

補助事業番号 2023M-390

補助事業名 2023年度 擾乱流負荷装置を用いた血管病解析デバイスの開発 補助事業

補助事業者名 東京大学 大学院医学系研究科 医用生体工学講座 システム生理学

山本 希美子

1 研究の概要

心疾患と脳血管障害に至る、狭心症や心筋梗塞、脳梗塞を引き起こす動脈硬化症や大動脈瘤、脳動脈瘤の病変部位の血流は非常に複雑で、再循環や流れの停滞、剥離などの2次流が生じ、3次元的には旋回流や渦が発生し、血管壁には、強さや方向が時間と共に変化する擾乱流性の剪断応力が作用する。しかし、これまで、擾乱流を血管の細胞がどのように感知して応答し、病態を形成するのか、その分子機構の詳細は不明である。そこで、本研究では擾乱流負荷装置を用いた血管病解析デバイスを開発し、血管病発症の分子メカニズムの解明に取り組む。

2 研究の目的と背景

先進国において、心疾患と脳血管障害は死因の上位にある。共に血管が原因で起こる疾患で、それらに対する治療法に加えて予防法が確立すると、患者のQOLが向上するだけでなく、医療費の抑制にも繋がる。近年、計算流体力学(CFD)解析や4D-Flow MRIにより、心疾患と脳血管障害に至る動脈硬化症の病変部位の血行動態が解析されている。それらの病変部の血流は非常に複雑で、再循環や流れの停滞、剥離などの2次流が生じ、3次元的には旋回流や渦が発生し、血管壁には、強さや方向が時間と共に変化する擾乱流性の剪断応力が作用することが共通している。

これまで、層流の剪断応力の生理的な作用については多くの知見が報告されているが、擾乱流がどのように病態を形成するのか、その分子機構は不明である。その主な原因は、どのような擾乱流性の剪断応力が血管壁に作用しているのか、定性的、定量的に解析がほとんどなされておらず、それを再現する装置が開発されず、分子レベルでの分析ができなかったことにある。そこで本研究では、ヒトの頸動脈の形状と血流状態をCTスキャンとMRI、超音波エコーにより計測し、CFD解析により、動脈硬化症が原因で血管壁が肥厚した症例において、どのような擾乱流が血管壁に作用しているのか、統計的に解析することを目的とする。さらに、その擾乱流のパラメータを忠実に再現させた擾乱流負荷装置を製作し、培養ヒト血管細胞に作用させ、細胞応答を解析する。さらに、擾乱流負荷装置を蛍光顕微鏡に組み込み、擾乱流の剪断応力が血管病に至る分子機構に関連する細胞内シグナリングをライブイメージングで観察することが可能なデバイスを構築する。

以上の検討が達成されると、擾乱流性の剪断応力が誘発する動脈硬化症の分子メカニズムの解明に繋がり、予防や治療に役立つ新しい医療機器の開発や創薬に貢献できると考える。

3 研究内容

擾乱流負荷装置を用いた血管病解析デバイスの開発に関する研究

- ① ヒト血管壁に作用する擾乱流の統計解析：ヒトの血管（頸動脈）の分岐部の形状をCTスキャンとMRIにより測定し、また、血流状態を超音波エコーとMRI計測により解析し、それらの情報をCFD解析する事で血管壁の肥厚に関連する擾乱流性の血流パラメータを同定した。
- ② 擾乱流負荷装置の作製：①で同定した血流パラメータを培養血管細胞に再現する擾乱流負荷装置を作製し、その灌流液の流れの動態をCFD解析により確かめた。
- ③ 培養ヒト血管細胞への擾乱流負荷：上記 ②で開発した装置をビデオレートでの測定が可能な高解像度CCDカメラを接続した蛍光顕微鏡に組み込むステージを顕微鏡ステージを作製し、血管の炎症を誘導する細胞内シグナリングをライブイメージングすることが可能なデバイスを構築した。
- ④ 細胞膜コレステロール分子のライブイメージング：ECsにコレステロールのバイオセンサー（EGFP-D4、mCherry-D4）、を作用させ、超解像顕微鏡で擾乱流及び、層流刺激に伴う変化を解析した。
- ⑤ 炎症性マーカーのライブイメージング：活性酸素種（ROS）のバイオセンサー（HyPer7）をミトコンドリアに局在させる改変を加え、ECsに遺伝子を導入した。擾乱流と層流の剪断応力を作用させた時のライブイメージングにより、擾乱流と層流の刺激の特徴を解析した。同様に、ミトコンドリアATP産生をバイオセンサー（MitoATeam）を用いて解析し、擾乱流と層流がミトコンドリア機能に及ぼす影響の違いについても解析した
- ⑥ 擾乱流と層流の刺激が誘発する細胞内シグナリングの違いの比較・整理：上記の検討を通して、擾乱流刺激誘発性の特異的な細胞内シグナリングを整理した。

4 本研究が実社会にどう活かされるか—展望

本研究の成果は、擾乱流によって惹起される血管病の発症機構の解明につながる。血管病の早期診断や、再発を抑制する治療法の選択に重要な情報を与えることができる。また、血管病を抑制する薬剤の効果や、作用機序などの解析も実施することが可能となり、新規治療薬の開発に役立つことが期待できる。

5 教歴・研究歴の流れにおける今回研究の位置づけ

申請者は長年（約25年間）、血管のメカノバイロジー研究に携わり、細胞培養技術、細胞に定量的な剪断応力を作用させる流れ負荷装置の開発、細胞の力学応答を解析するための様々なイメージング技術、生化学的測定法、遺伝子工学（遺伝子の導入実験・発現解析やノックアウトマウス作製）を実施してきた。これまでは、特に血流の刺激に伴う循環生理機能に着目した研究に焦点

を当てていたが、今回の研究は、血流とヒト血管病との関連に視点を絞った。血管病の発症に関与する擾乱流を定性的・定量的に分析し、それを正確に再現することのできる擾乱流負荷装置を新たに開発することができた。このデバイスをさらに進化させて、病態学的な観点から、研究成果に基づく社会貢献を果たして行きたい。

6 本研究にかかわる知財・発表論文等

1. H. Yagi, H. Akazawa, Q. Liu, K. Yamamoto, K. Nawata, A. Saga, M. Umei, H. Kadowaki, R. Matsuoka, A. Shindo, S. Okamura, H. Toko, N. Takeda, M. Ando, H. Yamauchi, N. Takeda, M. Fini, M. Ono, I. Komuro. Xanthine oxidoreductase-derived ROS in Tie2-lineage cells including endothelial cells promote aortic aneurysm progression in Marfan syndrome. *Arterioscler. Throm. Vasc. Biol.* 45, e63–e77 (2025).
2. I. Ono, M. Itani, A. Kawashima, A. Okada, Y. Arakawa, K. Yamamoto, T. Aoki. Pharmacological inhibition of P2RX4 receptor as a potential therapeutic strategy to prevent intracranial aneurysm formation. *Exp. Neurol.* 384, 115061 (2025).
3. 山本 希美子、安藤 譲二、メカノセンシングを介した血管細胞の分化誘導、医学のあゆみ、289、978–986、2024.
4. K. Yamamoto*, Y. Shimogonya, R. Maeno, K. Kawabe, and J. Ando. Endothelial cells differentially sense laminar and disturbed flows by altering the lipid order of their plasma and mitochondrial membranes. *American Journal of Physiology, Cell Physiology*, 325(6), C1532–C1544 (2023).

7 補助事業に係る成果物

(1)補助事業により作成したもの

擾乱流負荷装置

(2)(1)以外で当事業において作成したもの

該当無し

8 事業内容についての問い合わせ先

所属機関名： 東京大学 大学院医学系研究科 (トウキョウダイガク)

住 所: 〒113-0033

東京都文京区本郷7丁目3-1

担 当 者: 准教授 山本 希美子 (ヤマモト キミコ)

担 当 部 署: 大学院医学系研究科 (ダイガクインイガクケイケンキュウカ)

E - m a i l: bme@m.u-tokyo.ac.jp

U R L: <https://square.umin.ac.jp/bme/index.html>