

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K11050

研究課題名(和文) 病態心における吸入麻酔薬の心筋保護作用の分子基盤と新規心筋保護法への発展

研究課題名(英文) Molecular basis of cardioprotective effect of volatile anesthetics in diseased heart and development of novel cardioprotective therapy

研究代表者

小嶋 亜希子 (KOJIMA, Akiko)

滋賀医科大学・医学部・講師

研究者番号：50447877

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：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<sup>2+</sup>過負荷を主な原因とする心筋傷害である。我々はこれまでに、心筋虚血再灌流傷害の細胞傷害モデルであるオキシゲンパラドックスやCa<sup>2+</sup>パラドックスの発生機序について、正常マウス心室筋細胞を用いて検討を行い、RyR2やSOCEチャネルなどのCa<sup>2+</sup>制御タンパク質の機能異常がその分子基盤であることを見いだした。本研究課題では、虚血性心疾患に密接に関わる肥大心におけるオキシゲンパラドックスについて検討し、肥大心では正常心と比較して、さらにCa<sup>2+</sup>制御タンパク質の機能異常が発生しており、オキシゲンパラドックスの発生が増強することを見いだした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

吸入麻酔薬の心筋保護作用の検討の多くは、prosurvival signaling pathwayに着目して行われてきたが、我々がこれまでに明らかにしてきた吸入麻酔薬の心筋保護作用のメカニズムは、Ca<sup>2+</sup>制御タンパク質(RyR2やSOCEチャネル、CaMKII)を標的としたものである。肥大心や不全心においてはSOCEチャネルタンパク質の発現増加やRyR2の機能亢進が報告されているため、正常心のみならず病態心における虚血再灌流傷害に対しても、セボフルランの心保護効果が期待できる。本研究成果は、吸入麻酔薬の保護作用を応用した新規の心筋保護法や心筋保護薬の開発に寄与すると期待される。

研究成果の概要(英文)：Ischemia-reperfusion injury, which occurs upon reperfusion of ischemic myocardium, is a myocardial injury primarily caused by intracellular Ca<sup>2+</sup> overload. We have previously investigated the molecular mechanism underlying the occurrence of the oxygen paradox and Ca<sup>2+</sup> paradox, which are experimental cellular models of myocardial ischemia-reperfusion injury, using normal mouse ventricular myocytes. We found that the dysfunction of Ca<sup>2+</sup> handling proteins, such as RyR2 and SOCE channel, caused the abnormality in intracellular Ca<sup>2+</sup> homeostasis, leading to cellular injury. In this study, we found that the development of the oxygen paradox in the hypertrophic cardiomyocytes was exaggerated, compared with normal cardiomyocytes.

研究分野：麻酔学

キーワード：吸入麻酔薬 心筋保護効果 Ca<sup>2+</sup>制御タンパク質 虚血再灌流傷害

## 1. 研究開始当初の背景

虚血心筋の再灌流時に発生する虚血再灌流傷害（不整脈や心筋細胞死など）は、細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  過負荷を主な原因とする心筋傷害である。再灌流時には過酸化水素 ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) などの活性酸素種が爆発的に産生され、また虚血再灌流時には心筋細胞内の  $\text{Ca}^{2+}$  ストアが枯渇することが知られているが、これらは細胞内への異常な  $\text{Ca}^{2+}$  流入を引き起こし ( $\text{Ca}^{2+}$  ホメオスタシスの破綻)、細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  過負荷による心筋傷害の原因となる。我々はこれまでに、吸入麻酔薬のもつ心筋保護作用の分子基盤を明らかにする目的で、心筋虚血再灌流傷害の実験的な細胞傷害モデルであるオキシゲンパラドックス（活性酸素種による心筋傷害）や  $\text{Ca}^{2+}$  パラドックス ( $\text{Ca}^{2+}$  ストアの枯渇を誘因とする  $\text{Ca}^{2+}$  流入 (store-operated  $\text{Ca}^{2+}$  entry, SOCE) による心筋傷害) に対する吸入麻酔薬の作用を、リアノジン受容体 (type 2 ryanodine receptor, RyR2) や SOCE チャネル、 $\text{Ca}^{2+}$ /カルモデュリン依存性タンパク質キナーゼ II (CaMKII) などの  $\text{Ca}^{2+}$  制御タンパク質に着目して、正常マウス心室筋細胞を用いて検討を行ってきた。その結果、吸入麻酔薬セボフルランはこれらの  $\text{Ca}^{2+}$  制御タンパク質を抑制して、 $\text{Ca}^{2+}$  ホメオスタシスの破綻を正常化することにより、この 2 種類の細胞傷害モデルにおいて心筋細胞を保護することを見いだした。この我々の研究成果は、RyR2 や SOCE チャネル、CaMKII を標的とすることで虚血再灌流傷害を軽減できる可能性を強く示唆する。

しかし、虚血性心疾患は加齢や心肥大、心不全と密接に関わるため、このような病態においてこそ有効に心筋保護効果を発揮することが重要である。加齢によりイオンチャネルの発現が変化することや、肥大心や不全心においてイオンチャネルや  $\text{Ca}^{2+}$  制御タンパク質の機能変化が起こることが示されている。このような正常心とは異なるイオン制御機構をもつ病態心においても、吸入麻酔薬が細胞傷害から心筋を保護することができるのか検討することは、喫緊の課題である。そこで、我々は TAC 手術により、心肥大モデルマウスを作製し、肥大心におけるオキシゲンパラドックスの発生と、セボフルランの抑制効果について検討することとした。

## 2. 研究の目的

本研究課題では、病態心における細胞傷害モデルに対するセボフルランの保護効果、およびそのメカニズムを細胞レベルで検討するだけでなく、病態心の虚血再灌流傷害への  $\text{Ca}^{2+}$  制御タンパク質の関与について臓器（心臓）レベルで検討を行い、心筋保護に関わる、より臨床に即した情報を提供し、病態心にも適用できる心筋保護法の確立を目指す。

## 3. 研究の方法

### ① 心臓虚血再灌流傷害における SOCE メカニズムの関与についての検討

正常マウスより摘出した心臓にランゲンドルフ灌流法を施行し、全虚血 (30 分) /再灌流 (60 分) 中の左心室機能 (① 左室拡張末期圧 (LVEDP)、② 左室 developed pressure (LVDP) およびその一次微分 (③  $+\text{dP}/\text{dt}$ 、④  $-\text{dP}/\text{dt}$ )) を、左室内バルーンカテーテルにより測定する。

コントロール群、SOCE チャネル阻害作用をもつ 2-APB 投与群 ( $5 \mu\text{M}$ )、 $\text{La}^{3+}$  投与群 ( $10 \mu\text{M}$ )、RyR2 阻害作用をもつフレカイニド投与群 ( $1 \mu\text{M}$ ) で比較・検討を行う。

### ② 病態心筋細胞における細胞傷害モデルの発生の検討

成体 C57BL/6J マウスを実体顕微鏡下に第 2 肋間より左開胸して、大動脈弓部に 7-0 絹糸でバンディングを行い (TAC 手術)、心肥大モデルマウスを作製する。

作製した心肥大マウスより単離した心室筋細胞を用いて、オキシゲンパラドックスの検討を行う。蛍光  $\text{Ca}^{2+}$  指示薬 (fluo-3) を負荷した心室筋細胞を  $\text{H}_2\text{O}_2$  ( $10 \mu\text{M}$ ) 溶液で灌流すると、細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度の上昇から細胞拘縮 (細胞死) を起こす (オキシゲンパラドックス)。この際に発生する振動性膜電位や triggered activity などの電気生理学的異常の発生およびその分子基盤について、 $\text{Ca}^{2+}$  制御タンパク質の阻害薬を用いてパッチクランプ実験にて検討する。肥大心室筋細胞におけるオキシゲンパラドックスの発生に関わる  $\text{Ca}^{2+}$  制御タンパク質について、ウェスタンブロッティング法にて確認する。この細胞傷害に対するセボフルランの保護効果を検討する。

#### 4. 研究成果

- ① コントロール群における虚血再灌流後のマウス摘出心臓では、虚血前と比較して、LVEDP の有意な上昇、LVDP の有意な低下、 $+\text{dP}/\text{dt}$ 、 $-\text{dP}/\text{dt}$  の有意な減少が認められた。一方、再灌流直後の 5 分間に SOCE チャンネル阻害薬 (2-APB、 $\text{La}^{3+}$ ) を投与した群では、再灌流後の心機能がコントロール群と比較して、いずれも有意に改善した (図 1)。また、全虚血前後の各 5 分間に RyR2 阻害作用のあるフレカイニドを投与した群においても、再灌流後の心機能がコントロール群と比較して、いずれも有意に改善した。このことから、マウスの心臓虚血再灌流傷害の発生に SOCE チャンネルや RyR2 が関与していることが明らかとなった。

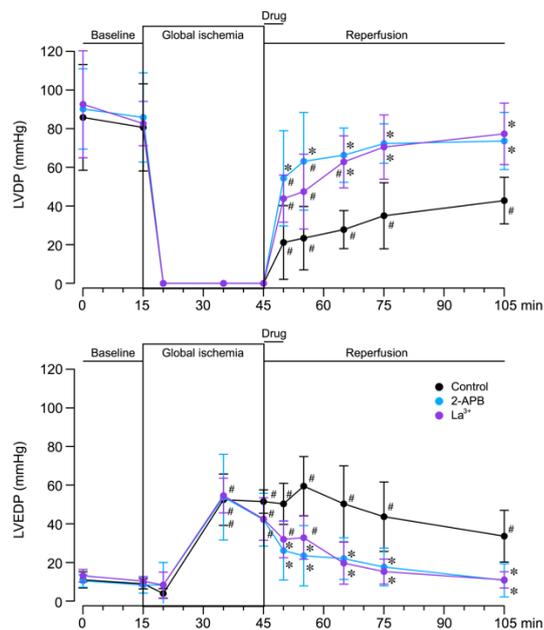


図 1

- ② 開胸手術のみでバンディングを行わない Sham マウスの心臓に比べ、TAC 手術を施したマウスの摘出心臓は肥大し、心体重比が有意に増加した。TAC 手術を施したマウスより単離した心室筋細胞は Sham マウスと比較して、膜容量が有意に増大した。 $\text{H}_2\text{O}_2$  による細胞拘縮発生率は Sham 心臓に比べ TAC 心臓で有意に増加した。また、TAC 心臓では、活性型である p-CaMKII の発現が増加していることが、ウェスタンブロッティング法にて確認できた。さらに、TAC 心臓において、 $\text{H}_2\text{O}_2$  による撃発活動発生頻度が Sham

心臓と比較して、有意に増加した。TAC 心臓における撃発活動発生頻度は、CaMKII のブロッカーによって有意に減少したことから、TAC 心臓における  $H_2O_2$  による撃発活動の発生には、CaMKII の活性化亢進が関与していると考えられた。この TAC 心臓における撃発活動の発生増加が、 $H_2O_2$  による細胞拘縮発生率の増大に結びついていると考えられた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 17件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kojima Akiko, Mi Xinya, Fukushima Yutaka, Ding Wei Guang, Omatsu Kanbe Mariko, Matsuura Hiroshi	4. 巻 178
2. 論文標題 Elevation of propofol sensitivity of cardiac IKs channel by KCNE1 polymorphism D85N	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 British Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 2690 ~ 2708
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bph.15460	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 Mi Xinya, Ding Wei-Guang, Toyoda Futoshi, Kojima Akiko, Omatsu-Kanbe Mariko, Matsuura Hiroshi	4. 巻 161
2. 論文標題 Selective activation of adrenoceptors potentiates IKs current in pulmonary vein cardiomyocytes through the protein kinase A and C signaling pathways	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Molecular and Cellular Cardiology	6. 最初と最後の頁 86 ~ 97
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yjmcc.2021.08.004	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 Ishihara Mariko, Kojima Akiko, Ding Wei-Guang, Kitagawa Hirotoishi, Matsuura Hiroshi	4. 巻 78
2. 論文標題 Dexmedetomidine Exerts a Negative Chronotropic Action on Sinoatrial Node Cells Through the Activation of Imidazoline Receptors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cardiovascular Pharmacology	6. 最初と最後の頁 826 ~ 838
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/FJC.0000000000001133	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 Yuasa Mayumi, Kojima Akiko, Mi Xinya, Ding Wei-Guang, Omatsu-Kanbe Mariko, Kitagawa Hirotoishi, Matsuura Hiroshi	4. 巻 473
2. 論文標題 Characterization and functional role of rapid- and slow-activating delayed rectifier K <sup>+</sup> currents in atrioventricular node cells of guinea pigs	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pflugers Archiv - European Journal of Physiology	6. 最初と最後の頁 1885 ~ 1898
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00424-021-02617-z	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 Fukushima Yutaka, Kojima Akiko, Mi Xinya, Ding Wei Guang, Kitagawa Hirotoishi, Matsuura Hiroshi	4. 巻 177
2. 論文標題 Open channel blocking action of volatile anaesthetics desflurane and sevoflurane on human voltage gated K <sub>v</sub> 1.5 channel	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 British Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 3811 ~ 3827
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 Kojima Akiko, Fukushima Yutaka, Itoh Hideki, Imoto Keiji, Matsuura Hiroshi	4. 巻 883
2. 論文標題 A computational analysis of the effect of sevoflurane in a human ventricular cell model of long QT syndrome: Importance of repolarization reserve in the QT-prolonging effect of sevoflurane	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 173378
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejphar.2020.173378	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 Matsuura Hiroshi, Kojima Akiko, Fukushima Yutaka, Xie Yu, Mi Xinya, Sabirov Ravshan Z., Okada Yasunobu	4. 巻 9
2. 論文標題 Positive Inotropic Effects of ATP Released via the Maxi-Anion Channel in Langendorff-Perfused Mouse Hearts Subjected to Ischemia-Reperfusion	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 597997
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcell.2021.597997	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 該当する

1. 著者名 福島豊、小嶋亜希子	4. 巻 45
2. 論文標題 揮発性麻酔薬の作用に関わる分子メカニズム	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 臨床麻酔	6. 最初と最後の頁 17 ~ 24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 小嶋亜希子、福島豊、今宿康彦、北川裕利、松浦博	4. 巻 68
2. 論文標題 麻酔薬の心臓洞房結節自動能に対する制御機構	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 麻酔	6. 最初と最後の頁 1280-1288
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 小嶋亜希子、松浦博	4. 巻 43
2. 論文標題 ゴールデンタイムのメカニズム 虚血と再灌流 心臓虚血再灌流傷害	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 救急医学	6. 最初と最後の頁 1544-1550
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Kojima Akiko, Fukushima Yutaka, Ito Yuki, Ding Wei-Guang, Kitagawa Hirotoishi, Matsuura Hiroshi	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 Journal of Cardiovascular Pharmacology	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 Akiko, Fukushima Yutaka, Ito Yuki, Ding Wei-Guang, Ueda Rika, Seto Tomoyoshi, Kitagawa Hirotohi, Matsuura Hiroshi	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 Journal of Cardiovascular Pharmacology	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 Kojima Akiko, Matsuura Hiroshi	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 European Journal of Pharmacology	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 -

〔学会発表〕 計36件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 小嶋亜希子
2. 発表標題 周術期循環管理に必要な心筋イオンチャネル機能について
3. 学会等名 第68回関西支部学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小嶋亜希子
2. 発表標題 麻酔薬とQT時間
3. 学会等名 コヴィディエンジャパン 大阪周術期セミナー (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小嶋亜希子
2. 発表標題 不整脈に関わるイオンチャンネルと麻酔薬
3. 学会等名 日本心臓血管麻酔学会第27回学術大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小嶋亜希子、伊藤有紀、福島豊、今宿康彦、北川裕利
2. 発表標題 セボフルランのIKsチャンネル抑制作用は、副サブユニットをコードするKCNE1遺伝子の一塩基多型D85Nにより増強し、特に 受容体刺激時におけるセボフルランによるQT延長作用を増強する
3. 学会等名 日本麻酔科学会第69回学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 福島豊、小嶋亜希子、石原真理子、清水盛浩、湯浅真由美、北川裕利
2. 発表標題 デスフルランはNav1.5チャンネルの速い不活性化を過分極側にシフトさせる
3. 学会等名 日本麻酔科学会第69回学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 今宿 康彦、水野 隆芳、小嶋 亜希子、高橋 完、北川 裕利、大谷 温巳、藤井 恵美、山根 哲信、平岡 進
2. 発表標題 冠動脈バイパス術後の心房細動
3. 学会等名 第49回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 加藤 隆之、藤野 和典、高島 光平、宮武 秀光、藤井 恵美、岸本 卓磨、小嶋 亜希子、山根 哲信、田畑 貴久、辻田 靖之
2. 発表標題 腹部大動脈石灰化の程度と敗血症性AKI発症の関係性についての後ろ向き調査
3. 学会等名 第49回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高島 光平、清水 淳次、宮武 秀光、加藤 隆之、藤井 恵美、岸本 卓磨、小嶋 亜希子、山根 哲信、田畑 貴久、辻田 靖之
2. 発表標題 敗血症における補体H因子の経時的変化と予後の関連
3. 学会等名 第49回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高島 光平、宮武 秀光、加藤 隆之、藤井 恵美、小嶋 亜希子、山根 哲信、園田 文乃、馬場 重樹、中野 恭幸、辻田 靖之
2. 発表標題 腸管GVHD様反応による難治性腸炎を呈したCOVID-19に対してタクロリムスが奏功した一例
3. 学会等名 第49回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小嶋亜希子、伊藤有紀、福島豊、今宿康彦、北川裕利
2. 発表標題 セボフルランのIKsチャネル抑制作用は、サブユニットをコードするKCNE1遺伝子の一塩基多型D85Nにより増強し、セボフルランによるQT延長作用を増強する。
3. 学会等名 日本麻酔科学会 第67回学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 澤崎史弥、小嶋亜希子、河島愛莉奈、竹田叶佳、福島豊、北川裕利
2. 発表標題 Oxygen reserve index (ORi) モニタリングによる、体位変換前の吸入酸素濃度とBMIが無呼吸中の全身酸素予備能に及ぼす影響の検討
3. 学会等名 日本麻酔科学会 第67回学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 福島豊、小嶋亜希子、石原真理子、清水盛浩、湯浅真由美、北川裕利
2. 発表標題 デスフルランはヒト心筋の膜電位依存性カリウムチャンネルに対して異なった抑制作用を発揮する
3. 学会等名 日本麻酔科学会 第67回学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 清水盛浩、小嶋亜希子、石原真理子、福島豊、北川裕利
2. 発表標題 プロポフォルによるHCN2チャンネルおよびHCN4チャンネルの抑制作用は交感神経緊張時に減弱する。
3. 学会等名 日本麻酔科学会 第67回学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 今宿康彦、水野隆芳、山下祐貴、佐田蓉子、小牧史明、小嶋亜希子、北川裕利
2. 発表標題 Covid 19における気道確保法—紫外線蛍光粉末による検討—
3. 学会等名 日本集中治療医学会 第4回関西支部学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹田叶佳、小嶋亜希子、北川裕利
2. 発表標題 腰椎手術後にADH分泌不適合症候群(SIADH)を来した1例
3. 学会等名 日本臨床麻酔学会 第40回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹内慎弥、佐田蓉子、小嶋亜希子、北川裕利
2. 発表標題 心房粗動に合併した左室内血栓に対する血栓摘除術の麻酔経験
3. 学会等名 日本臨床麻酔学会 第40回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小寺響子、閻国珊、小嶋亜希子、北川裕利
2. 発表標題 完全内臓逆位患者の胸腔鏡下肺葉切除術においてダブルルーメンチューブを用いて分離肺換気を施行した1症例
3. 学会等名 日本臨床麻酔学会 第40回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐々木一真、柳田豊伸、伊藤一樹、小嶋亜希子、北川裕利
2. 発表標題 先天性QT延長症候群患者に対する脊髄くも膜下麻酔の経験
3. 学会等名 第41回日本循環制御医学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小嶋亜希子、今宿康彦、北川裕利
2. 発表標題 下行大動脈置換術後の脳脊髄液ドレナージカテーテル抜去により発生した脊髄硬膜下血腫の一例
3. 学会等名 第48回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大谷温己、小嶋亜希子、今宿康彦、北川裕利
2. 発表標題 大動脈瘤術後吻合部破綻による出血性ショックに対してBelmont Rapid Infuserを使用した1例
3. 学会等名 第48回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小嶋 亜希子, 伊藤 有紀, 福島 豊, 今宿 康彦, 高橋 完, 北川 裕利
2. 発表標題 IKsチャネルの サブユニットをコードするKCNE1遺伝子の一塩基多型D85Nはプロポフォール感受性を増強し、プロポフォール投与中のQT延長の危険因子となりうる。
3. 学会等名 第66回日本麻酔科学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水 盛浩, 小嶋 亜希子, 高橋 完, 北川 裕利
2. 発表標題 麻酔導入時の低血圧は術後の長期予後に影響する。ー血液透析患者およびpair matchした非透析患者における後ろ向き研究ー
3. 学会等名 第66回日本麻酔科学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 湯浅 真由美, 小嶋 亜希子, 石川 ゆうこ, 石原 真理子, 高橋 完, 北川 裕利
2. 発表標題 房室結節自動性における急速活性型および緩徐活性型遅延整流性カリウムチャネルの機能的役割
3. 学会等名 第66回日本麻酔科学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 澤崎 史弥, 小嶋 亜希子, 河島 愛莉奈, 竹田 叶佳, 高橋 完, 北川 裕利
2. 発表標題 Oxygen reserve index(ORi)モニタリングを用いた、全身麻酔中の体位変換に伴う無呼吸が全身酸素予備能に及ぼす影響の検討
3. 学会等名 第66回日本麻酔科学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石原 真理子, 小嶋 亜希子, 湯浅 真由美, 清水 盛浩, 福島 豊, 北川 裕利
2. 発表標題 デクスメトミジンは心臓洞房結節細胞のイミダゾリン受容体に直接作用して徐脈作用を引き起こす
3. 学会等名 第66回日本麻酔科学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福島 豊, 小嶋 亜希子, 清水 盛浩, 石原 真理子, 高橋 完, 北川 裕利
2. 発表標題 揮発性麻酔薬は膜電位依存性ヒトKv1.5(hKv1.5)チャネルに対してそのポア領域のアミノ酸に直接作用して抑制作用を発揮する
3. 学会等名 第66回日本麻酔科学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水 盛浩, 小嶋 亜希子, 石原 真理子, 福島 豊, 高橋 完, 北川 裕利
2. 発表標題 プロボフォールによるHCN4チャネルの抑制作用は交感神経緊張時に減弱する。
3. 学会等名 第66回日本麻酔科学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小嶋 亜希子, 伊藤 有紀, 福島 豊, 今宿 康彦, 高橋 完, 北川 裕利
2. 発表標題 TRPCチャネルの活性阻害はマウス摘出心臓における虚血再灌流後の心機能障害を改善する。
3. 学会等名 日本麻酔科学会第65回学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 福島 豊, 小嶋 亜希子, 石原 真理子, 清水 盛浩, 瀬戸 倫義, 北川 裕利
2. 発表標題 デスフルランは膜電位依存性ヒトKv1.5 (hKv1.5) チャネルを構成するアミノ酸に直接作用して抑制作用を発揮する。
3. 学会等名 日本麻酔科学会第65回学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石原 真理子, 小嶋 亜希子, 清水 盛浩, 福島 豊, 高橋 完, 北川 裕利
2. 発表標題 デクスメドミジンはイミダゾリン受容体を介して洞房結節細胞自動性を低下させる
3. 学会等名 日本麻酔科学会第65回学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 清水 盛浩、小嶋 亜希子、石原 真理子、福島 豊、高橋 完、北川 裕利
2. 発表標題 臨床濃度のプロポフォールはHCN4チャネルの機能を障害する。
3. 学会等名 日本麻酔科学会第65回学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小嶋 亜希子
2. 発表標題 イオンチャネルから考える不整脈の発生
3. 学会等名 第23回日本心臓血管麻酔学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小嶋 亜希子、伊藤 有紀、福島 豊、今宿 康彦、高橋 完、北川 裕利
2. 発表標題 マウス肥大心における酸化ストレスによる細胞傷害の増悪にはCaMKIIの活性化が関与する
3. 学会等名 日本麻酔科学会第64回学術集会
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 小嶋 亜希子
2. 発表標題 Ca <sup>2+</sup> 制御タンパク質を介した吸入麻酔薬の心筋虚血再灌流傷害に対する保護作用
3. 学会等名 日本麻酔科学会第64回学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 小嶋 亜希子
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第22回日本心臓血管麻酔学会学術大会
4. 発表年 2017年～2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 森田 潔、川真田樹人、齋藤 繁、佐和貞治	4. 発行年 2022年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 800
3. 書名 臨床麻酔科学書	

〔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	北川 裕利 (KITAGAWA Hirotoshi) (50252391)	滋賀医科大学・医学部・教授  (14202)	
研究分担者	松浦 博 (MATSUURA Hiroshi) (60238962)	滋賀医科大学・医学部・理事  (14202)	

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