

令和 3 年 6 月 15 日現在

機関番号：35303

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H00859

研究課題名(和文) バネ分子コネクチンによる心臓メカニクス制御機構解明と心不全治療への展開

研究課題名(英文) Investigation of regulatory mechanism of cardiac mechanics by molecular-spring connectin and clinical application for heart failure

研究代表者

毛利 聡 (MOHRI, SATOSHI)

川崎医科大学・医学部・教授

研究者番号：00294413

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 29,100,000円

研究成果の概要(和文)：横紋筋(心筋・骨格筋)において機能するバネ分子コネクチン(タイチン)はその大きさ故にその力学的な評価法の開発や他の細胞内機能解明が困難であった。本研究では、バキュロウイルスを用いた巨大分子(Novex-3, 650kD)の培養心筋細胞への発現に成功し、コネクチン分子の力学特性評価のための光ピンセットによる張力測定系を確立した。また、心臓レベルの評価法としてX線位相差CTによる非固定心臓標本の圧力と形態情報を統合した評価法についても検討し、既存の研究手法では得られない生体情報を取得出来た。個体レベルの評価としてはモノクロタリン投与モデルを用いてコネクチン発現の病期による変化を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心臓は収縮と拡張を繰り返す血液ポンプであり、収縮が障害される心不全の病態解明や治療法開発は急速に進んできた。一方、近年になり拡張障害性心不全の重要性が認識されてきたが、その病態には不明な点も多い。心臓の拡張機能を規定するバネ分子：コネクチンは生体内最大の分子であり、その機能評価のためには分子生物学的手法から生体医工学的な手法まで学際的に取り組む必要がある。本研究ではコネクチンを軸とした心臓機能制御システムの解明に取り組み、培養細胞への巨大分子発現や分子張力測定システムの構築、X線位相差CTによる非固定組織の可視化法開発に成功し、既存の方法論では得られなかった生体情報を取得することが出来た。

研究成果の概要(英文)：Assessment of mechanical property and other function of spring molecule connectin (also called titin) has been hampered by the largest molecular size in body. In this project, we succeeded in cellular expression of huge molecule (Novex-3, 650kD) on cultured cardiomyocytes using baculovirus expression system. We also established the molecular tension measurement system using optical tweezers to evaluate mechanical properties of connectin, and visualization of the non-fixed and diastolic-arrested hearts using X-ray phase contrast CT to integrate information of pressure and morphology. As for assessment at individual level, we evaluated time course of connectin expression of monocrotaline rat model and regional differentiation. The multi-scale analysis including these molecular, cellular, organ and individual information can accelerate the research of cardiac regulatory system with connectin.

研究分野：循環生理学

キーワード：拡張機能 心不全 コネクチン 光ピンセット X線位相差CT

1. 研究開始当初の背景

心臓は収縮と拡張を繰り返す血液ポンプであり、虚血性心疾患や心筋症に代表される収縮障害性の心不全については病態生理が解明され様々な治療法が開発されてきた。一方、拡張障害性の心不全については近年になり認識されてきていたが、特段の疾患が無くとも加齢に伴って心室拡張機能が低下するなどその病態生理については不明な点も多く、治療法も限られていた。

心臓の拡張機能は分子・細胞・臓器レベルにわたるマルチスケールな多くの因子によって規定されている。分子としては心筋細胞内のバネ分子コネクチン(別名:タイチン)の弾性領域が最大の因子である。コネクチンは3万アミノ酸を超える生体内最大のタンパクであり、弾性領域の長さの異なるアイソフォームが存在し、心臓の置かれた環境に適応して心室の伸展性を調節するほか、メカノセンサーとしての機能も示唆されている。しかし、分子の大きさによる技術的制限により過去には数百アミノ酸生成による局所の機能解析が報告されているのみであった。この課題に対しては2万塩基対以上(約7000アミノ酸)の導入が可能なバキュロウイルスを用いた遺伝子導入法を用いてコネクチン分子丸ごとの力学的機能評価法の確立が解決方法の候補であった。また、臓器レベルの機能評価としては心室の拡張期圧・容積関係が確立されたフレームワークであるが、異なる心室容積における心筋組織の微細構造など非固定組織を用いた評価法が必要であった。これに対してはX線位相差CTによる組織構造評価が候補であった。

このような分子から細胞、臓器レベルでの機能評価の確立には分子生物学的な手法から生体医工学的な方法論まで統合的に取り組む研究が必要であり、病態モデル動物などの評価による病態解明や臨床的な拡張障害性心不全についての知見の取得や治療法開発への展開が求められていた。

2. 研究の目的

(1) バキュロウイルスを用いたコネクチン I 帯発現系の構築

心筋細胞コネクチンは力学的環境に応じ、スプライシングによって様々なアイソフォームが生成される。これまでの局所的な解析により胎児期には弾性領域が多く弾性に富むが、成長するに従って伸縮しにくいアイソフォームとなる。本研究ではこのような成長に伴う変化や、心不全時のコネクチン全配列をPCRで解読し、バキュロウイルスに導入して昆虫細胞で増殖させコネクチン I 帯タンパクを得て分子・細胞レベルでの解析に資する。また、我々のこれまでの研究ではコネクチンのアイソフォームの中にはNovex-3のように弾性タンパク質としてだけでは無く、胎生期心筋細胞の核の柔軟性を制御することで細胞分裂を制御する分子も発見されており、巨大分子の発現系構築は心筋細胞の再生制御研究にも貢献することが出来る。

(2) 光ピンセットによるコネクチン分子力学特性評価法の確立

コネクチン分子の中でバネ様の弾性特性が高く、構造変化が最も大きなPEVK領域(プロリン、グルタミン酸、バリン、リシンが70%を占める)が有り、様々なコネクチンアイソフォームにおいてスプライシングにより長短を調節して環境に適応した機能を発揮していると考えられている。その他にも心筋細胞には胎児期に多く発現し出生後発現が減少するN2BA領域やそれと入れ替わりに発現が増加するN2B領域が有り、これらの領域は分子の弾性特性を規定する重要な要因であるが高血圧などの負荷が掛かった場合には成体でもN2B領域が減少してN2BA領域が増加することが知られている。そのため、それぞれのアイソフォームの力学特性評価を評価することにより、過剰な力学的負荷が掛かった際の分子的応答を解明するために光ピンセットを用いた力学特性評価法を確立する。

(3) X線位相差CTによる心室微細構造可視化と拡張機能評価

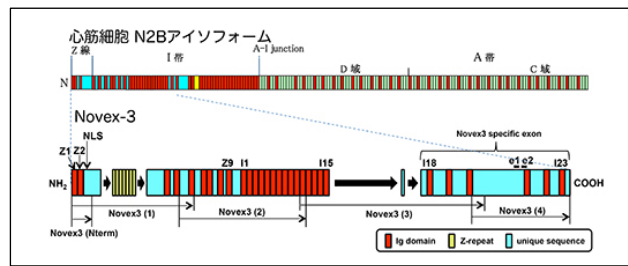
コネクチンは分子レベルで心室の拡張機能を規定するが、心室壁の厚さや内腔の大きさなどマクロレベルでの形態や肉柱などの微細構造によっても制御されている。心室の拡張機能は収縮の停止した状態での圧・容積の関係で表現されるが、異なる心室容積における同一心臓での心室微細構造を評価する必要があるため、非固定標本を十分な空間分解能を持つ手法で繰り返し撮影が可能なX線位相差CTによる心室微細構造可視化と拡張機能評価を確立する。

(4) モノクロタリン投与による右心不全モデルにおけるマルチスケール評価

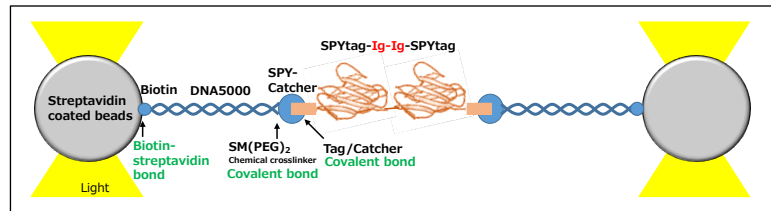
心臓に力学的な負荷が掛かると心筋細胞は肥大して適応するが、このプロセスにおいて通常は胎児の頃にのみ発現するタンパク質の発現が見られることが知られている。また、このような適応は、負荷が長期にわたると破綻を来し心不全へと移行する。コネクチンに関しては、胎児期に弾性領域が長く伸びやすいN2BAアイソフォームが発現し、出生後は弾性領域が短く伸びにくいN2Bアイソフォームに入れ替わるが、心肥大による適応から心不全への移行に際してどのように変化するかを明らかにする為に、モノクロタリン投与による肺高血圧ラットモデルを用いて検討する。

3. 研究の方法

(1) バキュロウイルスベクターにコネクチンアイソフォームの一つである Novex-3 (650 kD) と発現を確認するための GFP を組み込み、心筋細胞に発現させる。Novex-3 分子は 650kD と分子サイズが巨大なため、右図のようにまずは4分割したコンストラクトを作成した。それぞれを心筋細胞で発現することを確認し、Novex-3 分子全体をクローニングして心筋細胞に発現を試みた。それぞれの部分の心筋細胞における単独および組み合わせによる細胞内局在を観察した。



(2) 光ピンセットによるタンパク質測定実験系を構築した。まず、5' 末端を Digoxigenin、3' 末端を Biotin で修飾した 5000bp の DNA (Dig-DNA5000-Bio) を PCR にて増幅し、精製した。それを抗 Digoxigenin 抗体でコートされたビーズに結合させた。そしてコントロール実験として、作製した DNA ビーズ 2 個の DNA を Streptavidin で繋ぎ (Beads-Dig 抗体-Dig-DNA5000-Bio-Streptavidin-Bio-DNA5000-Dig-Dig 抗体-ビーズ)、光ピンセットで引っ張り、張力を計測した。さらにコネクチン Ig ドメインなどの強固な folding 構造を持つ分子の測定に耐えうる光ピンセット分子計測系を確立するために、スパーサー用 DNA (5000bp, 1.7 μ m) の 3' 末端に付加した NH₂ 基と、SPY-catcher003 に付加したシステインの SH 基の間を化学架橋剤 SM (PEG)₂ の NHS 基とマレイミド基を介して共有結合で連結した。さらに、SPY-tag003 を両端に融合したコネクチンの Ig domain 2 個分を加え、SPY-tag/catcher システムによる共有結合を形成させた。これにより、DNA-SPYtag/catcher-測定分子-SPYtag/catcher-DNA が全て共有結合で強力に連結された。作製した測定用サンプルは、DNA の 5' 端の共有結合による Biotin 修飾を介して、ストレプトアビジン表面にコートしたビーズと結合させ、JPK NanoTracker2 光ピンセットシステムにて Ig ドメインの Unfolding とその際に発生する張力を計測した。(右図)

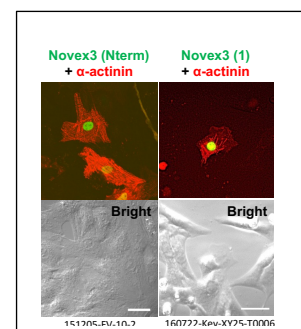


(3) 大型放射光施設 SPring-8 にて位相差 CT による心臓標本の撮影と解析を行った。ラット摘出心臓に心筋細胞を弛緩させた状態で停止させる 2, 3-butanedione monoxime (BDM, 50 mM) にて灌流して弛緩状態で心停止させ、大動脈に 2%濃度のエコーゲル注入用のチューブを挿入し結紮する。左心房も結紮し、左心室からエコーゲルが漏れないようにして心室圧を調節する。生理的な拡張期心室圧 (5mmHg) で安定したら温めたアガロースゲルを充填した撮影用容器に入れ、心臓ごと冷却してアガロースゲルを固め、この検体を位相差 CT にて撮影した。撮影後固まったアガロースゲルを除去し、心室圧が 20 mmHg になるようエコーゲルを左心室内に充填し、同様な手順で撮影を行うことで同一の非固定標本を用いた生理的環境下での異なる負荷条件における心室微細構造の可視化に取り組んだ。計測系は、X 線タルボ干渉計 (透過型回折格子ピッチ 4.8 μ m) を用いた位相差 CT 装置で X 線エネルギーは 25keV、X 線検出器は BM4 (f=105 mm) と科学計測用 sCMOS カメラ ORCA Flash4.0 (f=105mm) の組み合わせを用いピクセル分解能は 6.5 ミクロン程度となる。

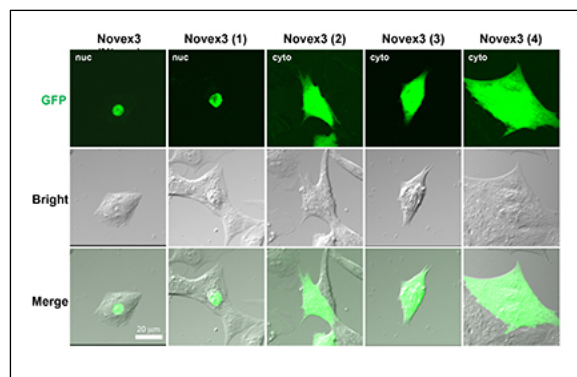
(4) 生後 4 週の SD ラットにモノクロータリンを皮下投与し、肺高血圧症右心不全を発症させて経時的に心機能 (心エコー・心電図)、心室拡張能 (心室圧容積計測)、心筋病態 (マッソントリクローム組織染色)、心筋細胞微細構造 (電子顕微鏡観察)、コネクチン分子量 (SDS アガロースゲル電気泳動) を解析することで病期によるコネクチン発現の変遷を調べた。さらに、それらの心臓を右心房・右心室・左心房・左心室に分割し、各遺伝子の発現量を RNA-Seq によって定量し、比較を行うことで発現変動遺伝子を網羅的に同定した。さらに、パスウェイ解析により、有意に変動したシグナル伝達経路を調べ、心不全進行過程でコネクチンを変化させたシグナル伝達経路について検討を行った。

4. 研究成果

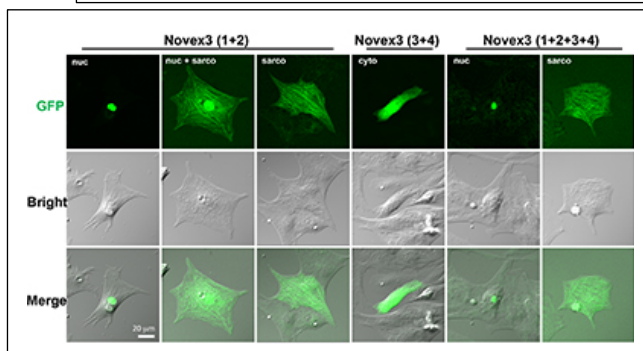
(1)-1 Novex-3 の分割分子と完全な分子をマウス胎児培養心筋細胞に発現させることに成功し、それぞれの発現と心筋細胞内における局在との関連を明らかにした。更に、Novex-3 分子には、核移行シグナル (NLS, nuclear localization signal、前述の Novex-3 構造図の N 末付近) が存在することが知られており、N 末端のエクソン 1-6 のみの Novex-3 (Nterm) を発現されたところ、右図のように全ての心筋



細胞で核に局在した（赤は心筋細胞であることを示す α -アクチニン、緑が Novex-3(Nterm)）。N 末端を含み NLS を有する分割分子の Novex-3(1)についても同様に核に局在していることが確認された。NLS を含まない他の 3 分割分子についても局在を調べたが、Novex-3(2)、Novex-3(3)、Novex-3(4)とも細胞質に存在し、核への局在は認められなかった。4 分割分子の発現に成功し、更に大きな分子発現 Novex-3(1+2)、Novex-3(3+4)に挑戦し、その局在を調べた。NLS を有する Novex-3(1+2)は右下図に示すように細胞によって核に局在するもの、細胞質に局在するもの、核・細胞質共にあるものを認めた。NLS を持たない Novex-3(3+4)はすべての細胞で細胞質のみに存在した。

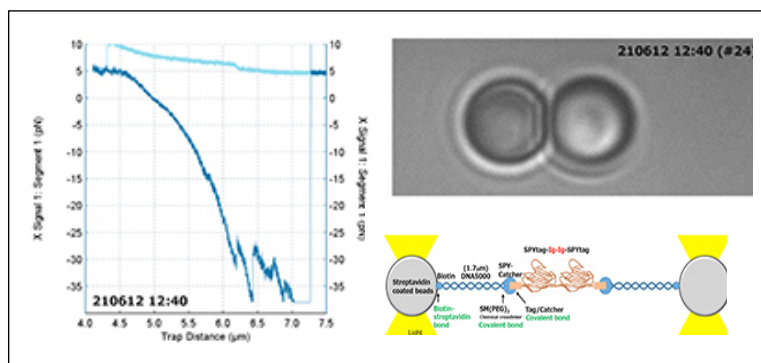


最後に全分子 Novex-3(1+2+3+4)を発現させることに成功した。この大きさの分子をクローニングし、心筋細胞に発現させることが出来たのは世界で初めてであると考えている。Novex-3 はマウス胎児心筋細胞で核および細胞質に発現しているが、出生に伴い肺呼吸が始まることにより、酸素能動が上昇すると核への発現が抑制される。胎児循環は酸素濃度が最も高い臍帯静脈でも 35mmHg 程度と成人に比べ極めて低酸素の環境にあり、この低酸素環境により Novex-3 の発現が維持されている。また、Novex-3 をノックダウンすると胎児培養心筋細胞の分裂は抑制され、過剰に発現させると分裂は促進された。そのメカニズムとしては、Novex-3 は核ラミンのリン酸化による高次構造の分解により核に柔軟性を与えることで心筋分裂を促進している可能性が原子間力顕微鏡を用いた核の剛性評価により示唆された。従って、巨大分子コネクチンのアイソフォームである Novex-3 はサルコメアでの弾性制御だけでなく、胎児期には心筋細胞の核に局在することで活発な心筋分裂に貢献していることが明らかになった (Hashimoto K. et al., 2018)。



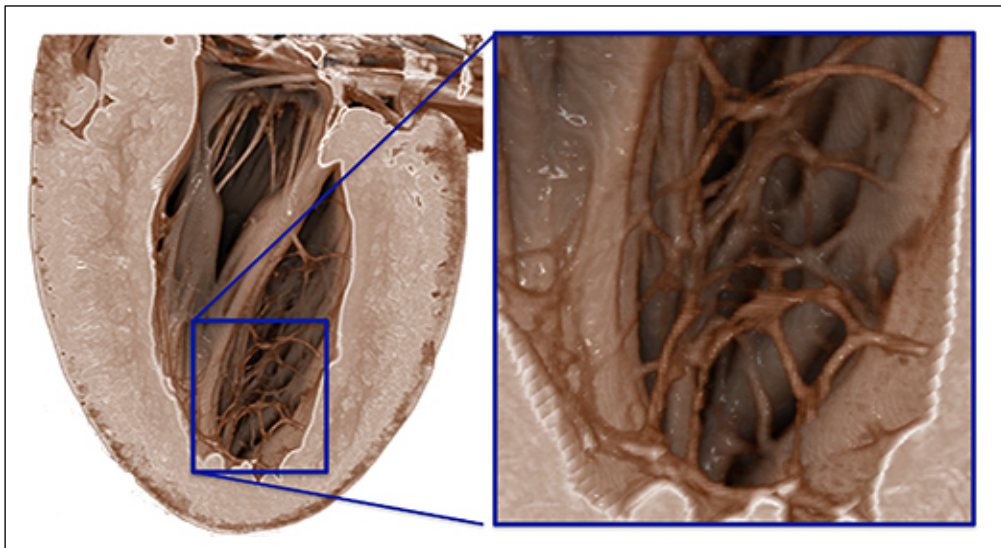
心筋細胞でバネ分子として弾性機能を発揮している N2BA や N2B、骨格筋細胞で同様に機能している N2A アイソフォームも Novex-3 と同様に NLS を有するが、核に局在せず、何故 NLS が保存されているのかは不明である。現在、心筋細胞の弾性を規定するコネクチンアイソフォーム N2B の I 帯領域のクローニングに取り組んでいる。

(2) 光ピンセットによるコネクチン分子 I 帯領域の弾性評価のために計測系の確立に取り組んだ。計測には直径 2.81 μm と 4.7 μm のビーズを用いて (下図右上) 間に結合された検体 (下図右下) を引張るためにビーズ濃度など計測条件の最適化に取り組んだ。また、前述のようにコネクチン分子の力学特性を評価するためには PEVK 領域や N2B 領域のような柔らかいバネのような部分と、免疫グロブリン (Ig) 様領域の様な強固な折り畳み構造の部分があり、当初予定していた手法に加え、DNA-SPYtag/catcher-測定分子-SPYtag/catcher-DNA が共有結合連結された検体を作成した。右図の様に最初にスパーサー DNA が Worm-like chain モデルに適合するように伸展するのが計測され、その後、右図の様な 2 つの Ig 領域を結合させた検体の折れたたみが解ける様子の張力変化が計測された。

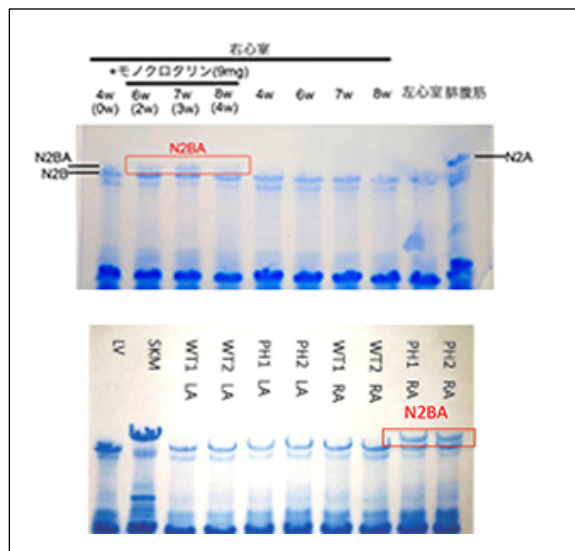


(3) 心室の拡張機能は心室容積を変化させた時の圧変動を表す心室圧-容積関係で表される。この指標は分子レベルでは弾性分子であるコネクチンの力学的特性や心筋組織の線維化などにより規定されるが、心室の形状も重要な因子である。同じ筋肉量の心室でも、壁を薄く内腔を大きくすれば拡張性は高くなり、壁を厚く内腔を狭くすれば拡張性は低下する。心内膜側は複雑な肉柱構造を有し、その形状も拡張能を制御する。また、組織を固定すれば力学的性質も変性するため、放射光施設 SPring-8 の X 線位相差 CT を用いて非固定組織を用いて異なる心室容積での評価を行った。この実験系では心室内圧を計測した上で、炭素・水素・窒素・酸素など軽元素から

なる軟組織心室の形態・微細構造を可視化すると共に、組織の密度を位置情報と共に取得することが出来る。下に心室内圧 5mmHg のラット左心室長軸方向の断面図を示す。解析ソフト Drisiti を用いて任意の断面にて観察することが出来、下図は左心室の2つの乳頭筋、腱索と僧帽弁、心室内の肉柱構造を認める。この圧条件では心尖部付近の肉柱構造はたるみを持っているが、20mmHgでの撮影では肉柱が引張されている様子が観察された。非固定心臓標本を用いて心室内圧と微小組織構造の情報を取得出来たのは世界で初めてであり、今後は Novex-3 の様に心筋細胞の分裂に関与する分子の遺伝子改変マウスなどの心室形態評価としての応用も期待出来る。



(4) SD ラットモノクローリン投与による右心室肥大モデルでは、肺動脈圧上昇が軽度の初期 (6w) より胎児型のコネクチンアイソフォーム N2BA の発現が増加していることが明らかになった (右図上)。これは右心室に力学的負荷が掛かった際に、心室重量を増加させると共に拡張機能を向上させて適応していることを意味しており、8w 以降の右心不全が重篤となってからも同様であった。右心室に血液を充填する右心房も力学的負荷によりコネクチンアイソフォーム N2BA の増加が認められた。また、遺伝子発現解析では、右心房・右心室とも骨格筋型アクチンの発現が大幅に増加しており、心不全の進行に伴ってミオシン重鎖 MYH6 が減少して MYH7 が増加していた。右心室は左心室に比較して壁厚が薄く、力学的負荷



に対して脆弱であり、冠循環も障害されやすい。発現が3倍以上変動した遺伝子 635 個に絞ったパスウェイ解析では、HIF-1 signaling pathway の強い関与が示唆された。

まとめ

コネクチンは横紋筋 (心筋・骨格筋) において機能するバネ分子として認識されてきたが、生体内最大の大きさを持つが故にその力学的な評価法の開発や他の細胞内機能解明は遅れていた。本研究では、分子生物学的研究手法につなげるためにバキュロウイルスを用いた巨大分子 (Novex-3, 650kd) の培養心筋細胞への発現に成功し、コネクチン分子の力学特性評価のための光ピンセットによる張力測定系を確立した。また、心臓レベルの評価法として X 線位相差 CT による非固定心臓標本の圧力と形態情報を統合した評価法についても検討し、既存の研究手法では得られない生体情報を取得出来た。個体レベルの評価としてはモノクローリン投与モデルを用いてコネクチン発現の病期による変化過程や心房における発現変化、を明らかにした。これら細胞から組織、臓器・個体レベルのマルチスケール解析を進めることでコネクチン分子を軸とした心機能制御研究に更に貢献できると考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Hashimoto K, Kodama A, Sugino M, Yobimoto T, Honda T, Hanashima A, Ujihara Y, Mohri S.	4. 巻 8(1)
2. 論文標題 Nuclear connectin novex-3 promotes proliferation of hypoxic foetal cardiomyocytes.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-018-30886-9.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Honda T, Ujihara Y, Hanashima A, Hashimoto K, Tanemoto K, Mohri S.	4. 巻 44(1)
2. 論文標題 Turtle spongious ventricles exhibit more compliant diastolic property and possess larger elastic regions of connectin in comparison to rat compact left ventricles	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Kawasaki Medical Journal	6. 最初と最後の頁 1-17
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11482/KMJ-E44(1)1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計19件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 花島章, 氏原嘉洋, 岩佐真衣, 児玉彩, 橋本謙, 毛利聡
2. 発表標題 進化とともに高弾性化する脊椎動物心臓：パネ分子コネクチンの一次構造決定による心室機械特性の検討
3. 学会等名 第58回生体医工学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 花島章, 氏原嘉洋, 岩佐真衣, 多田麻友子, 大平桃子, 木元弥咲, 児玉彩, 橋本謙, 毛利聡
2. 発表標題 筋弾性蛋白質コネクチンの軟骨魚綱における独自進化
3. 学会等名 日本進化学会第21回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 花島章, 氏原嘉洋, 大平桃子, 岩佐真衣, 児玉彩, 橋本謙, 毛利聡
2. 発表標題 軟骨魚類心臓コネクチンの構造
3. 学会等名 日本動物学会第90回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ken Hashimoto, Aya Kodama, Miki Sugino, Tomoko Yobimoto, Takeshi Honda, Akira Hanashima, Yoshihiro Ujihara, Satoshi Mohri
2. 発表標題 Nuclear connectin novex-3 is essential for proliferation of hypoxic fetal cardiomyocytes
3. 学会等名 9th FAOPS (Federation of Asian and Oceanian Physiological Society) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ken Hashimoto, Aya Kodama, Miki Sugino, Tomoko Yobimoto, Takeshi Honda, Akira Hanashima, Yoshihiro Ujihara, Satoshi Mohri
2. 発表標題 Connectin novel-3 enhances cardiomyocyte proliferation in hypoxic fetal environment.
3. 学会等名 第57回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Akira Hanashima, Ken Hashimoto, Yoshihiro Ujihara, Aya Kodama, Miki Sugino, Tomoko Yobimoto, Takeshi Honda, Satoshi Mohri
2. 発表標題 Extension restriction of coronary circulation hearts by shortening of the elastic protein connectin
3. 学会等名 第57回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Akira Hanashima, Yoshihiro Ujihara, Mayuko Tada, Mai Iwasa, Aya Kodama, Takeshi Honda, Ken Hashimoto, Satoshi Mohri
2. 発表標題 Evolutional relationship between hearts and elastic protein connectins
3. 学会等名 9th FAOPS (Federation of Asian and Oceanian Physiological Society) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshihiro Ujihara, Akira Hanashima, Takeshi Honda, Aya Kodama, Ken Hashimoto, Satoshi Mohri
2. 発表標題 Comparison of cardiomyocyte kinetics of rat left ventricle and turtle ventricle
3. 学会等名 9th FAOPS (Federation of Asian and Oceanian Physiological Society) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 花島章, 氏原嘉洋, 多田麻友子, 岩佐真衣, 児玉彩, 本田威, 橋本謙, 毛利聡
2. 発表標題 軟骨魚類心臓の構造と弾性蛋白質コネクチンの独自進化
3. 学会等名 日本進化学会第20回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 花島章, 氏原嘉洋, 本田威, 多田麻友子, 岩佐真衣, 児玉彩, 橋本謙, 毛利聡
2. 発表標題 心室における筋弾性蛋白質コネクチンの脊椎動物種間比較と生理学・進化的意義
3. 学会等名 第4回日本筋学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 氏原 嘉洋, 花鳥 章, 本田 威, 児玉 彩, 橋本 謙, 毛利 聡
2. 発表標題 ラットとカメの心室心筋細胞の引張特性の比較
3. 学会等名 第57回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 花鳥章, 氏原嘉洋, 岩佐真衣, 多田麻友子, 児玉彩, 本田威, 橋本謙, 毛利聡
2. 発表標題 軟骨魚類冠循環心臓とコネクチンの独自進化
3. 学会等名 日本動物学会第89回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 花鳥章, 橋本謙, 氏原嘉洋, 本田威, 児玉彩, 呼元知子, 杉野充希, 毛利聡
2. 発表標題 冠循環の血流特性による心臓弾性蛋白質コネクチンの短縮
3. 学会等名 第40回日本バイオレオロジー学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 本田 威, 田村 太志, 花鳥 章, 氏原 嘉洋, 山澤 隆彦, 古川 博史, 橋本 謙, 渡部 芳子, 柚木 靖弘, 田淵 篤, 種本 和雄, 毛利 聡
2. 発表標題 伸びることを拒んできた私達哺乳類の心臓：心室拡張機能の進化的考察
3. 学会等名 第110回日本循環器学会中国・四国合同地方会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 花島章、橋本謙、氏原嘉洋、本田威、児玉彩、呼元知子、杉野充希、毛利聡
2. 発表標題 脊椎動物心臓進化とコネクチン弾性構造
3. 学会等名 日本進化学会第19回大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 花島章、橋本謙、氏原嘉洋、本田威、児玉彩、呼元知子、杉野充希、毛利聡
2. 発表標題 脊椎動物コネクチンの弾性構造決定による冠循環心臓の進化解明
3. 学会等名 日本動物学会第88回大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 花島章、橋本謙、氏原嘉洋、毛利聡
2. 発表標題 コネクチンI帯弾性領域の構造と脊椎動物心臓進化
3. 学会等名 生体運動研究合同班会議2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 花島章、橋本謙、氏原嘉洋、本田威、児玉彩、呼元知子、杉野充希、毛利聡
2. 発表標題 冠循環心臓におけるコネクチン弾性構造の短縮
3. 学会等名 第95回日本生理学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 氏原 嘉洋, 花島 章, 本田 威, 児玉 彩, 橋本 謙, 毛利 聡
2. 発表標題 ラットの緻密心筋とカメのスポンジ状心筋の拡張性の比較
3. 学会等名 第95回日本生理学会大会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	塚田 孝祐 (TSUKADA KOSUKE) (00351883)	慶應義塾大学・理工学部(矢上)・准教授 (32612)	
研究分担者	花島 章 (HANASHIMA AKIRA) (70572981)	川崎医科大学・医学部・講師 (35303)	
研究分担者	橋本 謙 (HASHIMOTO KEN) (80341080)	川崎医科大学・医学部・准教授 (35303)	
研究分担者	氏原 嘉洋 (UJIHARA YOSHIHIRO) (80610021)	名古屋工業大学・工学(系)研究科(研究院)・准教授 (13903)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------