

平成 21 年 4 月 10 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007 ～ 2008

課題番号：19590241

研究課題名（和文）心房細動に伴う電気的リモデリングと細胞膜 ATP 感受性 K⁺ チャンネル研究課題名（英文） Role of ATP-sensitive K⁺ channels in electrical remodeling associated with atrial fibrillation

研究代表者

氏名（ローマ字）：小倉 武彦（OGURA TAKEHIKO）

所属機関・部局・職：千葉大学・大学院医学研究院・講師

研究者番号：00292673

研究成果の概要：心房細動に伴う電気的リモデリングの成立への ATP 感受性 K⁺（K_{ATP}）チャンネルの関与を検討するために、Kir6.2 ノックアウト（KO）マウス摘出灌流心房筋標本を用い実験を行った。野生型および Kir6.2KO マウスの摘出灌流心の左心房から微小電極法で活動電位を記録し、5 時間の高頻度刺激負荷時の活動電位の変化を観察した。野生型の心房では高頻度刺激によって緩やかに活動電位持続時間が延長した。Kir6.2KO の心房では高頻度刺激開始後早期より著明に延長し、その後対照値レベルに復した。心房筋細胞の K_{ATP} チャンネルの活性化は高頻度に興奮した心房筋細胞活動電位波形の変化に影響を与える。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,800,000 円	840,000 円	3,640,000 円
2008 年度	800,000 円	240,000 円	1,040,000 円
総計	3600,000 円	1080,000 円	4,680,000 円

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：循環

1. 研究開始当初の背景

心房細動はまず短時間で自然停止する発作性心房細動から始まり、再発を繰り返しながら持続時間が延長し、最終的には慢性心房細動に移行する。心房細動の慢性化には、心房筋細胞の高頻度、不規則な電気的興奮によってイオンチャンネルの量的、質的变化が生じ、心房細動が再発しやすい電気生理学的状況、すなわち、電気的リモデリングが起きる事が知られている。しかしながら、心房細動に伴う電気的リモデリングの詳細な分子機序の解明および予防手段の確立はなされていない。

2. 研究の目的

心房細動のようなストレス環境下を想定してマウス心房筋細胞を高頻度で興奮させ、

心房筋細胞膜 K_{ATP} チャンネルとその他のイオンチャンネルの機能変化について電気生理学的に検討することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 実験動物

K_{ATP} チャンネル遺伝子欠損マウスとして、心房筋細胞 K_{ATP} チャンネルポア成分である Kir6.2 をコードする遺伝子を標的破壊したマウス（Kir6.2 KO マウス）を使用した。対照群として、Kir6.2 KO マウスの戻し交配の際にも用いている C57BL/6 系マウスを使用した。今回の研究では 13 週齢から 24 週齢までの C57BL/6 wild-type (WT) および Kir6.2 KO マウスを使用し、それらの平均体重は 29.0 ± 4.5g であった。

(2) ランゲンドルフ灌流心標本の作製

WT マウスおよび Kir6.2 KO マウスは 20% urethane (1.5 g/kg) の腹腔内注射により麻酔をかけ、抗凝固薬である heparin (100 U/kg) の静脈注射後に開胸し心臓をすばやく摘出した。そして摘出心の大動脈血管に灌流カニューレを挿入し、ランゲンドルフ装置とつなげて逆行性に灌流を行った。完成したランゲンドルフ灌流心標本は直ちに微小電極装置の実験槽 (容量: 5 ml) に移動させ左心房が上面となるように固定し、電気生理学的手法で実験を行った。大動脈血管からの逆行性灌流は水柱 90 cm に相当する定圧で灌流し、また微小電極装置実験槽内にはポンプを用いて定流灌流させた。灌流する Krebs-Henseleit 液の組成は 119 mM NaCl, 4.8 mM KCl, 1.2 mM KH_2PO_4 , 1.2 mM $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 2.5 mM CaCl_2 , 10 mM glucose, 24.9 mM NaHCO_3 であり、95% O_2 - 5% CO_2 混合ガスで十分通気し、その温度は 36.5 ± 0.5 とした。

(3) 単一心房筋細胞の活動電位記録

酵素的に単一心房筋細胞を単離した。まず、ウレタン麻酔下で心臓を摘出し HEPES-buffered 液で灌流した。HEPES-buffered 液の組成は、143 mM NaCl, 5.4 mM KCl, 0.33 mM NaH_2PO_4 , 0.5 mM MgCl_2 , 5.5 mM glucose, 5 mM HEPES, 1.8 mM CaCl_2 (pH7.4) であった。心臓を安定化させた後、 CaCl_2 -free とし、コラゲナーゼを含んだ HEPES-buffered 液を灌流させた。単離した単一心房筋細胞は Kraft-Bruhe (KB) 溶液にした。

活動電位の記録はホールセルパッチクランプ法のカレントクランプモードにより行った。記録の解析には pCLAMP (Clampfit 9.0) ソフトウェアを用い、活動電位持続時間 (APD) の 90% (APD₉₀) および静止膜電位 (RMP)、活動電位振幅 (APA) について解析した。

(4) 心房高頻度刺激と活動電位の記録

定圧灌流を 30 分間続け WT マウスおよび Kir6.2 KO マウス灌流心標本を安定化させた後、3 M KCl 溶液を充填した。白金電極および電気刺激装置で心臓へのフィールド電気刺激を行った。15 Hz の高頻度刺激を開始し 5 時間持続させた。電気刺激強度は閾値の 2 倍の強さに設定し刺激持続時間 1 msec の条件で行った。15 Hz の高頻度刺激開始直後に記録した左心房活動電位を 0 時間時の活動電位とし、30 分経過ごとに左心房活動電位の記録を行った。記録した活動電位は測定用増幅器を経て、パソコン (PowerLab) に取り込み、Chart4 for Windows という解析ソフトを用いて 20%、50%、90% 再分極時点での活動電位持続時間 (APD₂₀、APD₅₀、APD₉₀) および静止膜電位 (RMP)、活動電位振幅 (APA) について解析した。

(5) 薬物の適用

WT マウス灌流心標本の心筋細胞 K_{ATP} チャネルを抑制し高頻度刺激を行うと、Kir6.2 KO マウス灌流心標本高頻度刺激時と同様の現象が認められるかを K_{ATP} チャネル阻害薬である glibenclamide を用いて確かめた。

高頻度刺激による Ca^{2+} 過負荷の K_{ATP} チャネルへの影響、またその他の K^+ チャネルへの影響を調べるため、WT マウスと Kir6.2 KO マウス灌流心標本それぞれの高頻度刺激時左心房活動電位を L 型 Ca^{2+} チャネル阻害薬である nifedipine を用いて検討した。nifedipine は光感受性を持っており照射を受けると作用低下を起こす可能性があるため、保存溶液・希釈調整溶液共に遮光して保存・使用した。

glibenclamide および nifedipine を用いた実験でも、活動電位パラメーターおよびその解析は上記と同様に行い、15 Hz の高頻度刺激開始直後に記録した左心房活動電位を 0 時間時の活動電位とし、30 分経過ごとに記録を繰り返し 5 時間まで記録を行った。

(6) 高頻度刺激負荷後の心房筋イオンチャネル mRNA の変化

5 時間高頻度刺激を加えた WT および Kir6.2 KO マウス心臓標本の心房を切り出し、 -80°C で凍結保存した。対照として刺激を加えていない WT および Kir6.2 KO マウスの心房を凍結保存した。それぞれの群で 5 匹分の心房筋のプールから、RNeasy Mini Kit (QIAGEN) を用いて Total RNA を抽出した。その内、1 μg の Total RNA を鋳型として Advantage RT-for-PCR Kit (Clontech) を用いて cDNA を作製した。得られた cDNA の 1/20 量をそれぞれ鋳型として PCR を行った。全ての PCR 反応は Advantage2 Polymerase Mix を使用し、熱変性 95 15 秒間、アニーリング反応 62 15 秒間、伸長反応 68 1 分間を 30 サイクル行った。得られた PCR 産物は 1% アガロースゲルを用いて電気泳動し、エチジウムブロマイドにて検出した。

(7) 薬物および試薬

NaCl、KCl、 CaCl_2 、glucose、 NaHCO_3 、 KH_2PO_4 、 $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 、DMSO、polyethyleneglycol400 については和光純薬工業株式会社の製品を、glibenclamide、nifedipine については SIGMA Chemical Co. の製品を使用した。

(8) 統計処理

統計分析には EXCEL および Stat View の解析ソフトを用いた。各実験で得られた 5 から 7 つの実験データについては平均値 \pm 標準誤差で表し、t 検定または分散分析にて検定した。有意水準は 0.05 以下とした。

4. 研究成果

(1) WT および Kir6.2 KO マウスの単一心房筋細胞活動電位

心房筋細胞膜 K_{ATP} チャンネルの有無が低頻度刺激下の心房筋の電気生理学的特性に影響を及ぼすか否かを検証するために、まず、WT マウスおよび Kir6.2 KO マウス単離心房筋細胞の活動電位間に電気生理学的差異があるか否かを検討を行った。コラゲナーゼ処理によって単離してきた WT マウスおよび Kir6.2 KO マウスの単一心房筋細胞にホールセルパッチクランプ法のカレントクランプモードを適用し、それぞれの低頻度刺激時の活動電位波形を図 1 に示す。

WT マウス心房筋細胞の静止膜電位 (RMP) は -79.7 ± 0.5 mV であり、Kir6.2 KO マウス心房筋細胞ではその値は -78.5 ± 1.0 mV であった。活動電位振幅 (APA) は、WT および Kir6.2 KO マウス心房筋細胞活動電位それぞれ 101.8 ± 1.8 mV、 100.8 ± 2.6 mV であり、90%再分極時点の活動電位持続時間 (APD₉₀) はそれぞれ 58.6 ± 5.0 msec、 60.1 ± 6.8 msec であった (WT: n=15, Kir6.2 KO: n=18)。活動電位 2 相や 3 相で流れる Ca^{2+} チャンネル電流や K^+ チャンネル電流の変化を最も反映すると思われる APD₉₀ でも、WT と Kir6.2 KO マウスとの間で有意な差は認められなかった。

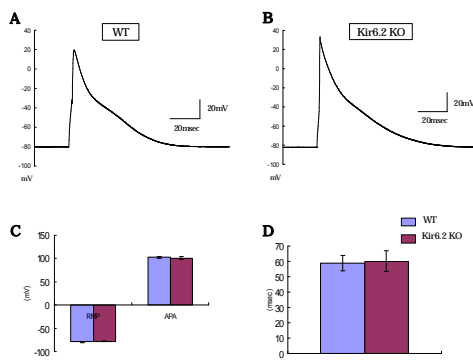


図1

(2) WT および Kir6.2 KO マウス心房筋の高頻度刺激時の活動電位の経時的变化

WT および Kir6.2 KO マウスのランゲンドルフ灌流心房筋標本を、一定温度の栄養液を循環させた実験恒温槽内にセットし、高頻度刺激時の左心房活動電位を微小電極法により経時的に記録した。WT マウスおよび Kir6.2 KO マウス灌流心房筋標本の活動電位の各種パラメータ (実測値) には対照時に有意な差は認められなかった (表 1)。その経時的变化について、活動電位の 0 時間 (0 hr) 値を 100% として表示した各パラメータ (相対値) 経時的变化を図 2 に示す (WT: n=7, Kir6.2 KO: n=6)。

静止膜電位 (RMP) や活動電位振幅 (APA)

については 0 時間から 5 時間まで大きな変動は見られなかった (図 2)。20% 再分極時の活動電位持続時間 (APD₂₀) については、高頻度刺激開始直後の 0 時間では WT と Kir6.2 KO マウスとの間に大きな値の差は無かったが、WT マウス心房筋標本において刺激開始後 1.5 時間で APD₂₀ 値はわずかに短縮したものの、その後 5 時間までに徐々に元の値に復した。対照的に Kir6.2 KO マウス心房筋標本では刺激開始後 1 時間に最も APD₂₀ が延長し、その後時間が経過するにつれ WT マウス心房筋の対照時の APD₂₀ 値に近づいていった (図 2)。APD₅₀ についても、WT マウス心房筋では高頻度刺激開始 1.5 時間後にわずかに短縮したものの、その後 5 時間までわずかに延長し大きな変化は示さなかった。Kir6.2 KO マウス心房筋では高頻度刺激開始 1.5 時間後に最も APD₅₀ が延長しその後徐々に対照値に近づき、WT マウス心房筋標本の APD₅₀ 値に近い値となった (図 2)。APD₉₀ 値については、WT マウス心房筋では高頻度刺激開始から 5 時間まで APD₉₀ は緩やかに延長していたが、Kir6.2 KO マウス心房筋では高頻度刺激開始 1.5 時間後に最も APD₉₀ が延長し、その後徐々に WT マウス心房筋の APD₉₀ 値に近づいていった (図 2)。WT マウスと Kir6.2 KO マウス心房筋標本との APD₉₀ 値の相対値について 0 時間、1.5 時間、5 時間の値をまとめたものを図 2 に示す。WT マウス心房筋では 1.5 時間値、5 時間値はそれぞれ、対照時の $106.7 \pm 8.4\%$ 、 $120.3 \pm 11.0\%$ であった。Kir6.2 KO マウス心房筋では 1.5 時間値、5 時間値はそれぞれ、 $144.4 \pm 17.0\%$ 、 $105.5 \pm 7.6\%$ であった。

(3) WT マウス心房筋の高頻度刺激時の活動電位変化に対する K_{ATP} チャンネル阻害薬の影響

K_{ATP} チャンネル阻害薬である glibenclamide (G) $10 \mu\text{M}$ 存在下で、WT マウスの標本を高頻度に興奮させた際の左心房活動電位についても検討した (図 2)。対照時における活動電位パラメータの実測値は APD₅₀ 値を除いて他の群と有意な差は認められなかった。

RMP および APA の相対値は 5 時間高頻度刺激後に、WT マウス、Kir6.2 KO マウスおよび glibenclamide 処置 WT マウス心房筋標本で有意な変化は示さなかった。Glibenclamide 処置 WT マウス心房筋標本の APD₂₀ 値および APD₅₀ 値については、高頻度刺激開始後 0.5 時間で最も APD が延長したがその後回復し、5 時間後には対照時よりもわずかに短縮していた (図 2)。glibenclamide 処置 WT 群心房筋標本における変化は Kir6.2 KO マウス心房筋標本と類似した変化を示すことが明らかとなった。glibenclamide 処置 WT マウス心房筋標本の APD₉₀ については、やはり高頻度刺激開始後 0.5 時間で最も延長し、その後は少し回復したものの対照値よりは高い値をとった (図 2)。

glibenclamide 処置 WT マウス心房筋標本の APD₉₀ の相対値について 0 時間、1.5 時間、5 時間の値をまとめ、WT マウス心房筋群お

よび Kir6.2 KO マウス心房筋群と比較した。glibenclamide 処置 WT マウス心房筋群では 1.5 時間値、5 時間値はそれぞれ、 $129.8 \pm 12.5\%$ 、 $144.5 \pm 16.6\%$ であった (図 2)。

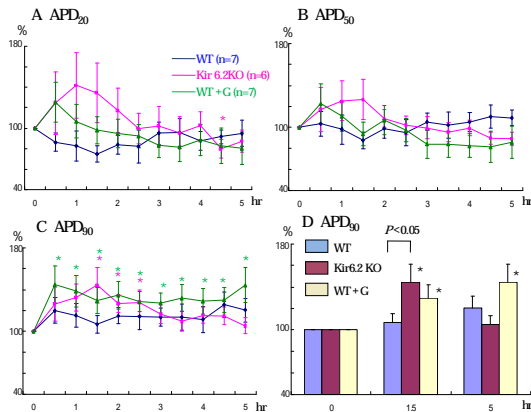


図2

(4) WT および Kir6.2 KO マウス心房筋の高頻度刺激時の活動電位の経時的変化に対する L 型 Ca^{2+} チャンネル遮断薬の影響

L 型 Ca^{2+} チャンネル遮断薬である nifedipine (N) $1 \mu M$ 存在下で、WT マウスおよび Kir6.2 KO マウスの心房筋標本を高頻度で興奮させた際の左心房活動電位の経時的変化に対する影響を図 6 に示す。nifedipine 処置を行った WT マウスおよび Kir6.2 KO マウス灌流心房筋標本の活動電位の各種パラメータ (実測値) には APD_{90} 値以外で対照時に有意な差は認められなかった。nifedipine 処置後の APD_{90} の対照値に延長が認められたが、その原因は不明ではあるものの nifedipine による弱い K^+ チャンネル阻害作用によるものかもしれない。また、RMP および APA の経時的変化には、WT 心房筋標本群と nifedipine 処置 WT 心房筋標本群間、および Kir6.2 KO 心房筋標本群と nifedipine 処置 Kir6.2 KO 心房筋標本群間で明らかな差は認められなかった。

APD_{20} については、nifedipine 処置 WT および nifedipine 処置 Kir6.2 KO マウス心房筋標本共に、その実測値は無処置群より小さい値を示すと共に、対照値から大きな変化なしに推移した (図 3)。 APD_{50} 値についても、nifedipine 処置 WT 心房筋標本では高頻度刺激開始後対照時よりやや短縮したレベルで維持し、5 時間まで大きな変化を示さなかった。nifedipine 処置 Kir6.2 KO マウス心房筋標本においても、無処置 Kir6.2 KO マウス心房筋標本と異なり、高頻度刺激開始後 1.5 時間までの APD_{50} 延長反応は認められなかった (図 3)。 APD_{90} 値についても APD_{50} 値の場合と同様に、高頻度刺激開始後対照時よりやや短縮したレベルで維持し、5 時間まで大きな変化を示さなかった (図 3)。無処置 Kir6.2 KO マウス心房筋標本で認められた高頻度刺激開始後 1.5 時間を中心とした APD_{90} 延長反応が消失していた。nifedipine 処置 WT および nifedipine 処置 Kir6.2 KO マウス

心房筋標本において、高頻度刺激開始後 1.5 時間および 5 時間における APD_{90} 値は対照時の $82.1 \pm 3.1\%$ 、 $88.9 \pm 6.3\%$ 、および $89.2 \pm 6.2\%$ 、 $95.1 \pm 5.5\%$ であった。

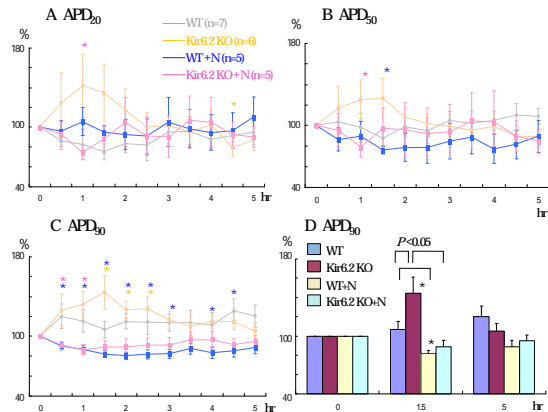


図3

(5) 高頻度刺激負荷後の心房筋イオンチャンネル mRNA の変化

5 時間高頻度刺激を行った後の WT および Kir6.2 KO マウス心房筋組織の一部のイオンチャンネル mRNA について、PCR 法によって検討した (図 4)。心筋 L 型 Ca^{2+} チャンネル Cav1.2 の構成成分については、高頻度刺激前で WT および Kir6.2 KO マウスの mRNA に大きな差は認められず、5 時間の高頻度刺激後においても著大な減少は観察されなかった。また、非常に速い活性化過程を示す遅延整流 K^+ 電流 (I_{Kur}) を通過させる $Kv1.5$ チャンネルの mRNA については、WT マウスおよび Kir6.2 KO マウス心房筋標本共に同じように高頻度刺激後に減少した。

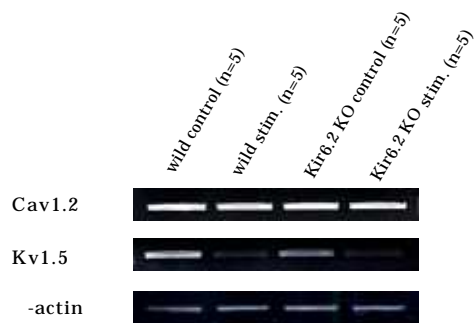


図 4

(6) 考察

パッチクランプ法により WT および Kir6.2 KO マウスの単一心房筋細胞活動電位について検討したところ、活動電位パラメータに有意な差は認められなかった。細胞膜 K_{ATP} チャンネルの有無によって電気生理学的な特徴に違いが出るか否かについては、これまでも我々のものも含め心室筋細胞において検討され、両者の活動電位パラメータに差が無いことが示されてきたが、今回検討した心房

筋細胞においても同様のことが言えることが明らかになった。従って、摘出灌流心房筋標本を用いた微小電極法による高頻度刺激による活動電位パラメータ変化の比較検討にも適用できるものであると判断した。

マウスの心房筋細胞の活動電位形成には、内向き電流としては Na^+ 電流および L 型 Ca^{2+} 電流が関与し、外向き電流としては $\text{Kv}4.2$ 、 $\text{Kv}1.5$ 、 $\text{Kv}2.1$ といった電位依存性 K^+ チャンネルを通過する K^+ 電流が関与するとされている。高頻度刺激時に、 K_{ATP} チャンネルが正常に機能する WT マウス心房筋標本では APD_{90} のわずかな延長が見られたが、 K_{ATP} チャンネル機能が消失した $\text{Kir}6.2$ KO マウス心房筋標本では、高頻度刺激開始後、1.5 時間を中心に有意に APD_{90} が延長し、その後 5 時間ではほぼ対照値に復した。これらの反応の相違を考慮すると、心房頻拍というストレスにより電位依存性 K^+ チャンネルの機能が低下し、L 型 Ca^{2+} チャンネル機能が保持されると、活動電位持続時間が延長することが予想される。しかしながら、WT マウス心房筋標本では K_{ATP} チャンネルが活性化し、その延長が相殺されたが、 $\text{Kir}6.2$ KO マウス心房筋標本では K_{ATP} チャンネル機能が欠失しているため、高頻度刺激開始後 1 - 2 時間で観察される活動電位持続時間延長が強く発現したものと推察される。同様の変化は K_{ATP} チャンネル遮断薬の *glibenclamide* で処置した WT マウス心房筋標本でも観察されたことは、これを支持するものと思われる。

WT マウスおよび $\text{Kir}6.2$ KO マウス心房筋標本において、L 型 Ca^{2+} チャンネル遮断薬である *nifedipine* で処置すると、高頻度刺激開始後の APD_{90} の延長が観察されなくなった。このことは内向き電流としての L 型 Ca^{2+} 電流が抑制された状態では、活動電位持続時間の延長は観察されないことを意味する。 $\text{Kir}6.2$ KO マウス心房筋標本において、 APD_{90} の延長は高頻度刺激開始後 1.5 時間でピークとなり、その後徐々に対照時の値に復した。これをどのように解釈すべきであろうか？これはおそらく高頻度刺激によって、 $\text{Kir}6.2$ KO マウス心房筋細胞内への Ca^{2+} 流入量が多くなり、その結果 L 型 Ca^{2+} チャンネルを介する Ca^{2+} 流入が減少し、 APD_{90} の延長が减弱したものと考えられる。 K_{ATP} チャンネル機能が欠失した心房筋細胞では活動電位持続時間が長いので、その結果 L 型 Ca^{2+} チャンネルを介する Ca^{2+} 流入時間も長くなり、細胞内 Ca^{2+} 過負荷が起きやすくなっていたものと思われる。*glibenclamide* で処置した WT マウス心房筋標本では、高頻度刺激開始後 5 時間においても APD_{90} の延長は持続していた。これは $\text{Kir}6.2$ KO マウス心房筋細胞と比して、*glibenclamide* 処置 WT マウス心房筋細胞では K_{ATP} チャンネル遮断が完全なものではなく、細胞内 Ca^{2+} 過負荷が軽度であったためかもしれないが、詳細な機序は不明であり、更なる検討が必要であろう。

WT および $\text{Kir}6.2$ KO マウスの 5 時間高頻度刺激後の心房組織について PCR 法を用いてイオンチャンネル mRNA を検討したところ、

L 型 Ca^{2+} チャンネルの遺伝子である *Cav1.2* の mRNA は対照時とほとんど変化が認められなかった。しかしながら、心房筋細胞再分極に関係する電位依存性 K^+ チャンネルのひとつである $\text{Kv}1.5$ の mRNA は明らかに減少していた。定量的な解析は行わなかったが、比較的早期から電位依存性 K^+ チャンネルを中心とした電気的リモデリングが起きることを示唆するものと思われる。

本研究によって K_{ATP} チャンネルは高頻度に興奮した心房筋細胞の活動電位波形の変化に大きな影響を与えていることが明らかとなった。すなわち、高頻度興奮時に K_{ATP} チャンネルが開閉し、心房筋細胞の Ca^{2+} 過負荷を軽減しているという役割である。既に心室筋細胞においても高頻度で刺激された時には K_{ATP} チャンネルが開閉し、心室筋細胞を保護し、心室性不整脈の発生を抑制している可能性が指摘され、これが運動耐容能上昇に寄与するというものである。心房筋においても、頻拍発作時にはすぐさま機能が低下する電位依存性 K^+ チャンネルに代わって K_{ATP} チャンネルが活性化し、活動電位持続時間をなるべく対照時に近いレベルに保持しようとする役割を果たしていると考えられる。従って、心房細動においても K_{ATP} チャンネルが開閉し、心房筋細胞の保護に寄与している可能性は十分あると思われる。今後、心房細動における K_{ATP} チャンネルの機能が明らかとなり、 K^+ チャンネル開口薬による治療が、心房細動のアップストリームアプローチのひとつとして考えられるかもしれない。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 11 件)

- ① 中谷晴昭. 新規抗心房細動薬. 治療学 43, 82-84 (2009) 無
- ② Fukazawa M., Nishida H., Sato T, Miyazaki M., Nakaya H. 6-[4-(1-Cyclohexyl-1H-tetrazol-5-yl)butoxy]-3,4-dihydro-2-(1H)quinolinone (cilostazol), a phosphodiesterase type 3 inhibitor reduces infarct size via activation of mitochondrial Ca^{2+} -activated K^+ channels in rabbit hearts. J Pharmacol Exp Ther. 326, 100-104 (2008) 有
- ③ Kurokawa J., Tamagawa M., Harada N., Honda S., Bai C-X., Nakaya H., Furukawa T. Acute effects of oestrogen on the guinea pig and human I_{Kr} channels and drug-induced prolongation of cardiac repolarization. J Physiol. 586, 2961-2973 (2008) 有
- ④ Fukuzaki K., Sato T., Miki T., Seino S., Nakaya H. Role of sarcolemmal ATP-sensitive K^+ channels in the regulation of sinoatrial node automaticity: an evaluation using

- Kir6.2-deficient mice. J Physiol. 586, 2767-2778 (2008) 有
- ⑤ Nishida H., Sato T., Miyazaki M., Nakaya H. Infarct size limitation by adrenomedullin: protein kinase a but not PI3-kinase is linked to mitochondrial K_{Ca} channels. Cardiovasc. Res. 77, 398-405 (2008) 有
- ⑥ 中谷晴昭. 心房細動のダウストリーム治療薬；その作用メカニズムを中心に. 分子心血管病 MOLECULAR CARDIOVASCULAR MEDICINE 9, 19-25 (2008) 無
- ⑦ 中谷晴昭. 治療薬 抗不整脈薬 抗不整脈薬の電気生理学的基盤と心室性不整脈の治療. 日薬理誌 131(6), 446-451 (2008) 無
- ⑧ 佐藤俊明, 中谷晴昭. 不整脈・トピックスベプリジルのミトコンドリア K_{ATP} チャネル活性化作用. Medical Practice M.P. 25(6), 1017-1018 (2008) 無
- ⑨ Nishida A., Reien Y., Ogura T., Uemura H., Tamagawa M., Yabana H., Nakaya H. Effects of azimilide on the muscarinic acetylcholine receptor-operated K^+ current and experimental atrial fibrillation in guinea-pig hearts. J. Pharmacol.Sci. 105, 229-239 (2007) 有
- ⑩ 中谷晴昭. 7. 心房細動薬物治療の標的分子 (特集心房細動治療の最新知見 J-RHYTHM の結果を踏まえて). PM 基礎・治療 PROGRESS IN MEDICINE. 27, 43- 47 (2007) 無
- ⑪ 中谷晴昭.抗心房細動薬の展望 新しい標的を求めて . Heart View. 11, 64-70 (2007) 無

〔学会発表〕(計6件)

- ① 小倉武彦, 永井敏雄, 小室一成, 中谷晴昭. 癌細胞における CIC-3 チャネルの役割. 第82回日本薬理学会年会 2009.3.16 ~ 18 横浜
- ② 中谷晴昭. 日本の大規模臨床試験から学んだ心房細動の理想的薬物療法とは. 第82回日本薬理学会年会シンポジウム 2009.3.16 ~ 18 横浜
- ③ 新倉まりこ, 西村名美, 小倉武彦, 中里祐二, 霊園良恵, 中谷晴昭. 高頻度刺激負荷後の心房筋活動電位変化とATP感受性 K^+ チャネルの役割. 第119回日本薬理学会関東部会 2008. 10. 4 東京
- ④ 福崎紘一, 佐藤俊明, 三木隆司, 清野 進, 中谷晴昭. マウス洞房結節細胞におけるATP感受性 K^+ チャネルの電気生理学的役割の解析. 第17回日本循環薬理学会 2007.11.30 大阪
- ⑤ 福崎紘一, 佐藤俊明, 中谷晴昭. マウス洞房結節細胞におけるATP感受性 K^+ チャネルの電気生理学的役割の解析. 第24回日本心電学会学術集会 2007. 10. 5 ~ 6

名古屋

- ⑥ 田村 敦, 霊園良恵, 小倉武彦, 植村展子, 宮崎 勝, 中谷晴昭. HCN4 チャネル電流に対する各種抗不整脈薬の作用. 第24回日本心電学会学術集会 2007. 10. 5 ~ 6 名古屋

〔図書〕(計1件)

- ① 中谷晴昭. 第7章 抗不整脈薬の電気生理学的作用 “QT間隔の診かた・考え方” 犀川哲典, 小野克重. 編 医学書院, pp84-96 総ページ数 259 2007

6. 研究組織

(1)研究代表者

小倉 武彦 (OGURA TAKEHIKO)
千葉大学・大学院医学研究院・講師
研究者番号：00292673

(2)研究分担者

中谷 晴昭 (NAKAYA HARUAKI)
千葉大学・大学院医学研究院・教授
研究者番号：60113594

研究者番号：

(3)連携研究者

中谷 晴昭 (NAKAYA HARUAKI)
千葉大学・大学院医学研究院・教授
研究者番号：60113594

様式 C-19 (記入例)

科学研究費補助金研究成果報告書

平成 年 月 日現在

研究種目：基盤研究 (A)

研究期間：2004～2007

課題番号：16000000

研究課題名 (和文) に関する研究

研究課題名 (英文) AAAAAAAAAAAAA

研究代表者

学振 太郎 (GAKUSHIN TARO)

大学・大学院理工学研究科・教授

研究者番号：

研究成果の概要：

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2004年度	10,000,000	3,000,000	13,000,000
2005年度	10,000,000	3,000,000	13,000,000
2006年度	10,000,000	3,000,000	13,000,000
2007年度	10,000,000	3,000,000	13,000,000
年度			
総計	40,000,000	12,000,000	52,000,000

研究分野：

科研費の分科・細目：

キーワード：

1. 研究開始当初の背景

(1)

(2)

2. 研究の目的

(1)

(2)

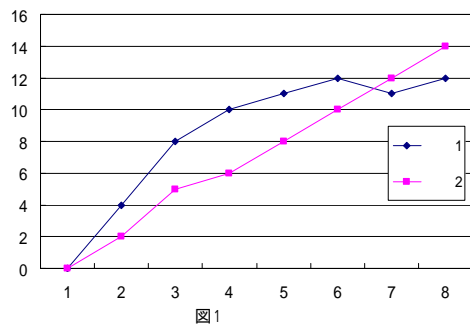
3. 研究の方法

(1)

(2)

4. 研究成果

(1)

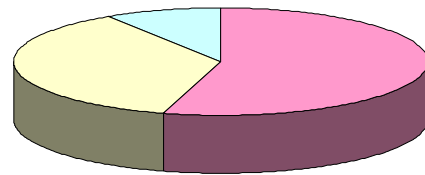


(2)

(3)

(4)

(5)



(6)

(7)

5. 主な発表論文等
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計10件)

学振太郎、半蔵門一郎、学振花子、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無

学振太郎、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無

学振花子、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無

〔学会発表〕(計5件)

〔図書〕(計2件)

〔産業財産権〕
出願状況（計 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等
<http://>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

学振 太郎 (GAKUSHIN TARO)
大学・大学院理工学研究科・教授
研究者番号：

(2) 研究分担者

学振 花子 (GAKUSHIN HANAKO)
大学・大学院理工学研究科・教授
研究者番号：

学振 次郎 (GAKUSHIN JIRO)
大学・大学院理工学研究科・教授
研究者番号：

学振 三郎 (GAKUSHIN SABURO)
大学・大学院理工学研究科・教授
研究者番号：

(3) 連携研究者

学振 四郎 (GAKUSHIN SHIRO)
大学・大学院理工学研究科・教授
研究者番号：