

## 第 9 回万有医学奨励賞 – 生活習慣病領域 – 研究成果報告書（追加助成） <概要>

<b>所 属</b>	国立循環器病研究センター
<b>氏 名</b>	山城義人
<b>研 究 テ ー マ</b>	大動脈瘤の新規治療法開発のための基盤解析

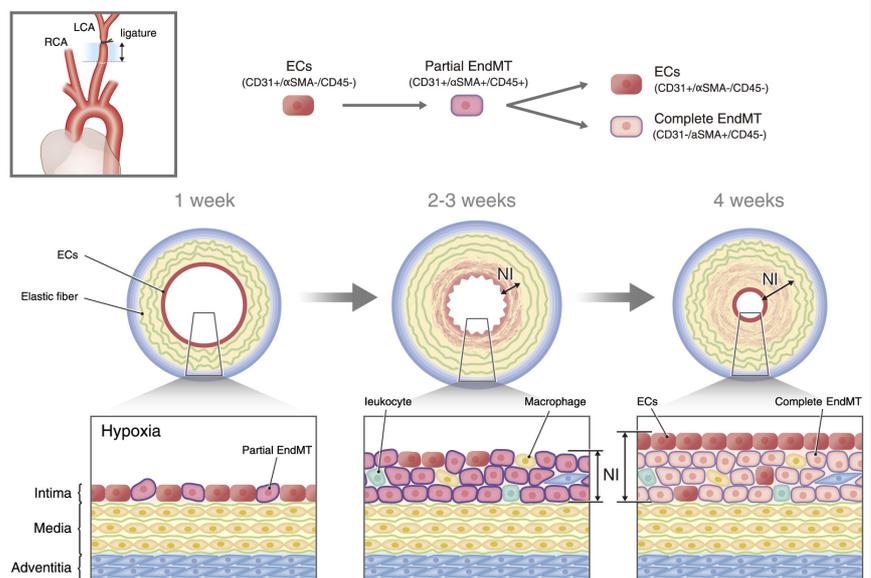
- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 概要の構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。  
(図表、写真などの貼付を含む)

血管内皮細胞が間葉系細胞へと分化転換するプロセス（内皮間葉転換：EndMT）は、さまざまな血管リモデリングに関与することが知られています。しかし、血管狭窄の原因となる新生内膜における EndMT の役割と分子制御機構はこれまで明らかにされていませんでした。本研究では、マウス頸動脈結紮モデルを用いて、頸動脈が狭窄する過程で、内皮細胞が新生内膜に寄与することを見出し、内皮細胞の性質を維持したままの「部分的な内皮間葉転換：partial EndMT」を観察することに成功しました。

本研究グループは、狭窄初期の内皮細胞において、血球細胞マーカーである CD45 が一過性に発現すること、新生内膜の細胞には、内皮細胞と間葉系細胞のマーカーが共発現していることを観察しました。結紮した頸動脈では、TGF-βシグナルが亢進していることから、EndMT が新生内膜の形成に寄与している可能性が示唆されました。次に、内皮細胞を蛍光（EGFP）標識した系譜解析を行い、新生内膜の細胞が蛍光標識されることから、内在性の内皮細胞が新生内膜を形成し、血管狭窄の原因となることを明らかにしました。

さらに、ヒト動脈内皮細胞を用いた解析により、低酸素環境が CD45 発現を伴って EndMT を誘導することを見出しました。加えて、CD45 の脱リン酸化酵素活性依存的に、細胞膜上の integrin α11 の誘導と integrin β1 内因性阻害タンパク質である SHARPIN との複合体形成が促進されることから、細胞-細胞間接着を維持する機構が内皮細胞形質を保ったままの partial EndMT の維持に重要であることを明らかにしました。

本研究は、血管狭窄の原因となる新生内膜の由来が、内皮細胞であることを同定し、EndMT が血管狭窄時の血管リモデリングに寄与することを明らかにしました。今後、partial EndMT の詳細なメカニズムや、EndMT を標的とした血管狭窄の新たな治療法開発の展開が期待されます。



## 第 9 回万有医学奨励賞 – 生活習慣病領域 –

## 研究成果報告書（追加助成）＜発表実績/予定一覧＞

所 属	国立循環器病研究センター
氏 名	山城義人

## 1. 論文発表実績

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。
- 論文 PDF 添付ありとなしに分けてリストを作成のこと。
- 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。
- 国内外雑誌を問わない。
- 印刷中は in press と記入、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。
- 欄が足りない場合は、増やして記入すること。

## ① &lt;論文 PDF 添付あり&gt;

1	Nguyen TAV, Lino CA, Hang HT, Alves JV, Thang BQ, Shin SJ, Sugiyama K, Matsunaga H, Takeyama H, <u>Yamashiro Y*</u> and Yanagisawa H*. Protective role of endothelial fibulin-4 in valvulo-arterial integrity. <i>J. Am. Heart Assoc. (JAHA)</i> , e026942, 2022.
2	<u>Yamashiro Y*</u> , Ramirez K, Nagayama K, Hattori N, Liu Y, Matsunaga S, Tomita S, Kubota Y and Yanagisawa H*. Partial endothelial-to-mesenchymal transition (EndMT) mediated by HIF-induced CD45 in neointima formation upon carotid artery ligation. <i>Cardiovasc. Res.</i> , Online Ahead, 2022.
3	Shiota T, Nagata R, Kikuchi S, Nanaura H, Matsubayashi M, Nakanishi M, Kobashigawa S, Kiriya T, Nagayama K, Sugie K, <u>Yamashiro Y*</u> , Mori E*. C9orf72-derived proline:arginine poly-dipeptides modulate cytoskeleton and mechanical stress response. <i>Front. Cell Dev. Biol.</i> , 10:750829, 2022.
4	

## ② &lt;論文 PDF 添付なし&gt;

1	Kimura K, Ramirez K, Nguyen TAV, <u>Yamashiro Y</u> , Sada A, Yanagisawa H*. Contribution of PDGFRa-positive cells in maintenance and injury responses in mouse large vessels. <i>Sci. Rep.</i> , 11(1):8683, 2021.
2	Sugiyama K, Marzi J, Alber J, Brauchle EM, Ando M, <u>Yamashiro Y</u> , Ramkhelawon B, Schenke-Layland K*, Yanagisawa H*. Raman Microspectroscopy and Imaging reveal novel biomarkers specific for thoracic aortic aneurysms. <i>Cell Rep. Med.</i> , 2(5):100261, 2021.
3	

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>● 発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>● アブストラクト、プログラム等の PDF を添付すること。</li> <li>● 国内外を問わない。</li> <li>● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2022年12月	CVMW2022 心血管代謝週間 BCVR シンポジウム 3「Mechanobiology」 山城義人 Vessel wall remodeling and partial EndMT underlies neointima formation
2	2022年6月	第44回日本血栓止血学会学術集会 学術推進シンポジウム 1「止血関連因子と血管新生・動脈硬化」 山城義人 Role of Partial EndMT in carotid artery ligation
3	2022年3月	第7回血管生物医学会 若手研究会 山城義人 部分的内皮間葉転換の役割と意義
4	2021年12月	CVMW2021 心血管代謝週間 ISHR U45 Symposium -Rising star session- 山城義人 Partial EndMT contributes to vessel wall remodeling after carotid artery ligation
5	2021年11月	第94回日本生化学会 「生化学で切り込む循環器研究の最前線」 山城義人 Partial EndMT in vessel wall Remodeling
6	2021年6月	第60回日本生体医工学会 オーガナイズドセッション メカノバイオロジーの視点で紐解く、細胞応答の理解と機能制御 山城義人
3. 投稿、発表予定（投稿中の論文も含める）		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		