

令和 2 年 6 月 16 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08536

研究課題名(和文) TRPCチャンネルに着目した心筋虚血再灌流傷害の発生機転の解明と新しい予防法の確立

研究課題名(英文) Elucidation of mechanisms of myocardial ischemia/reperfusion injury mediated through transient receptor potential canonical (TRPC) channels, and establishment of new therapeutics for its treatment.

研究代表者

松浦 博 (Matsuura, Hiroshi)

滋賀医科大学・医学部・理事

研究者番号：60238962

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：マウス心臓のランゲンドルフ灌流実験において、細胞膜のCa²⁺透過型陽イオンチャンネルであるTRPC (transient receptor potential canonical) チャンネルが心筋虚血再灌流傷害の発生に関わっていることが明らかになった。パッチクランプ実験において、心筋虚血再灌流傷害のトリガーとしてはたらく過酸化水素を作用させると、マウス正常心室筋細胞と比較してTAC手術により作成された肥大心室筋細胞において、有意に遅延後脱分極とそれに伴う撃発活動の発生頻度が増加していることがわかった。この結果は、肥大心においては虚血再灌流傷害に対する脆弱性が亢進していることを示唆している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究課題の成果により、臨床における閉塞冠動脈の再疎通療法時などの虚血再灌流傷害が発生しうる状況下において、TRPC (transient receptor potential canonical) チャンネル阻害薬が心筋保護作用をもつ可能性が示唆された。今後さらに基礎実験を重ねていき、TRPCチャンネル阻害薬の心筋保護作用に関わる分子機構を明らかにして、TRPCチャンネル阻害薬が臨床における虚血性心疾患の予後改善に寄与できる可能性について検討を重ねる必要がある。

研究成果の概要(英文)：The present experiments using Langendorff-perfused mouse heart model revealed that transient receptor potential canonical (TRPC) channel blockers improve left ventricular contractile function after ischemia/reperfusion, indicating that TRPC channels are responsible for mediating the development of ischemia/reperfusion injury in the heart. In addition, patch-clamp experiments found that hydrogen peroxide (H₂O₂), which acts as a critical trigger for ischemia/reperfusion injury, evoked delayed after-depolarizations (DADs) at a higher frequency in hypertrophied left ventricular myocytes produced by transverse aortic constriction (TAC) operation than in normal ventricular myocytes. These results indicate that intracellular Ca²⁺ overload more readily occurs in hypertrophied heart than in normal heart during ischemia/reperfusion. The present investigation also found that calcium/calmodulin-dependent protein kinase II mediates the occurrence of DADs in hypertrophied left ventricular myocytes.

研究分野：心臓生理学

キーワード：TRPCチャンネル 心筋虚血再灌流傷害 Ca²⁺過負荷 TAC手術 肥大心 不全心 Ca²⁺/カルモジュリン依存性タンパク質キナーゼ リアノジン受容体

1. 研究開始当初の背景

心筋を栄養する冠状動脈の狭窄・閉塞により虚血に陥った心筋を救済するためには、血流の再開（再灌流）が必須であるが、虚血心筋の再灌流は必ずしも心機能の回復につながるとは限らず、逆に収縮機能の回復遅延（気絶心筋）、不整脈（再灌流不整脈）、さらには不可逆性心筋細胞過拘縮（致死性再灌流傷害）などの心筋傷害を伴うことが知られている（心筋虚血再灌流傷害）。これらの心筋虚血再灌流傷害には、再灌流直後に発生する急激な心筋細胞の Ca^{2+} 過負荷が密接に関わっていると考えられているが、その発生機転については十分に解明されていない。さらに、虚血再灌流傷害は狭心症や心筋梗塞などの虚血性心疾患に加えて、高血圧や心不全など広く生活習慣病にも合併することが知られており、その発生機転の解明や予防・治療法の開発は、これらの生活習慣病の予後改善のための喫緊の課題である。

2. 研究の目的

虚血心筋の再灌流時に発生する虚血再灌流傷害は、細胞内 Ca^{2+} 過負荷を主な原因とする心筋傷害であるが、さらに肥大心や不全心ではこの虚血再灌流傷害が増悪することが知られており、その発生メカニズムの解明は臨床的観点からも急務である。本研究課題では、細胞膜の Ca^{2+} 透過型陽イオンチャネルである TRPC (transient receptor potential canonical) チャネルに着目して、その関与を広く正常心臓から病態心臓（肥大心、不全心）を用いて生理学的・薬理的・分子生物学的に検討を行う。得られた知見を、閉塞冠状動脈の再疎通療法などの虚血再灌流傷害が発生しうる状況下での心筋保護法の開発に役立て、臨床における虚血性心疾患の予後改善に寄与することを目的とする。

3. 研究の方法

心筋虚血再灌流傷害の発生における TRPC チャネルの関与・役割を、正常マウスおよび TAC (transverse aortic constriction) 手術で作成した心肥大、心不全モデルマウスを用いて、心臓、細胞、タンパク質、遺伝子レベルで系統的に解析を行った。また、心筋リアノジン受容体 (RyR2) 抑制作用のあるフレカイニドやプロパフェノンの虚血再灌流傷害に対する保護効果の検討も行った。さらに、 Ca^{2+} /カルモジュリン依存性タンパクキナーゼ II (Ca^{2+} /CaMKII) の阻害剤である KN-93 およびその不活性化アナログである KN-92 を用いて、心筋虚血再灌流傷害の発生における Ca^{2+} /CaMKII の関与も検討した。

4. 研究成果

細胞膜 Ca^{2+} 透過型陽イオンチャネルである TRPC チャネルに着目して、その虚血再灌流傷害における関与を広く正常心臓から病態心臓（肥大心、不全心）を用いて検討を行った。

1) まず、正常心臓における虚血再灌流傷害に TRPC チャネルが関与していることを明らかにした。すなわち、正常マウスから摘出した心臓をランゲンドルフ灌流下に虚血（30 分間の灌流停止）および再灌流（60 分間）を施行した。左心房から左心室にバルーンカテーテルを挿入して左心室機能（収縮期圧・拡張期圧）の計測を行い、さらに心電図記録により不整脈の発生も解析して、再灌流時の心機能の回復の程度から虚血再灌流傷害を評価した。再灌流開始後 5 分間に、TRPC チャネルブロック作用をもつ 2-aminoethoxydiphenyl borate (2-APB; 5 μ M) もしくは La^{3+} (10 μ M) を投与すると、再灌流後 60 分の時点で計測した左心室発生圧の改善が確認できた（コントロール、50.9%；2-APB 投与群、82.8%； La^{3+} 投与群、86.1%）。これら

の結果は、再灌流時早期に TRPC チャネルが活性化されて心筋虚血再灌流傷害の発生に関与していることを示唆している。

2) 成体 C57BL/6J マウス (7~8 週令、オス) を実体顕微鏡下に第 2 肋間より左開胸して、腕頭動脈と左総頸動脈の間の大動脈弓部に 7-0 絹糸で banding を行い、大動脈狭窄を作成して左心室に圧負荷をかける TAC (transverse aortic constriction) 手術を行った。さらに同様の操作を行うが、banding を行わない Sham 手術も施行した。手術後約 2~4 週間に、TAC マウスと Sham マウスの心臓 / 体重比を計測すると、TAC マウスにおいて有意に増加していたため、TAC 手術により肥大心が作成されていることが確認できた。

3) TAC 手術および Sham 手術を行ったマウスの心臓から酵素 (コラゲナーゼ) 処理により左心室筋細胞を単離してパッチクランプ法を施行した。まず、左心室筋細胞の細胞膜容量を計測すると、TAC マウスにおいて Sham マウスと比較して有意に大きいことが確認できた。これらの結果は、TAC マウスにおいて左心室筋細胞の増大に起因した心肥大が発生していることを示している。

4) 心筋の虚血再灌流傷害のトリガーと考えられている活性酸素種の一つである過酸化水素 (H_2O_2) を作用させると、マウスの正常心室筋細胞と比較して、TAC 手術により作成された肥大心室筋細胞において、有意に遅延後脱分極とそれに伴う撃発活動の発生頻度が増加した。遅延後脱分極は細胞内 Ca^{2+} 過負荷とそれに伴う筋小胞体リアノジン受容体 (RyR2) からの Ca^{2+} 放出により出現するため、細胞内 Ca^{2+} 過負荷の程度を示す細胞レベルでの指標となる。よって、本実験結果は、肥大心室筋細胞では正常心室筋細胞と比較して、虚血再灌流傷害の背景となる H_2O_2 による細胞内 Ca^{2+} 過負荷がより高度に起こっていることを示唆している。さらに本実験結果は、肥大心において、虚血再灌流傷害に対する脆弱性が亢進していることも示唆している。

5) TAC 手術により作成されたマウス肥大心室筋細胞に Ca^{2+} /CaMKII の阻害剤である KN-93 を投与すると、 H_2O_2 による撃発活動の発生頻度は有意に減少した。一方、KN-93 の不活性化アナログである KN-92 を投与しても撃発活動の発生頻度は影響を受けなかった。この実験結果は、肥大心室筋細胞において Ca^{2+} /CaMKII の機能亢進が起こっており、そのことが H_2O_2 による細胞内 Ca^{2+} 過負荷の惹起に関わっていることを示唆する。 Ca^{2+} /CaMKII はリアノジン受容体をリン酸化して筋小胞体からの Ca^{2+} 放出を促進して、細胞内 Ca^{2+} 過負荷を引き起こすことが知られている。これらのことを総合すると、肥大心では Ca^{2+} /CaMKII の機能亢進が発生し、それにより虚血再灌流時に筋小胞体からの Ca^{2+} 放出が亢進して、正常心と比較してより高度の Ca^{2+} 過負荷やそれに伴う心筋傷害が発生しやすいことが考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 20件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Fukushima Y, Kojima A, Mi X, Ding WG, Kitagawa H, Matsuura H	4. 巻 in press
2. 論文標題 Open-channel blocking action of volatile anesthetics desflurane and sevoflurane on human voltage-gated Kv1.5 channel.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Br J Pharmacol	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bph.15105	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 Shimizu A, Zankov DP, Sato A, Komeno M, Toyoda F, Yamazaki S, Makita T, Noda T, Ikawa M, Asano Y, Miyashita Y, Takashima S, Morita H, Ishikawa T, Makita N, Hitosugi M, Matsuura H, Ohno S, Horie M, Ogita H	4. 巻 34
2. 論文標題 Identification of transmembrane protein 168 mutation in familial Brugada syndrome.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 FASEB J	6. 最初と最後の頁 6399-6417
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201902991R	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 Hashimoto E, Kojima A, Kitagawa H, Matsuura H	4. 巻 34
2. 論文標題 Anesthetic management of a patient with type 1 long QT syndrome using combined epidural-spinal anesthesia for Caesarean section: perioperative approach based on ion channel function.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Cardiothorac Vasc Anesth	6. 最初と最後の頁 465-469
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.jvca.2019.07.002	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 -
1. 著者名 Takayama K, Ohno S, Ding WG, Ashihara T, Fukumoto D, Wada Y, Makiyama T, Kise H, Hoshiai M, Matsuura H, Horie M	4. 巻 16
2. 論文標題 A de novo gain-of-function KCND3 mutation in early repolarization syndrome.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Heart Rhythm	6. 最初と最後の頁 1698-1706
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hrthm.2019.05.033	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 Ding WG, Tano A, Mi X, Kojima A, Seto T, Matsuura H	4. 巻 52
2. 論文標題 Identification of verapamil binding sites within human Kv1.5 channel using mutagenesis and docking simulation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Physiol Biochem	6. 最初と最後の頁 302-314
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.33594/000000022	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 Wu J, Sakaguchi T, Takenaka K, Toyoda F, Tsuji K, Matsuura H, Horie M	4. 巻 73
2. 論文標題 A trafficking-deficient KCNQ1 mutation, T587M, causes a severe phenotype of long QT syndrome by interfering with intracellular hERG transport.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Cardiol	6. 最初と最後の頁 343-350
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2018.10.011	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 Xie Y, Ding WG, Liu Y, Yu M, Sun X, Matsuura H	4. 巻 844
2. 論文標題 Long-term 4-AP treatment facilitates functional expression of human Kv1.5 channel.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eur J Pharmacol	6. 最初と最後の頁 195-203
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejphar.2018.12.022	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 Ozawa J, Ohno S, Saito H, Saitoh A, Matsuura H, Horie M	4. 巻 4
2. 論文標題 A novel CACNA1C mutation identified in a patient with Timothy syndrome without syndactyly exerts both marked loss- and gain-of-function effects.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 HeartRhythm Case Rep	6. 最初と最後の頁 273-277
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hrcr.2018.03.003	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 Tanigawa H, Toyoda F, Kumagai K, Okumura N, Maeda T, Matsuura H, Imai S	4. 巻 14
2. 論文標題 P2X7 ionotropic receptor is functionally expressed in rabbit articular chondrocytes and mediates extracellular ATP cytotoxicity.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Purinergic Signal	6. 最初と最後の頁 245-258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11302-018-9611-x	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 Omatsu-Kanbe M, Yoshioka K, Fukunaga R, Sagawa H, Matsuura H	4. 巻 6
2. 論文標題 A simple antegrade perfusion method for isolating viable single cardiomyocytes from neonatal to aged mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Physiol Rep	6. 最初と最後の頁 e13688
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14814/phy2.13688	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 Sagawa H, Hoshino S, Yoshioka K, Ding WG, Omatsu-Kanbe M, Nakagawa M, Maruo Y, Matsuura H	4. 巻 83
2. 論文標題 Postnatal developmental changes in the sensitivity of L-type Ca ²⁺ channel to inhibition by verapamil in a mouse heart model.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pediatr Res	6. 最初と最後の頁 1207-1217
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/pr.2018.46	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 Wu J, Mizusawa Y, Ohno S, Ding WG, Higaki T, Wang Q, Kohjitani H, Makiyama T, Itoh H, Toyoda F, James AF, Hancox JC, Matsuura H, Horie M	4. 巻 8
2. 論文標題 A hERG mutation E1039X produced a synergistic lesion on IKs together with KCNQ1-R174C mutation in a LQTS family with three compound mutations.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 3129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-21442-6	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 Kojima A, Fukushima Y, Ito Y, Ding WG, Kitagawa H, Matsuura H	4. 巻 71
2. 論文標題 Transient receptor potential canonical channel blockers improve ventricular contractile functions after ischemia/reperfusion in a Langendorff-perfused mouse heart model.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Cardiovasc Pharmacol	6. 最初と最後の頁 248-255
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/FJC.0000000000000566	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 Kojima A, Fukushima Y, Ito Y, Ding WG, Ueda R, Seto T, Kitagawa H, Matsuura H	4. 巻 71
2. 論文標題 Interactions of propofol with human voltage-gated Kv1.5 channel determined by docking simulation and mutagenesis analyses.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Cardiovasc Pharmacol	6. 最初と最後の頁 10-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/FJC.0000000000000538	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 Toyoda F, Ding WG, Matsuura H	4. 巻 470
2. 論文標題 Heterogeneous functional expression of the sustained inward Na ⁺ current in guinea pig sinoatrial node cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pflugers Arch	6. 最初と最後の頁 481-490
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00424-017-2091-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 -

1. 著者名 Fukumoto D, Ding WG, Wada Y, Fujii Y, Ichikawa M, Takayama K, Fukuyama M, Kato K, Itoh H, Makiyama T, Omatsu-Kanbe M, Matsuura H, Horie M, Ohno S	4. 巻 71
2. 論文標題 Novel intracellular transport-refractory mutations in KCNH2 identified in patients with symptomatic long QT syndrome.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Cardiol	6. 最初と最後の頁 401-408
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2017.10.004	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 Sabirov RZ, Merzlyak PG, Okada T, Islam MR, Uramoto H, Mori T, Makino Y, Matsuura H, Xie Y, Okada Y	4. 巻 36
2. 論文標題 The organic anion transporter SLC02A1 constitutes the core component of the Maxi-Cl channel.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 EMBO J	6. 最初と最後の頁 3309-3324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embj.201796685	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 Toyoda F, Mesirca P, Dubel S, Ding WG, Striessnig J, Mangoni ME, Matsuura H	4. 巻 7
2. 論文標題 CaV1.3 L-type Ca ²⁺ channel contributes to the heartbeat by generating a dihydropyridine-sensitive persistent Na ⁺ current.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 7869
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-08191-8	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 Kojima A, Matsuura H	4. 巻 814
2. 論文標題 Ionic mechanisms of the action of anaesthetics on sinoatrial node automaticity	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Eur J Pharmacol	6. 最初と最後の頁 63-72
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejphar.2017.08.006	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 Fujii Y, Matsumoto Y, Hayashi K, Ding WG, Tomita Y, Fukumoto D, Wada Y, Ichikawa M, Sonoda K, Ozawa J, Makiyama T, Ohno S, Yamagishi M, Matsuura H, Horie M, Itoh H	4. 巻 70
2. 論文標題 Contribution of a KCNH2 variant in genotyped long QT syndrome: Romano-Ward syndrome under double mutations and acquired long QT syndrome under heterozygote.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Cardiol	6. 最初と最後の頁 74-79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2016.09.010	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20件(うち招待講演 0件/うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Ryo Fukunaga, Mariko Omatsu-Kanbe, Kakeru Shimoda, Masakazu Agetsuma, Junichi Nabekura, Motohiro Nishida, Hiroshi Matsuura
2. 発表標題 Identification of ANP promotor-driven AcGFP-expressing cardiac progenitor cells in mice.
3. 学会等名 The 97th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Mariko Omatsu-Kanbe, Ryo Fukunaga, Hiroshi Matsuura
2. 発表標題 Multinucleation of cardiac progenitor cells by cell fusion and nuclear division.
3. 学会等名 The 97th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiroshi Matsuura, Akiko Kojima, Yutaka Fukushima, Yu Xie, Xinya Mi, Ravshan Z Sabirov, Yasunobu Okada
2. 発表標題 Effect of ATP released from the maxi-anion channel on left ventricular contractile function in Langendorff-perfused mouse heart model.
3. 学会等名 The 97th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Xinya Mi, Wei-Guang Ding, Akiko Kojima, Hiroshi Matsuura
2. 発表標題 Possible involvement of transient receptor potential canonical channel in ectopic activity of pulmonary vein cardiomyocytes of guinea-pig.
3. 学会等名 The 97th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Futoshi Toyoda, Akinori Noma, Wei-Guang Ding, Hiroshi Matsuura
2. 発表標題 Experimental and theoretical study on Ca ²⁺ and Na ⁺ permeation in Cav1.3 L-type calcium channels.
3. 学会等名 The 97th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Xinya Mi, Wei-Guang Ding, Yingnan Li, Hiroshi Matsuura
2. 発表標題 Functional role of delayed rectifier K ⁺ current in the automaticity of pulmonary vein cardiomyocytes.
3. 学会等名 The 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryo Fukunaga, Mariko Omatsu-Kanbe, Hiroshi Matsuura
2. 発表標題 Irregular division of the nucleus without cytokinesis in cardiac progenitor cells of mouse heart.
3. 学会等名 The 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Futoshi Toyoda, Wei-Guang Ding, Hiroshi Matsuura
2. 発表標題 Potential link between Ca ²⁺ -activated cation TRPM4 channels and Ist in mouse cardiac pacemaker cells.
3. 学会等名 The 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mikiko Ohno, Hiroshi Matsuura, Eiichiro Nishi et al.
2. 発表標題 Metalloprotease nardilysin controls heart rate through the transcriptional regulation of ion channels critical for sinus automaticity.
3. 学会等名 第 83 回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Koichiro Takayama, Seiko Ohno, Wei-Guang Ding, Hiroaki Kise, Minako Hoshiai, Hiroshi Matsuura, Minoru Horie
2. 発表標題 Early repolarization syndrome caused by a de novo KCND3 gain-of-function mutation
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Koichiro Takayama, Seiko Ohno, Wei-Guang Ding, Takashi Ashihara, Hiroaki Kise3), Minako Hoshiai3), Hiroshi Matsuura2), Minoru Horie1)
2. 発表標題 Early repolarization syndrome caused by a de novo KCND3 gain-of-function mutation
3. 学会等名 第 82 回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上田 梨加, 丁 維光, 松浦 博
2. 発表標題 低分子リガンドを用いたヒトKv1.5 チャンネルブロック作用の解析
3. 学会等名 第95回日本生理学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 熊谷 康佑, 豊田 太, 前田 勉, 谷川 仁士, 奥村 法昭, 松浦 博, 今井 晋二
2. 発表標題 ウサギ前十字靭帯切離変形性関節症モデルにおいて容積感受性塩素イオンチャネルは早期に活性化される
3. 学会等名 第95回日本生理学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉岡 賢吾, 尾松 万里子, 福永 諒, 狹川 浩規, 松浦 博
2. 発表標題 ランゲンドルフ装置を用いない心筋細胞単離方法: 順行性灌流による新生仔から老齢マウスまでの心筋細胞単離
3. 学会等名 第95回日本生理学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 福永 諒, 尾松 万里子, 吉岡 賢吾, 松浦 博
2. 発表標題 ヒト心筋線維芽細胞におけるアンジオテンシン II による細胞内Ca ²⁺ 調節機構
3. 学会等名 第95回日本生理学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 尾松 万里子, 吉岡 賢吾, 福永 諒, 松浦 博
2. 発表標題 拍動する心筋前駆細胞(atypically-shaped cardiomyocytes, ACMs)における多核細胞形成過程の検討: 不規則な核分裂と細胞融合
3. 学会等名 第95回日本生理学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Xie Yu, Ding Wei-Guang, Sun Xin, Matsuura Hiroshi
2. 発表標題 4-AP long-term treatment facilitates Kv1.5 channel expression on cell surface through its action as a chemical chaperone
3. 学会等名 第95回日本生理学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上田 梨加, 丁 維光, 松浦 博
2. 発表標題 SKF-96365およびエホニジピンによるヒト Kv1.5 チャンネルの分子基盤解析
3. 学会等名 第95回日本生理学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 豊田 太, 丁 維光, 松浦 博
2. 発表標題 心臓ペースメーカー細胞における L 型 CaV1.3 チャンネルと Ca ²⁺ 活性化 TRPM4 チャンネルの機能連関の可能性
3. 学会等名 第95回日本生理学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 エムディ ラフィクル イスラム, 岡田 俊昭, 松浦 博, 浦本 裕美, サビロフ ラブシャン, 岡田 泰伸
2. 発表標題 SLC02A1 は培養細胞およびランゲンドルフ灌流心臓からの ATP 放出路に関与する
3. 学会等名 第95回日本生理学会大会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 小嶋亜希子、福島 豊、今宿康彦、北川裕利、松浦 博	4. 発行年 2019年
2. 出版社 克誠堂出版株式会社	5. 総ページ数 6
3. 書名 麻酔薬の心臓洞房結節自動能に対する制御機構	

1. 著者名 小嶋亜希子、今宿康彦、北川裕利、松浦 博	4. 発行年 2018年
2. 出版社 日本心臓血管麻酔学会	5. 総ページ数 5
3. 書名 心臓洞房結節自動能のイオン機序と麻酔薬によるその修飾	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>滋賀医科大学・生理学講座・細胞機能生理学部門のホームページ http://www.shiga-med.ac.jp/~hqphysi2/</p> <p>滋賀医科大学研究情報データベース・松浦 博（理事） https://sumsdbweb.shiga-med.ac.jp/profile/ja.485979c0c5a6a5190b43a5ab782e3677.html</p>

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	小嶋 亜希子 (Kojima Akiko) (50447877)	滋賀医科大学・医学部・講師 (14202)	

6. 研究組織（つづき）

	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	星野 真介 (Hoshino Shinsuke) (70747576)	滋賀医科大学・医学部・助教 (14202)	
研究 分担者	林 維光 (Ding Wei-Guang) (80242973)	滋賀医科大学・医学部・助教 (14202)	