

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 3 日現在

機関番号：37111

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2010～2014

課題番号：22136008

研究課題名（和文）適応性心リモデリングとその破綻による不整脈発生機転の統合的解明

研究課題名（英文）Integrative study on arrhythmogenicity associated with adaptive and pathological remodeling of stressed hearts.

研究代表者

井上 隆司（INOUE, Ryuji）

福岡大学・医学部・教授

研究者番号：30232573

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 70,800,000円

研究成果の概要（和文）：本課題では、実証的研究と理論研究を融合し、ストレス応答性Ca/Naチャンネル分子TRP蛋白質が不整脈基質形成や異常興奮誘発に寄与する機構の解明を目指した統合的な基礎研究を行った。その結果、心リモデリング時のTRPM4・TRPCチャンネルの発現増加や、そのPIP2感受性のアイソフォーム間・遺伝子変異体間における軽微な違いが、異常興奮生成や不整脈の基質として重要であることが分かった。本研究の成果は、新しい不整脈機序の探索や抗不整脈作用のある新規化合物の開発により現実的な数理モデルを提供し、多階層システムとしての心臓の興奮・伝播メカニズムの更なる解明に資することが期待される。

研究成果の概要（英文）：The present study aimed at exploring novel pathogenic mechanisms underlying abnormal excitability and arrhythmic changes in stressed hearts. For this purpose, we focused on stress-responsive Ca²⁺/Na⁺ channel molecules transient receptor potential (TRP) proteins, and investigated their pathological significance by combining both experimental and theoretical approaches. The results clearly indicate that post-remodeling upregulation as well as small differences in PIP2 sensitivity among highly homologous isoforms and arrhythmic mutations could account for part of their notably different functionalities, leading to enhanced risk of arrhythmias and abnormal excitability. This integrative approaches of experiments and numerical model-based simulations may provide a useful framework to design/develop new anti-arrhythmic drugs targeting TRP channels and simultaneously facilitate our understanding about an otherwise elusive complexity of cardiac excitation/propagation and its disorders.

研究分野：TRPチャンネルの分子病態生理学

キーワード：不整脈 心ストレス 心リモデリング TRP蛋白質 Caハンドリング異常 遺伝子変異 PIP2ダイナミクス イオンチャンネル

1. 研究開始当初の背景

一般に不整脈は、遺伝的要因(致死的な遺伝子変異に限らない)と後天的な要因が複雑に絡み合って生じると考えられている。特に持続的な代謝的・機械的ストレスが心臓にかかる状態(例えば高血圧症、糖尿病等)では、心臓のリモデリングが進行し、活動電位(AP)の生成や伝播に関わるイオン輸送系の発現量・機能の変化が(電气的リモデリング)、AP延長による異常興奮(early-afterdepolarization; EAD)や期外性興奮(delayed afterdepolarization; DAD)の発生、興奮伝導の障害・変更によるリエントリー発生の「基質」となる。これらの変化が直ちに致死性の不整脈を起こすわけではないが、加齢や病気による変化(心筋の線維化等)が更に加わると(構造的リモデリング)、体外・体内のストレスによる擾乱に対する正常興奮リズム維持の頑健性が著しく損なわれ、不整脈を発生するリスクが著しく増大していく。

Transient receptor potential (TRP)チャネルファミリーは正に、上述のリモデリング過程で枢要な分子である(図1)。しかし、心肥大等の比較的慢性的に経過する病態を除いて、TRPチャネルの機能異常を原因とする心臓病態の解明は殆ど進んでいない。とりわけ不整脈は、(活動電位の生成や伝播に関わる)イオンチャネルの活性化・不活性化に基づく電气的現象の時空間における統合異常から生じる病態であり、個々のチャネルの活性をミリ秒単位で定量的に記述する理論的なアプローチ無しには、その病態機序の正確な理解は不可能である。この点においてTRPチャネルの研究は、種々の実験技術上の困難の故、極めて立ち遅れている。しかし他方では、遺伝子改変動物や比較的選択的阻害薬を用いた実証研究から、心臓の構造的リモデリング(心肥大・変性等)のみならず、電气的リモデリングにおいても、TRPチャネルが極めて重要な役割を果たしている(井上・胡、*実験医学* 2014; Inoue R *et al.*, *InTech review* 2012)。

2. 研究の目的

以上の認識に基づき、本研究では、後天的不整脈分野の残されたフロンティアであるTRPチャネルファミリーに焦点を当て、(a)定量的解析のための実験方法の開発、(b)それを用いた精密なチャネルキネティクス評価、更に、(c)実証データに基づいた数理モデルの構築とシミュレーション及びその結果と実証データとの整合性の検討、の3つを主要な柱として、以下の研究を遂行した。更に、内因性PIP₂のダイナミクスを電位依存性ホスファターゼ(VSP)とFRETシグナル測定によって解析し、PIP₂によるTRPM4チャネルの制御機構とE7K不整脈性変異におけるその制御の破綻の分子機序を追求し、数理モデルに組み込んでその病態生理学的意義を探索した。最後に、内因性PIP₂による制御の最

をTRPC3/C6/C7サブファミリーにおいて詳細に定量的に検討し、PIP₂感受性の違いがこれらのチャネルの活性化に与える影響を数理モデルで検討した。

また、心臓の伸展性刺激によって生じる不整脈発生の分子機序に関して不明な点が多く、この点においてもその重要な候補分子であるTRPチャネルに着目した検討を進めた。

3. 研究の方法

TRPM4、TRPC3/C6/C7チャネルの詳細な電気生理学的解析は、これらの遺伝子をHEK293細胞へ強制発現して行った。不死化マウス由来心房筋細胞HL-1細胞(Claycomb博士より提供)は、単層シート化し規則的な自発収縮を示すようになった時点で、心房自発活性の解析に用いた。これらの電气的シグナルの記録や解析にはパッチクランプシステム(EPC10/Patchmaster、HEKA社; 科研費1年目に購入)を使用した。

PIP₂によるTRPチャネル制御機構の研究は、電位依存性ホスファターゼ(VSP; 阪大・岡村博士より供与)とPLC δ のPH領域と連結したFRETペア(CFP/YFP; 京大・森誠之博士より供与)を、TRP遺伝子と共発現して行った。FRET変化は、は高速・高精度CCDカメラを装着した蛍光顕微鏡下に、高速励起装置(Lambda DG-4、Sutter社)で励起し得られた蛍光を、2波長splitter(DualView2、モレキュラーデバイスジャパン社)で分光後、解析ソフトMetamorphを用いて計算した。これらの機器や解析ソフトは本科研費を用いて購入した。

数理モデルシミュレーションには、主にフリーソフトウェアCor1.1(Oxford)を使用し、そのライブラリーにあるモデルの一部に修正・追加を行って本研究に用いた。またHL-1細胞モデルのソースコードは、連携研究者・松岡達博士及び竹内綾子博士から供与を受け、Visual Studio2013を使用して修正・追加を行った。

4. 研究成果

パートI: 心臓興奮異常におけるTRPM4の役割の定量的検討

1. TRPM4活性の定量的評価法の確立

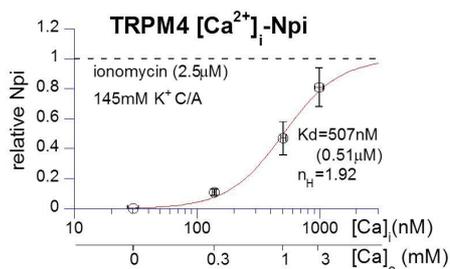
強制発現したTRPM4チャネルの活性は行劇な脱感作を受けるため、その正確なCa感受性が知られていなかった。

そこで我々は、Caイオンフォアとして頻用されているionomycinを用いて細胞膜に小孔を形成させる、一種のopen cell-attached法を新たに開発し、長時間安定した条件下で、Ca感受性を評価した。しかし、この方法では、直接に[Ca²⁺]_iの値を測定することができないので、別シリーズの実験でCa蛍光色素fura-2を用いて、細胞外Ca濃度-[Ca²⁺]_iの検量曲線を求めた。

図1はこのようにして求めた[Ca²⁺]_i-TRPM4チャネル活性化曲線を示す。この曲

線から Ca^{2+} による TRPM4 活性化の見かけ上の解離定数 (K_d) は、静止電位に近い -60mV においても 500nM 付近にあることが分かった。

図 1

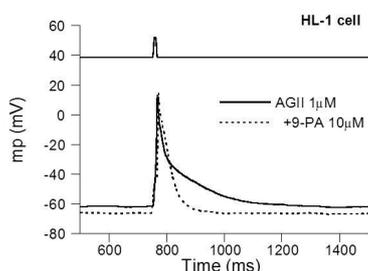


この K_d 値は、細胞内 Ca 灌流実験 ($\sim 600\text{nM}$) や、共発現した電位依存性 Ca チャネルを介した Ca 流入から計算した値 (数百 nM) とともに一致し、妥当な推定値である事が示唆された。このことは、TRPM4 チャネル活性化のダイナミックレンジが、生理的な $[\text{Ca}^{2+}]_i$ の変動範囲内とほぼ一致していることを示しており、同時にこのチャネルが種々の細胞の機能の発現や調節に重要であることを物語っている。

2. 心リモデリング時の TRPM4 の催不整脈性の検討

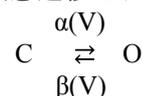
次に我々は、不死化したマウス心房筋細胞株 HL-1 を用いて、アンジオテンシン (AGII) ($1\mu\text{M}$) 処置による TRPM4 発現の変化とそれに伴う電気生理学的変化について検討した。3 - 4 日間の AGII 処置後、心肥大マーカー BNP の発現レベルは数倍に増加し、TRPM4 の mRNA、蛋白量の有意な増加が確認された。これと同時に、TRPM4 を介した単一電流の大きさは、AGII 処置群では未処置群に比し、5 倍以上に増加していた。更に電流固定法を用いて、静止電位レベル、自発及び誘発活動電位 (AP) の頻度や形状について検討すると、AGII 処置群では未処置群に比し、静止電位の減少、活動電位 3 相の延長が見られた。また、9-PA ($10\mu\text{M}$) はこれを有意に抑制した (図 2)。一部の AGII 処置 HL-1 では、AP 第 3 相における異常興奮 (early afterdepolarization; EAD) や静止電位の脱分極に伴う不規則な自発 AP 活性が観察された。これらの変化も 9-PA によって完全に抑制された。

図 2



3. Ionomycin を用いた Open C/A 法による TRPM4 キネティクスの定量的な評価と AP モデルの構築

Ionomycin を用いた open C/A 記録方法によって、TRPM4 チャネル活性を比較的長時間記録することが可能となった。そこで、この利点を利用して、TRPM4 チャネルの電位依存性・ Ca 依存性ゲーティングキネティクスを精査し、次の 2 状態遷移モデルに基づいて、



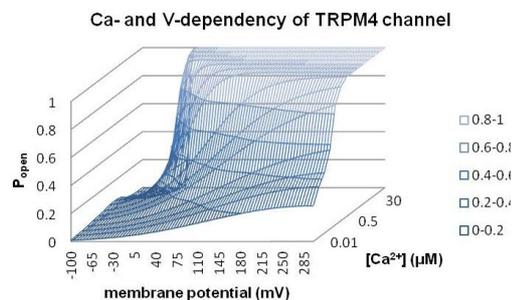
以下の Ca 及び電位に関する関数表現を得た (単位:mV, μM)

$$\beta(V, [\text{Ca}]) = 0.15243 \cdot \exp[(4.8258 - 0.11585 \cdot [\text{Ca}]) + (-0.00296 - 6.15 \cdot 10^{-9} \cdot [\text{Ca}]) \cdot V + (2.1 \cdot 10^{-5} - 4.15 \cdot 10^{-5} \cdot [\text{Ca}]) \cdot V^2]$$

$$\alpha(V, [\text{Ca}]) = 4.4047 \cdot [\text{Ca}]^{0.33596} \cdot \exp((0.0106 - 1.26 \cdot 10^{-4} \cdot [\text{Ca}]) \cdot V)$$

以上の方法で得られた $\alpha(V, [\text{Ca}])$ 、 $\beta(V, [\text{Ca}])$ から再計算した P_o - 電位/ $[\text{Ca}]$ 平面は、実際に得られたデータをほぼ正確に再現した (図 3) によって、この関数を用いて TRPM4 チャネルキネティクスを記述することが妥当であることが確認できた。

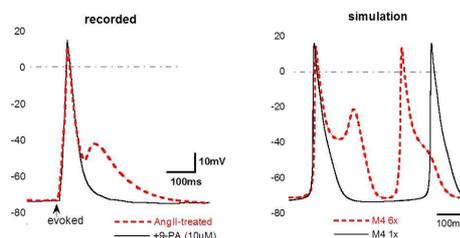
図 3



4. TRPM4 チャネルゲーティングを組み込んだ AP シミュレーション

図 4 は、上述の式を HL-1 細胞の AP モデル (Takeuchi *et al.*, *Science Reports* 2013) に組み込んで行ったシミュレーションの結果を示す。TRPM4 の電流密度 (= 発現量) が正常な場合は有意な変化が見られなかったが、それを数倍に増やすと、AP 第 3 相の著明な延長とそれに重畳された EAD 様の異常興奮がみられた。この結果は AGII 処理した HL-1 細胞からの実測データと良く一致した。

図 4



以上の結果は、心リモデリング変化によって TRPM4 発現レベルが数倍以上に増加すると、9-PA で抑制される EAD 等の不整脈性変化が誘発されることを示唆している。また、TRPM4 のノックアウトマウスでは正常マウスに比し明らかな心電図上の異常がなく (Marthar *et al.*, *J Clin Invest* 2010)、逆に圧負荷によって TRPM4 チャンネルの発現が増加すると QT 延長が生じるという事実と良く符合している (Guinamard *et al.* *Hypertension* 2006)。

9-PA に感受性を示す EAD 様異常興奮は AP 第 3 相で生じており、このタイプの EAD (phase 3 EAD) が心房細動の開始 (initiation) において重要な役割を果たしているという最近の研究成果 (Antzevich, *Pace* 2006) に照らすと、今後も、EAD 誘発における TRPM4 の役割について検討を続けていく意義があると考えられる。

5. 心圧負荷モデルにおける *trpm4* 遺伝子発現変化の解析

TRPM4 は、Spontaneously hypertensive rat の心臓においてその発現量が上昇するという報告がある (Guinamard *et al.* *Hypertension* 2006)。そこで、このような TRPM4 の発現上昇が、マウスにおいても認められるかについて高血圧性の心肥大モデル(横行大動脈の狭窄)マウスを用いて検討した。

マウスに心肥大モデル(TAC)処置を施し、処置後 1 週間目の心臓において TRPM4 の mRNA 量の変化を調べた。まず、偽処置 (Sham) (N=6) および TAC 処置(N=7)マウスの体重 (Body Weight) さらにはそれらマウスから摘出した心臓の重量 (Heart weight) を測定し、心肥大がおきていることを確認した。

その後、心臓から RNA を回収し、心肥大のマーカー分子である、 β -MHC の発現量を測定した。その結果、 β -MHC の発現量は TAC 処置群の心室においてのみ有為な上昇が認められた。

一方で、TRPM4 は、以前の報告 (上述) と同様、心室より心房において多くの発現が認められたが、TAC 処置によって発現量の増加は認められず、逆に有意に減少していた。

今後は、TAC 処置後 4 週、8 週等、さらに心肥大病態が慢性化した時に、マウスから心臓を摘出し、TRPM4 の発現変化を精査する必要があると考えている。

パート II: 内因性 PIP₂ による TRPM4 チャンネルゲATING制御機構の検討 - 不整脈性変異 E7K における不整脈機構の探索 -

PIP₂ は、種々のイオン輸送系 (イオンチャンネル、トランスポータ) の活性を効果的且つ動的に制御していることが知られているが、その動的変動がどのように影響するのか不明であった。そこで我々は、脱分極の強度で制御できる電位依存性ホスファターゼ (VSP) と、PIP₂ 濃度の応じた FRET シグナルを発生

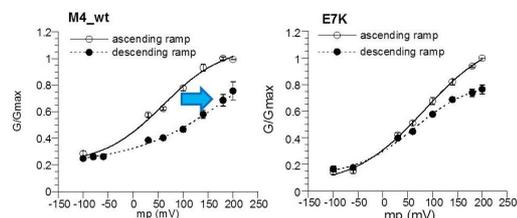
する蛍光性 PIP₂ センサーを用いることによって、内因性 PIP₂ 量 (濃度) による TRP チャンネル電流の制御をリアルタイムで追跡する実験系を確立し (Imai *et al.*, *J Physiol Lond* 2012) TRPM4 チャンネルの不整脈性変異 E7K における PIP₂ 感受性の変化とその不整脈発生への寄与の可能性について検討した。

1. VSP による内因性 PIP₂ レベルの制御を用いた TRPM4 チャンネル制御機構の検討

上記の方法で計測した PIP₂ 感受性は、野生型に比し、E7K では著しく減少していた。また、抑制からの回復も、E7K では有意に促進していた。更に、PIP₂ の FRET センサーペア (PHD-CFP/PHD-YFP) を導入して、内因性 PIP₂ レベルと電流変化の同時計測を行った実験結果から、TRPM4 電流の抑制と PIP₂ の減少の時間経過が良く一致することが確認できた。

図 5 には、PIP₂ 減少前後の TRPM4 チャンネル電位依存性の変化 (Boltzmann 曲線) を示す。E7K 変異体では PIP₂ 減少による変化が殆どないのに対し、野生型では、高電位側に大きくシフトしていた。

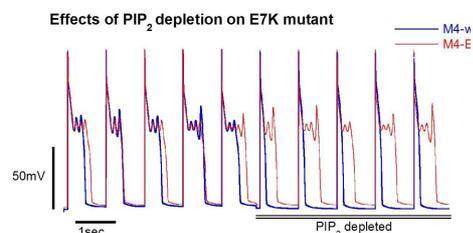
図 5



2. AP シミュレーションを用いた PIP₂ による TRPM4 チャンネル制御の意義の検討

上述の PIP₂ 感受性変化の病態的意義を探るため、TRPM4 の発現レベルを正常の 4 倍とし、AP シミュレーションを行った。途中で、PIP₂ レベルを急激に減少させると、野生型では EAD 様変化が直ちに消失するのに対し、E7K 変異体では不整脈性変化がそのまま持続していることが分かった (図 6)。

図 6



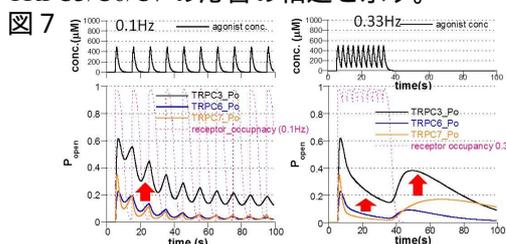
従って PIP₂ 減少による負の制御が E7K 変異体では破綻しており、心ストレス時の不整脈性変化が起こりやすく且つ持続することを示唆する。このことは E7K 変異 (Kruse *et al.*, *J Clin Invest* 2009) では Ca 過負荷によるプルキンエ細胞の変性が房室伝導障害の原因となっている可能性を示唆しており、今後更に詳細に検討する価値があると思われる。

パート III; 内因性 PIP₂ による TRPC3/C6/C7 サブファミリー - の制御機序の検討

TRPC3/C6/C7 サブファミリーはジサシルグリセロール (DAG) で活性化される Ca 透過型陽イオンチャネルであり、これを介した Ca 流入が、心リモデリングに関わる遺伝子の再活性化を引き起こすことが報告されている (Inoue R *et al.*, *Pharmacol Ther*, 2009)。

我々は、パート II と同様の実験手法を用い (Imai *et al.*, *J Physiol Lond* 2012; Itsuki *et al.*, *J Gen Physiol* 2014)、これらのホモロジーの高いアイソフォームの PIP₂ 感受性の違いが、受容体活性化時の応答にどのような量的な違いをもたらすか、シミュレーションに基づいた検討を行った。

図 7 は、神経刺激による受容体活性化、VSP 活性化を含む PIP₂ ダイナミクス、PIP₂ 受動拡散過程、FRET センサーによる PIP₂ との結合・解離、及び PIP₂ と DAG による TRPC3/C6/C7 チャンネルゲーティング制御の、5 つのモジュールからなるモデルを CellDesigner v.4.4 で記述し、神経を低頻度で刺激した場合と、頻回刺激した場合の TRPC3/C6/C7 の応答の相違を示す。



刺激頻度が増すと、持続した応答や刺激停止後のリバウンドが見られ、更にこれらの応答は PIP₂ 感受性が高い TRPC3 で著しく亢進していることが分かる。

以上述べた僅かな PIP₂ 感受性の違いに基づく TRP アイソフォーム間の大きな受容体応答性の違いは、PIP₂ ダイナミクスを介した TRPC チャンネル制御の情報の流れが、「非線形的」な過程によって増幅されていることを強く示唆している。このような「非線形過程」を直観レベルで正確に理解することは不可能であり、従って、適切な数理モデルに基づいたシミュレーションが必要となる。同様のことは、パート 2 で述べた TRPM4 チャンネルの遺伝子変異 E7K による「不整脈ポテンシャル」の著しい増加についても当てはまる。今後は、ホモロジーが高いアイソフォーム間や遺伝子変異体間の僅かな違いが、どのような機序を介して病態を引き起こすほど大きな機能的変化へと繋がるのか、実証研究と数理モデルに基づいた理論研究の有機的な連携によって解明する必要性が増していくものと思われる。

パート IV; 心臓の機械刺激情報伝達における TRP チャンネルの役割の解明

単離したマウス心筋細胞の両端にカーボンファイバーを装着し、細胞の長軸方向に伸

展刺激を加えると、リアノジン受容体活性化によるカルシウムスパークが惹起される。この現象には細胞膜上の NADPH オキシダーゼ (NOX) 2 で産生される ROS が関連していることが報告されている。そこで、ROS により機能修飾を受ける TRPM4 チャンネルがこの現象にどのように関わっているかを検討した。

TRPM4 阻害薬である 9-phenanthrol により伸展刺激誘発性のカルシウムスパークの増加は完全に抑えられた。しかしこのチャンネルは Ca 非透過であるので、この現象には、Ca には依存しない、(TRPM4 を介した) ROS 動態の変化が関与していると考えられた。検討を重ねた結果、伸展刺激によりミトコンドリアが過分極し、それに引き続いて NOX 由来の ROS が増加することが明らかとなった。

電気刺激下の心筋細胞に上記の急性伸展刺激を与えた後、それを数分間維持させると次第に発生張力と細胞内カルシウム濃度が上昇することが知られている (slow force response to stretch: SFR)。本研究では、この現象への TRPC チャンネルの関与の可能性を検討した。その結果、アンジオテンシン II Type 1 (AT1) 受容体による TRPC3 チャンネルの活性化が SFR に関与していることが明らかとなった。また、NOX 阻害薬のアポシニン投与によっても SFR は抑制され、この現象でも TRP チャンネルと ROS が関与していることが示唆された。

上記の研究と平行して急性伸展刺激誘発性の期外収縮 (stretch-induced extrasystole: SIE) と、伸展刺激を数分維持することで観察される発生張力とカルシウムトランジェントの漸増現象 (slow force response: SFR) を同時に再現できる伸展感受性モデル開発を行った。基本モデルとしては Iribe-Kohl-Noble (IKN) モデルを用いた。その結果、Maxwell タイプの粘弾性モデルを伸展感受性部分に組み込むことにより、伸展速度に応じた機械受容チャンネルの活性化を再現することが可能となり、同じ伸展感受性モデルでパラメータを変えること無く SIE と SFR を再現する電気生理モデルを構築することができた。

心臓に対する機械的負荷の種類 (圧仕事と容量仕事) による不整脈基質形成を検討するためのモデルの基礎として、後負荷依存性に变化する心筋力学やカルシウム動態を再現するモデルの開発も行った。モデルは IKN モデルをベースに、クロスブリッジ動態を分子メカニズムレベルで記述してある Schneider モデルを組み込んだ。このモデルに後負荷依存性を再現するための因子として、組織の粘性抵抗やトロポニン I (TnI) の不活化過程の収縮速度依存性を加えた。結果、後者を組み込むことにより後負荷依存性の最大収縮時間や弛緩時定数の変化、shortening deactivation、カルシウムトランジェントの形状変化などをすべて再現するモデルを構築することができ、この過程が心筋の負荷依存性に影響していることが示唆された。

5. 主な発表論文等
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 39 件；以下抜粋)

- Mori MX, Inoue R. New experimental trends for Phosphoinositides research on Ion transporter / Channel regulation. *J Pharmacol Sci* 126:186-97, 2014. doi.org/10.1254/jphs.14R14CP (査読あり)
- Itsuki K, 3名, Inoue R, Mori M. PLC-mediated PI(4, 5)P₂ hydrolysis regulates activation and inactivation of TRPC6/7 channels. *J Gen Physiol* 143(2): 183-201, 2014. doi: 10.1085/jgp.201311033. (査読あり)
- Iribe G et al. Load dependency in force-length relations in isolated single cardiomyocytes. *Prog Biophys Mol Biol* 115: 103-14, 2014. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2014.06.005. (査読あり)
- Shi J, 7名, Inoue R. Molecular determinants for cardiovascular TRPC6 channel regulation by Ca²⁺/calmodulin-dependent kinase II. *J Physiol (Lond.)* 591.11, 2851-2866, 2013. doi: 10.1113/jphysiol.2013.251249. (査読あり)
- Nakaya M et al., GRK6 deficiency in mice causes autoimmune disease due to impaired apoptotic cell clearance. *Nat. Commun.* 4:1532, 2013. doi: 10.1038/ncomms2540. (査読あり)
- Imai Y, 2名, Inoue R, Mori MX. A Self-limiting Regulation of vasoconstrictor-activated TRPC3/C6/C7 Channels Coupled with PI(4,5)P₂-Diacylglycerol Signaling. *J Physiol (Lond.)* 590.5, 1101-1119, 2012. doi: 10.1113/jphysiol.2011.221358. (査読あり)
- Nakaya M et al., Induction of cardiac fibrosis by β -blocker in G protein-independent but GRK5/ β -arrestin2-dependent signaling pathways. *J. Biol. Chem.* 287, 35669-35677, 2012. doi: 10.1074/jbc. (査読あり)
- Mori MX, 2名, Inoue R. Quantitative measurement of intracellular Ca²⁺ and calmodulin binding to target molecules using Fura-2 and CFP/YFP based FRET imaging in living cells. *Biochemistry* 50(21):4685-96, 2011. doi: 10.1021/bi200287x. (査読あり)

〔学会発表〕(計 101 件；以下抜粋)

- Inoue R, Int. Symposium on Ion channels, transporters, and small molecules as key regulators of homeostatic systems. Nagoya, 18. March.2015 (国際シンポジウム)
- Inoue R, 新学術領域「多階層生体機能生理学」終了記念国際シンポジウム, 大阪, 6. Mar. 2015 (国際シンポジウム)
- Nakaya M. Aegean Conference, 2nd International Meeting of Clearance of Dying Cells and Debris in Healthy and Diseased Immune System, 2014 Oct. (国際シンポ)
- Inoue R. 11th International Symposium on Resistance Arteries. Banff, Canada, 7-11 September, 2014 (国際シンポジウム)
- Iribe G, The 2nd International Symposium of Mechanobiology. Okayama, 22. May, 2014 (国際シンポジウム)
- 井上隆司. 第33回日本眼薬理学会. 東京, 2013年9月22日(特別講演)
- Iribe G. The 6th International Workshop, Cardiac Mechano-Electric Coupling and Arrhythmias. Oxford, UK, 13. July, 2013 (招待講演)

仲矢道雄, 黒瀬等. 心筋梗塞時における GRK5 の役割解析. 日本薬学会 第133年会, 2013年3月(シンポジウム)

- Inoue R. International Conference of Physiological Sciences. Suzhou, China, 2012, 1-4 Nov. 2012. (国際シンポジウム)
- Inoue R et al. International Symposium on Mechanobiology. Shanghai, China, 5. Nov. 2011 (国際シンポジウム)
- Gentaro Iribe et al. International Symposium on Mechanobiology. Shanghai, China, 5. Nov. 2011 (国際シンポジウム)
- 井上隆司. 第28回日本医学会総会 シンポジウム, 東京, 2011年4月9日(国内シンポジウム)
- 井上隆司. 新学術領域研究「多階層生体機能学」キックオフシンポジウム, 大阪: 2010年9月25日(国内シンポジウム)

〔図書〕(計 15 件；以下抜粋)

- 仲矢道雄, 日本薬理学会雑誌, vol.145, No.1 (2015), 14-20
- 井上隆司, *実験医学* 32(4): 534-539, 2014.
- 仲矢道雄, *実験医学*, vol.31, No. 9 (2013), 1415-1419
- Inoue R. In: "Mechanosensitivity in Cells and Tissues. Vol. 6. Springer Verlag, eds. A. Kamkin, pp.281- 300, 2012.
- Inoue R. In: "Cardiac Arrhythmias – New Considerations-". ed.. Francisco R. InTech Review, 2012.
- Inoue R. In: "TRP channel in health and disease". ed., A. Szallasi., Nova Science Publishers, 2011, pp.171-196.
- Iribe G. In: "Cardiac mechano-electric coupling and arrhythmias". eds. Kohl P, Oxford University Press, 2011.
- 仲矢道雄. *医学のあゆみ*, vol.233, No. 9 (2010), 840-845

〔産業財産権〕

- 出願状況(計 0 件)
- 取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

- <http://www.med.fukuoka-u.ac.jp/physiol/index-j.htm>
- <http://www.okayama-u.ac.jp/user/med/phy2/index.htm>
- <http://chudoku.phar.kyushu-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

井上 隆司 (INOUE, Ryuji)
福岡大学医学部(教授)
研究者番号: 30232573

(2)研究分担者

入部 玄太郎 (IRIBE, Gentaro)
岡山大学医歯薬学総合研究科(講師)
研究者番号: 80464387

仲矢 道雄 (NAKAYA, Michio)
九州大学薬学研究科(准教授)
研究者番号: 90284885

(3)連携研究者

松岡 達 (MATSUOKA, Satoshi)
福井大学医学部(教授)
研究者番号: 00263096