

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月 31日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21590293

研究課題名（和文）肺静脈心筋自動能における細胞内カルシウムとナトリウムカルシウム交換機構の役割

研究課題名（英文）The role of intracellular calcium and sodium-calcium exchanger in the automaticity of pulmonary vein myocardium.

研究代表者

田中 光 (TANAKA HIKARU)

東邦大学・薬学部・教授

研究者番号：40236617

研究成果の概要（和文）：

心房細動の原因となる肺静脈心筋の電気活動を微小電極法により記録する実験系を構築した。肺静脈心筋細胞の単離し、電気活動を起こすと想定される細胞内  $Ca^{2+}$  の動きを蛍光イメージング法により動画像として捕らえることに成功した。薬理的検討の結果、肺静脈心筋細胞内で起きる  $Ca^{2+}$  の増大が細胞膜上の  $Na^+/Ca^{2+}$  交換機構を活性化して内向き電流を生じさせ、これが自発的活動電位の発生の引き金になっていることが明らかになった。

研究成果の概要（英文）：

We established glass microelectrode techniques to record the electrical activity of the pulmonary vein myocardium. We also established experimental protocols to constantly isolate pulmonary vein cardiomyocytes and load them with calcium sensitive fluorescent probes, and succeeded in high speed confocal imaging analysis of the intracellular calcium oscillation which precede their electrical activity. Pharmacological analyses led us to the understanding that increased intracellular calcium activates the sodium-calcium exchanger generates a depolarizing inward membrane current, which triggers electrical activity.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・薬理学一般

キーワード：肺静脈心筋、ナトリウムカルシウム交換機構、自動能、細胞内カルシウム

## 1. 研究開始当初の背景

心房細動は患者数が多く、心房内で生じた血栓が脳梗塞を誘発するなどQOLを大きく損なうリスクを伴うことから治療の重要性が注目されている不整脈である。心房細動の原因のほとんどが心房から肺静脈内に連なる

心筋組織の異所性自動能（心臓本来のペースメーカーとして自動能を有する洞房結節とは異なる部位で生じてしまう好ましくない自動能）であることが判明したが、この肺静脈心筋の自動能（自発的活動電位）の発生機序や薬理的性質については未知の点が多

く、有効かつ安全な心房細動治療薬は未だ存在しない。異所性自動能が原因の疾患を薬理学的に治療するには異所性自動能の発生機序をイオンチャネルやトランスポーターのレベルで理解し、かつ洞房結節の自動能との違いを捉えて異所性自動能のみを選択的に抑制するような薬物を見出すことが必要となる。肺静脈心筋に関しては、細胞膜に存在し、自動能に関与し得る個々のイオンチャネルに注目した検討はなされている。しかし、肺静脈心筋の異所性自動能に関する以下の点については情報が極めて少ない。

1) イオンチャネルやトランスポーターがどのように連動して自動能につながるのか

2) 自動能を顕在化させるような細胞内外の要因は何か

3) 心臓本来のペースメーカーとの機序の違いや薬物による選択的抑制の可能性

代表者は長年心筋の多様性を種差、発達段階、病態による変化の観点から研究してきたが、最近容量性負荷モデルである房室ブロック犬について、心室筋の活動電位波形の異常を報告した。さらに房室ブロック犬では心房細動が多発していることおよび肺静脈心筋に通常では見られない細胞内  $Ca^{2+}$  により活性化されるイオンチャネルの発現があり、これが肺静脈の電氣的不安定性を増大させていることを示した。この発見は肺静脈の異所性自動能に細胞内  $Ca^{2+}$  が深く関与していることを示唆している。肺静脈心筋に対して細胞内  $Ca^{2+}$  動態に影響する薬物を投与した結果、T型  $Ca^{2+}$  チャネルや小胞体からの  $Ca^{2+}$  放出により細胞質で増加した  $Ca^{2+}$  が  $Na^+/Ca^{2+}$  交換機構により細胞外にくみ出される際に生じる内向き電流（脱分極）が肺静脈自動能の源であるという仮説が導かれた。この仮説の検証には肺静脈細胞内  $Ca^{2+}$  濃度の測定が必須であり、蛍光イメージング技術を肺静脈心筋に適用すべく準備に着手した。

## 2. 研究の目的

肺静脈心筋の自動能が細胞内  $Ca^{2+}$  により誘発される機序を解明して心臓自動能の理解を深めるとともに、心房細動など異常自動能による疾患の治療薬開発への基盤をつくることを目的とする。具体的には以下の通り。

1) 肺静脈心筋の自動能に関与するイオンチャネルやトランスポーターを薬理的、分子生物学的に明らかにする。特に細胞内  $Ca^{2+}$  の役割に注目し、各々のイオンチャネルやトランスポーターの機能がどのように関連して自動能につながっているのか明らかにする。

2) 洞房結節の自動能との共通点相違点を明らかにし、肺静脈の自動能を選択的に抑制する薬物を見出す。

3) 神経伝達物質、ホルモン、病態の影響を検討し、肺静脈自動能の顕在化や薬物による

抑制がどのような状況で見られるのか明らかにする。

## 3. 研究の方法

電気生理学的手法に加え、高速高分解能  $Ca^{2+}$  イメージング技術、薬理学的手法、分子生物学的手法を総動員し、肺静脈自動能が細胞内  $Ca^{2+}$  により誘発される機序について筋小胞体や細胞膜のイオンチャネル・トランスポーターの観点から明らかにする。

微小電極法により肺静脈心筋の自発的活動電位波形を安定して記録する実験系を構築する。高頻度電気刺激や組織の伸展、ouabain など細胞内に  $Ca^{2+}$  を負荷する処置による電気活動の頻度や持続時間の増大を確認する。

この実験系を用いて肺静脈自動能に関与するイオンチャネル・トランスポーターを薬理的に明らかにする。 $Na^+/Ca^{2+}$  交換機構阻害薬の SEA0400、T型  $Ca^{2+}$  チャネル阻害薬の R(-)-efonidipine、筋小胞体の  $Ca^{2+}$  放出を阻害する Ryanodine、筋小胞体  $Ca^{2+}$  のポンプ阻害薬 cyclopiazonic acid を出発点とする。

蛍光  $Ca^{2+}$  イメージング法を肺静脈心筋の細胞・組織に適用可能なものに改良し、細胞内  $Ca^{2+}$  濃度変化を観測しながら自動能の薬理的検討を行う。

洞房結節についても上記の検討を行って肺静脈心筋と洞房結節の自動能の差違を解明する。心臓の正常な自動能に影響せず異常自動能を抑制する薬理学的方法を見出す。

神経伝達物質・ホルモンの影響により自動能の機序が変化するか否か検討する。上記の検討の結果明らかになった自動能メカニズムに関して、交感神経伝達物質 noradrenaline、副交感神経伝達物質 acetylcholine などの影響を検討する。

心房細動を模した高頻度心房ペーシングを行い、delayed afterdepolarization DAD や、それに誘発されて発生する激発活動 triggered activity を観察する。これらの現象に対する薬物の抑制効果を検討する。

## 4. 研究成果

微小電極法によりモルモット及びラット肺静脈心筋の自発的活動電位波形を安定して記録する実験系を構築した。高頻度電気刺激、ouabain など細胞内に  $Ca^{2+}$  を負荷する処置により、電気活動の頻度や持続時間が増大することが捉えられた。

この実験系を用いて肺静脈自動能に関与するイオンチャネル・トランスポーターを薬理的に検討した。 $Na^+/Ca^{2+}$  交換機構阻害薬の SEA0400、T型  $Ca^{2+}$  チャネル阻害薬の R(-)-efonidipine、筋小胞体の  $Ca^{2+}$  放出を阻害する ryanodine により自発活動が抑制された。

これまで心房筋細胞や心室筋細胞適用さ

れて来た蛍光  $\text{Ca}^{2+}$  イメージング法を肺静脈心筋の細胞に適用可能なものに改良し、細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度変化を観測しながら自動能の薬理的検討を行った。肺静脈心筋細胞に ouabain 等の処置を加えると、細胞質内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度の増大がみられた。これに伴い  $\text{Ca}^{2+}$  ウェーブや  $\text{Ca}^{2+}$  スパークが高頻度で観測され、これらが引き金となって生じる自発的な  $\text{Ca}^{2+}$  トランジェントが捉えられた。SEA0400 は細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度、 $\text{Ca}^{2+}$  ウェーブ、 $\text{Ca}^{2+}$  スパークに著明な影響を与えない条件下で  $\text{Ca}^{2+}$  トランジェントの発生を抑制した。これらの結果から、細胞膜の  $\text{Ca}^{2+}$  チャネルからの流入増大などにより生じた細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  の増大が、筋小胞体からの  $\text{Ca}^{2+}$  放出を亢進させ、この  $\text{Ca}^{2+}$  を  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  交換機構が細胞外にくみ出す際に生じる内向き電流が細胞膜を脱分極させ、自発的活動電位の発生の引き金になっていることが判明した。心臓の本来のペースメーカーとして機能する洞房結節に関しては ryanodine や SEA0400 の効果は観測されず、このような機序の関与は確認されなかった。

肺静脈心筋の自発活動の発生機序には動物種により差違も見られた。肺静脈心筋の自発的な電気活動と細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  オシレーションが観測される頻度はラットよりもモルモットで高かった。モルモットではほぼ半数の標本で自発活動が観察され、全ての標本で発火がほぼ一定の頻度（平均約 1 Hz）で連続的に観察された。一方、ラットでは薬物等の処置を行わない状態では自発活動を示す標本は（10%）未満かであった。また、活動電位の発生は間欠的で、数分間の burst と休止を繰り返す特徴的な様式であった。

交感神経伝達物質 noradrenaline の肺静脈心筋自動能に対する影響を検討した。モルモットでは noradrenaline により最大拡張期電位が脱分極側に移動し、持続的な電気活動と細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  オシレーションが誘発された。これらの活動はいずれも筋小胞体の  $\text{Ca}^{2+}$  放出を阻害する ryanodine 処置により完全に消失した。一方ラットでは、noradrenaline 処置により最大拡張期電位はまず過分極側に、ついで脱分極側に移動し、電気活動と細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  オシレーションが誘発された。Ryanodine 処理により burst の持続時間は短縮され、約半分の標本で電気活動は完全に消失した。Ryanodine 存在下で残存した電気活動は、nifedipine 処置により完全に消失した。Noradrenaline で誘発された自発活動に対する  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  交換機構阻害薬の抑制効果は限定的であった。これらの結果から、肺静脈心筋の自発活動が交感神経興奮時に誘発される可能性が示された。その発生には、筋小胞体と  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  交換機構が関与する機構に加え、細胞膜の  $\text{Ca}^{2+}$  チャネル電流による脱分極に基づく機構が存在することが明らかになった。

心房細動状態を模した高頻度 field 電気刺激をモルモット肺静脈心筋組織標本に加えると、刺激終了直後に自発的な脱分極、いわゆる delayed afterdepolarization DAD が発生し、それが激発活動 triggered activity に発展する現象が見られた。これらの活動はいずれも筋小胞体の  $\text{Ca}^{2+}$  放出を阻害する ryanodine 処置により完全に消失した。 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  交換機構阻害薬により  $\text{Ca}^{2+}$  ウェーブ、 $\text{Ca}^{2+}$  スパークは影響されなかったが、 $\text{Ca}^{2+}$  トランジェントは完全に抑制された。

副交感神経伝達物質 acetylcholine の受容体刺激がモルモット肺静脈心筋の静止膜電位及び自発活動に与える影響を検討した。肺静脈心筋の静止膜電位は心房筋や心室筋に比べて浅く、再分極力が弱いことが示唆された。Acetylcholine 活性化カリウムチャネルを開口させる carbachol により再分極力を補った状態では、静止膜電位が過分極方向にシフトして心房筋・心室筋に近い値となった。この条件下では自然に見られる自発活動や高頻度刺激後の DAD や triggered activity もほぼ完全に抑制された。これらの結果から、肺静脈心筋では心房筋や心室筋に比べて再分極力が弱く、この性質が筋小胞体と  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  交換機構が関与する自発活動を許容していることが明らかになった。また、交感神経伝達物質の noradrenaline により肺静脈心筋自動能が顕在化することが示された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計 17 件）

- 1) Yayoi Tsuneoka, Yuka Kobayashi, Yoriko Honda, Iyuki Namekata, Hikaru Tanaka Electrical activity of the mouse pulmonary vein myocardium. J. Pharmacol Sci. 査読有 in press.
- 2) Yoshihisa Asada, Wei Li, Tomohiro Terada, Xinzhu Kuang, Qin Li, Takafumi Yoshikawa, Shogo Hamaguchi, Iyuki Namekata, Hikaru Tanaka, Kazuo Koike. Labdane-type diterpenoids from hairy root cultures of *Coleus forskohlii*, possible intermediates in the biosynthesis of forskolin. Phytochemistry. 査読有 79:141-146. 2012.
- 3) Akihiro Yoshizawa, Shigenori Nagai, Yukiko Baba, Taketo Yamada, Minoru Matsui, Hikaru Tanaka, Shun-ichiro Miyoshi, Masayuki Amagai, Tsutomu Yoshikawa, Kenichi Fukuda, Satoshi Ogawa, Shigeo Koyasu. Autoimmunity

- against M2 muscarinic acetylcholine receptor induces myocarditis and leads to a dilated cardiomyopathy-like phenotype. *European Journal of Immunology*. 査読有 42:1152-1163. 2012
- 4) Akira Takahara, Kiyoshi Takeda, Yayoi Tsuneoka, Miyoko Hagiwara, Iyuki Namekata, Hikaru Tanaka. Electrophysiological effects of the classic antiarrhythmic drug pilsicainide on the Guinea-pig pulmonary vein myocardium. *J. Pharmacol Sci.* 査読有 118(4):506-511. 2012
- 5) Hideaki Nouchi, Naoki Kiryu, Mikio Kimata, Yayoi Tsuneoka, Shogo Hamaguchi, Iyuki Namekata, Akira Takahara, Koki Shigenobu, Hikaru Tanaka. Developmental changes in action potential prolongation by K<sup>+</sup> channel blockers in the chick myocardium. *J. Pharmacol. Sci. J Pharmacol Sci.* 査読有 115(2):235-238. 2011
- 6) Iyuki Namekata, Noriko Tsuruoka, Yayoi Tsuneoka, Tomoyuki Matsuda, Akira Takahara, Yoshio Tanaka, Takeshi Suzuki, Tetsuo Takahashi, Naoko Iida-Tanaka and Hikaru Tanaka. Blocking effect of NIP-142 on the KCNQ1/KCNE1 channel current expressed in HEK293 cells. *Biol. Pharm. Bull.* 査読有 34(1):153-155. 2011
- 7) Akira Takahara, Takahiko Sugimoto, Takuma Kitamura, Kiyoshi Takeda, Yayoi Tsuneoka, Iyuki Namekata, Hikaru Tanaka. Electrophysiological and pharmacological characteristics of triggered activity elicited in the guinea-pig pulmonary vein myocardium. *J. Pharmacol Sci.* 査読有 115(2):176-81. 2011
- 8) Hikaru Tanaka, Yayoi Tsuneoka, Iyuki Namekata. Electropharmacological properties of the pulmonary vein myocardium. *Current Topics in Pharmacology*. 査読無 15(2):19-24. 2011
- 9) Iyuki Namekata, Hikaru Tanaka. Cardioprotective effects of Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchanger inhibition. *Recent Research Developments in Pharmacology*. 査読無 2:115-126. 2011
- 10) Hikaru Tanaka, Iyuki Namekata, Shogo Hamaguchi, Taro Kawamura, Hiroyuki Masuda, Yoshio Tanaka, Naoko Iida-Tanaka, and Akira Takahara. Effect of NIP-142 on potassium channel alpha-subunits Kv1.5, Kv4.2 and Kv4.3, and mouse atrial repolarization. *Biol Pharm Bull* 査読有 33(1):138-141. 2010
- 11) Kenji Yamashiro, Tetsuo Sasano, Katsuyoshi Tojo, Iyuki Namekata, Junko Kurokawa, Naoki Sawada, Takayoshi Suganami, Yasutomi Kamei, Hikaru Tanaka, Naoko Tajima, Kazunori Utsunomiya, Yoshihiro Ogawa, Tetsushi Furukawa. Role of transient receptor potential vanilloid 2 in LPS-induced cytokine production in macrophages. *Biochem Biophys Res Commun.* 査読有 398(2):284-289. 2010
- 12) Hikaru Tanaka, Iyuki Namekata, Toru Ogawa, Yayoi Tsuneoka, Chisa Komikado, Akira Takahara, Naoko Iida-Tanaka, Hiroko Nakaseko, Hiromichi Tsuru, Satomi Adachi-Akahane. Effects of S(+)-efonidipine on the rabbit sinus node action potential and calcium channel subunits Ca<sub>v</sub>1.2, Ca<sub>v</sub>1.3 and Ca<sub>v</sub>3.1. *Eur J Pharmacol.* 査読有 649(1-3):263-267. 2010
- 13) Iyuki Namekata, Yayoi Tsuneoka, Akiko Akiba, Hideki Nakamura, Hideaki Shimada, Akira Takahara and Hikaru Tanaka. Intracellular calcium and membrane potential oscillations in the guinea-pig and rat pulmonary vein myocardium. *Bioimages* 査読有 18:11-22. 2010.
- 14) Naoki Agata, Yoshimitsu Kato, Iyuki Namekata, Akira Takahara, Hikaru Tanaka, Daisuke Chino, Katsuo Koike, Yoshio Tanaka. H<sub>2</sub> receptor-mediated positive inotropic effect of histamine in neonatal guinea-pig left atria. *Biol. Pharm. Bull.* 査読有 33(12):2033-2035. 2010
- 15) Iyuki Namekata, Yayoi Tsuneoka, Akira Takahara, Hideaki Shimada, Takahiko Sugimoto, Kiyoshi Takeda, Midori Nagaharu, Koki Shigenobu, Toru Kawanishi, Hikaru Tanaka. Involvement

of the  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  exchanger in the automaticity of guinea-pig pulmonary vein myocardium as revealed by SEA0400. *J. Pharmacol. Sci.* 査読有 110(1): 111-116. 2009

- 16) Akira Takahara, Rieko Sasaki, Mariko Nakamura, Akiko Sendo, Yukiko Sakurai, Iyuki Namekata, Hikaru Tanaka. Clobutinol delays ventricular repolarization in the guinea-pig heart: comparison with cardiac effects of hERG  $\text{K}^+$  channel inhibitor E-4031. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 査読有 54(6): 552-559. 2009
- 17) Hikaru Tanaka, Iyuki Namekata, Hideaki Nouchi, Koki Shigenobu, Toru Kawanishi, Akira Takahara. New aspects for the treatment of cardiac diseases based on the diversity of functional controls on cardiac muscles: diversity in the excitation-contraction mechanisms of the heart. *J. Pharmacol. Sci.* 査読有 109(3):327-333. 2009

[学会発表] (計 49 件)

- 1) 行方衣由紀, 恒岡弥生, 田中光: 肺静脈心筋の電氣的自発活動の発生機序: 心房細胞治療標的としての可能性 日本薬学会第132年会 特別シンポジウム: 次世代創薬に向けた新たなストラテジー 札幌 2012年3月29日
- 2) 恒岡弥生, 小林由佳, 杉本貴彦, 行方衣由紀, 田中光: モルモット肺静脈心筋の電氣的自発活動とカリウム電流 第85回日本薬理学会年会 国立京都国際会館 京都 2011年 3月14日~16日 *J. Pharmacol. Sci.* 118(sup I): 157P 2012.
- 3) Iyuki Namekata, Yayoi Tsuneoka, Akiko Akiba, Hideki Nakamura, Hideaki Shimada, Hikaru Tanaka. Membrane Potential and Intracellular Calcium Oscillations in the Guinea-Pig and Rat Pulmonary Vein Myocardium. The 28th Annual Meeting of the International Society for Heart Research Japanese Section. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 41. P1069. 2006. Tokyo, Japan 2-3 December 2011
- 4) 恒岡弥生, 行方衣由紀, 川西徹, 田中光: モルモット肺静脈心筋自発活動における

細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 動態と電氣生理学的性質 第125回日本薬理学会関東部会 日本大学薬学部 2011年10月15日

- 5) 疋田康, 恒岡弥生, 行方衣由紀, 田中光: 伸展刺激に起因するモルモット肺静脈心筋の高頻度自発活動について 第55回日本薬学会関東支部大会 東邦大学薬学部 2011年10月8日
- 6) 行方衣由紀, 恒岡弥生, 小川亨, 中瀬寛子, 赤羽悟美, 田中光: Efonidipine光学異性体を用いた洞房結節緩徐脱分極に関与する $\text{Ca}^{2+}$ チャネル分子種(Cav1.2, Cav1.3, Cav3.1)の薬理的検討 生体機能と創薬シンポジウム2011 日本薬学会長井記念館 (渋谷) 2011年9月2日
- 7) 疋田康, 恒岡弥生, 行方衣由紀, 田中光: モルモット肺静脈心筋の自発活動に対する伸展刺激の影響 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム2011 北里大学 2011年8月31日
- 8) 秋葉明子, 恒岡弥生, 行方衣由紀, 田中光: モルモットおよびラット肺静脈心筋の自発活動における細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ の役割 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2011 北里大学 2011年8月31日
- 9) 恒岡弥生, 秋葉明子, 行方衣由紀, 高原章, 川西徹, 田中光: モルモットおよびラット肺静脈心筋の電氣的自発活動とカルシウム動態 第84回日本薬理学会年会 横浜 2011年 3月22日~24日 *J. Pharmacol. Sci.* 115(1): 97P 2011.
- 10) 行方衣由紀, 恒岡弥生, 竹田潔, 高原章, 田中光:  $\text{Ca}^{2+}$ 拮抗薬の徐脈作用に関与する $\text{Ca}^{2+}$ チャネル分子種の検討: efonidipine光学異性体 Cav1.2, Cav1.3, Cav3.1チャネルに対する作用 生理研研究会「イオンチャネル・トランスポーターと心血管機能: 細胞機能の分子機序とその統合的理解」岡崎生理学研究所 2010年 11月4日~5日
- 11) 恒岡弥生, 行方衣由紀, 高原章, 川西徹, 田中光: モルモット肺静脈心筋の組織・細胞の形態および自発活動 第19回日本バイオイメーキング学会学術集会 慶應義塾大学日吉キャンパス 2010年 9月9日~11日
- 12) Iyuki Namekata, Minato Ohhara, Yoshitaka Hirota, Toru Kawanishi, Akira Takahara, Hikaru Tanaka. Effects of

SERCA activators, ellagic acid and gingerol, on diabetes mellitus-induced diastolic dysfunction in isolated murine ventricular myocardia. The 16th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (World Pharma 2010). Copenhagen, Denmark, July 17- 23 2010

- 13) 行方衣由紀、恒岡弥生、高原章、田中光 : モルモット肺静脈心筋における自発活動の電気生理学のおよび薬理学的性質 第115回日本解剖学会総会・全国学術集会 盛岡 2010年 3月28日～30日
- 14) 行方衣由紀、川上悠子、濱口省吾、川西徹、高原章、田中光 : マウス心室筋の興奮収縮機構の発達変化: 薬理学的検討および画像化解析 第83回日本薬理学会年会 大阪 2010年 3月16日～18日 J. Pharmacol. Sci. 112(1):119P 2010.
- 15) 恒岡弥生、行方衣由紀、高原章、田中光 : モルモット肺静脈心筋の電氣的自発活動およびカルシウム動態の検討 第83回日本薬理学会年会 大阪 2010年 3月16日～18日 J. Pharmacol. Sci. 112(1):200P 2010
- 16) 恒岡弥生、行方衣由紀、高原章、田中光 : モルモット肺静脈心筋の電気活動と  $Ca^{2+}$  動態 第3回先端分子薬理研究会 慶應義塾大学 薬学部 2009年 11月28日
- 17) 行方衣由紀、恒岡弥生、竹田潔、高原章、田中光 : モルモット肺静脈心筋における自発的電気活動の発生機序の解明: 組織および単離細胞を用いた検討 生理研研究会 「イオンチャネル・トランスポーターと心血管機能: 細胞機能の分子機序とその統合的理解」岡崎生理学研究所 2009年 11月25日～26日
- 18) 高原章、行方衣由紀、田中光 : 肺静脈の電氣的興奮を制御する心房細動治療標的分子に関する研究 生体機能と創薬シンポジウム2009 東京 2009年 8月26日
- 19) 行方衣由紀、恒岡弥生、竹田潔、高原章、田中光 : モルモット肺静脈心筋における自発的電気活動の発生機序の検討 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム2009 東京 2009年 8月24日
- 20) Iyuki Namekata, Yayoi Tsuneoka, Takahiko Sugimoto, Kiyoshi Takeda, Toru Kawanishi, Ryu Nakamura, Akira Takahara, Hikaru Tanaka. Electrophysiological

and pharmacological properties of the isolated guinea-pig pulmonary vein myocardium. The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS2009). Kyoto, Japan July 27 - August 1 2009

- 21) 恒岡弥生、杉本貴彦、竹田潔、行方衣由紀、高原章、田中光 : モルモット肺静脈心筋の自発活動への  $Na^+/Ca^{2+}$  交換機構と筋小胞体の寄与 第120回日本薬理学会 関東部会 東京 2009年 7月11日
- 22) 高原章、杉本貴彦、行方衣由紀、田中光 : モルモット肺静脈に誘発される撃発活動の電気生理学的特性 第26回日本心電学会学術集会 京都 2009年 7月2日

[その他] ホームページ等  
バーチャルラボトリー “心筋”  
<http://www.mnc.toho-u.ac.jp/v-lab/shinkin/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

田中 光 (TANAKA HIKARU)  
東邦大学・薬学部・教授  
研究者番号: 40236617

### (2) 分担研究者

### (3) 連携研究者

行方 衣由紀 (NAMEKATA IYUKI)  
東邦大学・薬学部・講師  
研究者番号: 30510309

高原 章 (TAKAHARA AKIRA)  
東邦大学・薬学部・教授  
研究者番号: 80377481

川西 徹 (KAWANISHI TORU)  
国立医薬品食品衛生研究所・副所長  
研究者番号: 40124383