

令和 5 年 5 月 26 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08450

研究課題名(和文) 神経型ナトリウムチャンネルを標的とする新しい抗不整脈薬開発のための基盤研究

研究課題名(英文) Functional Consequences of Neural Sodium Channel Nav1.8 in an Experimental Model of Electrical Storm Associated With QT Prolongation

研究代表者

辻 幸臣 (Tsuji, Yukio)

名古屋大学・医学系研究科・特任准教授

研究者番号：60432217

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：神経型NaチャンネルNav1.8の電気生理学的役割を解明するために、電気的ストームのモデル動物を用いた実験研究を行った。当該モデルは、完全房室ブロック、QT延長、心室肥大を示し、トルサドポアンツ(TdP)/心室細動が反復発生する特徴をもつ。Nav1.8介在遅延ナトリウム電流の亢進によって引き起こされる再分極遅延領域アイランドが、TdPを駆動する渦巻き型旋回興奮波(ローター)の発生・維持・停止に寄与することが判明した。TdPに特徴的な心電図波形の成因が、アイランド辺縁をさまよい運動するローターであると考えられ、Nav1.8が病態心に伴う不整脈に対する新たな治療標的となる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

致死性不整脈による心臓突然死は年々増加しており、近未来には、さらに深刻な社会問題となることが予想されている。しかし、有用な治療・予防薬はなく、その発生機序や分子基盤についても未解決な点が数多く残されている。本研究では、重篤な心臓不整脈疾患「反復する心室頻拍・細動(電気的ストーム)」を再現したモデル動物を用いて、電気的ストームを可視化するとともに、心筋組織・細胞の特性変化を解析した。致死性不整脈は渦巻き型旋回興奮波を機序とすること、その成立に神経型ナトリウムチャンネルNav1.8の心筋細胞での出現が関与することが判明した。新たな抗不整脈薬の開発に繋がる実験結果が得られた。

研究成果の概要(英文)：Electrophysiological roles of the neural Na-channel Nav1.8 were tested in a rabbit model of electrical storm (ES) featuring multiple defibrillator-firings for repetitive Torsades-de-Pointes (TdP) and ventricular fibrillation (VF) by electrical remodeling (QT-prolongation) due to chronic atrioventricular block. ES was associated with island-like long action potential duration (APD) regions at the left ventricles with increased spatial APD-dispersion, which were exacerbated by epinephrine. We detected drifting rotational activity in the periphery of the refractory island during TdP and found correlation of APD-dispersion with the number of VF episodes. The localized APD-prolongation was attributed to late Na-current enhancement probably due to upregulation of Nav1.8 within myocardium, the notion supported by in vivo antiarrhythmic actions of A-803467, a selective Nav1.8 blocker. Nav1.8 likely underlies torsadogenic late Na-current and is an interesting candidate for new-drug targeting.

研究分野：心臓電気生理学

キーワード：電気的ストーム 渦巻き型旋回興奮(ローター) 遅延ナトリウム電流 神経型ナトリウムチャンネル

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

Na<sup>+</sup>チャネル電流 ( $I_{Na}$ ) の持続成分・遅延 Na<sup>+</sup>電流 ( $I_{Na-L}$ ) は、様々な心臓疾患に伴って増大する催不整脈電流で、その抑制によって有用な治療効果がもたらされると期待されている。これまでに、ヒト肥大・不全心、糖尿病や心筋梗塞などのモデル動物では、心室筋細胞の  $I_{Na-L}$  が亢進していること、 $I_{Na}$  ピーク成分 ( $I_{Na-peak}$ ) に比し  $I_{Na-L}$  を相対的に強く阻害する  $I_{Na}$  遮断薬が抗不整脈作用や拡張機能改善効果を有することが多数報告されている<sup>①</sup>。しかし、近年、 $I_{Na-L}$  阻害薬 eleclazine の第二相臨床試験 (TEMPO) が、植込型除細動器 (ICD) を有する患者を対象に行われ、治験薬投与群では、プラセボ投与群に比し ICD 作動回数が減少せず逆に増加したことが発表された<sup>②</sup>。このため、 $I_{Na-L}$  阻害薬の開発はその後進んでいない。 $I_{Na-L}$  阻害薬には、 $I_{Na-peak}$  が少なからず抑制されることで伝導遅延による催不整脈性が増加するリスクが排除できないこと、また、薬物結合部位の視点から  $I_{Na-peak}$  に影響を及ぼすこと無く  $I_{Na-L}$  を特異的に阻害する  $I_{Na}$  遮断薬の開発が本当に可能であるのか、などの懸念や課題が挙げられる。

### 2. 研究の目的

新たな  $I_{Na-L}$  阻害薬を開発するための基盤研究として、神経型 Na<sup>+</sup>チャネルサブユニット Na<sub>v</sub>1.8 の心筋細胞での出現に着目し、Na<sub>v</sub>1.8 阻害によって、催不整脈副作用無く、 $I_{Na-L}$  を特異的に遮断する効果が得られるのか否かを、電気的ストームのモデル動物を用いて検討した。

### 3. 研究の方法

#### (1) 電気的ストーム家兎モデルの作成

家兎に、完全房室ブロックの作成と植込型除細動器 (ICD) の埋め込みを行うと、その経過中、QT 延長による電気的ストーム (Electrical Storm: ES) が発生する。このモデル動物は、両心室肥大、著明な QT 時間延長、異常 QT-U 波を示し、反復発生する非持続性心室頻拍 Torsades de Pointes (TdP) や心室細動 (VF) に対して、ICD が頻回作動する重篤な不整脈状態 ES に進展する特徴をもつ<sup>③</sup>。本研究では、ICD が埋込された完全房室ブロック家兎 50 羽を 105±9 日間経過観察したところ、39 羽が ES (24 時間以内に 3 回以上の VF エピソードと定義) に進展 (ES rabbits)、残りの 11 羽は TdP または VF エピソードを経験したが ES に進展しなかった (non-ES rabbits)。コントロール (CTL) として 19 羽の健常家兎を使用した。

#### (2) 心臓電気生理学的・分子生物学的・病理学的検討

光学マッピングシステムを用いて、摘出灌流心の前面心外膜下心室筋からの光シグナルを高速カメラ (毎秒 1,000 フレーム) で記録し、活動電位持続時間 (APD) マップや位相マップを作成した。パッチクランプ法を用いて、単離心室筋細胞の  $I_{Na}$  を記録した。左室心室筋組織から抽出された総蛋白を用いて、Na<sub>v</sub>1.8 チャネルに加え、心臓に主に発現する Na<sup>+</sup>チャネル  $\alpha$  サブユニット NaV1.5、カルシウム/カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ II (CaMKII) の発現量をウェスタンブロット法で定量した。また、心室横断面スライスを用いて、NaV1.8 の発現分布を明らかにするため、その免疫組織染色を行った。さらに、NaV1.8 阻害による心電図パラメータの変化、抗不整脈効果を検討するため、選択的 NaV1.8 遮断薬 A-803467 (10 mg/kg、静注) を ES 家兎 4 羽に投与した。A-803467 は 5%DMSO/95%ポリエチレングリコールで溶解された。

### 4. 研究成果

#### (1) TdP の可視化とその発生に寄与する再分極延長領域アイランドの電気生理学的特徴

$I_{Na-L}$  の亢進による再分極遅延領域が、心基部にアイランド様に出現すること、TdP の興奮伝播様式が渦巻型旋回興奮波 (ローター) であること、TdP 駆動ローターの発生・維持・停止にアイランドが重要な役割を果たすことが判明した。心室性期外収縮からの興奮がアイランドに侵入できず、その伝導途絶部位断端にて旋回波を形成することで第 1 拍目が形成、第 2 拍目以降はローターがアイランド辺縁をさまよい運動することで TdP は維持された。興奮間隙が次第に狭小化し、ローター中心が不応期領域に取り囲まれる結果、旋回興奮活動ができなくなる、いわゆる袋小路型消失機序により TdP は停止した。単一のローターが移動することで生じるドップラー効果によって多型性心室頻拍が形成されることが知られているが、TdP 型の心室頻拍との相違、その成因については必ずしも明らかでなかった。本研究で得られた結果より、TdP は、ローター中

心が再分極延長領域アイランドの辺縁に局在し、そこをさまよい運動する特有な軌跡を描くことで特徴的な心電図波形が形成されると考えられる。シミュレーションを用いた更なる検討が必要である。

ES 家兔の摘出灌流心で検出された再分極延長領域アイランドの実例を図 1 に示す。心基部に大きな APD 延長領域が存在していた (図 1 A)。この ES 家兔の APD 値は心基部 346 ms、心尖部 250 ms で、その差 (APD-D) は 96 ms であった。エピネフリン  $0.1 \mu\text{M}$  添加により、APD は心基部、心尖部ともに延長し (各々 520, 315 ms)、APD-D は 205 ms に増加した結果、APD 延長領域アイランドはより一層明瞭化した (図 1 A 白矢印)。一方、CTL 家兔の摘出灌流心では、心基部、心尖部での APD 値は、各々 175, 172 ms、エピネフリンを添加しても APD 延長は軽度 (心基部で 16, 心尖部で 14 ms)にとどまり、APD 不均一性やアイランドは観察されなかった (図 1 B)。光学マッピングを行った ES 家兔 15 羽中 13 羽の摘出灌流心において、APD 不均一性を示すアイランドの出現が確認された。アイランドの形成に  $I_{\text{Na-L}}$  が寄与しているか否かを調べるために、エピネフリン灌流下に  $I_{\text{Na-L}}$  阻害薬 ranolazine  $10 \mu\text{M}$  添加した。Ranolazine は  $I_{\text{Na-L}}$  だけでなく、遅延整流  $\text{K}^+$  チャネル電流の速い成分 ( $I_{\text{Kr}}$ ) を遮断する作用を有する<sup>①</sup>。Ranolazine によって、ES 家兔心基部でのみ APD 短縮 (図 1 A 下段)、ES 家兔心尖部や CTL 家兔心基部・心尖部では APD 延長が引き起こされた。ES 家兔心基部に出現していたアイランドはほぼ消失し、APD-D は 122 ms へ減少した。これらの結果より、ES 家兔心基部では、 $I_{\text{Na-L}}$  が亢進しているために、ranolazine の  $I_{\text{Na-L}}$  阻害作用により APD は短縮したが、その他では、 $I_{\text{Kr}}$  遮断作用が優位に表れ APD が延長したと考えられた。そこで、 $I_{\text{Na}}$  遮断薬リドカインの *in vivo* 効果を ES 家兔で検討してみた。エピネフリン負荷によって TdP が誘発された家兔にリドカイン  $2 \text{ mg/kg}$  を静注したところ、QT 時間が短縮し TdP は完全に抑制された。

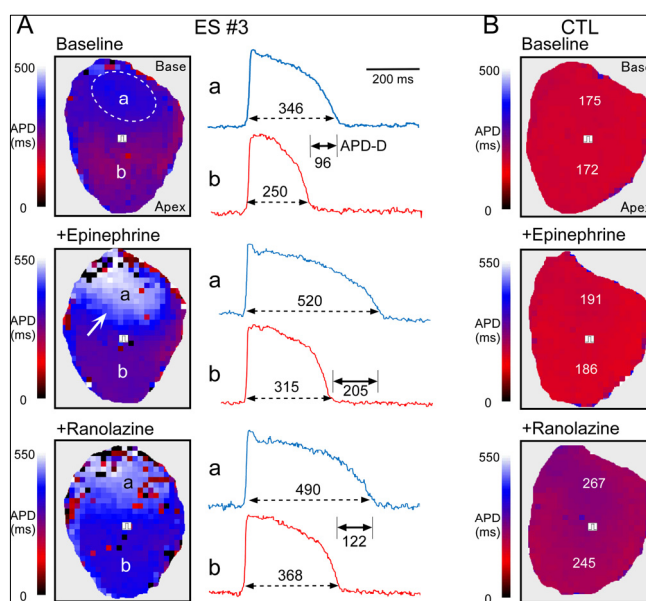


図 1 摘出灌流心の活動電位持続時間 (APD) マップ

## (2) アイランドのイオンチャネル機序：神経型 $\text{Na}^+$ チャネル $\text{Na}_v1.8$ 介在 $I_{\text{Na-L}}$ の関与

$\text{Na}_v1.8$  と  $\text{Na}_v1.5$  はともに、テトロドトキシン (TTX) 抵抗性  $\text{Na}^+$  チャネルに属する。培養細胞を用いた研究によると、TTX 高濃度 ( $30 \mu\text{M}$ ) によって  $\text{Na}_v1.5$  は抑制されるが、 $\text{Na}_v1.8$  はほとんど影響を受けないことが示されている<sup>④</sup>。本研究では、TTX  $30 \mu\text{M}$  を用いて、ES と CTL 家兔の単離心室筋細胞の  $I_{\text{Na}}$  を解析した。ES 細胞の TTX 抵抗性  $I_{\text{Na-L}}$  は、CTL に比し有意に大であった。また、TTX 感受性  $I_{\text{Na-L}}$  も ES 細胞で増加している傾向 ( $P=0.0785$ ) を示した。一方、 $I_{\text{Na-peak}}$  には TTX 感受性・抵抗性どちらも差はなかった。

$I_{\text{Na-L}}$  亢進の非遺伝性メカニズムとして、細胞内シグナル分子カルモジュリンキナーゼ (CaMK II) による  $\text{Na}_v1.5$

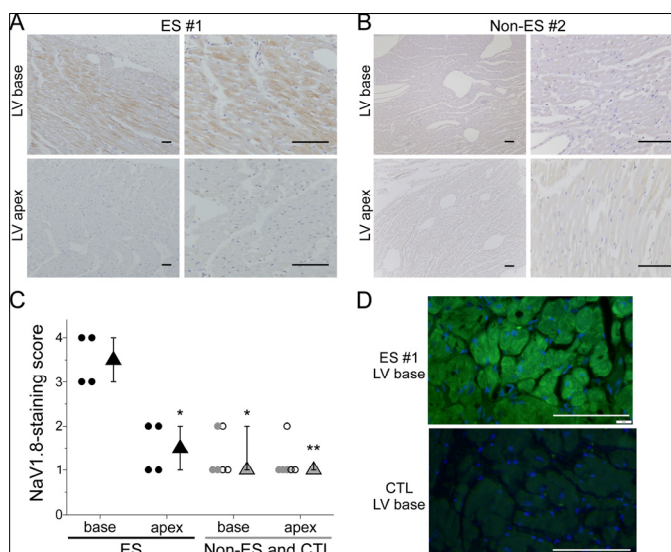


図 2. 神経型  $\text{Na}^+$  チャネル  $\text{Na}_v1.8$  の免疫組織染色

(Ser571) のリン酸化修飾<sup>⑤</sup>、細胞内ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ (PI3K) -Akt シグナル経路の減弱<sup>⑥</sup>、Nav1.8 の発現増加<sup>⑦, ⑧</sup>が示されている。これらの既知報告を参考に、ES 家兔モデルでの  $I_{Na-L}$  亢進メカニズムを左室心室筋組織で追究した。ES では、CaMKII の活性亢進によって Nav1.5 (Ser571) が過リン酸化されていること、さらに、シグナル強度は微弱であるものの、ES での Nav1.8 発現量が non-ES または CTL に比して有意に増加していた。

Nav1.8 が、ES 家兔の心基部では、心筋組織内の神経線維断端だけでなく、心筋細胞に強発現していた (図 2A)。一方、non-ES 家兔から、同様な染色所見は得られなかった (図 2B)。Nav1.8 陽性を定量化するために作成された Nav1.8 スコアリングスコア (0-4) は、ES の心基部で 3.5 (IQR 3-4)、心尖部 1.5 (IQR 1-2) ( $P < 0.05$ )、CTL では、心基部では、1.0 (IQR 1-2)、心尖部 1.0 (IQR 1-1.25) であった (図 2C)。また、蛍光免疫染色でも、Nav1.8 の心筋細胞内発現は明らかであったが、その局在パターンを決定することはできなかった (図 2D)。

### (3) 薬理的 Nav1.8 遮断の効果

選択的 Nav1.8 遮断薬 A-803467 静注の抗不整脈作用を検討した。図 3 に、VF エピソードが 5 回記録された ES 家兔の実例を示す。ケタミンとキシラジンによる麻酔下に心電図モニターが実施された。麻酔定常状態にてペーシングリズム (毎分 50 回の設定) となり、その QT 時間は 295 ms であった。エピネフリン投与 (ボラス注入 +5 分間の持続投与) により QT 時間は 381 ms と著しく延長し、心室性期外収縮、ショートラン (連続 6 拍未満)、TdP (連続 6 拍以上の心室頻拍) が誘発されたが、A-803467 静注後直ちに、QT 時間は 288 ms に短縮し、不整脈は完全に抑制された。また、この家兔では、エピネフリン投与後、心室ペーシングをオフにすると、ポーズ依存性に TdP が繰り返し発生したが、A-803467 静注によりこの誘発方法が無効となり、不整脈が出現しなくなった。

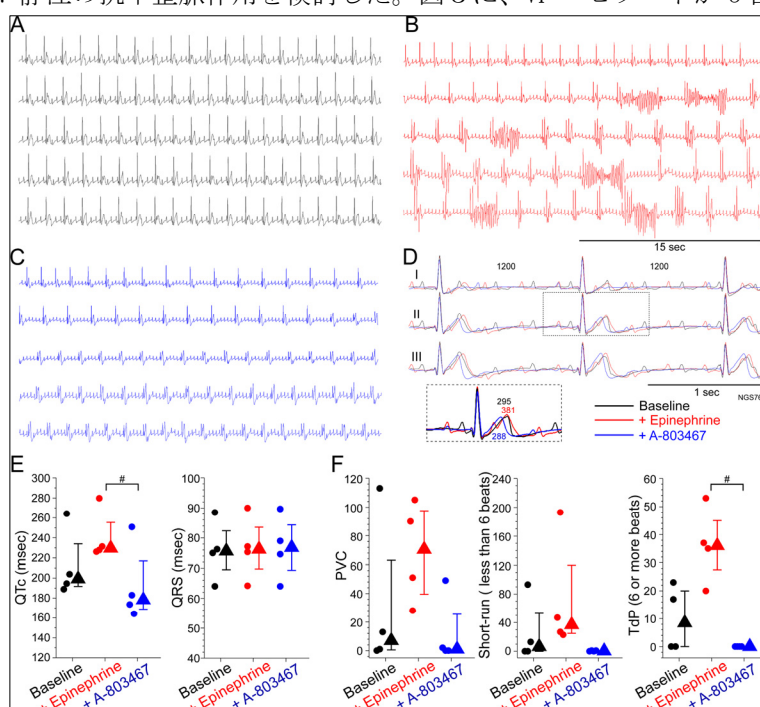


図 3. 選択的 Nav1.8 阻害薬 A-803467 の抗不整脈効果

### (4) まとめ

心臓には、主要な  $Na^+$  チャンネル Nav1.5 (*SCN5A*) に加え、他の  $Na_v$  アイソフォームが存在する。ゲノムワイド関連解析にて、Nav1.8 をコードする *SCN10A* の遺伝子座または近傍での遺伝子多型が心電図パラメータ PR・QRS 間隔に影響を及ぼすこと、Brugada 症候群や心房細動と関連することが報告されてから、薬理的 Nav1.8 遮断、*SCN10A* ノックアウトやゲノム編集技術を駆使した実験研究が行われているが、Nav1.8/*SCN10A* の役割は決定されていない。最近、*SCN10A* の部分的な転写産物が Nav1.5 の発現・機能制御に関わる<sup>⑨</sup>ことが示される一方で、Sossalla らは、ヒト肥大心や不全心において Nav1.8 蛋白が発現亢進していること、薬理的遮断によりその単離心室筋細胞の活動電位持続時間が短縮することを報告した<sup>⑦, ⑧</sup>。本研究から得られた知見は、Sossalla らの報告と一致することから、Nav1.8 介在  $I_{Na-L}$  の病態生理学的意義が強く示唆される。

### <引用文献>

- ① Belardinelli L, Giles WR, Rajamani S, Karagueuzian HS and Shryock JC. Cardiac late  $Na^+$  current: proarrhythmic effects, roles in long QT syndromes, and

- pathological relationship to CaMKII and oxidative stress. *Heart Rhythm*. 2015;12:440-8.
- ② Cossu FS, Wilczek J, Oreziak A, Merkely B, Ebrahimi AR, Brooks G, Satler AC and Valentine MC. TEMPO: a phase 2, double-blind, randomized, placebo-controlled, dose ranging, parallel group study to evaluate the effect of eleclazine on ventricular arrhythmia in subjects with implantable cardioverter-defibrillator or cardiac resynchronization therapy-defibrillator. *Circulation*. 2017;136:A15415 [Abstract].
  - ③ Tsuji Y, Hojo M, Voigt N, El-Armouche A, Inden Y, Murohara T, Dobrev D, Nattel S, Kodama I and Kamiya K. Ca<sup>2+</sup>-related signaling and protein phosphorylation abnormalities play central roles in a new experimental model of electrical storm. *Circulation*. 2011;123:2192-203.
  - ④ Yang T, Atack TC, Stroud DM, Zhang W, Hall L and Roden DM. Blocking *Scn10a* channels in heart reduces late sodium current and is antiarrhythmic. *Circ Res*. 2012;111:322-32.
  - ⑤ Glynn P, Musa H, Wu XQ, Unudurthi SD, Little S, Qian L, Wright PJ, Radwanski PB, Gyorke S, Mohler PJ and Hund TJ. Voltage-gated sodium channel phosphorylation at Ser571 regulates late current, arrhythmia, and cardiac function in vivo. *Circulation*. 2015;132:567-577.
  - ⑥ Yang T, Chun YW, Stroud DM, Mosley JD, Knollmann BC, Hong C and Roden DM. Screening for acute IKr block is insufficient to detect torsades de pointes liability: role of late sodium current. *Circulation*. 2014;130:224-34.
  - ⑦ Ahmad S, Tirilomis P, Pabel S, Dybkova N, Hartmann N, Molina CE, Tirilomis T, Kutschka I, Frey N, Maier LS, Hasenfuss G, Streckfuss-Bomeke K and Sossalla S. The functional consequences of sodium channel Na<sub>v</sub> 1.8 in human left ventricular hypertrophy. *ESC Heart Fail*. 2019;6:154-163.
  - ⑧ Dybkova N, Ahmad S, Pabel S, Tirilomis P, Hartmann N, Fischer TH, Bengel P, Tirilomis T, Ljubojevic S, Renner A, Gummert J, Ellenberger D, Wagner S, Frey N, Maier LS, Streckfuss-Bomeke K, Hasenfuss G and Sossalla S. Differential regulation of sodium channels as a novel proarrhythmic mechanism in the human failing heart. *Cardiovasc Res*. 2018;114:1728-1737.
  - ⑨ Man JCK, Bosada FM, Scholman KT, Offerhaus JA, Walsh R, van Duijvenboden K, van Eif VWW, Bezzina CR, Verkerk AO, Boukens BJ, Barnett P and Christoffels VM. Variant intronic enhancer controls SCN10A-short expression and heart conduction. *Circulation*. 2021;144:229-242.



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Shimojo Masafumi, Inden Yasuya, Yanagisawa Satoshi, Suzuki Noriyuki, Tsurumi Naoki, Watanabe Ryo, Nakagomi Toshifumi, Okajima Takashi, Suga Kazumasa, Tsuji Yukiomi, Murohara Toyooki	4. 巻 34
2. 論文標題 A novel practical algorithm using machine learning to differentiate outflow tract ventricular arrhythmia origins	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Cardiovascular Electrophysiology	6. 最初と最後の頁 627 ~ 637
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jce.15823	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 -
1. 著者名 Yamazaki Masatoshi, Tomii Naoki, Tsuneyama Koichi, Takanari Hiroki, Niwa Ryoko, Honjo Haruo, Kodama Itsuo, Arafune Tatsuhiko, Makita Naomasa, Sakuma Ichiro, Dobrev Dobromir, Nattel Stanley, Tsuji Yukiomi	4. 巻 19
2. 論文標題 Rotors anchored by refractory islands drive torsades de pointes in an experimental model of electrical storm	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Heart Rhythm	6. 最初と最後の頁 318 ~ 329
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hrthm.2021.10.012	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 該当する
1. 著者名 Elsokkari Ihab, Tsuji Yukiomi, Sapp John L., Nattel Stanley	4. 巻 38
2. 論文標題 Recent insights into mechanisms and clinical approaches to electrical storm	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Canadian Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 439 ~ 453
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cjca.2021.12.015	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 該当する
1. 著者名 Tsuji Yukiomi, Dobrev Dobromir	4. 巻 359
2. 論文標題 Chronic total occlusion of infarct-related artery: a bystander or a risk factor of electrical storm?	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 36 ~ 37
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcard.2022.04.016	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 該当する

1. 著者名 外山淳治, 辻幸臣, 李鍾国, 渡邊英一, 鈴木頼快, 鈴木孝彦	4. 巻 42
2. 論文標題 チャンネル生成・分解の視点から心室再分極相を再考する	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 心電図	6. 最初と最後の頁 203 ~ 211
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 外山淳治, 渡邊英一, 李鍾国, 辻幸臣, 鈴木頼快, 大川育秀, 鈴木孝彦	4. 巻 54
2. 論文標題 巨大陰性T波の発生機序と臨床的意義	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 心臓	6. 最初と最後の頁 1014 ~ 1021
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 Tsuji Yukiomi, Dobrev Dobrev	4. 巻 32
2. 論文標題 Implantable cardioverter-defibrillator therapy in primary versus secondary prevention: Reliable prediction of appropriate therapies and mortality is still an unmet need	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 IJC Heart Vasc	6. 最初と最後の頁 100740 ~ 100740
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcha.2021.100740	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 辻幸臣	4. 巻 25
2. 論文標題 抗不整脈薬の分類・作用機序と薬物動態 (吸収・分布・代謝・排泄)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 月刊Heart View	6. 最初と最後の頁 632 ~ 640
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Tsuji Yukiomi	4. 巻 84
2. 論文標題 Molecular mechanisms of binge drinking-induced atrial fibrillation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circ J	6. 最初と最後の頁 1909 ~ 1911
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-20-0974	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5件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Tsuji Yukiomi, Tomii Naoki, Tsuneyama Koichi, Takanari Hiroki, Arafune Tatsuhiko, Niwa Ryoko, Honjo Haruo, Kodama Itsuo, Makita Naomasa, Sakuma Ichiro, Dobrev Dobromir, Nattel Stanley, Yamazaki Masatoshi.
2. 発表標題 Torsadogenic action of late sodium current in experimental electrical storm.
3. 学会等名 第67回日本不整脈心電学会学術大会WEB開催
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 辻幸臣
2. 発表標題 ICD shocks-associated worsening heart failure: mechanistic and therapeutic considerations to reduce the risk of death.
3. 学会等名 第67回日本不整脈心電学会学術大会WEB開催
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tsuji Yukiomi
2. 発表標題 ICD shocks-related heart failure worsening.
3. 学会等名 The 13th Annual Scientific Session of the Korean Heart Rhythm Society (KHRS2021 Virtual) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 Tsuji Y.
2. 発表標題 Mechanisms of electrical storm associated with QT prolongation: Rotors anchored by refractory island as a driver of Torsades de Pointes
3. 学会等名 Korean Heart Rhythm Society 2020 Virtual (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tsuji Y, Tomii N, Tsuneyama K, Takanari H, Arafune T, Honjo H, Kodama I, Makita N, Sakuma I, Dobrev D, Nattel S, Yamazaki Mi.
2. 発表標題 Mechanisms of electrical storm: rotors anchored by enhanced NaV1.8 dependent late sodium current as a driver of Torsades de Pointes
3. 学会等名 Heart Rhythm Scientific Sessions 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020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	山崎 正俊  (Yamazaki Masatoshi)  (30627328)	東京大学・大学院工学系研究科(工学部)・特任准教授   (12601)	
研究分担者	常山 幸一  (Tsuneyama Koichi)  (10293341)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・教授   (16101)	

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			
カナダ	Montreal Heart Institute			
ドイツ	University of Duisburg-Essen			