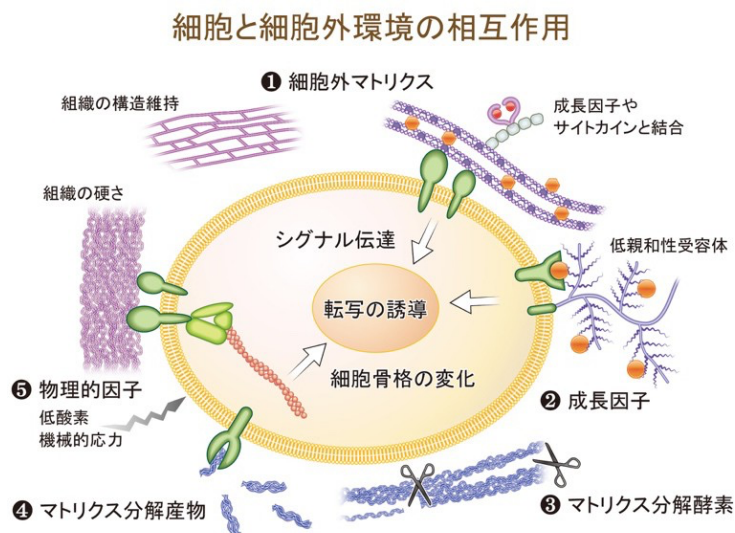


「細胞外環境応答から生物の生存戦略を探る」

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.



2023 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
木村 健一
Erna Raja
浅野 恵一

医学医療系特任助教
石井 柳太郎

客員研究員
杉山 夏緒里

人間総合科学学術院
人間総合科学研究群
医学学位プログラム
Chang Liu
A.S.M. Sakhawat Hossain
Zou Chenlu

ヒューマニクス学位プログラム
MD AL AMIN SHEIKH
Maria Thea Rane Dela Cruz
Clarín
Kai Li

医学群医療科学類
細見 奈生

技術職員
本山 絵理

事務職員
東 真理子
座間 智美

研究概要

【細胞外環境の破綻が引き起こす大動脈異常の病態解明】

大動脈は、心臓から拍出される血液を全身の臓器に届ける巨大な血管であり、血流によって生じる強力な物理的負荷（メカニカルストレス）に絶えずさらされている。大動脈壁にはエラスチンを代表とする豊富な細胞外マトリックスが存在しており、壁で生じたメカニカルストレスを細胞内へと伝達することで大動脈壁の恒常性を調節するとされる。興味深いことに、細胞外マトリックス遺伝子の変異は大動脈瘤や大動脈解離などの大動脈の異常を引き起こすことで知られ、このことから細胞外マトリックスによるメカニカルストレス応答の重要性がうかがえる。私たちの研究室は、細胞外マトリックスによるメカニカルストレス応答不全が大動脈異常をもたらす分子機構を長年にわたって研究してきた（Huang et al. *Circ Res* 2010, Huang et al. *Sci Transl Med* 2013, Yamashiro et al. *Sci Sig* 2015, Yamashiro et al. *PNAS* 2020, Yamashiro et al. *Circ Res* 2018, Shin et al. *ATVB* 2020, Nguyen et al. *JAHA* 2022）。

近年、私たちは大動脈解離患者から同定された、細胞外マトリックスフィブリリン1遺伝子の新規点変異をCRISPR/Cas9技術によりマウスに導入したところ、生後わずか数週間のうちに大半のマウスが大動脈解離により死亡し、同点変異が大動脈解離を引き起こすことを世界で初めて明らかにした。さらに病理学的検証の結果、おびただしい数の免疫細胞が大動脈壁に集積していることが明らかとなり、大動脈壁の破壊における免疫細胞の寄与が示唆された。血管内皮細胞は血液と直接接触する大動脈細胞であり、血流によって生じるずり応力をはじめとする様々なメカニカルストレスを感じ取り、大動脈壁全体へと伝達するとされる。興味深いことに、同点変異を有するマウスは血管内皮細胞の異常な形態を呈することが明らかとなり、血中の免疫細胞の異常な集積を促している可能性が示唆された。

現在私たちは、「フィブリリン1の点変異が、メカニカルストレス応答の破綻を介して免疫細胞の異常な集積を引き起こし、大動脈壁の破壊に寄与している」という仮説のもと、その詳細な分子メカニズムの解明と大動脈解離の新規治療標的の同定を目指し研究を進めている。

【抗老化マトリクスFibulin-7の皮膚炎症におけるメカニズムの解明】

私たちの体において最大面積をもつ皮膚は、外部環境に対するバリアとして機能し、その恒常性状態は、例えば炎症を最小限に抑えることで、私たちの健康を支えている。皮膚の最外層である表皮は、皮膚機能を促進するために2つの増殖速度の異なる表皮幹細胞によって再生される（幹細胞の異質性）。幹細胞のニッチや細胞外基質がその異質性にどのように貢献するかはよくわかっていない。私たちの最近の研究から、基底膜が表皮幹細胞を支える構造タンパク質としての機能だけでなく、加齢の過程で急速に増殖する幹細胞の潜在能力を維持するFibulin-7も含んでいることがわかって

きた。また、Fibulin-7は加齢表皮幹細胞における炎症反応を抑制し、高齢マウスの皮膚創傷の治癒を促進することも示されている。現在、私たちは、例えば乾癬のような皮膚炎症性疾患においてFibulin-7がどのような役割を果たしているかを研究している。この疾患では患者のFibulin-7遺伝子発現が抑制されており、乾癬のマウスモデルでは、Fibulin-7が皮膚の炎症反応を低下させる所見が得られている。そこで私たちは、過剰な炎症シグナルから表皮幹細胞を保護するFibulin-7のメカニズムをさらに解明することを目指している。

【CD73発現細胞による骨軟骨微小環境の解明】

変形性関節症は、世界中で高い有病率を持つが、現在までに根本的な治療法は確立されていない。変形性関節症に対する新たな治療戦略として、間葉系幹細胞を利用した細胞治療法が期待されているが、生体内で有する内在性間葉系幹細胞の性質や組織再生における役割には未だ不明な点が多い。本研究では、間葉系幹細胞のマーカーであるCD73に着目し、細胞系譜モデル解析を通して、軟骨変性、軟骨リモデリングにおける内在性間葉系幹細胞の細胞動態およびその微小環境の解明を目指す。それによって、軟骨変性の予防、内在性間葉系幹細胞を利用した軟骨再生医療、移植片の3次元構造・微小環境の最適化など、変形性関節症の新規治療法開発に向けた基盤創出を目指す。これまでの研究成果によって、CD73を発現する間葉系幹細胞は高い未分化性と組織修復能を有することが明らかとなっている。マウス胎生期から段階的にこれらの細胞を標識し、骨軟骨組織形成へのどのように寄与するかを解析ところ、胎生期に標識された細胞は関節軟骨へと分化し、成体期まで関節軟骨表面に維持されることが明らかとなった。また、幼若期に細胞を標識するとより多くの標識細胞が出現し、関節軟骨辺縁部から中央部まで遊走し、成体期まで維持されることが明らかとなった。今後、これらの標識細胞が軟骨変性にどのように寄与するかマウス変形性関節症モデルを用いて解析していく予定である。

2023年度研究業績

原著論文（全て査読あり）

Nguyen TAV, Lino CA, Hang HT, Alves JV, Thang BQ, Shin SJ, Sugiyama K, Matsunaga H, Takeyama H, Yamashiro Y* and Yanagisawa H*: Protective role of endothelial fibulin-4 in valvulo-arterial integrity. *J. Am. Heart Assoc.* Jan 3;12(1):e026942 (2023).

Yamashiro Y*, Ramirez K., Nagayama K, Hattori N, Liu Y-Y, Matsunaga S, Tomita S, Kubota Y, Yanagisawa H*: Partial endothelial-to-mesenchymal transition (EndMT) mediated by HIF-induced CD45 in neointima formation upon carotid artery ligation. *Cardiovasc Res*, Jul 4;119 (7):1606-1618 (2023).

Deleeuw V, Carlson E, Renard M, Zientek KD, Wilmarth PA, Reddy AP, Manalo EC, Tufa SF, Keene DR, Olbinado M, Stampanoni M, Kanki S, Yanagisawa H, Mosquera LM, Sips P, De Backer J, Sakai LY: Unraveling the role of TGF β signaling in thoracic aortic aneurysm and dissection using Fbn1 mutant mouse models. *Matrix Biol*, Nov;123:17-33 (2023).

総説

Raja E, Clarin MTRDC, Yanagisawa H: Matricellular Proteins in the Homeostasis, Regeneration, and Aging of Skin. *Int J Mol Sci*. Sep 19;24(18):14274 (2023).

著書

浅野恵一：実験医学別冊 実験デザインからわかる シングルセル研究実践テキスト
座談会 エキスパートが語るシングルセル研究のリアル/羊土社、2024年3月

学会発表等（国際学会＊、招待講演＊＊）

柳沢裕美

＊＊＊Cell-matrix interactions in the maintenance of vascular wall（口頭発表）
Korean Society for Biochemistry and Molecular Biology, 2023年5月

＊＊＊A Novel Mouse Model of Aortic Dissection caused by a Point Mutation in the Hybrid Domain of the Fibrillin-1 Gene（口頭発表）
Gordon Research Conference, USA 2023年7月

＊＊＊The expanding roles of short fibulins: elastogenesis and beyond（口頭発表）
Gordon Research Seminar, USA 2023年7月

Fibulin-7の腎臓における石灰化促進作用について（口頭発表）
マトリセルフフォーラム 2023年9月

＊＊解離大動脈に出現する細胞集団の時空間解析と病態解明（口頭発表）
心血管代謝週間 シンポジウム「ミクロからマクロまでの血管生老病死」
2023年12月

＊＊血管と血管外細胞の相互作用から読み解く大動脈解離の発症機序（口頭発表）
日本分子生物学会年会 シンポジウム 2023年12月

＊＊Abnormal mechanotransduction and its implication in aortic disease（口頭発表）
IDWGIS Symposium, RIKEN Kobe 2024年2月

＊＊Spatio-temporal analysis of cell populations in dissecting aortic wall（口頭発表）
Special session 6

日本循環器学会 神戸 2024年3月

木村健一

骨軟骨組織の維持・再生に関わる間葉系幹細胞の同定 (口頭発表)

第23回日本再生医療学会総会 2024年3月

骨髄微小環境におけるCD73陽性細胞の細胞系譜解析 (ポスター発表)

第46回日本分子生物学会年会 2023年12月

新規Fibrillin-1点変異マウスモデルを用いた大動脈解離発症機序の解明 (口頭発表)

第1回大動脈研究会 2023年11月

A Novel Mutation in the Hybrid1 Domain of the Fibrillin 1 Gene Causes Tight Skin Phenotype

(口頭発表)

第7回エラスチン・関連分子研究会学術集会 2023年11月

* Phenotypic changes of endothelial cells in the pathogenesis of aortic dissection. (ポスター発表)

Gordon Research Conference on Angiogenesis, Angiogenesis and Angiostability in Development, Disease and Engineered Tissues 2023年7月

Overexpression of human BAG3P209L in mice causes restrictive cardiomyopathy due to sarcomere disruption and protein aggregate formation. (口頭発表)

第20回幹細胞シンポジウム若手の会 2023年5月

Bone marrow CD73+ mesenchymal stem cells display increased stemness and promote fracture healing.

(口頭発表)

第20回幹細胞シンポジウム 2023年5月

Erna Raja

* Elucidating the Role of Anti-aging Matrix Fibulin 7 in Skin Inflammatory Disease Psoriasis (口頭発表)

Tissue, Matrix, and Pathobiology: Joint Meeting of ASMB, HCS, and ASIP 2023年10月

* The potential role of Fibulin 7 in skin inflammatory disease psoriasis (ポスター発表)

International Symposium on Skin Stem Cell Dynamics 2023年5月

浅野恵一

Angiotensin receptors as therapeutic targets for thoracic aortic aneurysm and acute dissection in Marfan syndrome (口頭発表)

第55回日本結合組織学会学術大会 2023年6月25日

杉山夏緒里

** ラマンイメージングによる胸部大動脈瘤関連因子の探索 (口頭発表)

第10回JFAS (Japan/Joy of Fatty Acids Secrets/Society) 2024年2月4日

** ラマンイメージングによる胸部大動脈瘤新規バイオマーカーの同定 (口頭発表)

レーザー学会学術講演会第44回年次大会 2024年1月17日

* * Raman microspectroscopy and Raman imaging reveal biomarkers specific for thoracic aortic aneurysms (口頭発表)

第55回 日本結合組織学会学術大会 2023年6月25日

* Multimodal Imaging to Identify Pre-signals for Acute Aortic Dissection by Marfan Syndrome Model Mouse (ポスター発表)

Kaori Sugiyama, Masahiro Ando, Hiroko Matsunaga, Haruki Uchino, Kenichi Kimura, Francesco Ramirez, Katja Schenke-Layland, Makoto Arita, Hiromi Yanagisawa, Haruko Takeyama

Basic Cardiovascular Science 2023 2023年8月2日

* Multimodal Imaging to Identify Pre-signals for Acute Aortic Dissection by Marfan Syndrome Model Mouse (ポスター発表)

Kaori Sugiyama, Masahiro Ando, Hiroko MATsunaga, Haruki Uchino, Kenichi Kimura, Francesco Ramirez, Katja Schenke-Layland, Makoto Arita, Hiromi Yanagisawa, Haruko Takeyama

Elastin, Elastic Fibers, and Microfibrils. Gordon Research Conference, Elastin and 2023年7月24日

マルファン症候群モデルマウスにおける急性大動脈解離因子の探索

第31回日本血管生物医学会学術集会 2023年12月9日

マルファン症候群モデルマウスを用いた急性大動脈解離因子の探索

杉山夏緒里, 安藤正浩, 松永浩子, 木村健一, 内野春希, 有田誠, Katja Schenke-Layland, 柳沢裕美, 竹山春子

第17回メタボロームシンポジウム 2023年10月19日

学生の発表

本山絵理

新規Fibrillin-1点変異マウスモデルを用いた大動脈解離発症機序の解明 (ポスター発表)

第55回日本結合組織学会 2023年6月

Liu Chang

Investigation of the molecular mechanism of BAV-associated aortopathy. (口頭発表)

第76回日本胸部外科学会定期学術集会 2023年10月

ASM Sakhawat Hossain

* A Novel Mutation in the Hybrid1 Domain of the Fibrillin 1 Gene Causes an Abnormal Skin Phenotype (ポスター発表)

Tissue, Matrix, and Pathobiology: Joint Meeting of ASMB, HCS, and ASIP 2023年10月

Sheikh Md Al Amin

Investigation of the molecular pathogenesis of aortic dissection in Fibrillin-1 mutant mice by synchrotron imaging and transcriptomics analysis (ポスター発表)

第7回日本循環器学会 基礎研究フォーラム (BCVR) 2023年12月

*Investigation of the molecular pathogenesis of aortic dissection in Fibrillin-1 mutant mice by synchrotron imaging and transcriptomics analysis. (ポスター発表)

The annual Tsukuba Global Science Week (TGSW) 2023 2023年9月

Maria Thea Rane D. Clarin

Treatment for Aortic Dissection Using Nanoparticles to Target M1 Macrophages. (口頭発表)

つくば医工連携フォーラム2024 2024年1月

*Investigation of the role of macrophages in Fbn1 mutant mice and development of therapeutic strategy for aortic dissection. (口頭発表)

the annual Tsukuba Global Science Week (TGSW) 2023 2023年9月

細見奈生

Upregulated hexosamine pathway contributes to aneurysmal vascular lesion (ポスター発表)

Brazilian Society of Pharmacology and Experimental Therapeutics (SBFTE) 2023 2023年9月

受賞

柳沢裕美

ベストファカルティメンバー2023

Maria Thea Rane Dela Cruz Clarin

2023年12月 ポスターセッション最優秀発表賞、大学院教育改革フォーラム2023

2023年9月 The Second-Best Oral Presentation Award、The Edinburgh Summer School

本山 絵理

2023年6月 The Young Investigator Award、第55回日本結合組織学会学術大会

Hossain ASM Sakhawat

2023年7月 The Overseas Academic Conference Participation Support Program

Sheikh Md Al Amin

2023年9月 The Excellent Poster Award、TGSW2023

細見 奈生

2023年9月 The Poster Award、Forum for Graduate School Educational Reform 2023

アウトリーチ活動

柳沢裕美

Power Hour at Gordon Research Conference (オーガナイザー)

学会および社会的活動

柳沢裕美

2023 年10月	MatriCellフォーラム 世話人
2022年1月～(現在)	International Society for Matrix Biology Council member
2022年1月～(現在)	Matrix Biology Editor
2021年12月～(現在)	Vascular Pharmacology Editorial Board Member
2021年9月～(現在)	Frontiers in Cardiovascular Medicine Associate Editor (Atherosclerosis and Vascular Medicine)
2021年4月～(現在)	Frontiers in Cell and Developmental Biology Guest Editor (Extracellular Matrix Dynamics in Biology, Bioengineering and Pathology -Volume II)
2020年11月～(現在)	日本結合組織学会 理事
2020年～(現在)	Cells Editorial, Board Member
2020年7月～2023年	米国血管生物学会 NAVBO DEI 委員会
2018年～(現在)	GenTAC Alliance Basic/Translational Science Working Group member
2016年～(現在)	エラスチン関連分子研究会 幹事

木村健一

2022年12月～(現在)	日本結合組織学会若手の会 代表
2022年7月～(現在)	日本再生医療学会 チームU45 サブメンバー

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：科学研究費助成事業/国際共同研究加速基金（国際共同研究強化B）（代表）

研究課題名：ミクロフィブリル変異による大動脈解離の病態解明

課題番号：21KK0151

研究期間：2021年度～2024年度

研究種目名：科学研究費助成事業/基盤研究A（代表）

研究課題名：細胞外マトリクスを基軸とした胸部大動脈疾患の発生機序の解明と新規治療法の開発
課題番号：23H00431
研究期間：2023 年度～2027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

研究種目名：科学研究費助成事業/基盤研究 C（分担）
研究課題名：大動脈二尖弁に合併するBicuspid aortopathy におけるメカノトランスダクションの解明
課題番号：23K08247
研究期間：2023 年度～2027年度

研究種目名：国立研究開発法人日本医療研究開発機構/AMED
難治性疾患実用化研究事業（代表）
研究課題名：新規大動脈解離マウスモデルを用いたマルファン症候群等類縁疾患の大動脈解離
症機序の解明
課題番号：21ek0109553h0001
研究期間：2021 年度～2023 年度

研究種目名：国立研究開発法人日本医療研究開発機構/AMED
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業（代表）
研究課題名：メカノセンシング機構の破綻による大動脈疾患の病態解明とバイオマーカー診断
の開発
課題番号：23ek0210183h0001
研究期間：2023 年度～2025 年度

木村健一
研究種目名：日本医療研究開発機構(AMED)/再生・細胞医療・遺伝子治療事業部/再生・細胞医
療・遺伝子治療実現加速化プログラム（代表）
研究課題名：内在性間葉系幹細胞を用いた変形性関節症治療のための再生医療基盤の開発
課題番号：23bm1123032h0001
研究期間：2023 年 7 月～2026 年 3 月

研究種目名：武田科学振興財団・医学系研究助成（代表）
研究課題名：変形関節症における軟骨変性メカニズムの解明
研究期間：2023 年度～2027 年度

研究種目名：科学研究費助成事業/基盤研究 C（代表）
研究課題名：細胞系譜解析を用いた CD73 発現細胞による骨髄ニッチ形成および骨修復機構の解明
課題番号：22K09346
研究期間：2022 年度～2024 年度

研究種目名：かなえ医薬振興財団（代表）

研究課題名：微小発現解析による大動脈解離の新規バイオマーカーの探索

研究期間：2021 年 11 月～2023 年 3 月

研究種目名：科学研究費助成事業/国際共同研究加速基金（国際共同研究強化 B）（分担）

研究課題名：ミクロフィブリル変異による大動脈解離の病態解明

課題番号：21KK0151

研究期間：2021 年度～2024 年度

研究種目名：科学研究費助成事業/基盤研究 A（分担）

研究課題名：細胞外マトリクスを基軸とした胸部大動脈疾患の発生机序の解明と新規治療法の開発

課題番号：23H00431

研究期間：2023 年度～2027 年度

石井柳太郎

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：CD73 陽性細胞の細胞系譜解析を基盤とした網膜恒常性維持機構の解明

課題番号：22K16940

研究期間：2022 年度～2024 年度

Erna Raja

研究種目名：科学研究費助成事業/基盤研究 C（代表）

研究課題名：Exploring the role of fibulin 7 as an anti-inflammatory ECM in psoriasis

課題番号：23K07737

研究期間：2023 年度～2026 年度

浅野恵一

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：平滑筋細胞の形質転換は大動脈瘤の新規治療標的となりうるか？

課題番号：24K18377

研究期間：2023 年度～2027 年度

杉山夏緒里

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：マルチオミックス解析による大動脈瘤破裂の血管リモデリング機構解明

課題番号：21K15366

研究期間：2021 年 4 月～2025 年 3 月

研究種目名：公益財団法人 豊田理化学研究所 豊田理研スカラー（代表）

研究課題名：ラマン分光法とリポドミックス解析による大動脈瘤破裂予測因子の探索

研究期間 : 2023年4月～2024年3月

研究種目名 : 科学研究費助成事業/国際共同研究加速基金 (国際共同研究強化B) (分担)

研究課題名 : ミクロフィブリル変異による大動脈解離の病態解明

課題番号 : 21KK0151

研究期間 : 2021 年度10月～2025年3月