

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08247

研究課題名(和文) 肺静脈心筋の細胞内カルシウム誘発性自動能が顕在化する機序の解明

研究課題名(英文) Mechanisms for the manifestation of intracellular calcium dependent automaticity in the pulmonary-vein myocardium

研究代表者

田中 光 (TANAKA, Hikaru)

東邦大学・薬学部・教授

研究者番号：40236617

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：小型実験動物(モルモット、ラット、マウス)の摘出肺静脈心筋における細胞内Ca<sup>2+</sup>依存性自発活動を顕在化させる要因を検討した。肺静脈へのchronicおよびacuteな伸展刺激は脱分極電流と再分極電流のバランスを変化させ、緩徐脱分極を出現させ、自発活動を誘発することが判明した。アドレナリン 受容体刺激はNa<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>交換機構電流を介して、受容体刺激はCaチャンネル電流及び持続性Na<sup>+</sup>電流を介して、緩徐脱分極を強化し、自発活動を誘発することが判明した。伸展活性化チャンネル、Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>交換機構、持続性Na<sup>+</sup>電流の抑制が、肺静脈心筋自発活動および心房細動の抑制に有効であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Factors involved in the manifestation of the intracellular Ca<sup>2+</sup>-dependent automaticity were examined in pulmonary vein myocardium of guinea pigs, rats and mice. Acute and chronic stretch to the pulmonary vein enhanced the automatic activity through activation of stretch-activated ion channels. Alpha- and beta-adrenoceptor stimulation manifested the automaticity and pacemaker depolarization through enhancement of the Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchanger, and the Ca<sup>2+</sup> current and persistent Na<sup>+</sup> current, respectively. Blockade of these ionic mechanisms was shown to be effective for the suppression of pulmonary vein automaticity and probably atrial fibrillation.

研究分野：薬理学

キーワード：肺静脈心筋 活動電位 細胞内カルシウム 心房細動

### 1. 研究開始当初の背景

心房細動は我が国で100万人以上の患者数があり、心房内で生じた血栓が脳梗塞を誘発するなどQOLを大きく損なうリスクを伴うことから治療の重要性が高い不整脈である。その原因の大多数が心房から肺静脈内に連続する心筋組織の異所性自動能(心臓本来のペースメーカーとして自動能を有する洞房結節とは異なる部位で生じてしまう好ましくない自動能)であることが判明した。この肺静脈心筋の自動能(自発的活動電位)の発生機序や薬理学的性質については未知の点が多く、有効かつ安全な心房細動治療薬は未だ存在しない。異所性自動能が原因の疾患を薬理的に治療するには異所性自動能の発生機序をイオンチャネルやトランスポーターのレベルで理解し、かつ洞房結節の自動能との違いを捉えて異所性自動能のみを選択的に抑制するような薬物を見出すことが必要となる。肺静脈心筋に関しては、細胞膜に存在し、自動能に関与し得る個々のイオンチャネルに注目した検討はなされている。しかし、肺静脈心筋の異所性自動能に関して、イオンチャネルやトランスポーターがどのように連動して自動能につながるのか、自動能を顕在化させるような細胞内外の要因は何か、心臓本来のペースメーカーとの機序の違いや薬物による選択的抑制の可能性については未知の点が多く残されている。

代表者は心筋の多様性を種差、発達段階、病態による変化の観点から研究してきた。平成24~26年度科研費を受給し、小胞体からのCa<sup>2+</sup>放出により細胞質で増加したCa<sup>2+</sup>がNa<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>交換機構により細胞外にくみ出される際に生じる内向き電流(脱分極)が肺静脈自動能に大きく寄与することを見出した。

### 2. 研究の目的

肺静脈心筋の細胞内Ca<sup>2+</sup>依存性自動能が誘発される機序を解明して心臓自動能の理解を深め、心房細動など自動能異常による疾患の治療薬開発への基盤をつくることを目的とする。具体的には、モルモット、ラット、マウスを用いて以下の点を明らかにする。

- 1) 肺静脈心筋自動能に対するacuteおよびchronicな伸展負荷の影響
- 2) 交感神経活動による肺静脈心筋自動能顕在化の観測系の構築および受容体
- 3) 進展および交感神経による自動能顕在化に関与するイオンチャネル

### 3. 研究の方法

主に摘出肺静脈組織標本および単離肺静脈心筋細胞を用いる。これらに対して電気生理学的手法、高速高分解能Ca<sup>2+</sup>イメージング技術、薬理学的手法、分子生物学的手法を適用し、細胞内Ca<sup>2+</sup>誘発性肺静脈自動能の生じる機序について筋小胞体や細胞膜のイオンチャネル・トランスポーターの観点から明らかにする。

### 4. 研究成果

心房細動の原因としての肺静脈心筋の細胞内カルシウム誘発性自動能が顕在化する機序に関して、心筋組織にかかる伸展負荷の増大が推測される。そこでこの要因を含んだ病態モデルとして慢性動静脈瘻ラットを作製し、その肺静脈心筋の自発活動を検討した。正常ラットでは摘出肺静脈心筋の自発活動の発生頻度は数%以下の低値であったが、動静脈瘻手術施行の数ヶ月後においては、半分程度の肺静脈標本で電氣的自発活動の発生が見られた。外部からの電気刺激により惹起した肺静脈心筋の活動電位波形を解析した結果、動静脈瘻ラットでは正常ラットに比べて静止膜電位が浅く、活動電位持続時間が長いことが判明したが、この違いは、両者にカルバコールを処置することにより消失した。また、動静脈瘻ラットで頻発した電氣的自発活動も、カルバコール処置により停止した。これらの結果から、動静脈瘻ラットにおいて、肺静脈心筋の再分極力が低下しており、これが原因で電氣的自発活動が生じている事が判明した。肺静脈心筋組織への進展の影響を検討するため、モルモット摘出肺静脈心筋の電気活動を計測しつつ、伸展刺激の影響を観測した。自発活動を示さない標本では、伸展刺激により電氣的自発活動が誘発された。電気活動を示す標本では、伸展刺激により活動電位の発生頻度の増大が見られた。この頻度増大は、伸展活性化チャネルを遮断する作用を有するガドリニウムおよびストレプトマイシンにより抑制された。これらの結果から、伸展刺激により肺静脈心筋に存在する伸展活性化チャネルが開閉し、自発活動が促進されることが判明した。自発活動は細胞内カルシウムイオンをキレート薬により著明に抑制されることから、伸展活性化チャネル開口は、脱分極性電流としてのみならず、細胞内へのカルシウムの供給を介して自発活動を促進することが判明した。また、伸展活性化チャネル遮断薬による心房細動治療の可能性が示された。

アセチルコリン感受性カリウム電流遮断薬tertiapinにより、静止膜電位の脱分極方向への移動と緩徐脱分極がみられ、電氣的自発活動が誘発された。この減少は心房筋ではみられなかった。また、この自発活動はcarbacholまたは細胞内カルシウムイオン動態を減弱させるryanodineやBAPTAにより減弱した。E4031、chromanol293B、glibenclamideは自発活動を誘発しなかった。単離肺静脈心筋細胞において、carbacholは電氣的自発活動に伴うカルシウムトランジェントを消失させるとともに、活動電位を発生していない細胞においても、細胞内カルシウムイオン濃度を低下させた。これらの結果から、肺静脈心筋細胞においては内向き整流性電流が低密度であることが自発活動を許容しており、その過程に細胞内カルシウムイオン動態が関与していることが明らかになった。

次に交感神経系伝達物質ノルアドレナリンが作用するアドレナリン受容体について検討した。アドレナリン受容体刺激により電氣的自発活動の誘発が見られた。アドレナリン受容体刺激は単独では自発活動を誘発しなかったが、受容体刺激下の自発活動の発火頻度を著明に増大させた。受容体刺激は最大拡張期電位の脱分極と、緩徐脱分極の傾きの増大を起こした。受容体刺激は後期再分極速度の増大と、最大拡張期電位の過分極を引き起こした。両受容体を刺激する

noradrenalineでは、緩徐脱分極相の傾きの著明な増大が見られたが、BAPTA存在下ではその作用が消失した。また、持続性ナトリウム電流遮断によっても抑制効果がみられた。アドレナリン受容体と受容体の刺激は、異なるイオン機序を介して自発活動を促進し、それらは細胞内カルシウムイオンを介した機序により共働的に働くことが明らかになった。

肺静脈心筋自動能に関与するイオンチャネル解明の一環として、持続性Na電流(Late INa)の関与を検討した。モルモット肺静脈心筋細胞に膜電位固定法を適用してNa電流を測定したところ、一過性の大きな電流(Peak INa)に続いて、小さな持続性の電流成分(Late INa)が観測された。Late INaは静止膜電位付近からの緩徐脱分極パルスによっても観測され、流れる電位領域は肺静脈心筋組織標本で観測される自発的活動電位において緩徐脱分極がみられる電位領域と一致した。Peak INaを選択的に遮断するpilsicainideによつては肺静脈心筋自発活動の頻度は全く影響されなかった。一方、Late INaを選択的に遮断するGS-458967は、肺静脈心筋の緩徐脱分極、細胞内Caのオシレーションおよび自発的活動電位の発生を著明に抑制した。逆に、Late INaを増強するATX-IIにより細胞内Caのオシレーションが観測され、自発活動電位の頻度が著明に増大した。Late INaはアドレナリン受容体刺激、特に受容体刺激により増大した。これらの結果から、Na電流の持続的成分であるLate INaは肺静脈心筋の細胞内Ca依存性自動能の顕在化に寄与しており、Late INa遮断薬が肺静脈心筋自動能の抑制を介した心房細胞治療薬になる可能性が判明した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計14件)

1)Haruna Kanae, Shogo Hamaguchi, Yumi Wakasugi, Taichi Kusakabe, Keisuke Kato, Iyuki Namekata, Hikaru Tanaka. Pathological prolongation of action potential duration as a cause of the reduced alphaadrenoceptor-mediated negative inotropy in streptozotocin-induced diabetic mice myocardium. Journal of Pharmacological Sciences 査読有

2017;135:131-133.

DOI:10.1016/j.jphs.2017.10.005

2)Iyuki Namekata, Shogo Hamaguchi, Naoko Iida-Tanaka, Taichi Kusakabe, Keisuke Kato, Toru Kawanishi, Hikaru Tanaka.

Fluorescence analysis of the mitochondrial effect of a plasmalemmal Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchanger inhibitor, SEA0400, in permeabilized H9c2 cardiomyocytes. Biological and Pharmaceutical Bulletin 査読有 2017;40: 1551-1555.

DOI:10.1248/bpb.b17-00079

3)Huiling Jin, Takayuki Fujita, Meihua Jin, Reiko Kurotani, Iyuki Namekata, Shogo Hamaguchi, Yuko Hidaka, Wenqian Cai, Kenji Suita, Yoshiki Ohnuki, Yasumasa Mototani, Kouichi Shiozawa, Rajesh Prajapati, Chen Liang, Masanari Uemura, Utako Yokoyama, Motohiko Sato, Hikaru Tanaka, Satoshi Okumura, Yoshihiro Ishikawa. Cardiac overexpression of Epac1 in transgenic mice rescues lipopolysaccharide-induced cardiac dysfunction and inhibits Jak-STAT pathway. Journal of Molecular and Cellular Cardiology 査読有 2017;108: 170-180. DOI:10.1016/j.yjmcc.2017.05.014

4)Masahiko Irie, Yayoi Tsuneoka, Mariko Shimobayashi, Nao Hasegawa, Yusuke Tanaka, Soh Mochizuki, Sho Ichige, Shogo Hamaguchi, Iyuki Namekata, Hikaru Tanaka. Involvement of alpha- and beta- adrenoceptors in the automaticity of the isolated guinea pig pulmonary vein myocardium. Journal of Pharmacological Sciences 査読有 2017; 133:247-253.

DOI:10.1016/j.jphs.2017.03.003

5)Yayoi Tsuneoka, Mahiko Irie, Yusuke Tanaka, Takahiko Sugimoto, Yuka Kobayashi, Taichi Kusakabe, Keisuke Kato, Shogo Hamaguchi, Iyuki Namekata, Hikaru Tanaka. Permissive role of reduced inwardly-rectifying potassium current density in the automaticity of guinea pig pulmonary vein myocardium. Journal of Pharmacological Sciences 査読有 2017; 123:195-202.

DOI:10.1016/j.jphs.2016.12.006

6)Iyuki Namekata, Atsuko Kanazawa, Shogo Hamaguchi, Hikaru Tanaka, Naoko Iida-Tanaka. Fluorescence imaging-based analysis of the mitochondrial permeability transition pore opening in cardiomyocyte-derived H9c2 cells. International Journal of Human Culture Studies 査読無 2017;27:

14-19. [http://journal.otsuma.ac.jp/2017no27/2017\\_14.pdf](http://journal.otsuma.ac.jp/2017no27/2017_14.pdf)

7)Iyuki Namekata, Seri Kaeriyama, Shogo Hamaguchi, Naoko Iida-Tanaka, Toru Kawanish, Hikaru Tanaka. Mitochondrial membrane potential oscillations in isolated cardiomyocytes as revealed by fluorescence microscopy. Current Topics in Pharmacology 査読有 2016;20:39-44. [http://www.researchtrends.net/tia/article\\_pdf.asp?in=0&vn=20&tid=11&aid=5866](http://www.researchtrends.net/tia/article_pdf.asp?in=0&vn=20&tid=11&aid=5866)

8)Shogo Hamaguchi, Koh Hikita, Yusuke Tanaka, Yayoi Tsuneoka, Iyuki Namekata, Hikaru Tanaka. Enhancement of automaticity by mechanical stretch in the isolated guinea pig pulmonary vein myocardium. Biological and Pharmaceutical Bulletin 査読有 2016;39:1216- 1219. DOI:10.1248/bpb.b15-01013

9)Yuji Nakamura, Rieko Sasaki, Xin Cao, Takeshi Wada, Shogo Hamaguchi, Hiroko Izumi-Nakaseko, Kentaro Ando, Hikaru Tanaka, Akira Takahara, Atsushi Sugiyama. Intravenous anti-influenza drug oseltamivir will not induce torsades de pointes: Evidences from proarrhythmia model and action-potential assay. Journal of Pharmacological Sciences 査読有 2016;131:72- 75. DOI:10.1016/j.jphs.2016.04.018.

10)Shogo Hamaguchi, Yayoi Tsuneoka, Koh Hikita, Yusuke Tanaka, Iyuki Namekata, Hikaru Tanaka. Enhancement of automaticity by mechanical stretch in the isolated guinea pig pulmonary vein myocardium. Biological and Pharmaceutical Bulletin 査読有 2016;39:1216-1219.

11)Chiori Hasegawa, Reina Ikaga, Iyuki Namekata, Hikaru Tanaka, Naoko Iida-Tanaka. The role of mitochondria on the formation of lipid droplets in adipocytes: International Journal of Human Culture Studies 査読無 2015;25:268-271. [http://journal.otsuma.ac.jp/2015no25/2015\\_268.pdf](http://journal.otsuma.ac.jp/2015no25/2015_268.pdf)

12)Reina Ikaga, Iyuki Namekata, Vassilios N Kotiadis, Haruko Ogawa, Michael R Duchon, Hikaru Tanaka, Naoko Iida-Tanaka. Knockdown of aquaporin-8 induces mitochondrial dysfunction in 3T3-L1 cells. Biochemistry & Biophysics Reports 査読有 2015;4:187-195. DOI:10.1016/j.bbrep.2015.09.009

13)Hikaru Tanaka, Yayoi Tsuneoka, Masahiko Irie, Haruna Kanae, Yusuke Tanaka, Shogo Hamaguchi, Iyuki Namekata. Evaluation of pathological status and drug effects using isolated pulmonary vein preparations. Current Topics in Pharmacology 査読有 2015;19:51-56. <http://www.researchtrends.net/tia/abstract.asp?in=0&vn=19&tid=11&aid=5778&pub=2015&type=3>

14)Shogo Hamaguchi, Yayoi Tsuneoka, Ayumi Tanaka, Masahiko Irie, Masato Tsuruta, Takahiro Nakayama, Iyuki Namekata, Mizuki Nada, Megumi Aimoto, Akira Takahara, Hikaru Tanaka. Manifestation of automaticity in the pulmonary vein myocardium of rats with abdominal aortocaval shunt. Journal of Pharmacological Sciences 査読有 2015;128:212-215. DOI:10.1016/j.jphs.2015.07.041

〔学会発表〕(計 45 件)

1)三上義礼、伊藤雅方、杉本結衣、瀧口正悟、富田太一郎、村上慎吾、行方衣由紀、田中光、赤羽悟美 Defective SR Ca<sup>2+</sup> uptake in the heart of diabetic mouse 第 95 回日本生理学会大会 2018 年

2)濱崎俊介、瀧口正悟、行方衣由紀、田中光 蛍光イメージング法を用いた SERCA および NCX による細胞質 Ca<sup>2+</sup>除去の観測日本薬学会第 138 年会 2018 年

3)長谷川千織、小谷実祐、伊香賀玲奈、山辺智代、岡崎具樹、田中光、田中直子 ペリリピン 4 3T3 L1 細胞の脂肪滴形成に与える影響：ペリリピン 4 発現抑制細胞の解析日本薬学会第 138 年会 2018 年

4)川久保愛美、田中光、田中直子 小胞体移行性 Ca<sup>2+</sup>インジケーター-CEPIA を用いた隣細胞株 INS-1 の小胞体 Ca<sup>2+</sup>の可視化：脂肪細胞と小胞体ストレス 日本薬学会第 138 年会 2018 年

5)栗山恵弥、田中光、田中直子 生姜成分 shogaol が筋分化に与える影響 日本薬学会第 138 年会 2018 年

6)小林美穂、西田真夕、中川永美夏、伊香賀玲奈、田中光、田中直子 大黃甘草湯および麻子仁丸が小腸上皮細胞に発現するアクアポリンサブタイプ 4 の発現量に与える影響日本薬学会第 138 年会 2018 年

7)入江雅彦、瀧口正悟、行方衣由紀、田中光 心房細動薬物療法への応用を目指した肺静

脈心筋自発活動発生機序の解明 日本薬学会  
第 138 年会 2018 年

8)金江春奈、瀧口正悟、菅沼万貴、伊藤雅方、  
杉本結衣、三上義礼、 富田太一郎、 村上慎  
吾、赤羽悟美、行方衣由紀、田中光 Strepto  
zotocin 誘発糖尿病マウス心室筋における心  
筋弛緩機能不全に対する薬理学的検討 第  
138 回 日本薬理学会関東部会 2018 年

9)三上義礼、伊藤雅方、杉本結衣、瀧口正悟、  
富田太一郎、村上慎吾、行方衣由紀、田中光、  
赤羽悟美 Molecular mechanisms underlying  
dysregulation of intracellular Ca<sup>2+</sup>  
signaling in diabetic cardiomyopathy  
model mouse heart. 2017 年度生命科学系学  
会合同年次大会 2018 年

10)入江雅彦、瀧口正悟、行方衣由紀、田中  
光 モルモット肺静脈心筋の自発活動およ  
び緩徐脱分極における Na<sup>+</sup>電流成分の役割  
第 27 回日本循環薬理学会 2017 年

11)三上義礼、伊藤雅方、杉本結衣、瀧口正  
悟、富田太一郎、村上慎吾、行方衣由紀、田  
中光、赤羽悟美 心筋細胞内 Ca シグナル制  
御破綻に起因する拡張障害の分子機構 第  
27 回日本循環薬理学会 2017 年

12)實方健人、瀧口正悟、行方衣由紀、田中  
光 異なる動物種の洞房結節自動能におけ  
る細胞内 Ca<sup>2+</sup>の関与 第 137 回日本薬理学会  
関東支部大会 2017 年

13)金江春奈、若杉結美、瀧口正悟、行方衣  
由紀、田中光 Streptozotocin 誘発性糖尿病  
マウス心筋アドレナリン 受容体刺激の陰  
性変力反応に対する活動電位持続時間延長  
の影響 第 137 回日本薬理学会関東支部大会  
2017 年

14)瀧口正悟、行方衣由紀、田中光 マウス  
心室筋収縮のアドレナリン 受容体刺激応  
答の発達変化 生理学研究所研究会「心臓・  
血管系の頑健性と精緻な制御を支える分子  
基盤の統合的解明」2017 年

15)三上義礼、伊藤雅方、杉本結衣、瀧口正  
悟、富田太一郎、村上慎吾、行方衣由紀、田  
中光、赤羽悟美 糖尿病性心筋症における心  
筋 Ca<sup>2+</sup>シグナル異常と左室拡張障害 生理学  
研究所研究会「心臓・血管系の頑健性と精緻  
な制御を支える分子基盤の統合的解明」  
2017 年

16)田中悠介、入江雅彦、恒岡弥生、瀧口正  
悟、行方衣由紀、田中光：肺静脈心筋自動能  
に与える生理活性物質の影響：第 19 回応用  
薬理シンポジウム 2017 年

17)Hikaru Tanaka、Iyuki Namekata、Shogo  
Hamaguchi、Naoko Iida-Tanaka、Toru  
Kawanishi : Fluorescence analysis of  
plasmalemmal and mitochondrial Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup>  
exchanger activity in permeabilized H9c2  
cardiomyocytes : 第 26 回日本パイオメー  
ジング学会学術集会 2017 年

18)實方健人、瀧口正悟、行方衣由紀、田中  
光 異なる動物種の洞房結節自動能におけ  
る細胞内 Ca<sup>2+</sup>の関与 第 61 回日本薬学会関  
東支部大会 2017 年

19)鐘司侑希、瀧口正悟、行方衣由紀、田中  
光 糖尿病モデルマウス肺静脈心筋の電氣的  
自発活動に対する薬理学的検討 第 61 回日  
本薬学会関東支部大会 2017 年

20)小幡香江、田中悠介、瀧口正悟、行方衣  
由紀、田中光 モルモット肺静脈心筋におけ  
る Angiotensin 系の作用機序の検討 次世代  
を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2017 年

21)三上義礼、伊藤頼方、杉本結衣、瀧口正  
悟、富田太一郎、村上慎吾、行方衣由紀、田  
中光、赤羽悟美:糖尿病モデルマウスにおけ  
る心筋 Ca<sup>2+</sup>シグナル異常と拡張障害 日本  
薬理学会関東部会 2017 年

22)入江雅彦、川添彩可、塚田航平、市毛将、  
瀧口正悟、行方衣由紀、田中光 : I 群抗不  
整脈薬がノルアドレナリン誘発モルモット  
肺静脈心筋自発活動に及ぼす影響 日本薬学  
会第 137 年会 2017 年

23)金江春奈、鶴田将人、堀井理恵子、大森  
聖之、瀧口正悟、行方衣由紀、田中光 マウ  
ス肺静脈心筋自発活動に対する薬理学的検  
討 第 90 回日本薬理学会年会 2017 年

24)田中悠介、入江雅彦、瀧口正悟、行方衣  
由紀、田中光 Gq 共役型受容体刺激はモルモ  
ット肺静脈心筋自発活動を促進させる  
2017 年

25)田中悠介、入江雅彦、瀧口正悟、行方衣  
由紀、田中光 : Angiotensin 受容体作動薬  
及び拮抗薬がモルモット肺静脈心筋自発活  
動に与える影響 日本薬理学会第 135 回関東  
部会 2016 年

26)Iyuki Namekata, Shogo Hamaguchi,  
Hikaru Tanaka. Diversity in the  
excitation- contraction mechanisms of the  
myocardium. “Towards a New Era of  
Cardiovascular Research” 2016

27)Yayoi Tsuneoka, Masahiko Irie, Shogo  
Hamaguchi, Iyuki Namekata, Hikaru Tanaka.  
Permissive role of reduced inwardly

rectifying potassium current density in the Ca<sup>2+</sup>-dependent automaticity of the guinea pig pulmonary vein myocardium. "Towards a New Era of Cardiovascular Research" 2016年

28) Masahiko Irie, Yayoi Tsuneoka, Yusuke Tanaka, Sho Ichige, Soh Mochizuki, Shogo Hamaguchi, Iyuki Namekata, Hikaru Tanaka. Effect of late sodium current inhibitor on the depolarization-induced automaticity of the guinea pig pulmonary vein myocardium. "Towards a New Era of Cardiovascular Research" 2016年

29) Shogo Hamaguchi, Iyuki Namekata, Hikaru Tanaka. Developmental changes of excitation-contraction mechanisms in the mouse myocardium. "Towards a New Era of Cardiovascular Research" 2016年

30) 入江雅彦、志村和樹、実方春香、佐藤宗、濱口正悟、行方衣由紀、田中光：モルモット摘出心筋組織の異所性自動能に対するNa<sup>+</sup>電流成分の寄与 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2016年

31) 入江雅彦、志村和樹、大塚健太郎、金子美佳、古市龍輝、濱口正悟、行方衣由紀、田中光：モルモット脱分極心筋自動能および洞房結節自動能に対するc群抗不整脈薬の作用評価 日本薬学会第136年会 2016年

32) 杉本結衣、濱口正悟、伊藤雅方、関由成、富田太郎、行方衣由紀、田中光、赤羽悟美：糖尿病モデルマウス心筋におけるカルシウムシグナル制御異常と拡張障害 第93回日本生理学会大会 2016年

33) 入江雅彦、濱口正悟、長谷川直生、市毛将、望月颯、下林真梨子、恒岡弥生、行方衣由紀、田中光：モルモット肺静脈心筋自動能に対するアドレナリン受容体拮抗薬の影響 第89回日本薬理学会年会 2016年

34) 金江春奈、守能生恵、濱口正悟、行方衣由紀、田中光：Streptozotocin誘発性糖尿病マウス肺静脈心筋の電氣的性質 第89回日本薬理学会年会 2016年

35) 濱口正悟、小島良輔、田中悠介、守能生恵、市毛将、入江雅彦、恒岡弥生、行方衣由紀、田中光：血管収縮性ペプチドによる心筋の収縮力・自動能の制御 第133回日本薬理学会関東部会 2015年

36) 相本恵美、福本真利江、田中光、高原章：動静脈瘻による慢性容量負荷がcarbacholで誘発される心房細動に与える影響 第133回日本薬理学会関東部会 2015年

37) 宍戸葵、濱口正悟、行方衣由紀、田中光：モルモット摘出右心室筋の低酸素に対する反応性の発達変化 第133回日本薬理学会関東部会 2015年

38) 橋本遼、濱口正悟、行方衣由紀、田中光：マウス心室筋の筋小胞体およびT管構造の発達変化に関する免疫組織学的研究 第133回日本薬理学会関東部会 2015年

39) 濱口正悟、宍戸葵、行方衣由紀、田中光：モルモット摘出右心室筋の低酸素に対する反応性の発達変化 第24回日本バイオイメーキング学会学術集会 2015年

40) 小島良輔、濱口正悟、行方衣由紀、田中光：マウス心室筋におけるアンジオテンシンの作用機序解明 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2015 2015年

41) 濱口正悟、守能生恵、行方衣由紀、田中光：再分極電流の違いで生じるマウス心室筋アドレナリン受容体刺激応答の発達変化 生体機能と創薬シンポジウム 2015 2015年

42) 田中光：普通の心臓：再分極電流の違いで生じる自動能と変力反応の多様性 生体機能と創薬シンポジウム 2015 2015年

43) 入江雅彦、濱口正悟、恒岡弥生、田中愛弓、鶴田将人、中山貴弘、行方衣由紀、灘みづき、相本恵美、高原章、田中光：動静脈瘻ラットにおける肺静脈心筋の電気生理学的性質の検討 第9回先端分子薬理研究会 2015年

44) 田中悠介、長谷川直生、小島良輔、入江雅彦、濱口正悟、行方衣由紀、田中光：モルモット肺静脈心筋自発活動におけるAngiotensin、Endothelin-1の作用 第9回先端分子薬理研究会 2015年

45) 小島良輔、濱口正悟、行方衣由紀、田中光：マウス心室筋のアンジオテンシンによる陰性変力反応の作用機序および受容体タイプの解明 第132回日本薬理学会関東部会 2015年

〔その他〕ホームページ等

<http://www.mnc.toho-u.ac.jp/v-lab/shinkin/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

田中光 (TANAKA Hikaru)

東邦大学・薬学部・教授

研究者番号：40236617