

令和 4 年 6 月 27 日現在

機関番号：23803

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K06897

研究課題名(和文)女性ホルモンによる骨格筋維持機構の細胞分子解析

研究課題名(英文)Cellular and molecular analysis of skeletal muscle protection by female sex hormones

研究代表者

坂本 多穂 (Sakamoto, Kazuho)

静岡県立大学・薬学部・准教授

研究者番号：80433150

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：筋力低下と筋萎縮は感染症後遺症の代表的な病態である。本研究は感染症症状・死亡率の性差に着目し、敗血症性筋力低下・筋萎縮への性ホルモンの作用を検討した。培養骨格筋細胞では、病原体内毒素(LPS)誘発性筋萎縮に対しテストステロン・プロゲステロンは有効性を示さなかったが、エストラジオールは有意に筋萎縮を抑制した。エストラジオールはさらに卵巣切除マウスにおいて敗血症誘発性筋力低下を抑制した。エストラジオールは骨格筋培養細胞においてLPSによるタンパク質分解系活性化には作用しなかったが、炎症応答を有意に抑制しており、これが筋力温存効果に関与する。本研究結果は、感染症後遺症治療に有意義である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

新型コロナウイルス感染症蔓延により、長期間つづく後遺症(long COVID)が社会問題化してきた。全身のだるさ・脱力と表現される運動機能障害はその典型例である。研究チームはこれまでに感染症により引き起こされる全身炎症と骨格筋障害の研究を進めてきた。一般的に感染症症状は、女性において男性より軽度である。我々は女性ホルモンであるエストラジオールが病原体成分による骨格筋培養細胞の細胞萎縮および敗血症モデルマウスの筋力低下を抑制することを始めて見出した。本研究結果はエストラジオールとその誘導体が感染症後遺症の治療薬として有望であることを示す。

研究成果の概要(英文)：Muscle weakness and atrophy are typical pathophysiological conditions in the complication of infectious diseases. Based on the sex differences in infectious disease symptoms and mortality, this study examined the effects of sex hormones on septic muscle weakness and atrophy. In cultured skeletal myotubes, testosterone and progesterone showed no efficacy against endotoxin (LPS)-induced muscle atrophy, while estradiol significantly inhibited muscle atrophy. Estradiol also inhibited sepsis-induced muscle weakness in ovariectomized mice. Estradiol did not act on LPS-induced proteolytic system activation in cultured skeletal myoblasts, but significantly suppressed the inflammatory response, which is responsible for its muscle-preserving effect. The results of this study are significant for the treatment of post-infectious disease complications.

研究分野：薬理学

キーワード：感染症 骨格筋 性差 性ホルモン ICU-AW PICS サイトカイン 炎症

## 1. 研究開始当初の背景

近年の集中治療医学の発展にともない、敗血症(感染症に起因する多臓器不全)死亡率は低下傾向にある。一方、敗血症サバイバー増加にともなって後遺症(集中治療後症候群; PICS)の問題が顕在化しはじめた。PICS は認知障害、精神障害、運動機能障害からなり、これらが原因となって数年にわたる衰弱状態の遷延と敗血症患者の長期予後悪化が引き起こされる<sup>1</sup>。集中治療室関連筋弱(ICU-AW)はPICS にともなう運動機能障害の主病態であり、重症疾患罹患後の左右対称性の四肢のびまん性筋力低下を指す。敗血症患者の約半数において ICU-AW の発症が見られ、敗血症サバイバーの社会復帰における障害となっている<sup>2</sup>。しかし、本疾患の発症機構は不明であり、有効な治療法は見出されていない。

我々は、これまでに骨格筋に対する病原体成分(病原体関連分子パターン; PAMPs)の作用解析を進めてきた。従来、敗血症時の骨格筋障害は、マクロファージをはじめとする炎症細胞から放出される炎症性サイトカインによるものだと考えられてきた。しかし我々の研究は、骨格筋線維自身が表面に分布するトル様受容体 4(TLR4)を介して PAMPs への炎症応答を起こすことを明らかにした。この応答により、IL-6をはじめとするサイトカイン放出、骨格筋線維の萎縮、そして骨格筋線維を維持管理する骨格筋幹細胞の筋分化能を低下させる<sup>3,4</sup>。これが LPS による骨格筋維持再生能の喪失は筋力低下が長期化する要因と考えられる。

敗血症の症状重篤化および死亡率には性差が存在し、一般に女性で軽症化することが知られている<sup>5</sup>。性差の発生機構には生物学的には、性ホルモン由来性差と性染色体由来性差とが存在する。免疫応答は性差の影響を強く受ける生体反応のひとつである。敗血症疾患の基盤となるマクロファージをはじめとする炎症細胞の自然免疫応答は女性ホルモン・性染色体の影響により活性化することが知られており、これが女性の低死亡率に関与する可能性が有る。一方で、非免疫細胞の炎症反応は女性ホルモンにより抑制されるとの報告が多い<sup>6,7</sup>。これらの知見の臨床応用を目指して海外では女性ホルモン誘導体による敗血症治療薬開発が進められている<sup>8</sup>。逆に女性ホルモン生合成酵素阻害薬は敗血症死亡率の増悪を引き起こすことが知られている<sup>9</sup>。骨格筋の敗血症誘発性炎症応答において女性ホルモンがどのように作用するか明らかになれば、性ホルモンをシードとした ICU-AW 治療薬開発の可能性が出てくる。

## 2. 研究の目的

骨格筋における敗血症誘発性炎症応答に対するエストロゲンの作用を明らかにし、ICU-AW 治療薬シードとしての有用性を検討する。

## 3. 研究の方法

### 動物実験

C57BL6/J 雌マウス(8週齢)を12匹に卵巣切除術(OVX)を施し、2週間飼育した。マウスは2群に分けて浸透圧ポンプ(Alzet Model 1004)にそれぞれ生理食塩水あるいは E2(X g)を含有させて、OVX マウスの皮下に埋め込んだ。浸透圧ポンプ埋め込み2週間後にマウス盲腸穿孔法により多菌性敗血症を発症させた。CLP24時間後に、握力測定、持久力測定をおこなった後、安楽死させた。

### 骨格筋収縮力測定

安楽死させたマウスから長指伸筋を摘出し、オーガンバスに装着、筋直接電気刺激(単縮・100Hz強縮)による収縮力を等尺性トランスデューサーにより電気信号に変換して記録した。

### 初代培養骨格筋線維(MF)の調整

C57BL6/J マウス短指屈筋(FDB)を摘出し、結合組織を除去後、コラゲナーゼで分散させて単一骨格筋線維として単離した。10%ウシ胎児血清(FBS)含有培養液中(GM)で一晩培養した後に、2%ステロイド除去ウマ血清(HS)含有培養液(DM)で培養した。

### 培養骨格筋細胞(MT)の調整

C2C12 マウス骨格筋芽細胞を GM で増殖させ、90%コンフルエントに到達したら、DM で5日間分化させることで C2C12 筋管細胞を得た。その後、2日間各種性ホルモンおよび阻害薬で処理したのちに、LPS 応答反応の解析を行った。

## 筋管径の解析

実験終了時にメイグリュンワルド染色液により固定・細胞質染色の後、洗浄後ギムザ染色で核を可視化した。撮影した染色像は Image-J により筋管径測定を行った。

## 培養骨格筋細胞における遺伝子発現解析

培養骨格筋細胞を AGPC 法により、mRNA を抽出し、逆転写した cDNA を定量的 PCR 解析装置により定量化した。

## 培養骨格筋細胞におけるタンパク質発現解析

培養骨格筋細胞を NP-40 lysis buffer で溶解し、タンパク質を抽出後、ウエスタンブロット法により定量化した。

## 4. 研究成果

### [結果]

まずマウス敗血症モデルにおける、筋力変化と E2 の効果を検討した。敗血症発症によりマウス前肢握力は低下する。E2 投与群では対照群と比較して有意に残存筋力は大きかった。一方で、敗血症による持久力低下には両群間で有意差が無かった。この結果は、E2 にマウス筋力低下予防効果があることを示唆する。この筋力低下抑制効果が、骨格筋線維自身に起因するのか、あるいは運動神経・神経-筋接合部に由来するものなのか検討するため、摘出長趾伸筋標本における直接筋収縮解析を行った。CLP24 時間後マウス長指伸筋の単収縮力は E2 投与群で有意な差はなかったが、強縮では E2 投与群で有意に収縮力が高かった。なお、筋重量と筋線維径には対照群と E2 群の間に有意差は無かった (図 1)。この結果は、E2 が骨格筋線維の収縮機構障害を緩和したことを示唆する。

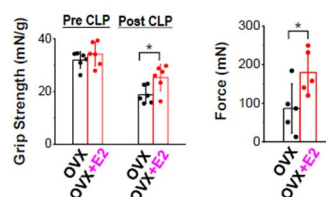


図1: 敗血症マウス筋力低下に対するE2の作用  
A. 前肢握力 B. 摘出長指伸筋の電気刺激誘起収縮(強縮)

筋力低下の要因である筋萎縮をマウス動物実験で再現するには、敗血症後 2 週間程度生存させつづける必要があるが、期間中の死亡率の高さによりこの実験をおこなうのは現実的ではない。そこで、MT における LPS 誘発性筋萎縮への E2 の作用を検討した。LPS による筋萎縮を E2 は抑制した。LPS による筋萎縮はユビキチンプロテアソーム系の活性化、オートファジー系の活性化が要因として報告されている<sup>10</sup>。骨格筋特異的ユビキチンリガーゼである atrogen-1 の mRNA 発現を解析したところ、E2 投与による有意な効果は見られなかった。次にオートファジー活性化指標である LC3 タンパク質の分子量変化にも E2 は影響しなかった。

筋直接炎症反応に対する E2 の効果を検討するため、MF と MT における LPS 誘発性炎症反応について解析した。LPS 投与により MF、MT 両者で炎症性サイトカイン(IL-6・TNF $\alpha$ )の mRNA 発現量増加が認められ、E2 は濃度依存的に発現誘導を抑制した。E2 は骨格筋では抗炎症作用を示すことが明らかになった。また、培養液中に放出された炎症性サイトカイン量を定量化したところ、TNF $\alpha$  は検出不能だったが、IL-6 は検出され、E2 により有意に放出量が減少することが分かった (図 2)。この結果から、E2 は骨格筋において抗炎症作用を発揮することが分かった。

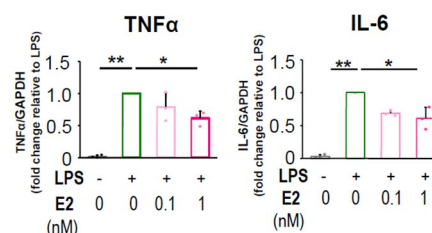


図2: マウス培養骨格筋に対するE2の作用  
A. 筋管径 B. 炎症性サイトカイン遺伝子発現変化

最後に E2 による抗炎症機構を解析した。MT に各種エストロゲン受容体(ER $\alpha$ 、ER $\beta$ 、GPER)拮抗薬を投与し、E2 による LPS 誘発性炎症応答抑制作用への影響を検討した。しかし、いずれの拮抗薬も有意な効果を認めなかった。E2 の抗炎症効果に転写因子 Nrf2 が関与することが知られていたが、MT においては Nrf2 転写産物の発現量に E2 は変動を与えなかった<sup>11</sup>。これらの結果は、E2 が骨格筋においてエストロゲン受容体非依存的に抗炎症作用を起していることを示している。

### [考察]

本研究結果から、女性ホルモンが敗血症誘発性骨格筋炎症に対して抑制効果を発揮すること

が明らかになった。感染症時の炎症反応は病原体排除と多臓器不全誘発の2つの側面を持つ諸刃の刃である。女性ホルモンの敗血症死亡率が男性より低い要因として、1)炎症応答強化による病原体排除能力と2)抗炎症作用による臓器保護効果の相反する2つの事象が考えられてきたが、骨格筋においては後者の作用が主体であることを本研究ははじめて示した。

本研究期間中に骨格筋の感染症応答研究はさらに進み、骨格筋が敗血症時に多種のサイトカインを放出して血球自然免疫系の動員に重要な役割を果たすこと、なかでも敗血症病態に大きな役割を果たすIL-6の主要な産生源が骨格筋であることなどが報告された<sup>12</sup>。さらに骨格筋の敗血症応答が骨格筋特異的に敗血症応答を欠損させることでメスでのみ敗血症生存率が低下することから、骨格筋は敗血症性差の鍵をにぎる臓器だと考えられる<sup>13</sup>。これらの最新知見から、我々はE2が骨格筋炎症応答を活性化させて病原体排除に関与しているのではないかと想定していたが、結果は反対であった。その原因として、他の性ホルモンの存在や性染色体由来性差の関与が考えられることから、この点に関してさらに精査する必要がある。

E2による抗炎症機構として知られているのが核内型エストロゲン受容体とくにER $\alpha$ 活性化を經由した経路である。また、GPER/Nrf2経路も抗炎症機構として考えられた。しかしながら、我々の想定と異なりERおよびGPER阻害薬による検討結果ではこれらの関与を示すことは出来なかった。近年、E2自身が骨格筋ミトコンドリア内膜に取り込まれることで筋機能改善を示すことが報告されている。これら受容体非依存的な効果がE2による筋保護効果に関与する可能性が考えられる。

本研究による動物実験および培養細胞実験から、E2は敗血症性の筋力低下・筋萎縮を緩和することが明らかになった。E2およびその誘導体投与はICU-AW治療薬として有効である可能性が有る。ICU-AWの問題は、本研究期間中に蔓延した新型コロナウイルス感染症の後遺症として、より社会的に認知されることになったが、その治療薬開発において重要な知見となると考えられる。

#### [引用文献]

1. Yende S, Austin S, Rhodes A, et al. Long-Term Quality of Life Among Survivors of Severe Sepsis: Analyses of Two International Trials. *Crit Care Med*. 2016;44(8):1461-1467.
2. Kress JP, Hall JB. ICU-acquired weakness and recovery from critical illness. *N Engl J Med*. 2014;371(3):287-288.
3. Ono Y, Sakamoto K. Lipopolysaccharide inhibits myogenic differentiation of C2C12 myoblasts through the Toll-like receptor 4-nuclear factor- $\kappa$ B signaling pathway and myoblast-derived tumor necrosis factor- $\alpha$ . Asakura A, ed. *PLoS One*. 2017;12(7):e0182040.
4. Ono Y, Maejima Y, Saito M, et al. TAK-242, a specific inhibitor of Toll-like receptor 4 signalling, prevents endotoxemia-induced skeletal muscle wasting in mice. *Sci Rep*. 2020;10(1):694.
5. Schröder J, Kahlke V, Staubach KH, Zabel P, Stüber F. Gender Differences in Human Sepsis. *Arch Surg*. 1998;133(11):1200.
6. Kawasaki T, Chaudry IH. The effects of estrogen on various organs: therapeutic approach for sepsis, trauma, and reperfusion injury. Part 1: central nervous system, lung, and heart. *J Anesth*. 2012;26(6):883-891.
7. Kawasaki T, Chaudry IH. The effects of estrogen on various organs: therapeutic approach for sepsis, trauma, and reperfusion injury. Part 2: liver, intestine, spleen, and kidney. *J Anesth*. 2012;26(6):892-899.

8. Kuebler JF, Jarrar D, Toth B, et al. Estradiol administration improves splanchnic perfusion following trauma-hemorrhage and sepsis. *Arch Surg*. 2002;137(1):74-79.
9. Connerney JJ, Spratt DI. Aromatase Blockade Is Associated With Increased Mortality in Acute Illness in Male Mice. *Journal of the Endocrine Society*. 2017;1(9):1113-1119.
10. Doyle A, Zhang G, Abdel Fattah EA, Eissa NT, Li YP. Toll-like receptor 4 mediates lipopolysaccharide-induced muscle catabolism via coordinate activation of ubiquitin-proteasome and autophagy-lysosome pathways. *FASEB J*. 2011;25(1):99-110.
11. Song CH, Kim N, Kim DH, Lee HN, Surh YJ. 17- $\beta$  estradiol exerts anti-inflammatory effects through activation of Nrf2 in mouse embryonic fibroblasts. *PLoS One*. 2019;14(8):e0221650.
12. Bivona JJ 3rd, Crymble HM, Guigni BA, et al. Macrophages augment the skeletal muscle proinflammatory response through TNF $\alpha$  following LPS-induced acute lung injury. *FASEB J*. 2021;35(4):e21462.
13. Laitano O, Robinson GP, Murray KO, et al. Skeletal muscle fibers play a functional role in host defense during sepsis in mice. *Sci Rep*. 2021;11(1):7316.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Iseki Yuzo, Ono Yuko, Hibi Chihiro, Tanaka Shoko, Takeshita Shunya, Maejima Yuko, Kurokawa Junko, Murakawa Masahiro, Shimomura Kenju, Sakamoto Kazuho	4. 巻 376
2. 論文標題 Opening of Intermediate Conductance Ca <sup>2+</sup> -Activated K <sup>+</sup> Channels in C2C12 Skeletal Muscle Cells Increases the Myotube Diameter via the Akt/Mammalian Target of Rapamycin Pathway	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics	6. 最初と最後の頁 454 ~ 462
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1124/jpet.120.000290	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 Yuko Ono, Yuko Maejima, Masafumi Saito, Kazuho Sakamoto, Shoichiro Horita, Kenju Shimomura, Shigeaki Inoue, Joji Kotani	4. 巻 10
2. 論文標題 TAK-242, a Specific Inhibitor of Toll-like Receptor 4 Signalling, Prevents Endotoxemia-Induced Skeletal Muscle Wasting in Mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 694
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-57714-3.	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 Masami Kodama, Kazuharu Furutani, Reiko Kimura, Tomoko Ando, Kazuho Sakamoto, Shushi Nagamori, Takashi Ashihara, Yoshihisa Kurachi, Yuko Sekino, Tetsushi Furukawa, Yasunari Kanda, Junko Kurokawa	4. 巻 140
2. 論文標題 Systematic Expression Analysis of Genes Related to Generation of Action Potentials in Human iPS Cell-Derived Cardiomyocytes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 325-330
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2019.06.006.	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 Kazuho Sakamoto, Kohei Sakatoku, Shintaro Sugimoto, Nanami Iwasaki, Yusuke Sano, Masahiko Yamaguchi, Junko Kurokawa	4. 巻 140
2. 論文標題 Continued Exposure of Anti-Cancer Drugs to Human iPS Cell-Derived Cardiomyocytes Can Unmask Their Cardiotoxic Effects	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 345-349
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2019.08.005.	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 Kazuho Sakamoto, Junko Kurokawa	4. 巻 139
2. 論文標題 Involvement of sex hormonal regulation of K <sup>+</sup> channels in electrophysiological and contractile functions of muscle tissues.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 259-265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2019.02.009.	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 -

[学会発表] 計39件(うち招待講演 2件/うち国際学会 6件)

1. 発表者名 坂本 多穂、日比 千尋、竹下 舜也、黒川 洵子
2. 発表標題 C2C12骨格筋細胞における中間コンダクタンスCa <sup>2+</sup> 活性化K <sup>+</sup> チャネル開口は、Akt/mTOR経路を介して筋管径を増加させる
3. 学会等名 第15回トランスポーター研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹下舜也、日比千尋、桑原 泰斗、坂本多穂、黒川洵子
2. 発表標題 17-エストラジオールによる敗血症性筋麻痺・筋萎縮の抑制
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 坂本多穂、日比千尋、竹下舜也、黒川洵子
2. 発表標題 17-エストラジオールによる敗血症性筋麻痺・筋萎縮の抑制
3. 学会等名 日本性差医学・医療学会 第14回学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kazuho Sakamoto, Chihiro Hibi, Shunya Takeshita, and Junko Kurokawa
2. 発表標題 INVOLVEMENT OF MITOCHONDRIAL INTERMEDIATE CONDUCTANCE Ca <sup>2+</sup> -ACTIVATED K <sup>+</sup> CHANNELS IN DCEB10-INDUCED C2C12 SKELETAL MUSCLE CELL HYPERTROPHY
3. 学会等名 Biophysical Society Annual Meeting 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹下舜也、日比千尋、坂本多穂、黒川洵子
2. 発表標題 17 エストラジオールによる 敗血症性筋力低下の抑制
3. 学会等名 第 94 回 日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 日比千尋、坂本多穂、竹下舜也、黒川洵子
2. 発表標題 中コンダクタンスCa <sup>2+</sup> 活性化K <sup>+</sup> チャネルの開口はC2C12骨格筋細胞の筋管径を増加させる
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大野雄康、前島裕子、坂本多穂、堀田彰一郎、下村健寿、井上茂亮、小谷穰治
2. 発表標題 Toll like receptor 4 signal 特異的阻害剤、TAK-242 はマウスにおいて敗血症誘発性骨格筋萎縮を改善する
3. 学会等名 日本麻酔科学会第66回学術集会
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 黒川洵子、坂本多穂
2. 発表標題 心毒性の性差
3. 学会等名 第46回日本毒性学会学術年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 黒川洵子、西田基宏、山口賢彦、三浦進司、坂本多穂
2. 発表標題 iPS細胞を利用した心毒性評価系の構築
3. 学会等名 生体コモンスペース研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 桑原泰斗、日比千尋、坂本多穂、黒川洵子
2. 発表標題 17-エストラジオールはリポ多糖刺激による骨格筋炎症を抑制する
3. 学会等名 第65回日本薬学会東海支部総会・大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉本真太郎、田村文弥、岩崎菜々美、家田真樹、坂本多穂、黒川洵子
2. 発表標題 選択的hERGチャネル阻害薬と合成エストロゲンの相互作用
3. 学会等名 第65回日本薬学会東海支部総会・大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂本多穂、桑原泰斗、日比千尋、黒川洵子
2. 発表標題 骨格筋炎症反応に対するエストロゲンの効果
3. 学会等名 トランスポーター研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂本多穂、桑原泰斗、日比千尋、黒川洵子
2. 発表標題 敗血症性骨格筋炎症反応における性ホルモンの作用
3. 学会等名 第5回日本筋学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂本多穂、桑原泰斗、日比千尋、黒川洵子
2. 発表標題 敗血症誘発性骨格筋炎症反応に対する性ホルモンの影響
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 日比千尋、桑原泰斗、坂本多穂、黒川洵子
2. 発表標題 骨格筋におけるリポ多糖刺激性炎症反応に対する性ホルモンの作用
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 佐野優介、山口賢彦、坂本多穂、黒川洵子
2. 発表標題 新規測定法の導入によるマウス心筋細胞の収縮機能解析
3. 学会等名 第18回次世代を担うファーマバイオフォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉本真太郎、田村文弥、岩崎菜々美、家田真樹、坂本多穂、黒川洵子
2. 発表標題 選択的hERGチャネル阻害薬と合成エストロゲン類の相互作用
3. 学会等名 第18回次世代を担うファーマバイオフォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 奥野理菜、児玉昌美、橋口丈晃、長谷川歩惟、坂本多穂、山口賢彦、中井雄治、黒川洵子
2. 発表標題 心血管病発症性差を決定する遺伝的背景の解析
3. 学会等名 第21回応用薬理シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩崎菜々美、坂本多穂、行方衣由紀、山口賢彦、西田基宏、諫田泰成、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21回応用薬理シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐野優介、山口賢彦、坂本多穂、黒川洵子
2. 発表標題 新規測定法の導入によるマウス心筋細胞の収縮機能解析
3. 学会等名 第21回応用薬理シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中川桃夏、鈴木結衣、佐野優介、山口賢彦、坂本多穂、黒川洵子
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来心筋細胞の薬理学的性質のばらつき
3. 学会等名 第21回応用薬理シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長谷川歩惟、児玉昌美、奥野理菜、橋口丈晃、山口賢彦、山崎泰広、坂本多穂、黒川洵子
2. 発表標題 胎生マウスの冠血管の形態機能に見られる性差
3. 学会等名 第66回中部日本生理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩崎菜々美、坂本多穂、行方衣由紀、山口賢彦、西田基宏、諫田泰成、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141回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐野優介、山口賢彦、坂本多穂、黒川洵子
2. 発表標題 新規測定法の導入によるマウス心筋細胞の収縮機能解析
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 坂本多穂、桑原泰斗、日比千尋、黒川洵子
2. 発表標題 骨格筋における敗血症性炎症反応に対する女性ホルモンの作用
3. 学会等名 第7回若手による骨格筋細胞研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山口賢彦、中川桃夏、佐野優介、岩崎菜々美、五十嵐弦、坂本多穂、黒川洵子
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた新規in vitroアッセイ系による力学的機能の解析
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 黒川洵子、坂本多穂、山口賢彦、西田基宏、青木一洋、三浦進司
2. 発表標題 興奮性細胞創成に向けた膜電荷による組織分化誘導
3. 学会等名 第2回ExCELLSシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazuho Sakamoto, Chihiro Hibi, Taito Kuwahara, Junko Kurokawa
2. 発表標題 A K+ channel opener, DCEB10, prevents inflammation-induced myotube atrophy
3. 学会等名 第2回ExCELLSシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 黒川洵子、児玉昌美、奥野理菜、長谷川歩惟、橋口丈晃、山口賢彦、山崎泰広、栗原裕基、西山功一、有馬勇一郎、坂本多穂
2. 発表標題 胎生マウスの冠血管の形態機能に見られる性差
3. 学会等名 第249回生理学東京談話会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shintaro Sugimoto, Fumiya Tamura, Nanami Iwasaki, Kazuho Sakamoto, Igor Vorobyov, Masaki Ieda and Junko Kurokawa
2. 発表標題 Estrogens modify profile of hERG block in the heart
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 Momoka Nakagawa, Yui Suzuki, Yusuke Sano, Masahiko Yamaguchi, Kazuho Sakamoto, Junko Kurokawa:
2. 発表標題 Noninvasive evaluation of cardiac types of iPS cell-derived cardiomyocytes using cell motion imaging
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 Kazuho Sakamoto, Chihiro Hibi, Taito Kuwahara, Junko Kurokawa
2. 発表標題 Activation of Ca <sup>2+</sup> activated K <sup>+</sup> channel enhances hypertrophy of C2C12 myotubes via Akt/PI3K pathway
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 日比千尋, 坂本多穂, 桑原泰斗, 黒川洵子
2. 発表標題 女性ホルモン17-β-エストラジオールは骨格筋における敗血症性炎症を抑制する
3. 学会等名 第93年 日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 桑原泰斗, 坂本多穂, 日比千尋, 黒川洵子
2. 発表標題 骨格筋における敗血症性炎症反応に対する女性ホルモンの作用
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 Kazuho Sakamoto, Shintaro Sugimoto, Fumiya Tamura, Igor V. Vorobyov, Masaki Ieda, Junko Kurokawa
2. 発表標題 Estrogens modify effects of hERG channel blockers
3. 学会等名 Biophysical Society Annual Meeting 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kazuho Sakamoto, Yuko Ono, Junko Kurokawa
2. 発表標題 Lipopolysaccharide impairs myogenic differentiation of C2C12 myoblasts
3. 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 坂本多穂
2. 発表標題 糖輸送体細胞膜移行におけるクラスリン重鎖の関与
3. 学会等名 第13回 トランスポーター研究会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 桑原泰斗, 井石雄三, 田中翔子, 村川雅洋, 下村健寿, 黒川洵子, 坂本多穂
2. 発表標題 C2C12細胞に対するDCEB10の筋分化・筋肥大促進効果の機序解析
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 坂本多穂, 山口賢彦, 黒川洵子
2. 発表標題 筋細胞T管形成メカニズムに対する微小空間の影響
3. 学会等名 第10回 生体界面研究会
4. 発表年 2019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	黒川 洵子  (Kurokawa Junko)  (40396982)	静岡県立大学・薬学部・教授    (23803)	

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