

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 3 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08607

研究課題名(和文) 3次元空間イメージングによる肺静脈心筋自発活動の発生と伝播に関わる機能分子の解明

研究課題名(英文) Evaluation of functional molecules involved in the generation and propagation of automatic activity in the pulmonary vein myocardium with three dimensional spatial imaging.

研究代表者

行方 衣由紀 (NAMEKATA, Iyuki)

東邦大学・薬学部・准教授

研究者番号：30510309

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：組織の立体構造を保持した肺静脈標本に高速3次元共焦点顕微鏡法および微小電極法を適用し、細胞から組織レベルまでの総合的視点から、自発活動の発生および伝播機序を解明することを目指した。摘出肺静脈組織標本では自発活動が観察され、その発火頻度はangiotensin IIによって増大し、AT1受容体遮断薬のLosartanによって減少した。自発活動が見られない標本にangiotensin IIを作用させると緩徐脱分極相の変化および局所的な細胞内カルシウムオシレーションに続いて自発活動が誘発された。以上の結果より、肺静脈心筋の自発活動は内因性ペプチドからも影響を受けることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心房細動は心房が高頻度で不規則に細かく震える不整脈であり、我が国には約130万人の患者が存在するといわれている。本研究は心房細動の発生源として重要視されている肺静脈の電氣的自発活動に焦点を当て、自発活動の発生および伝播機序を解明することを目的とした。本研究によって、renin-angiotensin系の活性本体であるangiotensin IIが肺静脈心筋に対して急性的に作用し、心房細動の発生に関与する示唆を得た。この成果は、心臓における自動能の理解を深めるとともに、心房細動発生機序の解明および新しい治療薬開発への展開が期待でき、学術的・社会的に意義のあるものである。

研究成果の概要(英文)： We recorded the spontaneous automaticity from the myocardial layer of isolated pulmonary veins with high-speed 3-dimensional confocal microscopy and glass microelectrode technique. Spontaneous automaticity was observed in isolated pulmonary vein preparations and firing frequency was enhanced by angiotensin II, while reduced by losartan, AT1 receptor blocker. Angiotensin II affected the diastolic depolarization slope and induced local calcium oscillations followed by spontaneous automaticity. These results indicated that spontaneous automaticity of the pulmonary vein myocardium is influenced by the renin-angiotensin system.

研究分野：循環薬理学

キーワード：薬理学 肺静脈心筋 イメージング 自動能 心房細動

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

心房細動は患者数が多く(日本に130万人)、心原性脳梗塞を誘発するなど患者のQOLを損なうことから、治療意義の大きい不整脈である。これまで心房細動は心房筋の異常興奮が主原因と考えられていたため、現在も治療薬は心臓にターゲットをおいた抗不整脈薬が使用されている。しかし近年、心房細動患者の9割以上は左心房に隣接する肺静脈が不整脈の源であり、さらに肺静脈に迷入している心筋組織から発生する異所性自動能が原因であることが判明した。従ってこの肺静脈自動能を抑制する薬物を見出すことができれば、心房細動の新たな治療戦略に繋がりと、社会に大きく貢献できる。現在まで、肺静脈心筋細胞に存在する個々のイオンチャンネルに注目した基礎的検討はなされているが、肺静脈心筋の異所性自動能の発生機序や薬物応答性については未解明の点が多く、治療戦略を構築するための情報は極めて少ない。

そこで私は、細胞の興奮を可視化できる蛍光イメージング法を用いて、組織構造を保持した状態の肺静脈を、細胞から組織レベルまでの高い空間分解能で観察し、解析することができれば、自発活動の発生と伝播のすべての過程が可視化され、心房細動の発生機序の解明に繋がるという着想に至った。さらに肺静脈心筋組織近傍の自律神経や血管内皮細胞、平滑筋等から放出されると考えられる神経伝達物質・ホルモンが、自発活動修飾因子となっている可能性が考えられたため、本研究はその機能分子を探索し、自発活動の発生機序を解明することを目指した。

2. 研究の目的

心房細動のリスク要因として知られる高血圧や心不全などの病態下では renin-angiotensin 系が慢性的に活性化しており、これが心房細動誘発の一因であると考えられる。Renin-angiotensin 系の活性本体である angiotensin II は、心房に長期的に影響を与えて組織のリモデリングを促進し、心房細動を起こしやすい状態を作り出すと考えられてきた。一方、angiotensin II の心筋への急性作用に関する検討は少ない。

本研究は、angiotensin II が心房細動の発生源である肺静脈心筋に対し急性的に作用し、心房細動の発生に関与するのではないかと考え、angiotensin II が肺静脈心筋自動能に与える影響を明らかにするとともに、その機序解明を目指した。

3. 研究の方法

Hartley 系モルモット (350 - 450g 雄) から心肺を摘出し、肺静脈組織標本を作製した。肺静脈心筋の自発活動は収縮力または活動電位として検出した。収縮力の測定にはアイソメトリックトランスデューサー、細胞内活動電位測定にはガラス微小電極を用いた。細胞形態及び細胞内 Ca^{2+} 動態は、単離肺静脈心筋細胞に Ca^{2+} 感受性蛍光プローブ (fluo-4 AM) を負荷し、高速走査型共焦点顕微鏡(A1-R; Nikon)を用いて可視化した。

4. 研究成果

摘出肺静脈組織標本のうち、約 3 割が自発収縮を示した。自発収縮を示さない標本に angiotensin II を投与すると、約半数で一過性に自発収縮が誘発された。自発収縮の誘発は、losartan (AT_1 受容体遮断薬) の前処置によってほぼ完全に抑制された。一方、PD123,319 (AT_2 受容体遮断薬) の前処置は、angiotensin II の自発収縮誘発を抑制しなかった。これらの結果より、angiotensin II が AT_1 受容体を介して電氣的自発活動を誘発することが判明した。

肺静脈組織に存在する心筋以外の組織(血管内皮、神経終末、平滑筋など)の影響を排除して心筋に対する直接作用を検討できる単離肺静脈心筋細胞を用い、angiotensin II による自発活動誘発の機序を検討した。単离心筋細胞への angiotensin II の投与は2種類の Ca^{2+} の動き、すなわち Ca^{2+} spark および Ca^{2+} transient を誘発した。 Ca^{2+} spark は心筋細胞内の微小領域で

の非伝播性の Ca^{2+} 上昇であり、筋小胞体からの Ca^{2+} 放出を反映する。 Ca^{2+} transient は心筋細胞全体での Ca^{2+} 上昇であり、活動電位の発生に相当する。肺静脈心筋細胞で Ca^{2+} transient の発生に先行する Ca^{2+} spark 発生頻度の経時変化を解析したところ、 Ca^{2+} transient が発生する直前に Ca^{2+} spark 発生頻度が顕著に増加していた。これは、 Ca^{2+} spark の増加が Ca^{2+} transient 発生の原因となっていることを示している。Angiotensin II による Ca^{2+} spark の発生頻度増加及び Ca^{2+} transient の誘発は losartan および xestospongine C (IP_3 受容体遮断薬) の前処置によりそれぞれ抑制された。これらの結果から、angiotensin II は肺静脈心筋細胞膜上の AT_1 受容体を直接刺激し、筋小胞体の IP_3 受容体を介した Ca^{2+} 放出 (Ca^{2+} spark) を促進することで電気的自発活動 (Ca^{2+} transient) を誘発していることが明らかになった。

Angiotensin II による筋小胞体からの Ca^{2+} 放出の促進がいかなる機序で電気的自発活動につながるのか、活動電位測定により検討した。肺静脈標本の約 3 割が心筋層で電気的自発活動を発生しており、活動電位に先行して緩やかな脱分極 (緩徐脱分極) を示した。緩徐脱分極は自動能を持つ心筋に特有の現象であり、電気的自発活動の歩調取りとして働く。自発活動が発生していない肺静脈標本に angiotensin II を投与すると、約 6 割の標本で緩徐脱分極が出現するとともに自発活動が誘発された。また、自発活動が発生している肺静脈標本に angiotensin II を投与すると、緩徐脱分極の傾きの増大と自発活動の発火頻度の増加が観察された。さらに、自発活動を発生していない肺静脈標本に外部電気刺激により 1 秒間隔で活動電位を惹起した条件下でも緩徐脱分極が観察されたが、angiotensin II はこの緩徐脱分極の傾きを増大させた。Angiotensin II のこれらの作用はいずれも losartan 前処置によって完全に抑制された。これらの結果より、緩徐脱分極の傾き増大は自発活動発生の結果ではなく原因であり、angiotensin II は緩徐脱分極の傾きを増加させることにより肺静脈心筋の自発活動を促進していることが判明した。

Angiotensin II による緩徐脱分極の形成と自発活動の誘発は、 IP_3 受容体遮断薬である xestospongine C の前処置によって抑制されたことから、 IP_3 受容体からの Ca^{2+} 放出が緩徐脱分極の形成と自発活動誘発に必須であることが明らかになった。さらに、angiotensin II による緩徐脱分極の形成と自発活動の誘発は、 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換機構阻害薬である SEA0400 及び nickel それぞれの前処置によって抑制された。 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換機構は心筋細胞膜上に存在し、細胞外に Ca^{2+} を排出するのと引き換えに 3 つの Na^+ を細胞内に流入させる。従って、angiotensin II により IP_3 受容体からの Ca^{2+} 供給が増大し、 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換機構による Ca^{2+} 排出に伴う内向き電流が増加して緩徐脱分極が形成され、電気的自発活動が誘発されたと考えられる。

興味深いことに、angiotensin II を投与しなくても自発活動を示している肺静脈標本に losartan を投与したところ、緩徐脱分極の傾きの抑制と自発活動頻度の低下がみられた。外部から angiotensin II を投与していない標本でも losartan の作用があらわれたため、標本内で angiotensin II が産生されている可能性が考えられた。そこで、自発活動を示している標本に captopril を投与したところ、やはり緩徐脱分極の傾きの抑制と自発活動頻度の低下がみられた。さらに、自発活動を示していない標本に angiotensin II の前駆体である angiotensin I を投与したところ、約 5 割の標本で自発活動が誘発された。Angiotensin I による自発活動の誘発率や発火頻度、持続時間などは、angiotensin II によるものとはほぼ同じか、わずかに少ない程度であった。Angiotensin I による自発活動の誘発は、angiotensin II の場合と同様に losartan および captopril で抑制された。これらの結果から、肺静脈組織内に angiotensin II を産生する仕組みが備わっており、外部から何も投与しない状態で観測される自発活動に寄与していることが判明した。ただし、angiotensin II により誘発された自発活動が losartan や captopril で完全に抑制されたのに対し、何も投与していない標本で見られた自発活動では抑制は完全では

なく、losartan や captopril 存在下でもいくつかの標本では自発活動が残存した。従って、自発活動の全てが内因性の angiotensin II によるものではなく、angiotensin II とは無関係の要因も関与していると考えられる。なお、angiotensin I による自発活動の誘発に対し chymostatin (chymase 阻害薬) による抑制は見られなかった。

本研究により、angiotensin II が IP_3 受容体を介して細胞内 Ca^{2+} 動態を変化させ、これが Na^+/Ca^{2+} 交換機構を介して肺静脈心筋自動能を亢進させることが判明した。筋小胞体から放出される Ca^{2+} が、膜電位に影響して活動電位を惹起するという点で興味深い機序である。Angiotensin II は不整脈を伴う各種病態下で働きが増大し、慢性的な組織リモデリングを促進して不整脈を起こし易い状態に心筋を導く、つまり不整脈基質の形成を介して病態を悪化させると考えられてきたが、本研究は angiotensin II が不整脈のトリガーとなる肺静脈心筋自発活動を活性化することで病態を悪化させ得るという新たな視点を提示したものである。今後、病態時の肺静脈心筋自発活動に関する理解が深まり、心房細動の薬物治療の有効性向上や新規治療薬の開発につながることを期待したい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Masahiko Irie, Haruhito Hiroy, Shogo Hamaguchi, Iyuki Namekata, Hikaru Tanaka	4. 巻 141
2. 論文標題 Involvement of the persistent Na ⁺ current in the diastolic depolarization and automaticity of the guinea pig pulmonary vein myocardium	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Pharmacol. Sci.	6. 最初と最後の頁 9-16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1016/j.jphs.2019.08.003	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 Yusuke Tanaka, Kae Obata, Tamano Ohmori, Kohei Ishiwata, Manato Abe, Shogo Hamaguchi, Iyuki Namekata, Hikaru Tanaka	4. 巻 20
2. 論文標題 Angiotensin II induces automatic activity of the isolated guinea pig pulmonary vein myocardium through activation of the IP3 receptor and the Na ⁺ Ca ²⁺ exchanger.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Sci.	6. 最初と最後の頁 1768
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.3390/ijms20071768	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 Iyuki Namekata, Yusuke Tanaka, Tamano Ohmori, Yayoi Tsuneoka, Shogo Hamaguchi, Hikaru Tanaka	4. 巻 27
2. 論文標題 Cell morphology and early-phase Ca ²⁺ transients of guinea pig pulmonary vein cardiomyocytes compared with atrial and ventricular cardiomyocytes.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bioimages	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.11169/bioimages.27.1	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 Naoki Agata, Yoshimitsu Kato, Shogo Hamaguchi, Iyuki Namekata, Hikaru Tanaka.	4. 巻 42
2. 論文標題 Resistance of Fetal Guinea Pig Ventricular Myocardium to Hypoxia: Maintained Intracellular ATP Prevents the Opening of ATP-Sensitive Potassium Channels	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biol Pharm Bull.	6. 最初と最後の頁 268-272
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b18-00762.	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 Iyuki Namekata, Haruhito Hiiro, Haruna Kanae, Ayako Yoshino, Akihiro Kazama, Shogo Hamaguchi, Naoko Iida Tanaka, Hikaru Tanaka	4. 巻 28
2. 論文標題 Acceleratory effect of ellagic acid on sarcoplasmic reticulum Ca ²⁺ uptake and myocardial relaxation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int. J. Hum. Cult. Stud.	6. 最初と最後の頁 701-707
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.9748/hcs.2018.701	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 Iyuki Namekata, Shogo Hamaguchi, Naoko Iida-Tanaka, Taichi Kusakabe, Keisuke Kato, Toru Kawanishi, Hikaru Tanaka	4. 巻 40 (9)
2. 論文標題 Fluorescence analysis of the mitochondrial effect of a plasmalemmal Na ⁺ /Ca ²⁺ exchanger inhibitor, SEA0400, in permeabilized H9c2 cardiomyocytes.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biol Pharm Bull.	6. 最初と最後の頁 1551-1555
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b17-00079.	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 Haruna Kanae, Shogo Hamaguchi, Yumi Wakasugi, Taichi Kusakabe, Keisuke Kato, Iyuki Namekata, Hikaru Tanaka.	4. 巻 135 (3)
2. 論文標題 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 alpha-adrenoceptor-mediated negative inotropy in streptozotocin-induced diabetic mice myocardium.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Pharmacol Sci.	6. 最初と最後の頁 131-133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2017.10.005.	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 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 Umemura, Utako Yokoyama, Motohiko Sato, Hikaru Tanaka, Satoshi Okumura, Yoshihiro Ishikawa.	4. 巻 108
2. 論文標題 Cardiac overexpression of Epac1 in transgenic mice rescues lipopolysaccharide-induced cardiac dysfunction and inhibits Jak-STAT pathway.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Mol Cell Cardiol.	6. 最初と最後の頁 170-180.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yjmcc.2017.05.014.	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 該当する

1. 著者名 Masahiko Irie, Yayoi Tsuneoka, Mariko Shimobayashi, Nao Hasegawa, Yusuke Tanaka, Soh Mochizuki, Sho Ichige, Shogo Hamaguchi, Iyuki Namekata, Hikaru Tanaka.	4. 巻 133(4)
2. 論文標題 Involvement of alpha- and beta-adrenoceptors in the automaticity of the isolated guinea pig pulmonary vein myocardium.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J. Pharmacol. Sci.	6. 最初と最後の頁 247-253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2017.03.003.	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 Yayoi Tsuneoka, Masahiko Irie, Yusuke Tanaka, Takahiko Sugimoto, Yuka Kobayashi, Taichi Kusakabe, Keisuke Kato, Shogo Hamaguchi, Iyuki Namekata, Hikaru Tanaka.	4. 巻 133(4)
2. 論文標題 Permissive role of reduced inwardly-rectifying potassium current density in the automaticity of the guinea pig pulmonary vein myocardium.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J. Pharmacol. Sci.	6. 最初と最後の頁 195-202.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2016.12.006.	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 Iyuki Namekata, Atsuko Kanazawa, Shogo Hamaguchi, Hikaru Tanaka, Naoko Iida-Tanaka.	4. 巻 27
2. 論文標題 Fluorescence imaging-based analysis of the mitochondrial permeability transition pore opening in cardiomyocyte-derived H9c2 cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Int. J. Hum. Cult. Stud.	6. 最初と最後の頁 14-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.9748/hcs.2017.14	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計61件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Iyuki Namekata, Ryosuke Odaka, Haruhito Hiiro, Tamano Ohmori, Yayoi Tsuneoka, Shogo Hamaguchi, Hikaru Tanaka.
2. 発表標題 Difference in early-phase Ca ²⁺ transients of guinea-pig pulmonary vein cardiomyocytes compared with atrial and ventricular cardiomyocytes.
3. 学会等名 The 50th NIPS international symposium. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Iyuki Namekata, Yusuke Tanaka, Tamano Ohmori, Yayoi Tsuneoka, Shogo Hamaguchi, Hikaru Tanaka
2. 発表標題 Cell morphology and early phase Ca ²⁺ transients of guinea-pig pulmonary vein cardiomyocytes compared with atrial and ventricular cardiomyocytes.
3. 学会等名 The 6th International Symposium on Bioimaging. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshinori Mikami, Masanori Ito, Shogo Hamaguchi, Shingo Murakami, Taichiro Tomida, Iyuki Namekata, Hikaru Tanaka, Satomi Adachi-Akahane.
2. 発表標題 Insulin signaling deficiency is responsible for diastolic dysfunction of diabetic cardiomyopathy
3. 学会等名 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Iyuki Namekata, Masahiko Irie, Haruna Kanae, Yayoi Tsuneoka, Shogo Hamaguchi, Hikaru Tanaka
2. 発表標題 Intracellular calcium and membrane potential oscillations in the pulmonary vein myocardium
3. 学会等名 The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshinori Mikami, Masanori Ito, Shogo Hamaguchi, Shingo Murakami, Taichiro Tomida, Iyuki Namekata, Hikaru Tanaka, Satomi Adachi-Akahane.
2. 発表標題 Defective Ca ²⁺ signaling contributes to diastolic dysfunction in diabetic cardiomyopathy. The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018)
3. 学会等名 The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshinori Mikami, Masanori Ito, Shogo Hamaguchi, Shingo Murakami, Taichiro Tomida, Iyuki Namekata, Hikaru Tanaka, Satomi Adachi-Akahane.
2. 発表標題 Mechanisms for Ca ²⁺ signaling defects underlying diastolic dysfunction in diabetic cardiomyopathy
3. 学会等名 The 2nd JCS Council Forum on Basic CardioVascular Research (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 行方衣由紀、日色啓仁、瀧口正悟、田中直子、田中光
2. 発表標題 摘出マウス心筋の拍動数および収縮・弛緩に対するエラグ酸の作用
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 瀧口正悟、永原 倅太、行方衣由紀、田中光
2. 発表標題 マウス心室筋における収縮弛緩メカニズムの筋小胞体依存性の発達変化
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 日色啓仁、入江雅彦、倉持瑞季、瀧口正悟、行方衣由紀、田中光
2. 発表標題 モルモット肺静脈心筋に対する 群抗不整脈薬の作用
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 尾高棕介、行方衣由紀、日色啓仁、大森瑤乃、瀧口正悟、田中光
2. 発表標題 モルモット肺静脈心筋細胞の自発的Ca ²⁺ transientにおけるNa ⁺ /Ca ²⁺ 交換機構の関与
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 五十嵐友希、瀧口正悟、行方衣由紀、田中光
2. 発表標題 モルモット洞房結節標本における脱分極性および再分極性電流遮断による活動電位波形 の変化
3. 学会等名 第141回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三上義礼、瀧口正悟、伊藤雅方、村上慎吾、行方衣由紀、富田太郎、大島大輔、 田中光、赤羽悟美
2. 発表標題 糖尿病性心筋症の発症・進展に関わる因子 - Ca ²⁺ シグナル制御の破綻とその分子機序
3. 学会等名 第141回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 日色啓仁、入江雅彦、倉持瑞季、瀧口正悟、行方衣由紀、田中光
2. 発表標題 肺静脈心筋に対する 群抗不整脈薬のlate INa遮断作用の違い
3. 学会等名 第41回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 瀨口正悟、行方衣由紀、田中光
2. 発表標題 肺静脈心筋自発活動へのチャネル・トランスポーターの関与
3. 学会等名 第41回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 関口可菜、行方衣由紀、瀨口正悟、田中光
2. 発表標題 蛍光イメージング法によるマウスおよびモルモット心室筋細胞内のNa ⁺ 濃度測定
3. 学会等名 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大森瑠乃、行方衣由紀、田中悠介、瀨口正悟、田中光
2. 発表標題 モルモット肺静脈心筋細胞の形態およびCa ²⁺ トランジェントの観察；心房および心室筋細胞との比較
3. 学会等名 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮原万里那、行方衣由紀、塚田航平、川添彩可、瀨口正悟、田中光
2. 発表標題 群抗不整脈薬のアドレナリン 受容体遮断作用：収縮力測定および蛍光イメージング法を用いた検討
3. 学会等名 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 黒子裕貴、阿部愛杜、加藤州、入江雅彦、森仁美、行方衣由紀、瀧口正悟、田中光
2. 発表標題 心房細動に関係する肺静脈心筋の薬理学的研究：late INa の関与
3. 学会等名 第3回 下総薬理学研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大場亜衣子、大森瑤乃、瀧口正悟、行方衣由紀、田中光
2. 発表標題 肺静脈心筋細胞内カルシウムイオン動態の高速イメージング
3. 学会等名 第3回 下総薬理学研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 阿部愛杜、田中悠介、小幡香江、石渡恒平、大森瑤乃、瀧口正悟、行方衣由紀、田中光
2. 発表標題 モルモット摘出肺静脈心筋における自発活動の発生機序解析
3. 学会等名 第3回 下総薬理学研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 行方衣由紀、瀧口正悟、田中光
2. 発表標題 肺静脈心筋自発活動の緩徐脱分極に寄与するイオン輸送体の解明
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三上義礼, 伊藤雅方, 瀧口正悟, 村上慎吾, 富田太一郎, 大島大輔, 行方衣由紀, 田中光, 赤羽悟美
2. 発表標題 糖尿病に起因した心室拡張障害の分子機序
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山口美月, 山口紗季, 倉本響, 盆野桃子, 行方衣由紀, 田中光, 土田勝晴
2. 発表標題 モネンシンが誘導するCa ²⁺ overloadはミトコンドリアにおけるATP産生を抑制する
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 五十嵐友希, 瀧口正悟, 行方衣由紀, 田中光
2. 発表標題 活動電位測定によるモルモット洞房結節自動性における様々な膜電流成分の関与
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩崎菜々美, 坂本多穂, 山口賢彦, 行方衣由紀, 田中光, 黒川洵子
2. 発表標題 ヒトiPS由来心筋細胞内ナトリウム濃度に対する電気刺激の作用
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中悠介、小幡香江、大森瑶乃、阿部愛杜、石渡恒平、瀧口正悟、行方衣由紀、田中光
2. 発表標題 Angiotensin II が肺静脈心筋自動能に与える影響
3. 学会等名 第2回 下総薬理学研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 日色啓仁、相本恵美、瀧口正悟、行方衣由紀、高原章、田中光
2. 発表標題 動静脈瘻ラット心筋の電気生理学的性質
3. 学会等名 第2回 下総薬理学研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 稲川裕樹、瀧口正悟、行方衣由紀、田中光
2. 発表標題 パッチクランプ法によるマウス心筋細胞の再分極電流の解析
3. 学会等名 第2回 下総薬理学研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 関口可菜、安田秀華、大森瑶乃、瀧口正悟、行方衣由紀、田中光
2. 発表標題 蛍光イメージング法によるマウスおよびモルモット心室筋細胞のNa ⁺ 濃度測定
3. 学会等名 第2回 下総薬理学研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 稲川裕樹、瀧口正悟、行方衣由紀、田中光
2. 発表標題 パッチクランプ法によるマウス心筋細胞の再分極電流の解析
3. 学会等名 第20回応用薬理シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中悠介、小幡香江、大森瑤乃、阿部愛杜、石渡恒平、瀧口正悟、行方衣由紀、田中光
2. 発表標題 Angiotensin が肺静脈心筋自動能に与える影響
3. 学会等名 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 瀧崎俊介、風間章寛、瀧口正悟、行方衣由紀、田中光
2. 発表標題 蛍光プローブ法を用いたSERCAおよびNCXによる細胞質Ca ²⁺ 除去の観測
3. 学会等名 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中悠介、大森 瑤乃、瀧口正悟、行方衣由紀、田中光
2. 発表標題 Intracellular Ca ²⁺ dynamics in guinea pig-pulmonary vein cardiomyocytes
3. 学会等名 第27回日本バイオイメーキング学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石渡恒平、田中悠介、瀧口正悟、行方衣由紀、田中光
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第 4 回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 五十嵐友希、實方健人、瀧口正悟、行方衣由紀、田中光
2. 発表標題 異なる動物種の洞房結節自動能における各種膜電流成分の関与
3. 学会等名 第 4 回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 行方衣由紀、瀧口正悟、田中光
2. 発表標題 モルモット肺静脈心筋の電気生理学的・薬理的性質
3. 学会等名 平成30年度 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」
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三上義礼、伊藤雅方、瀧口正悟、村上慎吾、富田太一郎、大島大輔、行方衣由紀、田中光、赤羽悟美
2. 発表標題 糖尿病性心筋症早期ステージにおけるHFpEFの分子機序
3. 学会等名 平成30年度 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」
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三上義礼, 伊藤雅方, 瀧口正悟, 村上慎吾, 富田太一郎, 大島大輔, 行方衣由紀, 田中光, 赤羽悟美
2. 発表標題 Molecular mechanism of diastolic dysfunction in the early stage of diabetic cardiomyopathy
3. 学会等名 第41回 日本分子生物学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 瀧口正悟, 相磯佳歩, 行方衣由紀, 田中光
2. 発表標題 マウス心室筋においてアドレナリン 受容体刺激は Na ⁺ /Ca ²⁺ 交換機構を活性化し筋小胞体 Ca ²⁺ を減少させる
3. 学会等名 第28回 日本循環薬理学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中悠介, 小幡 香江, 石渡 恒平, 大森 瑶乃, 阿部 愛杜, 瀧口正悟, 行方衣由紀, 田中光
2. 発表標題 Angiotensin II が肺静脈心筋自動能に与える影響
3. 学会等名 第28回 日本循環薬理学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三上義礼, 伊藤雅方, 瀧口正悟, 村上慎吾, 富田太一郎, 大島大輔, 行方衣由紀, 田中光, 赤羽悟美
2. 発表標題 糖尿病性心筋症の病態進展に寄与するCa ²⁺ シグナル制御破綻の分子機序
3. 学会等名 第28回 日本循環薬理学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三上義礼、伊藤雅方、杉本結衣、瀧口正悟、富田太郎、村上慎吾、行方衣由紀、田中光、赤羽悟美
2. 発表標題 Defective SR Ca ²⁺ uptake in the heart of diabetic mouse
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 濱崎俊介、瀧口正悟、行方衣由紀、田中光
2. 発表標題 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 ²⁺ 除去の観測
3. 学会等名 日本薬学会第136年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 入江雅彦、瀧口正悟、行方衣由紀、田中光
2. 発表標題 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
3. 学会等名 日本薬学会第136年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 金江春奈、瀧口正悟、菅沼万貴、伊藤雅方、杉本結衣、三上義礼、富田太郎、村上慎吾、赤羽悟美、行方衣由紀、田中光
2. 発表標題 Streptozotocin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
3. 学会等名 第138回 日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 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
2. 発表標題 Molecular mechanisms underlying dysregulation of intracellular Ca ²⁺ signaling in diabetic cardiomyopathy model mouse heart
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 入江雅彦、瀧口正悟、行方衣由紀、田中光
2. 発表標題 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 ⁺ 電流成分の役割
3. 学会等名 第27回日本循環薬理学会「循環器系創薬イノベーションを目指して」
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 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
2. 発表標題 心筋細胞内Ca ²⁺ シグナル制御破綻に起因する拡張障害の分子機構
3. 学会等名 第27回日本循環薬理学会「循環器系創薬イノベーションを目指して」
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 金江春奈、若杉結美、瀧口正悟、行方衣由紀、田中光
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第137回 日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 實方健人、瀨口正悟、行方衣由紀、田中光
2. 発表標題 異なる動物種の洞房結節自動房における細胞内Ca ²⁺ の関与
3. 学会等名 第137回 日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 瀨口正悟、行方衣由紀、田中光
2. 発表標題 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
3. 学会等名 生理学研究所 研究会2017 「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」
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 三上義礼、伊藤雅方、杉本結衣、瀨口正悟、富田太一郎、村上慎吾、行方衣由紀、田中光、赤羽悟美
2. 発表標題 糖尿病性心筋症における心筋Ca ²⁺ シグナル異常と左室拡張障害
3. 学会等名 生理学研究所 研究会2017 「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」
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田中光、行方衣由紀、瀨口正悟、田中直子、川西徹
2. 発表標題 Fluorescence analysis of plasmalemmal and mitochondrial Na ⁺ -Ca ²⁺ exchanger activity in permeabilized H9c2 cardiomyocytes
3. 学会等名 第26回日本バイオイメーjing学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 實方健人、瀧口正悟、行方衣由紀、田中光
2. 発表標題 異なる動物種の洞房結節自動能における細胞内Ca ²⁺ の関与
3. 学会等名 第61回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小松百花、田中悠介、瀧口正悟、行方衣由紀、田中光
2. 発表標題 マウス左心房筋収縮力に対する自律神経刺激の影響
3. 学会等名 第61回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鐘司侑希、金江春奈、瀧口正悟、行方衣由紀、田中光
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第61回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田中悠介、入江雅彦、恒岡弥生、瀧口正悟、行方衣由紀、田中光
2. 発表標題 肺静脈心筋自動能に与える生理活性物質の影響
3. 学会等名 第19回応用薬理シンポジウム「新規疾患治療戦略を志向した薬理学の新たな展開」
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小幡香江、田中悠介、瀧口正悟、行方衣由紀、田中光
2. 発表標題 モルモット肺静脈心筋における外因性Angiotensin系の作用機序の検討
3. 学会等名 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 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
2. 発表標題 糖尿病モデルマウスにおける心筋Ca ²⁺ シグナル異常と拡張障害
3. 学会等名 第136回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田中悠介、入江雅彦、瀧口正悟、行方衣由紀、田中光
2. 発表標題 モルモット肺静脈心筋自発活動における、 アドレナリン受容体の役割
3. 学会等名 第136回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 金江春奈、瀧口正悟、行方衣由紀、田中光
2. 発表標題 1型糖尿病モデルマウス心筋の興奮収縮機構と自律神経刺激応答
3. 学会等名 第1回下総薬理学研究会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

バーチャルラボラトリー「心筋」
<https://www.mnc.toho-u.ac.jp/v-lab/shinkin/index.html>

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
--	---------------------------	-----------------------	----