

令和 5 年 6 月 29 日現在

機関番号：23803

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19H03380

研究課題名（和文）ヒトiPS細胞を用いた新世代統合的評価法による薬物誘発性不整脈の病態解析

研究課題名（英文）A multidisciplinary approaches for drug-induced arrhythmia using human iPS cells

研究代表者

黒川 洵子（Kurokawa, Junko）

静岡県立大学・薬学部・教授

研究者番号：40396982

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、まれな薬物副作用として生じる不整脈による突然死を予防することを目標とし、不整脈リスクをコントロールする生体シグナル調節機構を定量的に理解しようとするものである。ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いて、薬物作用と関係のある交感神経系シグナル調節を中心に解析した。細胞外から、フィールド刺激（ペーシング）を印加することによってヒトiPS由来心筋を成熟化させ、電気的性質が成熟化する過程に重要なイオン動態およびイオンチャネル機能についてin silicoモデルを用いて説明することに成功した。薬物誘発性不整脈のリスクに対する交感神経系シグナルの影響について統合的な理解を深めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで、ヒトiPS細胞由来心筋細胞は、未熟でバラバラな細胞特性等が原因で医薬品安全性評価にどこまで応用可能かはっきりしなかった。今回、人工的に成熟化した分化細胞の特性を定量的に解析して数理モデルで説明し、薬物による不整脈リスクに対する交感神経シグナルの影響を科学的に説明できるようにした。本研究成果は、人工的に作製した細胞とインシリコモデルを統合することで疾患の理解を深めたという学術的意義がある。また、個々の患者の自律神経興奮の状態と不整脈発生との関係に対する理解も深めたことから、医薬品による不整脈リスクの忌避に貢献できると期待できる。

研究成果の概要（英文）：This study aims to quantitatively understand the biological signal regulation mechanisms that control arrhythmia risk with the goal of preventing sudden death due to arrhythmia, a rare drug side effect. Using human iPS cell-derived cardiomyocytes, we focused on sympathetic nervous system signal regulation in relation to effects of QT-prolonging drug. We have succeeded in explaining ion dynamics and cardiac ion channel function, which are important for the process of maturation of electrical properties of ventricular myocytes, using an in silico model of human iPS cell-derived cardiomyocytes matured by applying field stimulation from the extracellular side. We have developed an integrated understanding of the influence of sympathetic nervous system signaling on the risk of drug-induced arrhythmias.

研究分野：薬理学

キーワード：不整脈 iPS細胞 インシリコモデル 交感神経

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本研究は、まれな薬物副作用として生じる不整脈による突然死を予防することを目標とし、不整脈リスクをコントロールする生体シグナル調節機構を定量的に理解しようとするものである。

医薬品により心室の電氣的回復が延長すると心電図上の QT 時間が延長 (QT 延長) し、ときに致死性不整脈 (TdP) が生じる。よって、創薬安全性試験では、主な薬物標的である hERG チャネル阻害の *in vitro* アッセイおよびイヌ心電図 *in vivo* 測定によって、全ての内服薬の QT 延長が評価される。しかし、QT 延長作用のある薬剤が必ずしも TdP を誘発するわけではないため、多くの偽陽性を生んでおり、試験系のさらなる改善が望まれている。

この問題解決のため、ヒト iPS 細胞もしくはシミュレーション (計算科学) を用いて、薬剤の催不整脈性を評価する取り組みが国際的に産官学共同で推進されている。心筋細胞は非分裂細胞なので iPS 細胞技術により初めてヒト心筋アッセイが可能となる。その結果、心筋イオンチャネルへの薬物作用と不整脈リスクの相関についての学術的理解が飛躍的に進んだ。

しかしながら、QT 延長によって TdP が発症するか (トリガーされるか) には、自律神経系興奮や年齢・性別などのシグナルによるイオンチャネル調節が大きく影響するため個人差が生じる。申請者の研究をはじめとした動物モデルを基に、シグナルによる QT 間隔の調節機構が提唱されているが、ヒト iPS 細胞由来心筋細胞のシグナル特性は未熟で細胞ごとにばらつくため、ヒト心筋では解析されていない。従って、薬剤の催不整脈性とシグナル調節の相関解析が待たれる。

2. 研究の目的

ヒト iPS 由来心筋細胞を用いて、交感神経系興奮・性別による薬物誘発性不整脈リスクの調節機構を解明し、薬物誘発性不整脈の予防戦略の基盤とすることを研究目的とする。

3. 研究の方法

バイオエンジニアリングにより成熟させたヒト iPS 由来心筋細胞と独自に開発した非侵襲的な画像解析技術とを用いて、交感神経系興奮・性別による薬物誘発性不整脈リスクの調節機構を以下の方法により検討した。

(3 - 1) 品質保証された成熟心筋の作製 :

バイオエンジニアリングの手法として、細胞外からフィールド刺激 (ペーシング) を印加することによってヒト iPS 由来心筋を成熟化させ、拍動動画の画像診断 (機械学習) により、心室性不整脈リスクの解析に用いる細胞の品質を検証した。

a. バイオエンジニアリングによる分化心筋の成熟化

市販ヒト iPS 由来分化心筋細胞を *in vitro* で成熟化するために、生体内環境に近い条件で培養するバイオエンジニアリング技術を導入した (Biomaterials 35:3819:2014, Front Cell Dev Biol 5:a50:2017)。具体的には、心筋と同等の硬度 12kPa の基材を使用し、定頻度の電流印加による電気刺激を与える。成熟化の生理学的指標としての収縮力増加を動きベクトルで測定し、パッチクランプによる膜電位・電流測定、細胞内 Na⁺濃度 (SBFI-AM) 測定も適宜組み合わせた。

b. 機械学習を用いた画像診断による心室様分化細胞選別法の確立

機械学習を利用して、AR シグナルの反応がより安定している心室様型細胞を選別した。心室は薬物による TdP 不整脈の標的である。具体的には、まばらに撒いた分化心筋の動画撮影後、心房 (MLC2a) or 心室様型 (MLC2v) をマーカーで判定し、組織型ごとの動きベクトルパラメータ (Sony SI8000)、周波数パワー、分散等を特徴量とした。判別器は線形サポートベクトルマシン、正則化ロジスティック回帰、ランダムフォレスト回帰等を検討した。

c. 成熟させたヒト分化心筋細胞のインシリコモデル作成

前項で成熟化させ品質保証されたヒト心室様分化細胞のインシリコモデルを作成した。申請者らのウェット実験チームと分担者・芦原のドライ実験チームが協力して、0' Hara-Rudy dynamics ヒト心室筋細胞モデルからヒト iPS 由来心筋細胞 (viPS-CM) モデルを作成していたので、これを活用した。今回、viPS-CM モデルの活動電位調節マーカー分子について、プロテオミクスアプローチ (定量型質量分析計 Thermo Q-Exactive の PRM もしくは SIM モード) により膜タンパク量を定量解析し、パラメータを入れ換える。さらに、a. で得られた成熟化の生理学的指標を記述するようにモデルを補正して、成熟型 viPS-CM モデルを作成した。

(3 - 2) 細胞シグナルによる薬剤誘発性不整脈のリスク変動の統合解析 :

(3 - 1) の心筋を用いて、生体シグナルによる心筋イオンチャネル調節について、単離した細胞におけるパッチクランプ実験により定量的解析を行った。さらに、定量的 RT-PCR により、遺

伝子発現解析も行った。細胞内ナトリウム濃度が成熟化によって変化することを見いだしたので、SBFI-AM を用いた蛍光イメージング実験によって、非刺激下の細胞内ナトリウム濃度の絶対値を計測した。そして、定量データを導入し、活動電位のシグナル調節やシグナル局在を再現できるようにモデルを補正した。さらに、サブタイプが異なる 受容体ブロッカーの作用を検証し、不整脈リスクへのシグナルの影響を統合的に解析した。

4 . 研究成果

シグナルによる薬剤誘発性不整脈の調節機構を解明するために、品質保証された分化心筋の作製 (1) と不整脈トリガーの統合解析 (2) を行った。

(1) 成熟化した分化心筋の作製

市販ヒト iPS 由来分化心筋細胞を *in vitro* で成熟化するために微弱なペーシング刺激を持続的に与え、培養を行った。その成熟化の過程を収縮解析・電気生理学的解析・イメージング・発現解析により定量的に解析した。その成熟化の過程について、収縮解析・電気生理学的解析・イメージング・発現解析により定量的に解析した。その結果、5日から7日程度の持続的ペーシングにより電氣的成熟化が見られることを実験的に示した。つまり、最大弛緩期電位が有意に深くなり、APD20 と APD50 が有意に延長した。

次に、細胞株ごとに心室型及び心房型に特徴的な細胞骨格分子が発現しており、その分子発現の有無により アドレナリン受容体シグナルに違いがあるかどうか検討した。その結果、細胞株によって反応性が異なることが判明した。心房マーカーは未熟心筋マーカーでもありこれまで報告されてきたが、成熟度機械学習によって成熟化の度合いが、AR シグナルの反応がより安定している心室様型細胞を選別することを目指し、機械学習のための細胞データを取得したが、機能的な差はほとんど見られないという結果になった。

ペーシング刺激による、分化心筋細胞の成熟化過程も精力的に調べたところ、AR シグナルによる L 型 Ca チャネル調節が亢進することを見いだした。一方で、性ホルモンの作用を調べるために、培地から血清を除去すると細胞がプレートからはがれてしまい、計測ができなかったため、培養基材に工夫を凝らす必要があることが明らかとなった。

以上より、当初の目的である、シグナル調節を解析可能なヒト iPS 細胞由来心筋細胞を得るための実験条件の発見に至った。

(2) 不整脈トリガーの統合解析

これまでに申請者らは分担者らと共同で、0' Hara-Rudy dynamics ヒト心室筋細胞モデルからヒト iPS 由来心筋細胞 (viPS-CM) モデルを作成した。viPS-CM モデルの活動電位調節マーカー分子について、プロテオミクスアプローチにより膜タンパク量を定量解析したデータと比較検討してきた。その結果、細胞内イオン濃度勾配が自動能に大きな影響を与えることを見いだした。

画像解析により各種 iPS 由来心筋の アドレナリン性受容体刺激および性ホルモンによる調節を定量的に解析した。これまでの非選択性 アドレナリン性受容体に対する作用だけでなく、受容体サブタイプに関する薬理的解析も行った結果、 β_1 アドレナリン性受容体特異的に拍動数の変化が現れることが示された。 β_1 アドレナリン性刺激による拍動数の変化は細胞株の種類にかかわらず見られたが、収縮力の変化は心房タイプの細胞ではほとんど見られなかった。この差を説明する分子を薬理的に探索したところ一つの候補を得た。これらの収縮データを用いて、機械学習を用いて解析したところ、マーカーによる差を収縮データのみで予測することがある程度可能であろうことが判明した。

以上より、不整脈トリガーに細胞内シグナル調節が重要でありなおかつそれを検証できるドライ実験系とウェット実験系尾構築に成功した。

以上より、本研究の目的は概ね達成されたと言える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Kernik Divya C., Yang Pei-Chi, Kurokawa Junko, Wu Joseph C., Clancy Colleen E.	4. 巻 16
2. 論文標題 A computational model of induced pluripotent stem-cell derived cardiomyocytes for high throughput risk stratification of KCNQ1 genetic variants	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS Computational Biology	6. 最初と最後の頁 e1008109
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pcbi.1008109	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 黒川 洵子	4. 巻 262
2. 論文標題 性差医学に基づく薬の研究と安全性の追求	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ヘルシスト	6. 最初と最後の頁 6-9
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 オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Junko Kurokawa	4. 巻 Special Issue
2. 論文標題 Involvement of sex hormonal regulation of K ⁺ channels in electrophysiological and contractile functions of muscle tissues electrophysiological and contractile functions of muscle tissues.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Healthist	6. 最初と最後の頁 30-33
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 オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Sakamoto Kazuho, Sakatoku Kohei, Sugimoto Shintaro, Iwasaki Nanami, Sano Yusuke, Yamaguchi Masahiko, Kurokawa Junko	4. 巻 140
2. 論文標題 Continued exposure of anti-cancer drugs to human iPS cell-derived cardiomyocytes can unmask their cardiotoxic effects	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 345 ~ 349
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jphs.2019.08.005	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 -

1. 著者名 Kodama M, Furutani K, Kimura R, Ando T, Sakamoto K, Nagamori S, Ashihara T, Kurachi Y, Sekino Y, Furukawa T, Kanda Y, Kurokawa J	4. 巻 140
2. 論文標題 Systematic expression analysis of genes related to generation of action potentials in human iPS cell-derived cardiomyocytes.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 325-330
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2019.06.006	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 -

1. 著者名 Kernik DC, Morotti S, Wu HD, Garg P, Duff HJ, Kurokawa J, Jalife J, Wu JC, Grandi E, Clancy CE	4. 巻 597
2. 論文標題 A computational model of induced pluripotent stem-cell derived cardiomyocytes incorporating experimental variability from multiple data sources	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Physiol (Lond.)	6. 最初と最後の頁 4533-4564
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1113/JP277724	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 黒川 洵子	4. 巻 34
2. 論文標題 ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた薬物作用評価法の現状.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BIO Clinica	6. 最初と最後の頁 80-87
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 Sakamoto K, Kurokawa J	4. 巻 139
2. 論文標題 Involvement of sex hormonal regulation of K ⁺ channels in electrophysiological and contractile functions of muscle tissues electrophysiological and contractile functions of muscle tissues.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Pharmacol Sci,	6. 最初と最後の頁 259-265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2019.02.009	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 -

1. 著者名 Aghasafari Parya, Yang Pei-Chi, Kernik Divya C, Sakamoto Kazuho, Kanda Yasunari, Kurokawa Junko, Vorobyov Igor, Clancy Colleen E	4. 巻 10
2. 論文標題 A deep learning algorithm to translate and classify cardiac electrophysiology	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e68335
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.68335	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 Tamura Fumiya, Sugimoto Shintaro, Sugimoto Mana, Sakamoto Kazuho, Yamaguchi Masahiko, Suzuki Takeshi, Fukuda Keiichi, Ieda Masaki, Kurokawa Junko	4. 巻 11
2. 論文標題 The Effect of a Synthetic Estrogen, Ethinylestradiol, on the hERG Block by E-4031	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 1385 ~ 1385
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom11091385	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 -

1. 著者名 Iseki Yuzo, Ono Yuko, Hibi Chihiro, Tanaka Shoko, Takeshita Shunya, Maejima Yuko, Kurokawa Junko, Murakawa Masahiro, Shimomura Kenju, Sakamoto Kazuho	4. 巻 376
2. 論文標題 Opening of Intermediate Conductance Ca^{2+} -Activated K^{+} Channels in C2C12 Skeletal Muscle Cells Increases the Myotube Diameter via the Akt/Mammalian Target of Rapamycin Pathway	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics	6. 最初と最後の頁 454 ~ 462
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1124/jpet.120.000290	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 -

1. 著者名 Yamaguchi Masahiko, Sakamoto Kazuho, Kurokawa Junko	4. 巻 156
2. 論文標題 Analysis of contractile functions of human iPS-derived cardiomyocytes using motion field imaging	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Folia Pharmacologica Japonica	6. 最初と最後の頁 214 ~ 219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1254/fpj.21022	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Kanda Yasunari, Kurokawa Junko	4. 巻 156
2. 論文標題 Preface	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Folia Pharmacologica Japonica	6. 最初と最後の頁 207 ~ 207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1254/fpj.21038	査読の有無 無
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 -

[学会発表] 計46件(うち招待講演 2件/うち国際学会 8件)

1. 発表者名 杉本真太郎、田村文弥、岡貴之、家田真樹、坂本多穂、黒川洵子
2. 発表標題 hERGチャネル内腔における阻害薬と合成エストロゲンの相互作用
3. 学会等名 第142回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 杉本真菜、杉本真太郎、岡貴之、坂本多穂、黒川洵子
2. 発表標題 hERGスクリーニングにおける内因性エストロゲンの影響
3. 学会等名 第142回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山口賢彦、中川桃夏、五十嵐弦、坂本多穂、諫田泰成、黒川洵子
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来心筋細胞の収縮機能に対する品質評価
3. 学会等名 第6回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 黒川 洵子
2. 発表標題 男女差を考慮した薬物治療の実現へ
3. 学会等名 静岡テックプランター
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Gen Igarashi, Momoka Nakagawa, Masahiko Yamaguchi, Makoto Inai, Toshiyuki Kan, Kazuho Sakamoto, Junko Kurokawa
2. 発表標題 Evaluation of cardiotoxicity of doxorubicin on human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocyte by using field motion imaging.
3. 学会等名 The 25th Shizuoka forum on health and longevity (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Wataru Kunii, Masahiko Yamaguchi, Kazuho Sakamoto, Junko Kurokawa
2. 発表標題 Cardiac tissue-specific evaluation for contractile function of murine cardiomyocytes.
3. 学会等名 The 25th Shizuoka forum on health and longevity (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Rin Watanabe, Masahiko Yamaguchi, Kazuho Sakamoto, Junko Kurokawa
2. 発表標題 Morphological and functional maturation of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocyte by continuous electrical pacing.
3. 学会等名 The 25th Shizuoka forum on health and longevity (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shion Nagasawa, Masami Kodama, Masahiko Yamaguchi, Kazuho Sakamoto, Junko Kurokawa
2. 発表標題 Sex differences in embryonic murine coronary arteries.
3. 学会等名 The 25th Shizuoka forum on health and longevity (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 杉本真菜、杉本真太郎、岡貴之、坂本多穂、黒川洵子
2. 発表標題 hERGスクリーニングにおけるエストロゲン類の影響
3. 学会等名 第250回生理学東京談話会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長沢思音、児玉昌美、長谷川歩惟、山口賢彦、坂本多穂、黒川洵子
2. 発表標題 マウス冠血管の発生・発達段階における性差の研究
3. 学会等名 第250回生理学東京談話会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 五十嵐弦、中川桃夏、渡辺倫、山口賢彦、稲井誠、菅敏幸、坂本多穂、黒川洵子
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来心筋細胞を利用したドキシソルピシンによる心毒性に対する保護薬の探索研究
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 國井渉、山口賢彦、坂本多穂、黒川洵子
2. 発表標題 新生児マウス心筋の力学的機能に対するT型カルシウムチャネルの関与
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 杉本真太郎、田村文弥、岡貴之、杉本真菜、坂本多穂、黒川洵子
2. 発表標題 hERG阻害薬と合成エストロゲンの相互作用
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 杉本真菜、杉本真太郎、岡貴之、坂本多穂、黒川洵子
2. 発表標題 非臨床心毒性試験（hERGアッセイ）における内因性エストロゲンの影響
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 橋口丈晃、Pornparn Kongpracha、Pattama Wiriyasermkul、永森收志、黒川洵子
2. 発表標題 SRY遺伝子改変マウスを用いた尿細管膜タンパク質の網羅的性差解析
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡辺倫、山口賢彦、西田基宏、石原博美、田中智弘、坂本多穂、黒川洵子
2. 発表標題 ヒトiPS由来心筋細胞におけるサルコメア構造発達への電気刺激の効果
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長沢思音、児玉昌美、長谷川歩惟、橋口丈晃、山口賢彦、山崎泰広、栗原裕基、西山功一、有馬勇一郎、坂本多穂、黒川洵子
2. 発表標題 胎生マウス心臓の冠血管における雌雄差の解析
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shion Nagasawa, Masami Kodama, Koichi Nishiyama, Yuichiro Arima, Kazuho Sakamoto, Junko Kurokawa
2. 発表標題 Sex differences in functional morphology of the murine fetal heart
3. 学会等名 The 50th NIPS International Meeting on Cardiovascular Physiology 2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 黒川洵子、橋口丈晃、Pornparn Kongpracha、Pattama Wiriyasermkul、永森收志
2. 発表標題 Sry遺伝子改変マウスを用いた腎臓尿細管膜タンパク質の網羅的性差解析
3. 学会等名 第14回日本性差医学・医療学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 杉本真菜、杉本真太郎、岡貴之、Igor Vorobyov、坂本多穂、黒川洵子
2. 発表標題 QT延長毒性におけるエストロゲン類の影響
3. 学会等名 第14回日本性差医学・医療学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長沢思音、児玉昌美、西山功一、有馬勇一郎、坂本多穂、黒川洵子
2. 発表標題 胎生マウス冠血管の機能形態における雌雄差の解析
3. 学会等名 第14回日本性差医学・医療学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shintaro Sugimoto, Fumiya Tamura, Mana Sugimoto, Oka Takayuki, Igor V. Vorobyov, Kazuho Sakamoto, Junko Kurokawa
2. 発表標題 EFFECTS OF ESTROGENS ON THE ACTIONS OF HERG BLOCKERS
3. 学会等名 Biophysical Society Annual Meeting 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shion Nagasawa, Masami Kodama, Ai Hasegawa, Takeaki Hashiguchi, Masahiko Yamaguchi, Hiroki Kurihara, Kouichi Nishiyama, Yuichiro Arima, Kazuho Sakamoto, Junko Kurokawa
2. 発表標題 Sex differences in functional morphology of embryonic murine coronary arteries.
3. 学会等名 Biophysical Society Annual Meeting 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長沢思音, 児玉昌美, 長谷川歩惟, 橋口丈晃, 山口賢彦, 山崎泰広, 栗原裕基, 西山功一, 有馬勇一郎, 坂本多穂, 黒川洵子
2. 発表標題 胎児マウス冠血管の形態機能に見られる性差
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 稲田理毅, 児玉昌美, 山崎泰広, 坂本多穂, 黒川洵子
2. 発表標題 心筋KCNQ1チャネル分子複合体の病態生理学的意義に関する研究
3. 学会等名 第141回日本薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 五十嵐弦, 中川桃夏, 渡辺倫, 山口賢彦, 稲井誠, 菅敏幸, 坂本多穂, 黒川洵子
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来心筋細胞を利用したドキシソルピシンによる心毒性に対する保護薬の探索研究
3. 学会等名 第141回日本薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長沢思音, 児玉昌美, 坂本多穂, 黒川洵子
2. 発表標題 胎生マウス心臓の冠血管における性差
3. 学会等名 第141回日本薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 國井渉、中川桃夏、五十嵐弦、山口賢彦、坂本多穂、黒川洵子
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来心筋細胞の アドレナリン受容体シグナル伝達に関する薬理学的研究
3. 学会等名 第141回日本薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Junko Kurokawa and Kazuho Sakamoto
2. 発表標題 Sex differences in the homeostatic maintenance of cardiomyocytes
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会 第98回日本生理学会大会 合同大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kazuho Sakamoto and Junko Kurokawa
2. 発表標題 Homeostatic maintenance in human iPS cell-derived cardiomyocytes
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会 第98回日本生理学会大会 合同大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂本多穂、山口賢彦、黒川洵子
2. 発表標題 筋細胞T管形成メカニズムに対する微小空間の影響
3. 学会等名 第10回生体界面研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山口賢彦、中川桃夏、鈴木結衣、佐野優介、白川健、間島慶、神谷之康、坂本多穂、諫田泰成、黒川洵子
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来分化心筋細胞の収縮機能に対する統合的品質評価
3. 学会等名 第10回日本安全性薬理研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩崎菜々美、坂本多穂、山口賢彦、行方衣由紀、田中光、黒川洵子
2. 発表標題 ヒトiPS由来心筋細胞内ナトリウム濃度に対する電気刺激の作用
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉本真太郎、田村文弥、岩崎菜々美、家田真樹、坂本多穂、黒川洵子
2. 発表標題 hERGチャネルにおける合成エストロゲンとhERG阻害薬の相互作用
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐野優介、鈴木結衣、山口賢彦、児玉昌美、古川哲史、坂本多穂、黒川洵子
2. 発表標題 発生段階に応じたマウス心筋細胞の収縮機能解析
3. 学会等名 第139年会日本薬学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 黒川洵子、西田基宏、山口賢彦、三浦進司、坂本多穂
2. 発表標題 iPS細胞を利用した心毒性評価系の構築
3. 学会等名 生体コモンスペース研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉本真太郎、田村文弥、岩崎菜々美、家田真樹、坂本多穂、黒川洵子
2. 発表標題 選択的hERGチャネル阻害薬と合成エストロゲンの相互作用
3. 学会等名 第65回日本薬学会東海支部総会・大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐野優介、山口賢彦、坂本多穂、黒川洵子
2. 発表標題 新規測定法の導入によるマウス心筋細胞の収縮機能解析
3. 学会等名 第18回次世代を担うファーマバイオフォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉本真太郎、田村文弥、岩崎菜々美、家田真樹、坂本多穂、黒川洵子
2. 発表標題 選択的hERGチャネル阻害薬と合成エストロゲン類の相互作用
3. 学会等名 第18回次世代を担うファーマバイオフォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩崎菜々美、坂本多穂、行方衣由紀、山口賢彦、西田基宏、諫田泰成、田中光、黒川洵子
2. 発表標題 ヒトiPS由来心筋細胞内ナトリウム濃度に対する電気刺激の作用
3. 学会等名 第21回応用薬理シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐野優介、山口賢彦、坂本多穂、黒川洵子
2. 発表標題 新規測定法の導入によるマウス心筋細胞の収縮機能解析
3. 学会等名 第21回応用薬理シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中川桃夏、鈴木結衣、佐野優介、山口賢彦、坂本多穂、黒川洵子
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来心筋細胞の薬理学的性質のばらつき
3. 学会等名 第21回応用薬理シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩崎菜々美、坂本多穂、行方衣由紀、山口賢彦、西田基宏、諫田泰成、田中光、黒川洵子
2. 発表標題 ヒトiPS由来心筋細胞内ナトリウム濃度に対する電気刺激の作用
3. 学会等名 第141回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐野優介、山口賢彦、坂本多穂、黒川洵子
2. 発表標題 新規測定法の導入によるマウス心筋細胞の収縮機能解析
3. 学会等名 第141回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shintaro Sugimoto, Fumiya Tamura, Nanami Iwasaki, Kazuho Sakamoto, Igor Vorobyov, Masaki Ieda and Junko Kurokawa
2. 発表標題 Estrogens modify profile of hERG block in the heart
3. 学会等名 The 50th NIPS International symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Momoka Nakagawa, Yui Suzuki, Yusuke Sano, Masahiko Yamaguchi, Kazuho Sakamoto, Junko Kurokawa
2. 発表標題 Noninvasive evaluation of cardiac types of iPS cell-derived cardiomyocytes using cell motion imaging
3. 学会等名 The 50th NIPS International symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

教員情報詳細 https://db.u-shizuoka-ken.ac.jp/show/prof687.html 静岡県立大学 薬学部 生体情報分子解析学分野 https://sites.google.com/view/kendaibip/
--

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	行方 衣由紀 (Namekata Iyuki) (30510309)	東邦大学・薬学部・准教授 (32661)	
研究分担者	諫田 泰成 (Kanda Yasunari) (70510387)	国立医薬品食品衛生研究所・薬理部・部長 (82601)	
研究分担者	芦原 貴司 (Ashihara Takashi) (80396259)	滋賀医科大学・医学部・教授 (14202)	
研究分担者	坂本 多穂 (Sakamoto Kazuho) (80433150)	静岡県立大学・薬学部・准教授 (23803)	
研究分担者	永森 收志 (Nagamori Shushi) (90467572)	東京慈恵会医科大学・医学部・准教授 (32651)	
研究分担者	山口 賢彦 (Yamaguchi Masahiko) (00632639)	静岡県立大学・薬学部・助教 (23803)	

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

米国	カリフォルニア大学デービス校			
----	----------------	--	--	--