

令和 5 年 6 月 21 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03657

研究課題名(和文) 自律神経による心機能制御

研究課題名(英文) Regulation of cardiac function by the autonomic nervous system

研究代表者

石川 義弘 (ISHIKAWA, Yoshihiro)

横浜市立大学・医学研究科・教授

研究者番号：40305470

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：cAMPシグナルの下流因子であるEpacによる心筋細胞内における各種ストレス、とりわけ酸化ストレスの影響を検討するとともに、加齢モデルやストレスモデルにおいて、Epacを制御することによるROS産生、心機能変化の分子メカニズムの解明に加えて細胞死に及ぼす効果検討をおこなった。炎症シグナルとの交流では、EP4過剰発現モデルを使用し、炎症シグナルが心血管細胞の生存性と病態生理にどのような役割を果たすのかを検討した。Epacの選択的阻害剤を用いた動物実験において、心臓におけるEpac機能と、血管系を個別に検討し、酸化ストレスやカルシウムリークが、心筋細胞の恒常性に大きな影響を与えることが実証された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生体内にはさまざまなシグナル系が存在するが、その相互干渉はあまり知られていない。我々はホルモン刺激の主体をなすcAMPシグナルの下流因子であるEpacによる心筋細胞内における各種ストレス、とりわけ酸化ストレスの影響を検討するとともに、加齢モデルやストレスモデルにおいて、Epacを制御することによるROS産生、心機能変化の分子メカニズムの解明に加えて細胞死に及ぼす効果検討をおこなった。炎症シグナルとの交流では、EP4過剰発現モデルを使用した。これらの検証は、炎症やcAMPシグナルが心筋の恒常性に果たす大きさを実証することに結び付いたと思われる。

研究成果の概要(英文)：Epac is a downstream molecule of cAMP signal within the cell. We investigated the role of this molecule in cardiac myocytes in regulating various stresses including oxidative one. We also investigated the ROS production and contractile function changes in the heart by the use of aging or stress-induced models. Furthermore, in the investigation of the cross talk between cAMP and inflammation, we used EP4 overexpression model, and investigated the changes in myocyte viability. In animal experiments using Epac inhibitors, we found that ROS and calcium leaks strongly regulates the homeostasis of cardiac myocyte viability. These findings indicate the important role of Epac in cAMP signal and in the cross talk with inflammation signal involving EP4.

研究分野：生理学

キーワード：交感神経 cAMP Epac 心機能 心筋保護

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

交感神経刺激は心筋細胞内 cAMP を産生する。このセカンドメッセンジャーは PKA を活性化させるが、近年では G 蛋白調節因子 (Epac) が新規因子として確立された。Epac は Rap などの G 蛋白制御の細胞機能調節を行う。Epac の特性により、交感神経シグナルは他の液性因子シグナルのクロストークを形成し、細胞内信号伝達の多様性と秩序性に役割を果たす。

本申請では Epac の役割を PKA と比較しながら、心筋細胞シグナルネットワークの新規因子とし、信号伝達の多様性と共役性を検討する。特に交感神経と炎症シグナルのクロストークを心機能に加え、不整脈や心筋興奮性の調節と保護を解明する。

### 2. 研究の目的

交感神経は、 فرانク・スターリングと共に心機能制御の双壁をなす。交感神経伝達物質カテコラミンの標的酵素であるアデニル酸シクラーゼは、細胞内 cAMP を産生する。このセカンドメッセンジャーは、古典的には PKA を活性化させるが、近年では G 蛋白調節因子 (Epac) が新規因子として確立された。Epac は PKA 以外の cAMP の標的分子であり、Rap などの G 蛋白制御など、様々な細胞機能に役割を果たす。この Epac の特性により、交感神経シグナルは他の液性因子シグナルのクロストークを形成し、細胞内信号伝達の多様性と秩序性に重要な役割を果たす可能性が示された。

そこで、本申請では Epac の役割を PKA と比較しながら、心筋細胞における cAMP シグナルネットワークの新規構成因子とし、信号伝達の多様性と共役性を検討する。特に交感神経と炎症シグナル (サイトカイン) のクロストークを心機能と心筋保護の観点から解明する。

### 3. 研究の方法

SOD をはじめとした Epac サブタイプによる心筋細胞内酸化ストレスの変化を検討するとともに、加齢モデルやストレス (加圧・カテコラミン負荷) マウスモデルにおいて、Epac サブタイプ制御による ROS 産生、心機能変化の分子メカニズムの解明を行う。とりわけカテコラミン誘発性の ROS 産生やカルシウムリークにも、Epac が重要な役割を果たすと考えており、これが固体の生存性 (長寿性) にも重要な役割を果たすと、先行研究結果 (Cell, 2007) から予測する。AC5 を心臓選択的に過大発現させたモデル (AC5TG) においては、各種心臓ストレスによる心機能低下の増悪がみられており、我々はこの増悪ストレスが、Epac 欠損によって不活化できると考えており AC5TG/EpacK0 マウスモデルによる検討による解明を進める。Epac は血管内皮や平滑筋、さらに線条体にも発現するため、心筋選択的な役割の検討が不可欠である。

具体的な実験手法としては、Epac の選択的阻害剤を用いた動物実験において、心臓における Epac 機能と、血管系を個別に検討する。酸化ストレスやカルシウムリークが、心筋細胞の恒常性に大きな影響を与えることが予想される。そこで、我々の Epac 阻害剤を用いた薬理的な効果検討と、遺伝子操作による Epac 欠損動物における効果を比較する。この比較によって、薬理的な Epac 阻害と、遺伝子的な Epac 機能効果を比較検討し、両者の形質が類似性が高い場合に、我々の仮説の検証ができると考えている。野生型動物モデルによる Epac 阻害剤を用いた検討と、Epac 欠損動物を用いた検討をおこなう。心収縮を見るだけでなく、不整脈など多様な心機能変化を検討していく。

### 4. 研究成果

cAMP シグナルはアデニル酸シクラーゼを主体とする cAMP 産生から、その標的である cAMP 依存性プロテインキナーゼ A、さらには近年になって同定された Epac がある。後者はキナーゼ活性は有しないが、小量体 G たんぱく質の活性制御を行うことが分かっている。Epac にはいくつかのサブタイプがあるが、心臓には Epac1 が多く発現することが分かってきた。

SOD に代表される酸化ストレスは、たんぱく質の分子レベルでの変性を起こすことから、Epac に対しても効果を及ぼすことが予測される。本申請では Epac サブタイプ、とくに Epac 1 による心筋細胞内酸化ストレスの変化を検討したところ、予想通りに活性変化をきたすことが分かった。さらに、加齢モデルやストレス (加圧・カテコラミン負荷) マウスモデルにおいて、Epac サブタイプ制御による ROS 産生、心機能変化の分子メカニズムの解明を進めたところ、ROS の産生自体に Epac シグナルが関与することが判明した。これは ROS シグナルは原因と結果の両方に因果関係を持つことが推測される。カテコラミン誘発性の ROS 産生やカルシウムリークは従来から指摘を受けているが、Epac が重要な役割を果たすことが我々の研究結果からもわかった。永続性のある酸化ストレスは個体の生存性 (長寿性) にも重要な役割を果たすと、先行研究結果 (Cell, 2007) から予測されており、Epac のレベルにおいても同様の効果を持つことがわかってきた。

一方で心臓のアデニル酸シクラーゼである AC5 を心臓選択的に過大発現させたモデル (AC5TG) においては、各種心臓ストレスによる心機能低下の増悪がみられており、我々はこの増悪ストレスが、Epac 欠損によって不活化できると考え、AC5TG/EpacKO マウスモデルによる検討による解明を進めたところ、AC5TG によって誘発された様々な心臓の病理変化が防止されることが分かった。Epac は血管内皮や平滑筋、さらに線条体にも発現するため、心筋選択的な役割の検討がなされたと考える。Epac の選択的阻害剤を用いた動物実験においても、心臓における Epac 機能と、血管系を個別に検討することができた。

我々の Epac 阻害剤を用いた薬理的な効果検討と、遺伝子操作による Epac 欠損動物における効果検討により、両者の形質に類似性が高いことが判明した。これらの結果から、我々の仮説の検証ができたと考えている。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Bender C, Sun X, Farooq M, Yang Q, Davison C, Maroteaux M, Huang Y, Ishikawa Y, Liu S.	4. 巻 40
2. 論文標題 Emotional Stress Induces Structural Plasticity in Bergmann Glial Cells via an AC5-CPEB3-GluA1 Pathway.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Neurosci.	6. 最初と最後の頁 3374-3384
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1523/JNEUROSCI.0013-19.2020	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 Tanaka R, Umemura M, Narikawa M, Hikichi M, Osawa K, Fujita T, Yokoyama U, Ishigami T, Tamura K, Ishikawa Y.	4. 巻 7
2. 論文標題 Reactive fibrosis precedes doxorubicin induced heart failure through sterile inflammation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ESC Heart Failure.	6. 最初と最後の頁 588-603
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ehf2.12616	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 Hiromi T, Yokoyama U, Kurotaki D, Mamun A, Ishiwata R, Ichikawa Y, Nishihara H, Umemura M, Fujita T, Yasuda S, Minami T, Goda M, Uchida K, Suzuki S, Takeuchi I, Masuda M, Breyer R, Tamura T, Ishikawa Y.	4. 巻 40
2. 論文標題 Excessive EP4 Signaling in Smooth Muscle Cells Induces Abdominal Aortic Aneurysm by Amplifying Inflammation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Arterioscler Thromb Vasc Biol.	6. 最初と最後の頁 1559-1573
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1161/ATVBAHA.120.314297.	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 Ito S, Yokoyama U, Nakakoji T, Cooley M, Sasaki T, Hatano S, Kato Y, Saito J, Nicho N, Iwasaki S, Umemura M, Fujita T, Masuda M, Asou T, and Ishikawa Y.	4. 巻 40
2. 論文標題 Fibulin-1 Integrates Subendothelial Extracellular Matrices and Contributes to Anatomical Closure of the Ductus Arteriosus.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Arterioscler Thromb Vasc Biol.	6. 最初と最後の頁 2212-2226
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1161/ATVBAHA.120.314729.	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 Saito J, Ishikawa Y, Yokoyama U.	4. 巻 2
2. 論文標題 Role of Tissue-Type Plasminogen Activator in Remodeling of the Ductus Arteriosus.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circ Rep.	6. 最初と最後の頁 211-217
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circrep.CR-20-0015	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 石川義弘, 中村 隆, 小嶋朋之, 横山詩子	4. 巻 87
2. 論文標題 心不全と血管モデルの研究開発	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 循環器内科	6. 最初と最後の頁 495-500
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 Saito J, Yokoyama U, Nakamura T, Kanaya T, Ueno T, Naito Y, Takayama T, Kaneko M, Miyagawa S, Sawa Y, Ishikawa Y.	4. 巻 45
2. 論文標題 Scaffold-free tissue-engineered arterial grafts derived from human skeletal myoblasts.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Artif Organs.	6. 最初と最後の頁 919-932
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/aor.13930.	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 Nakamura T, Yokoyama U, Kanaya T, UENO T, Yoda T, Ishibe A, Hidaka Y, Umemura M, Takayama T, Kaneko M, Miyagawa S, Sawa Y, Endo I, Ishikawa Y.	4. 巻 30
2. 論文標題 Multilayered human skeletal muscle myoblast sheets promote the healing process after colonic anastomosis in rats.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Transplant.	6. 最初と最後の頁 1-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/09636897211009559.	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 Takahashi L, Ishigami T, Tomiyama H, Kato Y, Kikuchi H, Tasaki K, Yamashita J, Inoue S, Taguri M, Nagao T, Chikamori T, Ishikawa Y, Yokoyama U.	4. 巻 10
2. 論文標題 Increased plasma levels of myosin heavy chain 11 is associated with atherosclerosis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Clin Med.	6. 最初と最後の頁 3155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm10143155.	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 Saito J, Kaneko M, Ishikawa Y, Yokoyama U.	4. 巻 2021
2. 論文標題 Challenges and Possibilities of Cell-Based Tissue-Engineered Vascular Grafts.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cyborg and Bionic Systems.	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) 10.34133/2021/1532103	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 Jin H, Fujita T, Jin M, Kurotani R, Hidaka Y, Cai W, Suita K, Prajapati R, Liang C, Ohnuki Y, Mototani Y, Umemura M, Yokoyama U, Sato M, Okumura S, Ishikawa Y.	4. 巻 69
2. 論文標題 Correction to: Epac activation inhibits IL-6- induced cardiac myocyte dysfunction .	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Physiol Sci.	6. 最初と最後の頁 557
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12576-019-00661-0.	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 Yasuda S, Goda M, Shibuya T, Uchida K, Suzuki S, Noishiki Y, Yokoyama U, Ishikawa Y, Masuda M.	4. 巻 43
2. 論文標題 An appropriately sized soft polyester external stent prevents enlargement and neointimal hyperplasia of a saphenous vein graft in a canine model .	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Artif Organs ,	6. 最初と最後の頁 577-583
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/aor.13399.	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 Cai W, Fujita T, Hidaka Y, Jin H, Suita K, Shigeta M, Kiyonari H, Umemura M, Yokoyama U, Sadoshima J, Ishikawa Y.	4. 巻 10
2. 論文標題 Translationally controlled tumor protein (TCTP) plays a pivotal role in cardiomyocyte survival through a Bnip3-dependent mechanism.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Death Dis.	6. 最初と最後の頁 549
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41419-019-1787-7.	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 Narikawa M, Umemura M, Tanaka R, Fujita T, Yokoyama U, Ishigami T, Kimura K, Tamura K, Ishikawa Y.	4. 巻 14
2. 論文標題 Doxorubicin induces trans-differentiation and MMP1 expression in cardiac fibroblasts via cell death-independent pathways.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE.	6. 最初と最後の頁 e0221940
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0221940.	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 Tanaka R, Umemura M, Narikawa M, Hikichi M, Osaw K, Fujita T, Yokoyama U, Ishigami T, Tamura K, Ishikawa Y.	4. 巻 7
2. 論文標題 Reactive fibrosis precedes doxorubicin-induced heart failure through sterile inflammation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ESC Heart Failure.	6. 最初と最後の頁 588-603
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ehf2.12616.	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 Saito J, Ishikawa Y, Yokoyama U.	4. 巻 2
2. 論文標題 Role of Tissue-Type Plasminogen Activator in Remodeling of the Ductus Arteriosus.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circ Rep.	6. 最初と最後の頁 211-217
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circrep.CR-20-0015.	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 石川義弘, 吹田憲治, Prajapati R, 藤田孝之, 奥村 敏.	4. 巻 39
2. 論文標題 心房細動の新規治療標的.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 心電図	6. 最初と最後の頁 155-159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5105/jse.39.155	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 Nemoto H, Umemura M, Suzuki F, Nagasako A, Nagao K, Hidaka Y, Nakakaji R, Uchida K, Suzuki S, Masuda M and Ishikawa Y.	4. 巻 17
2. 論文標題 Store-Operated Calcium entry via ORA11 regulates doxorubicin-induced apoptosis and prevents cardiotoxicity in cardiac fibroblasts.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0278613
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0278613.	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 1件 / うち国際学会 10件)

1. 発表者名 Takahashi L, Ishigami T, Tomiyama H, Chikamori T, Ishikawa Y, Yokoyama U.
2. 発表標題 Increased plasma level of myosin heavy chain 11 is associated with atherosclerosis.
3. 学会等名 Asian Pacific Society of Cardiology Congress 2020.3.12-14, 京都.
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石川義弘
2. 発表標題 Sympathetic nervous system and the cardiovascular disease.
3. 学会等名 第85回日本循環器学会. (ハイブリッド開催) 2021.3.26, 横浜.
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 梅村将就
2. 発表標題 静水圧や温熱などの外部刺激に対する心臓繊維芽細胞の生理応答.
3. 学会等名 第126回日本解剖学会・第98回日本生理学会合同大会 総会・全国学術集会, (WEB開催), 2021.3.30.
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 根本寛子, 梅村将就, 中鍛治里奈, 永迫 茜, 長尾景充, 日高祐子, Md Rafikul Islam, 石川聡一郎, 水野雄斗, 鈴木文菜, 鈴木伸一, 石川義弘.
2. 発表標題 ドキシルピシンが心臓線維芽細胞へ与える影響と心臓障害の新たなメカニズム.
3. 学会等名 生理学研究所研究会.生理学研究所研究会, (WEB開催), 2021,11.18
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Saito J, Yokoyama U, Ishikawa Y.
2. 発表標題 Tissue-type plasminogen activator contributes to disruption of internal elastic lamina of the ductus arteriosus .
3. 学会等名 Elastic fibers and Microfibrils.2019.7.21-26, マンチェスター, USA (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ishikawa Y.
2. 発表標題 Heart Failure and More; From the Bed to the Benchtop.
3. 学会等名 The 24th Iranian and The 3rd International Congress of Physiology, 2019.10.30-11.1, テヘラン, イラン (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Umamura M, Osawa K, Ryo T, Hikichi M, Nakakaji R, Ishikawa Y.
2. 発表標題 Prostaglandin E2 receptor EP4 regulates fibrotic changes via intracellular calcium in cardiac fibroblast cells.
3. 学会等名 American Heart Association's Scientific Sessions.2019.11.17, フィラデルフィア, USA. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Saito J, Yokoyama U, Ishikawa Y.
2. 発表標題 Role of endothelial cells in the ductus arteriosus remodeling.
3. 学会等名 The 3rd Taiwan-Korea-Japan Joint Congress on Neonatology, 2019.11.27, 鹿児島. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤智子, 横山詩子, 石川義弘.
2. 発表標題 Coupling of DASM-derived fibulin-1 to endothelial cell-derived versican promotes intimal thickening of the ductus arteriosus.
3. 学会等名 第51回日本結合組織学会学術大会.2019, 6.1, 東京.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤智子, 横山詩子, 中川路太一, 齋藤純一, 二町尚樹, 益田宗孝, 麻生俊英, 石川義弘.
2. 発表標題 内皮細胞が誘導する一方向性平滑筋細胞遊走が動脈管内膜肥厚を形成する.
3. 学会等名 第55回日本小児循環器学会総会・学術集会, 2019.6.28, 札幌.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中 遼, 梅村将就, 成川雅俊, 石川義弘.
2. 発表標題 低用量ドキソルピシンは無菌性炎症を惹起して心臓線維化を誘導する.
3. 学会等名 ACC Asia Conference together with JCC 2019, 2019.9.13-14, 名古屋. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中 遼, 梅村将就, 成川雅俊, 石川義弘.
2. 発表標題 低用量ドキソルピシンは無菌性炎症を介して心臓の線維化を誘導する.
3. 学会等名 第2回日本腫瘍循環器学会学術集会. 2019, 9.22, 旭川.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 梅村将就, 田中 遼, 成川雅俊, 中鍛治里奈, Islam R, 大澤昂平, 引地真由, 石川義弘
2. 発表標題 心臓線維芽細胞に対するドキソルピシンの線維化促進作用.
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会 (WEB開催), 2022, 3.17.
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 横山詩子, 小嶋朋之, 齋藤純一, 依田崇典, 中村 隆, 須郷慶信, 倉澤健太郎, 宮城悦子, 石川義弘
2. 発表標題 機能的細胞外マトリクスの再生を目指したヒト臍帯由来人工血管の開発.
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会 (誌上開催), 2020.3 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石川義弘
2. 発表標題 セカンドメッセンジャ と循環制御.
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会, (ハイブリッド開催), 2022, 3.17, 仙台. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 梅村将就, 成川雅俊, 鈴木文菜, 根本寛子, 永迫 茜, 中鍛治里奈, 石川義弘.
2. 発表標題 Doxorubicin (DOX) Induces Fibrotic Change in Cardiac Fibroblasts. 病態生理の視点からの臓器線維化メカニズムの探索.
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会, (ハイブリッド開催), 2022, 3.17, 仙台. (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 根本寛子, 梅村将就, 中鍛治 里奈, 永迫 茜, 長尾景充, 日高祐子, ISLAM RAFIKUL, 石川聡一郎, 水野雄斗, 内野 萌, 鈴木文菜, 鈴木伸一, 石川義弘.
2. 発表標題 ストア作動性カルシウム流入機構を介するドキソルビシン関連心不全の新たな機序.
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会, (ハイブリッド開催), 2022, 3.17, 仙台 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木文菜, 梅村将就, 内野 萌, 根本寛子, 日高祐子, 永迫 茜, 中鍛治里奈, 石川義弘.
2. 発表標題 Physiological analysis of doxorubicin-induced cardiotoxicity in H9C2 cells.
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会, (ハイブリッド開催), 2022, 3, 18, 仙台. (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 根本寛子, 梅村将就, 中鍛治里奈, 永迫 茜, 長尾景充, 日高祐子, Rafikul Islam, 鈴木文菜, 鈴木伸一, 石川義弘.
2. 発表標題 心臓線維芽細胞におけるOrai1を介したドキシソルピシン関連心不全の新たな機序.
3. 学会等名 第30回日本病態生理学会大会, (ハイブリッド開催), 2022, 1.8, 福岡.
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木文菜, 梅村 将就, 内野 萌, 根本 寛子, 日高 祐子, 永迫 茜, 中鍛治里奈, 石川 義弘.
2. 発表標題 ドキシソルピシンの心毒性メカニズムの解析.
3. 学会等名 第30回日本病態生理学会大会, (ハイブリッド開催), 2022, 1. 8 ,福岡.
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>横浜市立大学大学院医学研究科 循環制御医学 研究室ホームページ  <a href="http://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~seiri1/">http://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~seiri1/</a>  <a href="http://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~seiri1/">http://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~seiri1/</a></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	梅村 将就  (UMEMURA MASANARI)  (50595353)	横浜市立大学・医学部・准教授    (22701)	

6. 研究組織（つづき）

	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	中鍛治 里奈  (NAKAKAJI RINA)  (80845511)	横浜市立大学・医学部・助教    (22701)	
研究分担者	中村 隆  (NAKAMURA TAKASHI)  (30772371)	横浜市立大学・医学研究科・客員研究員    (22701)	削除：2020年4月8日
研究分担者	奥村 敏  (OKUMURA SATOSHI)  (60233475)	鶴見大学・歯学部・教授    (32710)	
研究分担者	横山 詩子  (YOKOYAMA UTAKO)  (70404994)	東京医科大学・医学部・主任教授    (32645)	

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