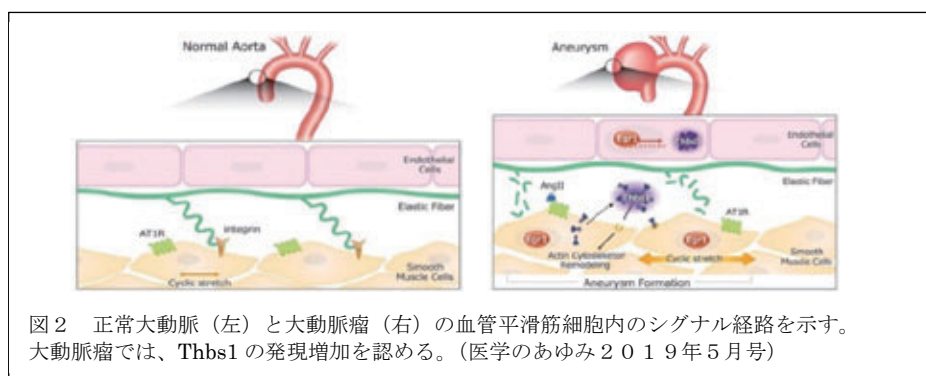


図2 正常大動脈(左)と大動脈瘤(右)の血管平滑筋細胞内のシグナル経路を示す。大動脈瘤では、Thbs1の発現増加を認める。(医学のあゆみ2019年5月号)

期的伸展刺激により発現が誘導され、Arrb2非依存的にメカニカルストレス応答転写因子Early growth response 1(Egr1)を介していることが明らかとなった。さらに、*Fbln4^{SMKO}*において、Thbs1を遺伝的に欠損させると、病変部で見られた弾性線維と平滑筋細胞の結合障害や細胞骨格の異常なリモデリングが改善され、大動脈瘤の形成が抑止されることを見出した(Yamashiro et al. *Circ Res* 2018)。興味深いことに、胸部大動脈瘤患者の血管ではThbs1が高発現していることから、Thbs1の抑制が大動脈瘤の治療に有効である可能性が示された。しかし、Thbs1を制御する転写因子Egr1の制御機構は不明であり、Fibulin-4欠損が引き起こすメカニカルストレス応答の詳細なメカニズムも不明である。よって、今年度はこの大動脈瘤モデルマウスを用いて、1) Thbs1の発現を制御するEgr1を中心としたシグナル経路の解析と、2) Thbs1のメカニカルストレス応答における働きについて研究を進めた。

1) Thbs1の発現を制御するEgr1を中心としたシグナル経路の解析

Egr1欠損マウスとSMKOマウスを掛け合わせ (DKO, SMKO;Egr1^{-/-})、上行大動脈瘤形成への影響を精査したところ、DKOマウスではThbs1の発現抑制と動脈瘤形成の抑止効果が観察された。分子間相互作用解析 (Ingenuity pathway analysis, IPA) の結果、Egr1を制御する分子として、プロテアーゼ活性化型Gタンパク質受容体PAR1 (protease-activated receptor 1) を同定し、ヒト胸部大動脈瘤組織での発現亢進を観察した。興味深いことに、SMKOマウスにおいては、動脈瘤発生前 (生後1日目) からPAR1の発現亢進が認められ、PAR1を活性化する thrombin や matrix metalloproteinases (MMPs)の活性化も観察された。平滑筋細胞においてPAR1遺伝子の発現を抑制すると thrombinが引き起こすThbs1やEgr1の発現亢進が抑制されるため、PAR1がEgr1-Thbs1の上流で上行大動脈瘤発症を制御する分子であることが明らかとなった (図3, Shin et al. *ATVB* 2020)。

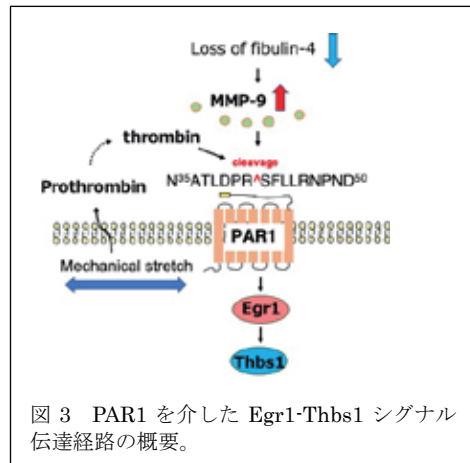


図3 PAR1を介したEgr1-Thbs1シグナル伝達経路の概要。

2) Thbs1のメカニカルストレス応答における働き

ラット血管平滑筋細胞を用いて、周期的伸展刺激によって分泌されるタンパク質を網羅的に解析し、Thbs1を同定した。分泌されたThbs1は細胞膜上のIntegrin $\alpha\beta1$ に結合し、接着斑の活性化やアクチンフィラメントの配向といった伸展刺激応答を制御することを見出した。加えて、伸展刺激における転写調節因子Yes-associated protein (YAP)の核内移行は、Thbs1/Integrin $\alpha\beta1$ に依存し、低分子量Gタンパク質Rap2の不活性化を伴って制御されていることを明らかにした。さらに、Thbs1/Integrin/YAPのシグナル伝達経路は、血管圧負荷や狭窄に伴う新生内膜形成時の血管リモデリングに重要な働きを示すことを明らかにした (図4, Yamashiro et al. *PNAS* 2020)。

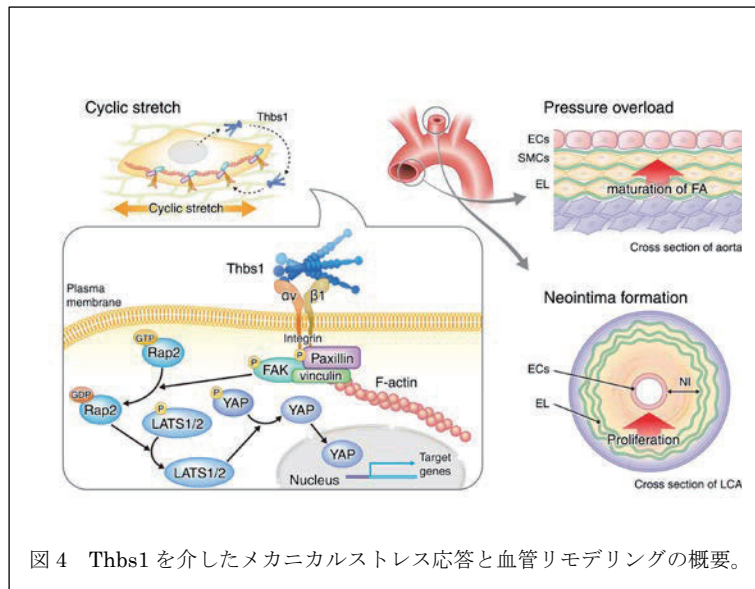


図4 Thbs1を介したメカニカルストレス応答と血管リモデリングの概要。

これらの結果を踏まえ、血管壁の恒常性維持と病態形成に関与するメカノトランスダクション機序の役割を総説として発表した (Yamashiro and Yanagisawa. *Clin Sci* 2020)。

【マウス骨髄微小環境形成メカニズムの解明】

組織幹細胞の一つである間葉系幹細胞（MSCs）は、高い自己複製能と多分化能を有し、骨・軟骨細胞への分化能を利用した骨疾患治療、免疫寛容能を利用した免疫疾患治療、神経保護作用を利用した脊髄損傷患者への細胞治療など多くの疾患の治療へと臨床応用が始まっている。しかし、短期的な症状改善に留まったり、患者によって治療効果にばらつきに生じるなど、治療の有効性やその作用機序には不明確な点が多く、MSCs自体の詳細な生物学的特性の解明が喫緊の課題である。

我々はこれまで骨髄由来MSCsの生体外における性質を明らかにしてきた（Kimura et al. *Stem Cells Dev* 2014, Tran*, Kimura* et al. *J Cell Physiol* 2011, Nagano*, Kimura* et al. *Stem Cells Dev* 2010）。また、生体内での局在・性質を明らかにするため、ヒトMSCsマーカーの1つであるCD73がマウスMSCsに高発現していることに着目し、CD73遺伝子のプロモーター制御下でEGFPを発現するCD73-EGFPレポーターマウスを作製した。MSCsは成体骨髄において骨内膜表面や類洞血管内皮細胞（SECs）近傍に局在し、骨髄微小環境（ニッチ）を形成していた。さらに興味深いことに、このレポーターはニッチの中心をなすSECsを選択的に標識することを明らかにした（Breitbach*, Kimura* et al. *Cell Stem Cell* 2018）。そのため、ニッチを形成する骨髄内MSCsとSECsに発現するCD73に着目し、細胞系譜解析マウスを作製した。現在、骨髄内でのMSCsとSECsの動態を経時的に追跡し、ニッチの形成メカニズムの解析を進めている。MSCsの生体内での自己複製、分化、遊走、組織再生などの生物学的特性の解明することで、安全で治療効果の高い再生医療の実現を目指す。

【眼表面上皮における幹細胞ダイナミクス解析】

眼の表面は睫毛から連なる上皮で覆われており、光が通るために透明となっている中央部の角膜と、角膜と睫毛の間の結膜に分けられる。従来より上皮の組織幹細胞は、細胞分裂頻度低い細胞集団（Label-retaining cells: LRCs）と考えられており、このLRCsが分化細胞を供給する挙動モデル（TA細胞モデル）が提唱されてきた。しかしながら近年、細胞系譜解析を用いた研究によって、皮膚表皮では細胞分裂頻度の低い領域（LRCs area）と高い領域（non-LRCs area）がそれぞれ異なる幹細胞集団を保持することが明らかとなった（領域化モデル）（Sada et al. *Nature Cell Biology* 2016）。これまでに眼の表面上皮では、角膜では輪部、結膜では円蓋部にLRCsが存在することが明らかとなっている。しかし、これらのLRCsを標識する特異的なマーカーが不明なため幹細胞の挙動については不明であった。

そこで我々は、皮膚表皮の異なる領域の幹細胞集団を標識する3種類のCreERマウスを用い、角膜・結膜幹細胞の細胞系譜解析を行った。その結果、角膜はLRC領域である輪部がnon-LRC領域である中央部へ分化細胞を供給するTA細胞モデル、結膜は3つの領域（眼

球結膜、結膜円蓋部、眼瞼結膜)が異なる幹細胞集団を保持する領域化モデルであることが明らかとなった(図5)。さらに興味深いことに、角膜輪部を詳細に解析したところ、角膜中央部へ分化細胞を供給する集団と、角膜輪部内の細胞を供給する集団の2種類の細胞集団の存在しており、角膜であっても従来考えられていた単純なTA細胞モデルではないことが分かった(Ishii R et al. *Development* 2020)。

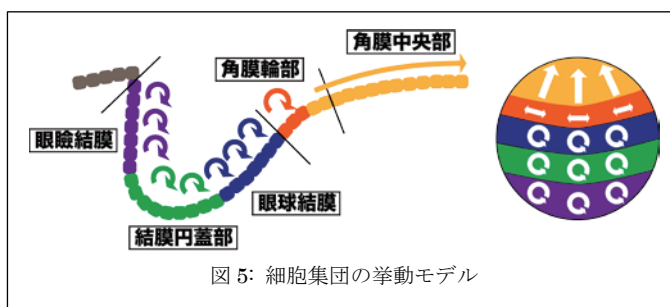


図5: 細胞集団の挙動モデル

現在までのところ眼表面上皮の幹細胞に関しては、角膜輪部上皮の幹細胞障害に対するiPS細胞を用いた細胞シート移植などの臨床応用が行われている。しかし今回の研究では結膜から角膜に至るまで、網羅的で詳細な特徴解析を行っており、この結果は上皮移植術への臨床応用だけでなく、より幅広い新たな治療法の開発基盤となることが期待される。

【マウス皮膚幹細胞の老化メカニズムの解明】

近年、加齢に伴う個体の機能低下の一因として、分化細胞の供給源である幹細胞の機能低下(幹細胞の老化)が提唱されている。しかし幹細胞の老化に関する知見の多くは、特定の組織や分子に着目した個別研究であり、幹細胞老化を統合的に理解するための基盤が不足している。我々は、マウス皮膚をモデルとし、幹細胞の加齢変化を細胞・分子レベルで比較解析することで、幹細胞老化の共通原理を探る研究をすすめている。特に、幹細胞を支えるニッチの研究を行っており、細胞外基質や糖鎖の修飾が、老化と共に幹細胞の増殖や分化をどのように制御しているか、いくつかの候補分子を中心に、遺伝子改変マウスを用いて個体レベルでの研究を行なっている(Oinam L et al. *Aging Cell* 2020)。また、表皮幹細胞のみならず、前眼部の上皮細胞(角膜や結膜)の幹細胞の挙動の解析を行なっている(Ishii R et al. *Development* 2020)。

2020年度研究業績

原著論文（全て査読あり）

J. D. Eekhoff, H. Steenbock, I. M. Berke, J. Brinckmann, H. Yanagisawa, J. E. Wagenseil, S. P. Lake: Dysregulated assembly of elastic fibers in fibulin-5 knockout mice results in a tendon-specific increase in elastic modulus. *J. Mechanical Behavior of Biomedical Materials*.

113, January 104134 (2021)

R. Ishii, H. Yanagisawa* and A. Sada*: Defining compartmentalized stem cell populations with distinct cell division dynamics in the ocular surface epithelium.

Development. 147(24) :dev197590 (2020)

Y. Yamashiro, H. Yanagisawa: The Molecular Mechanism of Mechanotransduction in Vascular Homeostasis and Disease. *Clinical Science*. Invited Review. 134 (17): 2399–2418 (2020)

L. Oinam, G. Changarathil, E. Raja, YX. Ngo, H. Tateno*, A. Sada*, H. Yanagisawa: Glycome profiling by lectin microarray reveals dynamic glycan alterations during epidermal stem cell aging. *Aging Cell*. e13190 (2020)

S. J. Shin, H. T. Hang, B. Q. Thang, T. Shimoda, H. Sakamoto, M. Osaka, Y. Hiramatsu, Y. Yamashiro* and H. Yanagisawa*: Role of PAR1-Egr1 in the Initiation of Thoracic Aortic Aneurysm in Fibulin-4 deficient mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*.

40(8) :1905–1917 (2020)

Y. Yamashiro*, B. Q. Thang, K. Ramirez, S. J. Shin, T. Kohata, S. Ohata, T. A. V. Nguyen, S. Ohtsuki, K. Nagayama, and H. Yanagisawa*: Matrix mechanotransduction mediated by thrombospondin-1/integrin/YAP in the vascular remodeling.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 117 (18) :9896-9905 (2020)

N. Funato*, D. Srivastava, S. Shibata, H. Yanagisawa: TBX1 regulates chondrocyte maturation in the spheno-occipital synchondrosis. *Journal of Dental Research*. 99(10) :1182-1191 (2020)

J. Küppers, T. Benkel, S. Annala, K. Kimura, L. Reinelt, BK. Fleischmann, E. Kostenis, M. Gütschow: Tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazine Derivatives: Synthesis and Evaluation as Gαq -Protein Ligands *Chemistry*. 26(55) :12615-12623 (2020)

総説

柳沢裕美, 中邨智之

血管におけるマトリクスエイジング

バイオマテリアル Vol. 38 (3) 172-177 (2020).

学会発表等 (国際学会*、招待講演**)

柳沢裕美

**Hiromi Yanagisawa: Searching for novel biomarkers of thoracic aortic aneurysms using Raman microspectroscopy, The International Society for Applied Cardiovascular Biology

(オンライン) 2021年3月12日 (国際)

**柳沢裕美: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, CVMW2020 心血管代謝週間 (オンライン) 2021年3月12日 (国際)

**柳沢裕美: 血管の構造維持に関わる分子の発見～マウス研究から得られた知見～ 東京医科大学 (東京) 2021年2月18日 (国内)

**Hiromi Yanagisawa: Molecular mechanism of aortic aneurysms: The role of matrix-mediated mechanotransduction, Sunchon National University, Korea (オンライン)

2021年1月20日 (国際)

Sugiyama Kaori, Marzi Julia, Brauchle Eva Maria, Ando Masahiro, Yamashiro Yoshito, Ramkhelawon Bhama, Schenke-Layland Katja, Yanagisawa Hiromi: Raman Microspectroscopy and Imaging Reveal Novel Biomarkers Specific for Thoracic Aortic Aneurysms. The 6th GenTAC Aortic Summit (オンライン). 2020年9月29日 (国際)

**柳沢裕美: 胸部大動脈瘤形成のメカニズム～最新の知見から～ 横浜小児先進医療セミナー (横浜) 2020年8月28日 (国内)

**Hiromi Yanagisawa: Matrix-mediated mechanotransduction and aortic aneurysms, NAVBO Summer Camp (オンライン) 2020年6月29日 (国際)

山城義人

**山城義人 「Thrombospondin-1 を介した大動脈瘤血管壁の機械刺激応答と大動脈瘤形成における役割」 大高賞受賞講演 第52回 日本結合組織学会 (オンライン) 2020年9月19-20日 (国内)

山城義人 シンポジウム (3S06-a) 「血管リモデリングを制御する細胞外マトリクスを介したメカノトランスダクション」 第 93 回 日本生化学学会年会 (オンライン) 2020 年 9 月 16-18 日 (国内)

Yoshito Yamashiro. YIA Basic Research (YIA-BR_03) Matrix mechanotransduction mediated by thrombospondin-1/integrin/YAP signaling pathway in the remodeling of blood vessel. The 84th Annual Scientific Meeting of Japanese Circulation Society (オンライン) 2020 年 7 月 28 日 (国際)

木村健一

木村健一、石井柳太郎、Bernd K. Fleischmann、柳沢裕美「細胞系譜解析モデルを用いた骨髄微小環境形成メカニズムの解明」、第 20 回日本再生医療学会総会、ポスター発表、(オンライン) 2021 年 3 月 11-13 日 (国内)

佐田亜衣子

佐田亜衣子:角結膜上皮における幹細胞ダイナミクス解析、第 20 回日本再生医療学会総会、シンポジウム (オンライン) 2021 年 3 月 11-13 日 (国内)

Aiko Sada: Skin stem cells shuffle sugars as they age: Glycome profiling reveals dynamic glycan alterations during epidermal stem cell aging, Singapore International Skin Conference 2021 (オンライン) 2021 年 2 月 24 日-26 日 (国際)

佐田亜衣子:糖鎖から紐解く膜タンパク質の加齢変化:皮膚老化メカニズム解明に向けて、第 43 回分子生物学会年会、ワークショップ (オンライン) 2020 年 12 月 2-4 日 (国内)

学生発表

Karina Ramirez, Kenichi Kimura, Nguyen Vu Tram Anh, Yoshito Yamashiro, Aiko Sada, Hiromi Yanagisawa: Contribution of PDGFR α -positive cell populations during vascular remodeling. TGSW2020 (つくば) ポスター発表 2020 年 9 月 28-30 日 (国際)

杉山夏緒里, Julia Marzi, Eva Brauchle, 安藤正浩, 山城義人, Katja Schenke-Layland, 柳沢裕美: 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
日本結合組織学会 (オンライン) ポスター発表 2020 年 9 月 19 日-20 日 (国内)

Nguyen Vu Tram Anh, Huynh Thuy Hang, Caroline Antunes Lino, Bui Quoc Thang, Juliano Vilela Alves, Yoshito Yamashiro and Hiromi Yanagisawa: Cell-specific function of fibulin-4 in progression of ascending aortic aneurysm in mice. International Vascular Biology Meeting (オンライン)
ポスター発表 2020 年 9 月 9-12 日 (国内)

Ryutaro Ishii, Hiromi Yanagisawa, Aiko Sada: Defining stem cell dynamics in the mouse ocular surface epithelium, ISSCR 2020 (オンライン) ポスター発表 2020年6月23日-27日
(国際)

受賞

山城義人

2020年 日本循環器学会 第37回 YIA Basic Research 部門 優秀賞

2020年 MSD 生命科学財団 第9回万有医学奨励賞 最優秀賞

2020年 日本血管生物医学会若手の会 (第6回) 優秀プレゼンテーション賞

佐田亜衣子

2020年 Healthy Longevity Award AMED/The New York Academy of Sciences

2020年 Nikon Joico Award 最優秀賞 JOICO 賞

学生の受賞

Karina Ramirez

2020年9月28-30日 Tsukuba Global Science Week 2020

Best Poster Award, Student Presentations Medical and Life Sciences

石井柳太郎

2020年 筑波大学医学奨励賞

2020年6月23-27日 ISSCR 2020 Annual Meeting Travel Award

アウトリーチ活動

柳沢裕美

イノベーションを支える多様な人材の活躍に向けて～時期科学技術・イノベーション基本計画の共創に向けた全国キャラバン (つくば開催) 2020年12月2日 (オンライン)

学会および社会的活動

柳沢裕美

2020年～ (現在) International Vascular Biology Meeting, International Advisory Board

2020年～ (現在) North American Vascular Biology Organization,
Diversity, Equity and Inclusion Committee

2020年～ (現在) 日本結合組織学会 理事

2019年～ (現在) 日本血管生物医学会 評議員

2018年～（現在） GenTAC Alliance Basic/Translational Science Working Group member

2017年～2019年 日本結合組織学会 評議員

2016年～（現在） エラスチン関連分子研究会 幹事

山城義人

2018年4月～2022年3月 日本血管生物医学会 評議員

佐田亜衣子

2018年4月～2021年3月 日本研究皮膚科学会 評議員

科学研究費補助金・外部資金獲得状況

柳沢裕美

研究種目名：基盤研究（B）（代表）

研究課題名：メカノトランスダクションを基軸とした大動脈瘤発症機序の解明と破裂予測
の基礎研究

課題番号：20H03762

研究期間：2020年度～2023年度

研究種目名：喫煙科学研究財団・研究助成（代表）

研究課題名：喫煙が大動脈瘤の自然発症に及ぼす影響

研究期間：2016年度～2020年度

研究種目名：先進医薬研究振興財団・研究助成（代表）

研究課題名：ラマン分光イメージング法を用いた切迫大動脈瘤の時空間的解析と破裂予測

研究期間：2019年度～2020年度

研究種目名：東京生化学研究会・研究助成（代表）

研究課題名：表皮幹細胞の接着と増殖を担う Fibulin-7 の生化学特性の解明

研究期間：2019年度～2021年度

研究種目名：科学研究費助成事業/基盤研究(B)（分担）

研究課題名：上皮幹細胞コンパートメントを規定する分子機構と生物学的意義の解明

課題番号：20H03266

研究期間：2020年度～2023年度

山城義人

研究種目名：科学研究費助成事業・若手研究（代表）

研究課題名：血管壁のメカノセンシングを起点とした新しい大動脈瘤発生メカニズムの
解明

課題番号：18K15057

研究期間：2018年度～2020年度

研究種目名：日本応用酵素協会・若手研究助成（代表）

研究課題名：血管壁の機械刺激応答と病態形成を誘導するシグナル分子の解析

研究期間：2016年度～2022年度

研究種目名：持田記念医学薬学振興財団・研究奨励（代表）

研究課題名：Thrombospondin-1/YAPを介した血管壁のメカノトランスダクション機構の
解析と病態形成メカニズムの解明

研究期間：2019年度～2020年度

研究種目名：アステラス病態代謝研究会・研究助成（代表）

研究課題名：血管壁のメカニカルストレス応答機構の解明

研究期間：2019年度～2020年度

研究種目名：武田科学振興財団・医学系研究奨励・継続（代表）

研究課題名：大動脈瘤発生に関与するマトリセルラータンパク質の血管壁における
機能解析

研究期間：2020年度～2023年度

研究種目名：MSD生命科学財団・研究奨励・継続（代表）

研究課題名：大動脈瘤の新規治療法開発のための基盤解析

研究期間：2020年度～2022年度

研究種目名：ライフサイエンス振興財団・研究助成（代表）

研究課題名：新規メカノセンサーPAR1を基軸とした血管壁のメカニカルストレス応答と
大動脈瘤形成メカニズムの解析

研究期間：2020年度

木村健一

研究種目名：上原記念生命科学財団・研究奨励（代表）

研究課題名：細胞系譜解析から紐解く骨髄微小環境形成機構の解明

研究期間：2020年度～2021年度

研究種目名：先進医薬研究振興財団・研究助成（代表）

研究課題名：細胞系譜解析を用いた骨髄造血微小環境の形成メカニズムの解明

研究期間：2020年度～2021年度

研究種目名：テルモ生命科学振興財団・研究助成（代表）

研究課題名：細胞系譜解析から紐解く骨髄造血微小環境の形成機構の解明

研究期間：2020年度～2021年度

佐田亜衣子

研究種目名：AMED/AMED-PRIME（代表）

研究課題名：上皮幹細胞の老化プロセスの包括的理解：分裂頻度の異なる幹細胞に着眼して

課題番号：20gm6110016

研究期間：2018年度～2021年度

研究種目名：科学研究費助成事業/基盤研究(B)（代表）

研究課題名：上皮幹細胞コンパートメントを規定する分子機構と生物学的意義の解明

課題番号：20H03266

研究期間：2020年度～2023年度

研究種目名：科学研究費助成事業/挑戦的研究（萌芽）（代表）

研究課題名：皮膚幹細胞の糖鎖をターゲットとした老化制御に向けての基盤研究

課題番号：20K21431

研究期間：2020年度～2021年度

研究種目名：AMED/Interstellar Initiative（代表）

研究課題名：Elucidating the Cellular and Molecular Mechanisms of Stem Cell Aging

課題番号：20jm0610037

研究期間：2020年度

研究種目名：千里ライフサイエンス振興財団/2020年度岸本基金研究助成（代表）

研究課題名：表皮幹細胞老化に伴うグリコームシフト：生物学的意義と分子基盤の解明

研究期間：2021年度

研究種目名：筑波大学/2020年度筑波大学生存ダイナミクス研究センター共同利用・共同研究（代表）

研究課題名：加齢皮膚における幹細胞不均一性破綻メカニズムの解明：抗老化マトリクスFibulin-7に着目して

研究期間：2020年度

Erna Raja

研究種目名：科学研究費助成事業/研究活動スタート支援（代表）

研究課題名：Defining the mechanism of epidermal stem cell heterogeneity in skin aging

課題番号：20K22659

研究期間：2020年度～2021年度