

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 14 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590319

研究課題名(和文)スフィンゴ脂質によるカリウムチャネル機能制御機構の解明

研究課題名(英文)Elucidation of the Molecular Mechanism underlying the Sphingolipid-Mediated Regulation of Potassium Channel Function

研究代表者

古谷 和春(Furutani, Kazuharu)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：40452437

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：スフィンゴ脂質は生体膜の脂質二重層を構成する脂質である。本研究では、内向き整流性カリウム(Kir)チャネルの機能がスフィンゴ脂質によって制御されるか調べた。結果として、スフィンゴ脂質のスフィンゴシンが細胞内側から各種Kir電流を阻害することを見出した。さらに、細胞膜のスフィンゴミエリンからセラミドを介して代謝的に生合成される内因性スフィンゴシンがKirチャネルを阻害することが薬理的な実験から示唆され、新規のシグナル伝達機構として考えられた。スフィンゴシンとKirチャネル相互作用の解析を行ない、スフィンゴ脂質によるこのカリウムチャネル機能制御の基礎的な特性が理解できた。

研究成果の概要(英文)：Sphingolipids, a class of lipids, are components of lipid bilayer of biological membranes. Membrane sphingolipids serve as a reservoir for bioactive metabolites including ceramide (Cer), sphingosine (Sph) and sphingosine-1-phosphate. In this study, we examined if functions of inwardly rectifying potassium (Kir) channels are controlled by sphingolipids. Kir channels were expressed in cultured mammalian cells or *Xenopus* oocytes, and electrophysiological analyses were performed. We found that intracellular Sph inhibits Kir currents. Normally, the most abundant sphingolipids in the cell is the plasma membrane sphingomyelin (SM), and Sph is biosynthesized from SM via Cer. In response to the hydrolysis of SM by sphingomyelinase (SMase), Kir channel currents slowly decrease. The SMase-induced current decreases were suppressed by pharmacological inhibitions of the Sph biosynthetic pathway. These results suggest that endogenous sphingolipids inhibit Kir channels via Sph.

研究分野：薬理学

キーワード：生理活性脂質 イオンチャネル 生理学 薬理学 細胞内シグナル伝達

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 生体膜スフィンゴ脂質とカリウムチャンネル

スフィンゴ脂質は生体中に存在する ceramide を共通構造としてもつ脂質である。通常、細胞において最も豊富に存在するスフィンゴ脂質は細胞膜の sphingomyelin である。生体膜のスフィンゴ脂質は、ceramide や sphingosine、sphingosine-1-phosphate などの生理活性脂質を代謝的に産生する源となる (Hannun YA and Obeid LM. Nat Rev Mol Cell Biol 2008)。また、コレステロールなどステロール類と相互作用し膜のマイクロドメインを形成し、シグナル伝達分子の局在を組織化することでシグナル伝達を制御していることも知られている (Lingwood D and Simons K. Science 2010)。スフィンゴ脂質・コレステロールリッチな膜ドメインに分布するイオンチャンネルの一つとして、内向き整流性カリウムチャンネル (以下、Kir チャンネル) が知られている。このスフィンゴ脂質・コレステロールリッチな膜マイクロドメインでは、効率的にイオンチャンネルとスフィンゴ脂質が相互作用することが考えられるが、イオンチャンネル分子の機能がスフィンゴ脂質により制御されるのかに関してはよく理解されていなかった。

(2) カリウムチャンネル機能を制御する新規細胞内生理活性物質探索とスフィンゴ脂質  
本研究課題の代表者は、平成 22 年-23 年度若手研究 (B) (課題番号 22790250) の支援を受けて、Kir4.1 チャンネルを阻害する新規生体内分子を探索した。4000 種以上の細胞内代謝物 (糖、アミノ酸、ペプチド、脂質、ヌクレオチド、及びそれらの生合成・代謝過程に産生される中間代謝物) の中から阻害薬の構造モデルに適合する分子を探索する研究を行った。その探索の中で、スフィンゴ脂質に分類される脂質の幾つかを見いだした。実際、本研究課題開始前に実施した予備的検討で、スフィンゴ脂質の sphingosine を細胞内側から投与すると、各種 Kir チャンネル電流が阻害される予備的結果を得ていた。

## 2. 研究の目的

スフィンゴ脂質が内向き整流性カリウムチャンネルの機能を負に制御することが明らかとなりつつあった。本研究は、その作用を実証し、スフィンゴ脂質による内向き整流性カリウムチャンネル機能制御の「シグナル伝達経路」、「脂質—チャンネル相互作用」、「シグナル伝達の空間的制御」、そして「病態生理への関与」に関する 4 つの論点について実験的な検証をおこない、カリウムチャンネルの新しい機能制御機構の基本的理解を目指すものであった。

## 3. 研究の方法

イオンチャンネル機能の解析は電気生理学的手法を用いた。実験動物から単離した細胞に

内因性に発現するイオンチャンネル、ならびに培養哺乳類細胞やアフリカツメガエル卵母細胞に異所性に発現させたイオンチャンネルを流れる電流をパッチクランプ法もしくは二極電極膜電位固定法により測定した。

## 4. 研究成果

(1) スフィンゴ脂質による Kir チャンネル機能制御機構の「シグナル伝達経路」  
スフィンゴミエリンの加水分解酵素 Sphingomyelinase (SMase) の細胞外灌流によって Kir4.1 チャンネルや Kir2.1 チャンネルを介したカリウム透過による電流が次第に減少した (図 1)。SMase 阻害薬の GW4869 (10  $\mu$ M) の同時投与、あるいは SMase の煮沸による熱変性は SMase の Kir4.1、Kir2.1 チャンネル電流抑制を阻害した。つまり SMase の酵素活性このチャンネル電流抑制に関わっていると考えられた。さらに、SMase による Kir4.1、Kir2.1 チャンネル電流減少は、ceramide から sphingosine を産生する ceramidase (CDase) の阻害薬 MAPP (10  $\mu$ M) によっても阻害されることが分かった。

スフィンゴ脂質の sphingosine を細胞内側から投与すると、Kir4.1 チャンネルおよび Kir2.1 チャンネル電流が阻害されることを示した (図 2)。このことから sphingomyelin から ceramide を介し sphingosine を産生するシグナル伝達系が Kir チャンネル機能を抑制していると考えられた。

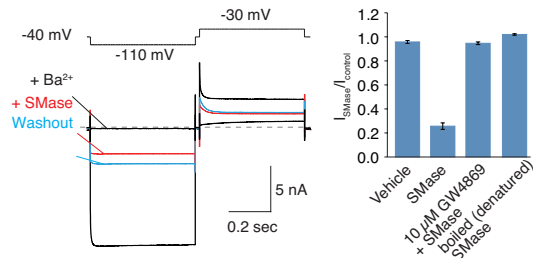


図 1. SMase による Kir4.1 チャンネル電流の抑制と SMase 阻害の効果

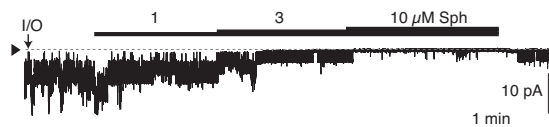


図 2. Sphingosine の細胞内灌流による Kir4.1 チャンネル電流の抑制

(2) スフィンゴ脂質による Kir チャンネル機能制御機構の「脂質—チャンネル相互作用」  
SMase による Kir4.1 チャンネル電流抑制の特性を解析し、抑制に電位依存性はほとんど見られなかったことから、sphingosine-Kir4.1 チャンネル相互作用は細胞膜電位に依存しないと考えられた。sphingosine は細胞内側に投与するほうが外側に投与するよりも低濃度で素早く Kir チャンネル電流を阻害した (図 3)。そ

の為、sphingosine の作用部位は Kir チャンネルの細胞内領域に存在すると考えられた。sphingosine は、Kir4.1 阻害薬と共通のファーマコフォアを有していた。Kir4.1 阻害薬のチャンネル内相互作用部位は既に提案されており、sphingosine も同じ部位に相互作用している可能性が考えられた。そこで、チャンネル内の sphingosine の相互作用する可能性のあるアミノ酸残基を変化させた変異体を用い、SMase の効果を検討した。変異導入によって SMase による電流抑制の強度が変化したが、アミノ酸残基の変化のみならず、細胞膜のチャンネル発現量が SMase の効果に影響するとみられた。この結果から、このシグナル伝達系におけるチャンネルのリガンドである sphingosine と標的チャンネルの量比が作用を制御していると考えられた。

SMase の hERG Kv チャンネルに対する作用を検討し、SMase は Kir チャンネルと同様に hERG チャンネル電流も抑制することが明らかになった。作用の類似性から、スフィンゴ脂質-カリウムチャンネル相互作用を考察することが可能になった。

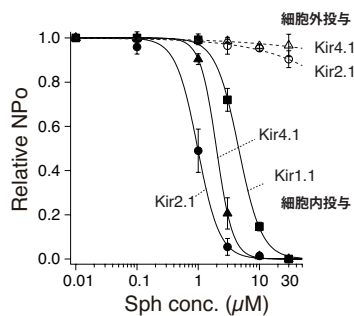


図 3. 細胞内外の Sphingosine による Kir チャンネル阻害の濃度依存性

(3) スフィンゴ脂質による Kir チャンネル機能制御機構の「シグナル伝達の空間的制御」Kir4.1 とスフィンゴ脂質の相互作用が脂質マイクロドメインに依存するか解析した。Kir4.1 を発現させた HEK 細胞をコレステロールのキレート剤である MβCD で処理すると脂質マイクロドメインが消失すると考えられている。この前処置後 SMase を灌流したところ、SMase による Kir4.1 電流の抑制はほとんどみられなくなった(図 4)。一方、MβCD 処理細胞からインサイドアウトパッチを作成し細胞内側から Kir4.1 に直接外因的な sphingosine を投与したところ、Kir4.1 電流は無処理群やコントロール群と同じ濃度依存性により阻害された。この結果から、MβCD 前処置により SMase の Kir4.1 抑制効果がみられなくなったのはスフィンゴ脂質がコレステロールなど他の脂質を介して Kir チャンネルを阻害しているのではなく、Kir4.1-スフィンゴ脂質の相互作用がマイクロドメイン消失によって起こりにくくなったためであると考えられた。

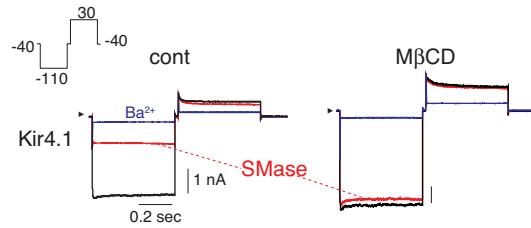


図 4. SMase による Kir4.1 チャンネル電流抑制に対する MβCD 前処置の効果

(4) スフィンゴ脂質によるカリウムチャンネル機能制御機構の「病態生理」

SMase は Kir チャンネルのみならず Kv チャンネルである hERG チャンネル電流も抑制した。そこで単離心筋細胞に SMase を作用させ、心筋細胞のカリウムチャンネルに対する作用を解析した。その結果、活動電位持続時間が短縮する活動電位波形の変化を認めた。この作用は心筋細胞に発現する Kir チャンネルや Kv チャンネルの抑制では説明をつけにくく、SMase は心筋細胞においてはそれら以外のイオンチャンネルにも作用している可能性が考えられた。また心筋細胞でスフィンゴ脂質のシグナル伝達が活性化すると電気生理学的な特性が変化し、この機構によって病態に関与する可能性も示唆された。

(5) 得られた成果の国内外における位置づけとインパクト、今後の展望

①スフィンゴ脂質シグナル伝達系を活性化ホルモンや神経伝達物質に関する研究が進められている。今回の研究で得られた成果は、スフィンゴ脂質シグナル伝達系の下流でカリウムチャンネルが標的となることを初めて示している(図 5)。本研究の成果は、スフィンゴ脂質シグナル伝達系の関与する細胞機能制御、例えばアポトーシスや細胞増殖、細胞移動制御の分子機構を理解する上で、カリウムチャンネルの機能変化を考慮する視野を与える。

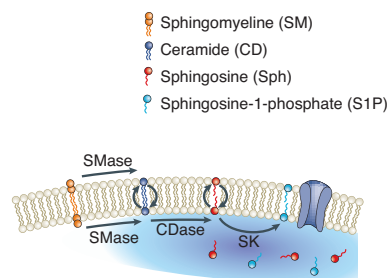


図 5. スフィンゴ脂質によるカリウムチャンネル機能制御のシグナル伝達概略

②Kir2.1 や Kir4.1 チャンネルはこれまではシグナル伝達による制御はほとんど知られておらず、常時活性化型だと思われていた。本研究で明らかになったスフィンゴ脂質シグナ

ル伝達の標的がこれらの Kir チャネルであるという点も大きな発展である。「常に存在するもの」と考えられていた Kir チャネルによる背景カリウムコンダクタンスを「細胞機能を制御する因子」へ概念転換させ、Kir チャネルと細胞機能の関わりについて新しい研究を展開させる。

#### 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 6 件)

(1) Kamide T, Okumura S, Ghosh S, Shinoda Y, Mototani Y, Ohnuki Y, Jin H, Cai W, Suita K, Sato I, Umemura M, Fujita T, Yokoyama U, Sato M, Furutani K, Kitano H, Ishikawa Y. Oscillation of cAMP and Ca<sup>2+</sup> in cardiac myocytes: a systems biology approach. *J Physiol Sci* 65(2):195-200 (2015)

doi: 10.1007/s12576-014-0354-3. (査読あり)

(2) 古谷和春、倉智嘉久、心臓イオンチャネルに作用する薬物の効果に関するシステム論的理解、*Drug Delivery System* 特集テーマ「システム論的理解に基づく創薬、医療の新しい展開」29(5):397-407 (2014) (査読なし)

(3) 黒川洵子、古谷和春、中谷晴昭、芦原貴司、久田俊明、杉浦清了、岡田純一、田保充康、吉永貴志、霧島会議の総括および今後の展望コンピューター (in silico) 安全性薬理学ワーキンググループ報告：医薬品安全性評価における in silico アプローチの可能性について考える、*心電図* 34:326-329. (2014) (査読なし)

(4) Chen IS, Furutani K, Inanobe A, Kurachi Y. RGS4 regulates partial agonism of the M2 muscarinic receptor-activated K<sup>+</sup> currents. *J Physiol* 592(6):1237-1248 (2014)

doi: 10.1113/jphysiol.2013.269803 (査読あり)

(5) Yamazaki D, Funato Y, Miura J, Sato S, Toyosawa S, Furutani K, Kurachi Y, Omori Y, Furukawa T, Tsuda T, Kuwabata S, Mizukami S, Kikuchi K, Miki H. Basolateral Mg<sup>2+</sup> extrusion via CNNM4 mediates transcellular Mg<sup>2+</sup> transport across epithelia: a mouse model. *PLoS Genet* 9(12):e1003983 (2013)

doi: 10.1371/journal.pgen.1003983 (査読あり)

(6) Kamimura D, Ohtani T, Sakata Y, Mano T, Takeda Y, Tamaki S, Omori Y, Tsukamoto Y, Furutani K, Komiyama Y, Yoshika M, Takahashi H, Matsuda T, Baba A, Umemura S, Miwa T, Komuro I, Yamamoto K. Ca<sup>2+</sup> entry mode of Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchanger as a new therapeutic target for heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 33(11):1408-1416 (2012) doi: 10.1093/eurheartj/ehr106 (査読あり)

[学会発表] (計 3 7 件)

(1) 陳以珊、古谷和春、稲野辺厚、倉智嘉

久、m2 ムスカリン性アセチルコリン受容体の RGS4 を介したカリウム電流制御の膜電位依存性及び制御機構、第 120 回日本解剖学会総会・全国学術集会・第 92 回日本生理学会大会、2015 年 3 月 21 日、神戸国際会議場 (兵庫県・神戸市)

(2) 古谷和春、陳以珊、稲野辺厚、倉智嘉久、ムスカリン M2 受容体依存的 GIRK チャネル活性化におけるパーシャルアゴニスト作用の分子機構と制御、第 120 回日本解剖学会総会・全国学術集会・第 92 回日本生理学会大会、2015 年 3 月 21 日、神戸国際会議場 (兵庫県・神戸市)

(3) 古谷和春、m2 ムスカリン性アセチルコリン受容体の多機能性、第 88 回日本薬理学会年会次世代の会主催シンポジウム 1 「多彩で精緻な GPCR 機能に関する新発見」、2015 年 3 月 19 日、名古屋国際会議場 (愛知県・名古屋市)

(4) 陳以珊、古谷和春、稲野辺厚、倉智嘉久、RGS4 タンパク質はムスカリン M2 受容体活性化カリウム電流におけるパーシャルアゴニスト作用を制御する、第 88 回日本薬理学会年会、2015 年 3 月 18 日、名古屋国際会議場、(愛知県・名古屋市)

(5) Kazuharu Furutani, Yoshihisa Kurachi. An Essential Role of RGS Protein in Partial Agonism of the m2 Muscarinic Receptor-Mediated K<sup>+</sup> Currents. International Symposium on Ion channels, transporters, and small molecules as key regulators of homeostatic systems (招待講演)、2015 年 3 月 17 日、Nagoya Congress Center (愛知県・名古屋市)

(6) I-Shan Chen, Kazuharu Furutani, Yoshihisa Kurachi. Voltage-dependence of RGS4-mediated regulation on the M2 muscarinic receptor-activated K<sup>+</sup> currents. 新学術領域研究「多階層生体機能学」最終成果報告会、2015 年 3 月 5 日、大阪大学中之島センター (大阪府・大阪市)

(7) Kenichiro Handa, Kazuharu Furutani, Yoichi Murakami, Kengo Kinoshita, Yoshihisa Kurachi. Molecular basis of Kir1.1 channel block. 新学術領域研究「多階層生体機能学」最終成果報告会、2015 年 3 月 5 日、大阪大学中之島センター (大阪府・大阪市)

(8) 古谷和春、心筋細胞で観察されるムスカリン性アセチルコリン受容体の RGS を介した G 蛋白質制御、平成 26 年度筋生理の集い (招待講演)、2014 年 12 月 6 日、東京慈恵会医科大学高木会館 (東京都)

(9) Kazuharu Furutani, Yoshihisa Kurachi. Molecular mechanism of partial agonism and a novel role of RGS protein in regulation of the m2 muscarinic receptor-mediated K<sup>+</sup> currents. The 45th NIPS International symposium "Cutting-edge approaches towards the functioning mechanisms" (招待講演)、2014 年 11 月 27 日、Okazaki Conference center of NIPS (愛知県・岡崎市)

(10) 古谷和春、CiPA が提案しようとする薬物催不整脈リスク予測のパラダイム、CBI学会2014年大会フォーカスセッション「in silico 不整脈予測におけるCiPAの考え方、および日本の取り組み」(招待講演)、2014年10月29日、タワーホール船堀(東京都)

(11) 陳以珊、古谷和春、稲野辺厚、倉智嘉久、RGS4-mediated regulation on the M2 muscarinic receptor-activated G-protein-gated K<sup>+</sup> currents、生理学研究所研究会「シグナル伝達分子とその生理学的可能性」(招待講演)、2014年9月18日、生理学研究所(愛知県・岡崎市)

(12) Kazuharu Furutani, Kunichika Tsumoto, I-Shan Chen, Yoshihisa Kurachi. Effects of Class III Anti-Arrhythmic Agents with hERG Channel Block and Facilitation on Cardiac Action Potential: a Simulation Study. 17th World congress of basic and clinical pharmacology、2014年7月15日、Cape Town International Convention Centre (Cape Town, South Africa)

(13) 古谷和春、hERGの臨床QT延長リスク評価における現状と課題、第41回日本毒性学会学術集会ワークショップ8「医薬品の催不整脈作用のトランスレーショナルリサーチ」(招待講演)、2014年7月4日、神戸国際会議場(兵庫県・神戸市)

(14) 陳以珊、古谷和春、稲野辺厚、倉智嘉久、RGS4はムスカリンM2受容体依存的GIRKチャネル活性化におけるパーシャルアゴニスト作用を制御する、第125回日本薬理学会近畿部会、2014年6月20日、岡山コンベンションセンター(岡山県・岡山市)

(15) Kazuharu Furutani, Kunichika Tsumoto, Yoshihisa Kurachi. hERG channel facilitation prevents hazardous prolongation of cardiac action potential durations. 第87回日本薬理学会年会、2014年3月20日、仙台国際センター(宮城県・仙台市)

(16) Kazuharu Furutani, Kunichika Tsumoto, Yoshihisa Kurachi. Safety Mechanism of hERG-Targeting Class III Antiarrhythmic Agents potential: a simulation study. 第91回日本生理学会大会、2014年3月17日、鹿児島大学郡元キャンパス(鹿児島県・鹿児島市)

(17) 陳以珊、古谷和春、稲野辺厚、倉智嘉久、ムスカリンM2受容体依存的GIRKチャネル活性化におけるパーシャルアゴニスト作用の分子機構、新学術領域研究「多階層生体機能学」第六回班会議(招待講演)、2014年3月3日、京都大学薬学部記念講堂(京都府・京都市)

(18) 古谷和春、医薬品のインシリコ催不整脈リスク評価における現状と課題。公開シンポジウム「ヒトiPS細胞の創薬プロセスへの応用～国際情勢を見据えた新規試験法開発を目指して～」(招待講演)、2014年2月13日、東京大学弥生講堂一条ホール(東京都)

(19) 陳以珊、古谷和春、稲野辺厚、倉智嘉久、ムスカリンM2受容体依存的GIRKチ

ャネル活性化におけるパーシャルアゴニスト作用の分子機構、平成25年度筋生理の集い(招待講演)、2013年12月21日、東京慈恵会医科大学高木会館(東京都)

(20) 陳以珊、古谷和春、稲野辺厚、倉智嘉久、The role of RGS4 in partial agonism of the m2 muscarinic receptor-activated K<sup>+</sup> currents. 第23回日本循環薬理学会、2013年12月6日、福岡大学メディカルホール(福岡県・福岡市)

(21) 陳以珊、古谷和春、稲野辺厚、倉智嘉久、ムスカリンM2受容体依存的GIRKチャネル活性化におけるパーシャルアゴニスト作用の分子機構、生理学研究所研究会「心血管イオンチャネル・トランスポーター研究の新展開：基礎研究と臨床研究の融合」(招待講演)、2013年9月26日、生理学研究所(愛知県・岡崎市)

(22) I-Shan Chen, Kazuharu Furutani, Atsushi Inanobe, Yoshihisa Kurachi. Effects of muscarinic agonists and RGS4 on voltage-dependent responses of cardiac g protein-gated potassium currents. 37th Congress of International Union of Physiological Sciences (IUPS). 2013年7月25日、Birmingham ICC (Birmingham, UK)

(23) Kazuharu Furutani, Kunichika Tsumoto, I-Shan Chen, Yoshihisa Kurachi. Effects of Class III Anti-Arrhythmic Agents with hERG Channel Block and Facilitation on Cardiac Action Potential: a Simulation Study. 37th Congress of International Union of Physiological Sciences (IUPS). 2013年7月22日、Birmingham ICC (Birmingham, UK)

(24) Kazuharu Furutani, Kunichika Tsumoto, I-Shan Chen and Yoshihisa Kurachi. Effects of Class III Anti-Arrhythmic Agents with hERG Channel Block and Facilitation on Cardiac Action Potential -a Simulation Study-. 2nd HDP International Symposium. 2013年6月28日、Marunouchi My Plaza Hall(東京都)

(25) 古谷和春、津元国親、陳以珊、倉智嘉久、第III群坑不整脈薬によるhERGチャネル阻害とファシリテーション作用の心筋活動電位への影響：シミュレーション研究、第90回日本生理学会大会、2013年3月29日、タワーホール船堀(東京都)

(26) 古谷和春、津元国親、陳以珊、倉智嘉久、Facilitation of hERG channel by Class III anti-arrhythmic agents: the Molecular Mechanism and Therapeutic Significance、第86回日本薬理学会年会、2013年3月21日、福岡国際会議場(福岡県・福岡市)

(27) 古谷和春、津元国親、倉智嘉久、Effects of block and facilitation of HERG channel by class III anti-arrhythmic agents on cardiac action potential: a simulation study、第77回日本循環器学会学術集会、2013年3月17日、パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

(28) Kazuharu Furutani, Yoshihisa Kurachi. Sphingolipid signaling modulates Kir channels



functions. CeSPI Nagoya Symposium - Frontiers in Structural Physiology, 2013 年 1 月 22 日、名古屋大学豊田講堂 (愛知県・名古屋市)

(29) 古谷和春、津元国親、陳以珊、倉智嘉久、抗不整脈薬の hERG ファシリテーション作用: 分子機序と不整脈治療における意義、平成 24 年度科学研究費補助金・新学術領域研究「多階層生体機能学」第 6 回全体会議: 若手研究者発表会 (招待講演)、2013 年 1 月 17 日、沖縄科学技術大学院大学 (沖縄県・恩納村)

(30) 古谷和春、倉智嘉久、スフィンゴ脂質による Kir チャネル機能制御、平成 24 年度筋生理の集い (招待講演)、2012 年 12 月 22 日、東京慈恵会医科大学高木会館 (東京都)

(31) 古谷和春、津元国親、倉智嘉久、抗不整脈薬の hERG チャネルファシリテーション作用: 分子機序と不整脈治療における意義、生理研研究会「心血管イオンチャネル・トランスポーター研究の新展開 -基礎研究と臨床研究の融合-」(招待講演)、2012 年 11 月 21 日、岡崎コンファレンスセンター (愛知県・岡崎市)

(32) 陳以珊、古谷和春、稲野辺厚、倉智嘉久、Reconstitution of Cardiac G Protein-Gated Potassium Current: Effect of Muscarinic Agonists and RGS4 on Voltage-Dependent Response、第 122 回薬理学会近畿部会、2012 年 11 月 16 日、千里ライフサイエンスセンター (大阪府・豊中市)

(33) 古谷和春、津元国親、陳以珊、山川祐子、倉智嘉久、抗不整脈薬の hERG チャネルファシリテーション作用: 分子機序と不整脈治療における意義、第 122 回日本薬理学会近畿部会、2012 年 11 月 16 日、千里ライフサイエンスセンター (大阪府・豊中市)

(34) 古谷和春、津元国親、倉智嘉久、Effects of block and facilitation of HERG channel by anti-arrhythmic agents on cardiac action potential: a simulation study. 第 29 回国際心臓研究学会(ISHR)日本部会総会、2012 年 10 月 26 日、九州大学医学部百年講堂 (福岡県・福岡市)

(35) 古谷和春、津元国親、倉智嘉久、薬物による hERG チャネルのファシリテーション作用: 分子機序とその意義、第 29 回日本心電学会学術集会、2012 年 10 月 12 日、幕張メッセ国際会議場・ホテルニューオータニ幕張 (千葉県・千葉市)

(36) Kazuharu Furutani, Kunichika Tsumoto, Yoshihisa Kurachi. In silico assessment of the clinical relevance of HERG channel modulations. The 13th international conference on system biology (ICSB 2012)、2012 年 8 月 19 日、University of Toronto (Toronto, Canada)

(37) 古谷和春、薬物・生理活性物質によるイオンチャネル制御とその意義、CBI 学会第 328 回研究講演会「イオンチャネルがターゲットとなる副作用、その新たなメカニズム」(招待講演)、2012 年 07 月 02 日、東京大

学山上会館 (東京都)

[図書] (計 4 件)

(1) 古谷和春、倉智嘉久、ギャノン生理学 24 版「第 V 編 心血管の生理学概論」p593、「29 章 心臓の自動性と電気的活動」p594-614、監訳岡田泰伸、丸善株式会社 (2014) (分担執筆)

(2) 古谷和春、倉智嘉久、第 1 章心筋の電気生理 バッチクランプの黎明といま、不整脈学、南江堂、p8-11 (2012) (分担執筆)

(3) 倉智嘉久、古谷和春、第 16 章不整脈学への道 バッチクランプでみえたもの、不整脈学、p588-591 (2012) (分担執筆)

(4) Kazuharu Furutani, Yoshihisa Kurachi. Patch Clamp Techniques: From Beginning to Advanced Protocols (Springer Protocols Handbooks), Chapter23 Heterologous Expression Systems and Analyses of Ion Channels、p353-370 (2012) (分担執筆)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

古谷 和春 (FURUTANI, Kazuharu)  
大阪大学・大学院医学系研究科・助教  
研究者番号: 40452437

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

倉智 嘉久 (KURACHI, Yoshihisa)  
大阪大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号: 30142011