

令和 2 年 6 月 27 日現在

機関番号：37111

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15H04678

研究課題名(和文)心房細動発生機序におけるTRPMファミリーの役割の多階層解析

研究課題名(英文) Multi-hierarchical analysis of the role of TRPM4 subfamily members in cardiac atrial arrhythmogenicity

研究代表者

井上 隆司 (Inoue, Ryuji)

福岡大学・医学部・教授

研究者番号：30232573

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,000,000円

研究成果の概要(和文)：心房細動は、種々の心疾患や全身性疾患と合併して生じる、有病率の高い複雑な病態である。本研究では、心房リモデリング時に種々の生体ストレスによって活性化されるTRPM4、TRPM7が、心房細動や伝導障害の病態形成において果たす役割を、分子電気生理学的手法とシステム科学的アプローチの融合によって統合的に理解することを目的として遂行した。主に心筋細胞/心線維芽細胞の共培養単層シートの電気生理学的解析とそれに基づいた2D数理モデルのシミュレーションの結果から、これらのTRPMチャンネルの過剰な活性化は心線維化と共に相乗的に心リモデリング関連不整脈の病態形成に寄与していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、心房細動等の心リモデリング関連不整脈の研究領域では、心線維芽細胞の活性化やストレス応答分子TRPチャンネルの発現・活性増加が新たな「基質」として注目を集めつつある。しかしこれまでは分子生物学的手法が主体であったため、その複雑な病態形成過程を統合的にとらえることは困難であった。本研究は、電気生理学実験と多階層の数理シミュレーションを融合させることで、心線維化とTRPM4チャンネル過剰活性化の相乗的相互作用の重要性を定量的に示した点に意義がある。またこの研究で用いた手法は、ベンチトップレベルで遂行できることから、同分野の研究者コミュニティに広く普及し今後の研究の進展に資することが期待される。

研究成果の概要(英文)：Atrial fibrillation (Af) is a common arrhythmic disorder rapidly increasing in developed countries, and shows complex pathogenesis involving both structural and electrical remodeling that is frequently associated with other cardiac and metabolic/systemic diseases. This study aimed to comprehensively understand how stress-responsive molecules such as TRPM4 and TRPM7 channels can contribute to Af pathogenesis and some conduction disorders as well, by the combination of electrophysiological measurement and numerical simulation. The results, in particular, from cocultured cardiomyocyte/fibroblast monolayers and their equivalent 2D-model-based simulations suggested the critical importance of the synergy between excessive TRPM channel activity and fibroblast activation in promoting the arrhythmogenic processes.

研究分野：イオンチャンネル分子生理学

キーワード：不整脈 生体ストレス 心房リモデリング 多階層シミュレーション システム生理学 TRP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

学術的背景: 心臓に持続的な代謝的・機械的ストレスがかかる心疾患(心臓弁膜症、心不全、心筋梗塞)や全身性疾患(高血圧症、糖尿病、肥満等)では、心臓のリモデリングが進行し、活動電位(AP)の生成や伝播に関わるイオン輸送系の発現量や機能の変化が(電気的リモデリング)、異常自動能の出現や異常興奮(EAD、DAD)の発生および興奮伝導の障害・変更によるリエントリーの「基質」となっていると考えられている。これに加齢や病気による変化(心筋の肥大・変性・線維化等)が加わると(構造的リモデリング)、体外・体内のストレスによる擾乱に対する正常興奮リズム維持の頑健性が著しく損なわれ、不整脈を発生するリスクが著しく増大していく。このため、心リモデリング時に発現が増加し種々の物理化学ストレスで活性化されるTRPチャンネル(特にTRPC、TRPMサブファミリー)は、近年、上記機序に寄与するストレス応答分子として重要性を増している(図1)。

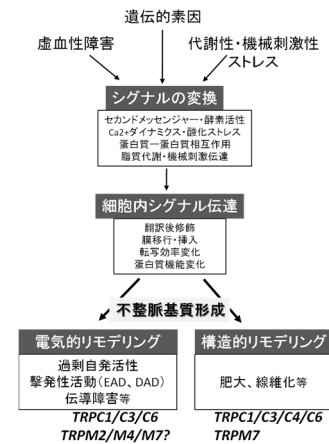


図 1

65歳以上の人口が四分の1を占める超高齢化社会の我が国にあっては、心房リモデリングに伴う心房細動の有病率が増加傾向にある。心房細動は、心房期外興奮(EAD、DAD等の機序による)や心房頻拍(異所性自動能亢進等の機序による)がトリガーとなり、心房全体が統率が失われたリエントリーを起こす病態である。その分子機序として、心房筋細胞の電位依存性Caチャンネル(L型)の発現減少やリン酸化低下によるAPの短縮(不応期の短縮)、ギャップ結合の発現減少による興奮伝播速度低下、リアノジン受容体(RyR2)の過リン酸化が引き起こす拡張期Ca放出による期外性異常興奮(DAD)および心線維化進行による心筋組織の電気的不均一性等が重要であるとされている[1]。しかしこれは概略的な理解にすぎず、TRPチャンネルを始め、まだ多くのリモデリング時に活性化される分子の役割が十分に解明されていない。また、細胞・分子レベルの所見を組織・臓器レベルで統合し、臨床的知見(心電図等)と対応付ける研究は殆ど行われていない。更には、心線維化過程へ寄与する心線維芽細胞が、電気的結合を介して心筋細胞の興奮生成・伝播の特性に及ぼす影響に関しては、依然不明な点が多い。

最近のTRPチャンネル研究に依れば、心房細動の動物モデルおよびヒト患者の心線維芽細胞では、TRPM7の発現と機能が著増しコラーゲンの産生が増加していること、線維化促進因子TGFβ1による筋線維芽細胞への分化過程にTRPM7の発現増加が関与することが報告されている。リモデリング時には心筋細胞におけるTRPM4の発現が増加し心電図に不整脈変化が生じること、虚血・再灌流による心筋障害にはTRPM4の過剰活性による不整脈が寄与していることを示す実験結果も報告されている。また最近我々は、心房筋のリモデリング時にはTRPM4の発現が著増し、不規則なAPの自然発火と著明な延長が起こることを見出した。このように、TRPMチャンネルがリモデリングに深く関わる不整脈の重要な基質であることを示す多くの証拠が得られている[2,3]。

2. 研究の目的

このような状況を踏まえ、本研究では、心房細動の発生分子機序を統合的に理解することを最終的な目標として、心房リモデリング時に発現著増するストレス応答分子TRPM4、TRPM7に着目し、それらに関わる未知の不整脈基質形成のメカニズムについて、それを説明するのに適切な数理モデルを新たに作成しシミュレーションによる解析を行った。

3. 研究の方法

心房リモデリングモデル動物及びin vitroモデルの作成: C57BL/6マウスの腹腔内にミニ浸透圧ポンプを留置してアンギオテンシンを持続注入し心房リモデリングを誘発した。不死化心房筋由来細胞HL-1は培養液にアンギオテンシンIIを添加して4日間培養した。

単一心房筋細胞の解析: マウスの心房から心房筋細胞や心線維芽細胞を酵素的に急性単離し、パッチクランプ諸法による電流(全細胞及び単一電流)測定、及び膜電位測定を行った。HL-1細胞は自発的な周期的拍動を示すようになった時点で、酵素的に単一細胞を単離した。

共培養単層シートの解析: HL-1とマウス心房筋から単離した心線維芽細胞をコラーゲンType IVでコートしたカバースリップ上に様々な量比やパターンで共培養し単層シートを作成した。これに新たに開発したβ-escinによる膜穿孔型記録法によって、共培養単層シートからの活動電位

記録を行った。TRPM4 のゲーティングキネティクスの変化が活動電位の形状や頻度等に与える影響を検討するためには、TRPM4 の比較的選択的阻害薬 9-phenanthrol (9-PA) を用いた。また TRPM7 チャネル活性の同定にはその比較的選択的な FTY-720 を用いた。

2次元(2D)シートモデルによるシミュレーション：共培養単層シートで得られた興奮生成・伝播に関するデータと比較するため、2Dシートのサイズや形状、HL-1/心線維芽細胞の量比、パターン、伝導率を変化させ、シミュレーションによる系統的な解析を行った。2Dシミュレーションには、Oxford 大学で開発された統合的シミュレーションソフトウェア Chaste を使用し、harmonic monodomain-2D モデルによる有限要素法を用いた。また多数の異種細胞を自在に二次元配置することを可能にするため configuration generator ソフトウェアを新たに開発した。2Dシミュレーションの計算には 12 コア CPU のコンピュータ(Frontier)を用いた。また単一心筋細胞の活動電位シミュレーションやその結果の解析には COR1.1 (cellml) 及び custom-made プログラム (python) を使用した。

4. 研究成果

(1) アンジオテンシン II 処理による不死化心房筋由来細胞 HL-1 および心房筋細胞の電気生理学的変化と不整脈性

まず体液性ストレス(アンジオテンシン II 処理)によるリモデリングが心房筋細胞の電気的特性に与える影響を HL-1 細胞及び急性単離マウス心房筋細胞(mACM)にパッチクランプ法を適用して評価した。図 2 に示すように、HL-1 細胞では 4-5 倍、mACM 細胞では 2-3 倍の TRPM4 チャネル活性や発現の増加が見られ、それに伴う活動電位 (AP) の延長や早期後脱分極 (EAD) 様の早期異常興奮が見られた。これらの変化は、TRPM4 チャネル選択的阻害薬 9-PA (10 μ M) でほぼ完全に抑制された。

これらの AP 形状の変化は、HEK293 細胞に発現した TRPM4 電流のゲーティング解析によって得られた Hodgkin-Huxley 型の数式表現(電位、細胞内 Ca²⁺濃度の非線形関数)を用いたシミュレーションで良く再現することができた(図 3) [4]。

また、心室筋 (Luo-Rudy 2000)、プルキンエ線維 (Nygren 1998, Aslanidi 2009, Pan-Rudy, 2011) を用いた AP モデルによるシミュレーションでも同様の結果が得られた[4]。

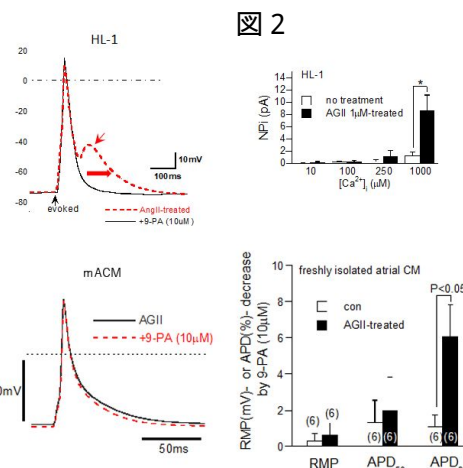


図 2

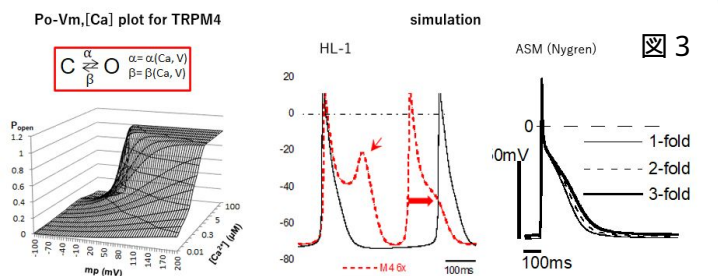


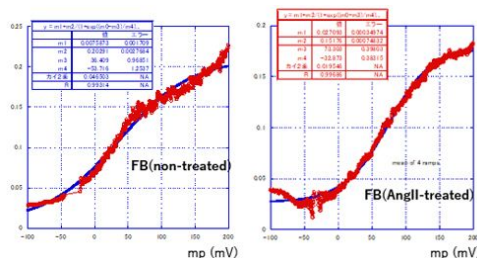
図 3

(2) マウス心房から単離した

心線維芽細胞と HL-1 細胞の共培養単層シートを用いた電気生理学的特性の検討

共培養単層シートを作成するため、生食水(対照群)あるいはアンジオテンシン II(リモデリング群)を充填したミニ浸透圧ポンプをマウスの腹腔内に約 2 週間留置して持続的に投与した後、リモデリングを起こした心房から線維芽細胞(以後 CF と略す)を酵素的に急性単離してその電気生理学特性をパッチクランプ法で比較検討した。CF の表面積の指標となる膜容量は、アンジオテンシン II 処置によって約 2 倍に増加した(平均値: 16.0pF vs. 34.2pF)。しかし、矩形パルスで電位依存性を評価した際、いずれの CF でも殆ど時間依存的な電流振幅の変化は見られなかった。一方、傾斜上昇電位で評価した電流-電圧関係は-35mV 付近で逆転し、それから計算したコンダクタンスはシグモイド様の電位依存性を示した(図 4)。この関係は、アンジオテンシン II 処置で若干右方に移動をし、いずれも指数関数を複合させた数式表現で良く近似することができた。

図 4



次に、CF との共培養によって単層シートを作成しその電気活動を観察した。この目的のため、最終的には、成人型の心房筋細胞（培養困難なため使用しなかった）と高い電気生理学的類似性を示す HL-1 細胞を用いた。HL1 と CF の量比を系統的に変化させ数日間培養すると、カバースリップ上に形成させた単層シートの数か所に周期的な自発収縮を示す数十個の細胞クラスターが見られた（図 5）。次に、細胞内の環境をできるだけ生理的に保ち且つ電位変化を長時間記録するために、 β -escin を電極内に加え膜に導電性を示す微小な孔を形成させる「 β -escin 膜穿孔型記録法」を工夫し、同時に fluo4 を取り込ませて、電位変化と細胞内 Ca^{2+} 濃度変化の関係を調べた。図 6 に示すように、HL-1/CF ハイブリッド単層シートの周期的な AP 発生と同期した細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇が観察された。また免疫染色によって HL-1 細胞と CF 細胞の間にはコネクシン 43 によるギャップジャンクションの形成（図中矢印）が確認できた。以上のことから、本研究で用いた HL-1/CF 単層シートは、心房における興奮生成・伝播のメカニズムを探索するのに有用であることが分かった。

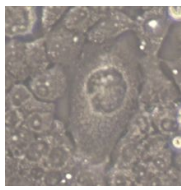


図 5

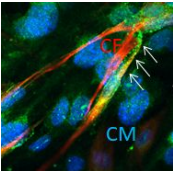


図 7

図 6 に示すように、HL-1/CF ハイブリッド単層シートの周期的な AP 発生と同期した細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇が観察された。また免疫染色によって HL-1 細胞と CF 細胞の間にはコネクシン 43 によるギャップジャンクションの形成（図中矢印）が確認できた。以上のことから、本研究で用いた HL-1/CF 単層シートは、心房における興奮生成・伝播のメカニズムを探索するのに有用であることが分かった。

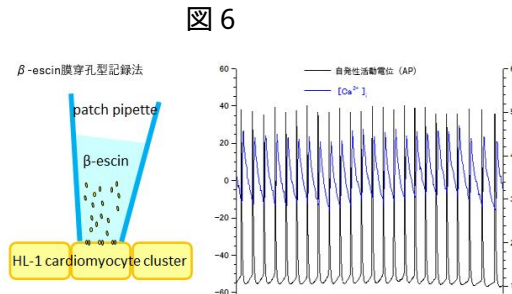


図 6

β -escin 膜穿孔法で記録した単層シートの同期した活動電位の発生頻度は、HL-1 に対する CF の割合が約 10% を越えると急速に減少し、同時に AP 持続時間の有意な延長（APD50、APF95 の増加）が見られた。これらの変化は、TRPM4 阻害薬の 9-PA やコネクシン 43 の阻害薬 carbenoxolone の投与によってほぼ完全に抑制された。また、心リモデリング時には、活性化された CF（筋線維芽細胞 myofibroblast）から線維化促進因子 TGF- β が放出されることが知られているので、このサイトカインの効果についても検討した。共培養単層シートに TGF- β を投与すると AP 持続時間の延長や静止電位の脱分極が惹起され、これも 9-PA の投与で抑制された。これらの結果から、CF が random に心筋組織に増加すると、直接的（以下のシミュレーションの項参照）及び（液性因子を介して）間接的に TRPM4 チャンネルの発現や活性を増加させ、AP 形状の変化や興奮伝導の遅延を引き起こす可能性が示唆された。

一方、CF が占める割合が高度に増加すると（すなわち線維化促進に対応する）、しばしば AP 第 3 相に EAD 様の早期興奮が見られ、静止電位の不規則な振動とそれに重畳される期外性の活動電位が観察された。興味深いことに、前者の変化は 9-PA によって、後者の変化は TRPM7 の比較的選択的阻害薬 FTY-720 によって抑制された。

以上のことから、心房ストレス時の活動電位頻度の変化や延長、異常興奮の発生機序には、TRPM4 や TRPM7 の活性増加が密接に関わっていることが示唆された。

（3）2D 数理モデルシミュレーションに基づいた不整脈発生機序の検討

前項の単層シートの電気生理学的解析から得られた結果を説明するため、HL-1 細胞の 2 つの AP モデル（自発活性型及び誘発型）と CF モデルを準備し、二次元メッシュ（50x50cells）上に様々なパターンと密度で配置した後、AP 持続時間や発火頻度、興奮伝播速度にどのような関係があるのかをシミュレーションによって詳しく検討した。図 8 にはその例を示す。

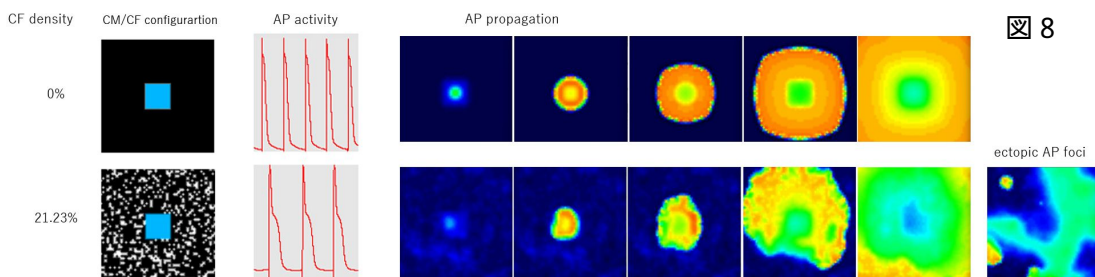


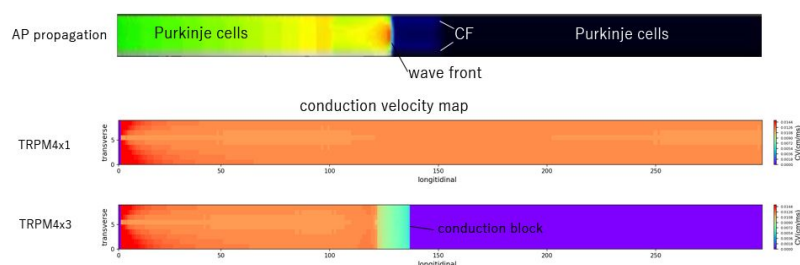
図 8

図 8 に示すように、中心の正方形の領域に 100 個の自動能を有す HL-1 細胞を置き（最左上下段の青色領域）、その周りには自動能を有さない HL-1 細胞を配置して（最左上下段の黒色領域）、前述の共培養単層シートにおいて自動能を有する細胞が少数のクラスターとして散在している事実をできるだけ忠実に反映するようにした。更に下段では、CF を 21.23% の割合になるよう random に割り付けている（周辺部の白色領域）。CF の存在下では、中央の自動能領域からの興奮伝播の等方性が失われ、興奮伝播の速度も有意に減少した。同時に活動電位の発生頻度の減少

と持続時間の延長が見られた（左から 2 番目、3 番目の上下段参照）。更に、本来自動能を有さない周辺部分で興奮波前面の分裂が起こり、異所性興奮の focus が出現して様々な方向に伝播し、中心から周辺部へ向かう順行性の興奮と衝突して消滅する様子も観察された（最右下段）。興味深いことにこれらの変化は、CF 密度が高くなるほど顕著になり、またモデル内の TRPM4 チャネル活性の減少で抑制され増加でより顕著となった。以上の 2D シミュレーションの結果は、前項で得られた単層シートの結果を良く再現でき、また心房細動進行時の線維化促進に伴う興奮秩序の破綻に類似していることから、この 2D モデルが組織レベルの興奮伝播の正常なメカニズムとその破綻の機序を探索する上で有用であることを示唆している。

別のシリーズの実験では、上記で用いた 2D シミュレーションの枠組みを、プルキンエ線維に沿った興奮伝播の解析に適用した。プルキンエ細胞の AP モデルには細胞内 Ca 動態を最も忠実に反映しているとされる Pan-Rudy 2011 モデルを採用した。0.2x6cm (10x300 細胞) の細長い形状の伝導路の途中に random な線維化がある場合 (CF を random に配置した場合) と、伝導路中途部の両側に線維化が生じている場合を比較検討した。前者では、CF 密度が 30% に達するあたりから、興奮伝播の遅延と途絶が観察された。また後者では CF で挟まれた領域を通過する際に伝導速度の軽度の増加がみられた。しかしプルキンエ細胞の AP モデルの TRPM4 活性を増加させると、軽度 (1.5 倍程度) の増加では、伝播速度の増加が見られたものの、それ以上 (2 倍以上) の増加ではむしろ興奮伝導の遅延や途絶が見られた (図 9 最下段)。これに対して、伝導路が全てプルキンエ細胞で構成されている場合 (CF=0%) は、TRPM4 活性の増加に伴う単調な伝導速度の増加が見られた。

図 9



更に、家族性伝導障害の原因遺伝子として報告のある TRPM4 チャネルの機能亢進型 E7K 変異体 [5] のゲーティングキネティクスを数式化し、上述の 2 次元興奮伝播のシミュレーションを行うと、通常の発現レベルであっても、野生型の

TRPM4 の活性を増加させた場合と全く同様に、興奮伝播の遅延や途絶が見られた。

以上の事から、心リモデリングや遺伝子異常に伴う TRPM4 チャネルの過剰な活性化は、線維化 (CF の増加・活性化) による効果と相乗的に興奮伝播の遅延や途絶を促進していることが強く示唆される。これらのメカニズムの正確な意義は今後の検討によって更に明らかにする必要があるが、最近の micropatterning 技術と 2 次元シミュレーションを組み合わせた研究の結果 [6] に照らして考えると以下のように解釈することができる。すなわち、静止電位の浅い CF が心筋細胞の近傍に存在するとその脱分極作用が resistive load として働き、興奮の発生や伝播に有意な影響を与えるのと同様に、TRPM4 チャネルの活性化も静止電位の脱分極作用を介した類似の効果をもたらすということである (但し後者は電位及び細胞内 Ca^{2+} 濃度に依存した非線形的効果である点が重要である)。その程度が軽微な場合は、軽度の脱分極を介して電位依存性 Na チャネルの活性化を加速し興奮伝導を促進 (supernormal conduction) するのに対し、もっと高度になると興奮伝播の遅延や途絶を起こすばかりか、興奮波前面の湾曲・分裂や異所性興奮をも引き起こし、ついにはリエントリー性の不整脈変化を生じるに至ることが推測される。従って、心リモデリング時に生じる 2 つの変化、すなわち線維化 (CF の増加) と TRPM4 チャネルの発現増加・活性亢進は、互いに類似の機序を介して相乗的に不整脈性変化を引き起こしていると考えられる。細胞内 Ca 過負荷に伴う心筋細胞 Ca 動態の異常は、心リモデリングを起こす病態と深く関連していることは良く知られているが、そこでも TRPM4 チャネルの過剰活性化も同時に生じている可能性がある。今後は、現在進行中の 3 次元シミュレーションによって、今回 2 次元の解析で得られた新しい知見の妥当性や意義について更に詳しく探究していく必要がある。

引用文献

1. Nattel S, et al. *Physiol Rev* 2007; 87(2):425-56. doi: 10.1152/physrev.00014.2006.
2. Hof et al., *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(6):344-360. doi: 10.1038/s41569-018-0145-2
3. Inoue R et al., *Semin Cell Dev Biol*. 2019; 94:40-49. doi: 10.1016/j.semcdb.2018.11.002
4. Hu Y et al. *Cardiovasc Res*. 2017;113(10):1243-1255. doi: 10.1093/cvr/cvx117
5. Kruse M et al. *J Clin Invest*. 2009;119(9):2737-44. doi: 10.1172/JCI38292.
6. Kucera JP. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10(9):e004665. doi: 10.1161/CIRCEP.117.004665

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 6件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Inoue Ryuji, Kurahara Lin-Hai, Hiraishi Keizo	4. 巻 94
2. 論文標題 TRP channels in cardiac and intestinal fibrosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Seminars in Cell & Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 40 ~ 49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.semcdb.2018.11.002	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 Polat Onur K., Uno Masatoshi, Maruyama Terukazu, Tran Ha Nam, Imamura Kayo, Wong Chee Fah, Sakaguchi Reiko, Ariyoshi Mariko, Itsuki Kyohei, Ichikawa Jun, Morii Takashi, Shirakawa Masahiro, Inoue Ryuji, Asanuma Katsuhiko, Reiser Jochen, Tochio Hidehito, Mori Yasuo, Mori Masayuki X.	4. 巻 30
2. 論文標題 Contribution of Coiled-Coil Assembly to Ca ²⁺ /Calmodulin-Dependent Inactivation of TRPC6 Channel and its Impacts on FSGS-Associated Phenotypes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the American Society of Nephrology	6. 最初と最後の頁 1587 ~ 1603
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1681/ASN.2018070756	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 Uchida Shinichi, Asai Yoshiyuki, Kariya Yoshiaki, Tsumoto Kunichika, Hibino Hiroshi, Honma Masashi, Abe Takeshi, Nin Fumiaki, Kurata Yasutaka, Furutani Kazuharu, Suzuki Hiroshi, Kitano Hiroaki, Inoue Ryuji, Kurachi Yoshihisa	4. 巻 69
2. 論文標題 Integrative and theoretical research on the architecture of a biological system and its disorder	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Physiological Sciences	6. 最初と最後の頁 433 ~ 451
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12576-019-00667-8	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 Yaopeng Hu, Yubin Duan, Ayako Takeuchi, Lin Hai-Kurahara, Jun Ichikawa, Keizo Hiraishi, Tomohiro Numata, Hiroki Ohara, Gentaro Iribe, Michio Nakaya, Masayuki X. Mori, Satoshi Matsuoka, Genshan Ma, Ryuji Inoue	4. 巻 113
2. 論文標題 Uncovering the arrhythmogenic potential of TRPM4 activation in atrial-derived HL-1 cells using novel recording and numerical approaches.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cardiovascular Research	6. 最初と最後の頁 1243-1255
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1093/cvr/cvx117	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 Gentaro Iribe, Keiko Kaihara, Yohei Yamaguchi, Michio Nakaya, Ryuji Inoue, Keiji Naruse.	4. 巻 130
2. 論文標題 Mechano-sensitivity of mitochondrial function in mouse cardiac myocytes.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Progress in Biophysics and Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 315-322
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pbiomolbio.2017.05.015	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 Michio Nakaya, Kenji Watari, Mitsuru Tajima, Takeo Nakaya, Shoichi Matsuda, Hiroki Ohara, Hiroaki Nishihara, Hiroshi Yamaguchi, Akiko Hashimoto, Mitsuo Nishida, Akiomi Nagasaka, Gentaro Iribe, Ryuji Inoue, Makoto Tsuda, Kazuhide Inoue, Akira Tanaka, Masahiko Kuroda, Shigekazu Nagata, Hitoshi Kurose.	4. 巻 127(1)
2. 論文標題 Cardiac myofibroblast engulfment of dead cells facilitates recovery after myocardial infarction.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Investigation	6. 最初と最後の頁 383-401
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1172/JC183822.	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 Numata T, Takahashi K, Inoue R	4. 巻 38
2. 論文標題 TRP-inflammation' relationship in cardiovascular disease	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Seminars in Immunopathology	6. 最初と最後の頁 339-356
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00281-015-0536-y	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15件 (うち招待講演 14件 / うち国際学会 14件)

1. 発表者名 Ryuji Inoue, Lin Kurahara H, Keizo Hiraishi
2. 発表標題 An updated overview on TRP channels involved in cardiovascular inflammatory/fibroproliferative diseases.
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会シンポジウム (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ryuji Inoue
2. 発表標題 Numerical model-based studies on the activation/regulation of TRP channels.
3. 学会等名 Frontiers in Biomedical Science Seminar at the Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryuji Inouie, Yaopeng Hu, Qin Li, Lin-Hai Kurahara, Jun Ichikawa, Tomohiro Numata, Yanghua Shen, Wenfeng Shen, Xin Zhu.
2. 発表標題 A multi-hierarchical study on the arrhythmogenicity of a Ca-activated cation channel TRPM4.
3. 学会等名 FAOPS2019 Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryuji Inoue
2. 発表標題 An integrative approach to investigating the arrhythmic TRPM4 channelopathy.
3. 学会等名 International symposium "Logic of life: ion channel structure, function and physiology" at Osaka University (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryuji Inoue, Yaopeng Hu, Lin-Hai Kurahara, Jun Ichikawa, Tomohiro Numata, Yanghua Sheng, Wenfeng Sheng, Xin Zhu.
2. 発表標題 An integrative approach to investigating remodeling-associated arrhythmias: Computer simulation based on the gating analysis of TRPM4 channel.
3. 学会等名 16th Nanjing Course on Cardiac Revascularization & ACS Symposium. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ryuji Inoue, Yaopeng Hu, Lin-Hai Kurahara, Jun Ichikawa, Tomohiro Numata, Yanghua Sheng, Xin Zhu.
2. 発表標題 A theoretical approach to investigating the arrhythmogenicity of TRPM4 channel.
3. 学会等名 NCCR TransCure Lecture at University of Bern, Switzerland (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井上隆司
2. 発表標題 TRPチャネル活性化機構の数理モデル解析
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」(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hu Yaopeng, Shen Yanghua, Kurahara Lin, Hiraishi Keizo, Ichikawa Jun, Numata Tomohiro, Okamura Yasushi, Zhu Xin, Inoue Ryuji.
2. 発表標題 Multi-hierarchical analysis of TRPM4 arrhythmogenicity by experimental and numerical approaches.
3. 学会等名 Symposium 21. The 95th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan. 30 March 2018. Takamatsu Tower Hall, Japan. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ryuji Inoue, Hu Yaopeng, Xin Zhu, Tomohiro Numata
2. 発表標題 Abnormal automaticity of HL-1 cardiomyocyte induced via Ca- and voltage-dependent activation of TRPM4 channels.
3. 学会等名 The 13th Japan-Korea Joint Symposium on Brain Science, and Cardiac and Smooth Muscles. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1 . 発表者名 Yaopeng Hu, Yanghua Shen, Keizo Hiraishi, Lin Kurahara, Jun Ichikawa, Tomohiro Numata, Wenfeng Shen, Xin Zhu, Ryuji Inoue.
2 . 発表標題 Electrophysiological and simulation analyses of atrial excitation/propagation in a co-cultured HL-1 cardiomyocytes-cardiac fibroblast monolayer.
3 . 学会等名 The 94th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Keizo Hiraishi, Kin Kurahara, Yaopeng Hu, Kaori Koga, Miki Onitsuka, Kotaro Abe, Toru Sato, Yasumasa Okada, Ryuji Inoue.
2 . 発表標題 Pathophysiological contribution of endothelial TRPM7 channel to pulmonary arterial hypertension.
3 . 学会等名 The 94th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Hu Y, Kurahara LH, Shioi N, Hiraishi K, Ichikawa J, Numata T, Okamura Y, Inoue R
2 . 発表標題 An arrhythmic mutation modifies TRPM4 channel gating via altered PIP2 sensitivity
3 . 学会等名 Symposium 20 "PIPs-protein interaction in cell physiology". The 93rd annual Meeting of Physiological Society of Japan (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2016年

1 . 発表者名 Inoue R, Hu Y, Duan Y, Takeuchi A, Kurahara LH, Ichikawa J, Matsuoka S
2 . 発表標題 Numerical model-based investigation of TRPM4 channel in cardiac remodeling-associated arrhythmogenicity
3 . 学会等名 Symposium 12 "High Definition Physiology in the Heart, from Molecule to Organ". The 93rd annual Meeting of Physiological Society of Japan (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2016年

1. 発表者名 Inoue R, Hu Y, Ichikawa J, Kurahara LH, Numata T
2. 発表標題 Simulation-based study of PIP2-mediated regulation of TRP channels based on voltage-sensing phosphatase and FRET measurements
3. 学会等名 Symposium VIII "The roles of TRP channels in cardiovascular system", The 67th Annual Meeting of Korean Physiological Society (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Inoue R
2. 発表標題 Dynamic regulation of TRPC and TRPM4 channels by endogenous PIP2 level investigated by voltage-sensing phosphatase and FRET
3. 学会等名 Keynote lecture, the 50th Annual Congress of the Brazilian Society of Physiology (SBFis 2015) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2015年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 井上隆司、胡耀鵬、沼田朋大	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 6頁
3. 書名 TRPM4チャンネルと心血管の生理・病態生理：医学のあゆみ_270巻10号、特集「TRPチャンネルのすべて」	

1. 著者名 井上隆司、市川純、崔媛媛	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 7頁
3. 書名 TRPCサブファミリーの分子構造と活性化・制御機序の新知見：医学のあゆみ_270巻10号、特集「TRPチャンネルのすべて」	

〔産業財産権〕

〔その他〕

福岡大学医学部生理学講座ホームページ/研究紹介
<http://www.med.fukuoka-u.ac.jp/physiol/study1.html>
 個人ホームページ(福岡大学医学部生理学教室:井上隆司)
<http://www.med.fukuoka-u.ac.jp/physiol/index-j.htm>
 CardiacSimu (v.0.0.3.1)
<http://cardiacsimu.sourceforge.net/index.htm>

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	沼田 朋大 (Numata Tomohiro) (20455223)	福岡大学・医学部・講師 (37111)	
研究分担者	朱 欣 (Zhu Xin) (70448645)	会津大学・コンピュータ理工学部・上級准教授 (21602)	