

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 4月25日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21590275

研究課題名（和文） L型カルシウムチャネル阻害薬の開口状態親和性の定量的解析と阻害薬作用のモデル化

研究課題名（英文） Quantitative analysis of the open-state affinity of L-type calcium channel blockers and modeling of their inhibitory actions

研究代表者

山田 充彦 (YAMADA MITSUHIKO)

信州大学・医学部・教授

研究者番号：10263237

研究成果の概要（和文）：高血圧症の治療などに広く用いられるニフェジピンという薬が、致死的不整脈を予防する効果も有することを見出した。ニフェジピンは、L型カルシウムチャネルという細胞外カルシウムを細胞内に運搬する蛋白質を阻害する。本研究では、心臓のL型カルシウムチャネルを構成する遺伝子を培養細胞に導入し、その機能を解析することで、ニフェジピンがどのような機序で致死的不整脈を予防する効果を発揮するかを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：We found that an antihypertensive agent, nifedipine can prevent fatal ventricular arrhythmias. Nifedipine exerts its effect by blocking L-type  $Ca^{2+}$  channels, which mediate  $Ca^{2+}$  influx into cells. In this study, we introduced genes encoding the channels into cultured cells and analyzed their function, thereby identified the mechanism by which nifedipine causes the effect to prevent fatal ventricular arrhythmias.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬理学一般

キーワード： $Ca_v1.2$  L型カルシウムチャネル、ジヒドロピリジン、膜電位依存性不活性化、Timothy 症候群、アロステリックモデル

## 1. 研究開始当初の背景

研究代表者は、ジヒドロピリジン (DHP) 系 L 型  $Ca^{2+}$ チャネル (LTCC) 阻害薬ニフェジピンが、病的に延長した心室筋活動電位を、正常の活動電位より高いポテンシーで短縮することを見出した。そしてこの効果には、ニフェジピンが開口状態の LTCC に結合し、LTCC の open state inactivation (OSI) を加速することが重要であると考察した。

## 2. 研究の目的

ニフェジピンが LTCC の OSI を加速する機序を明らかとし、アロステリックモデルを用いて説明すること。

## 3. 研究の方法

ヒト胎児腎臓由来細胞株 HEK293 に、LTCC の  $\beta_{2a}$  および  $\alpha_2\delta_1$  サブユニットを恒常的に発現させた。これに野生型または Timothy 変異 (G436R) を持つ  $Ca_v1.2$  サブユニットを一過性に発現させた。Timothy 変異は、LTCC の膜電位依存性不活性化 (VDI) を障害する。発

現した野生型 LTCC (LTCC (WT)) または変異型 LTCC (LTCC (G436R)) の電流を、パッチクランプ法のホールセルモードで 10 mM Ba<sup>2+</sup> を charge carrier として測定した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 実験結果

##### ① LTCC (WT) と LTCC (G436R) の電流電圧関係

図 1A に示すように、LTCC (WT) と LTCC (G436R) のピーク電流はともに、-40-0 mV で漸増し、+10-+50 mV で漸減した。その結果、これらのチャネルはほぼ同一のピーク電流電圧関係を示した (図 1B)。図 1A の電流トレースの減衰は OSI を示す。LTCC (WT) の OSI は緩徐であるが、LTCC (G436R) は特に 0mV 以上の膜電位でさらに緩徐な OSI を示した。

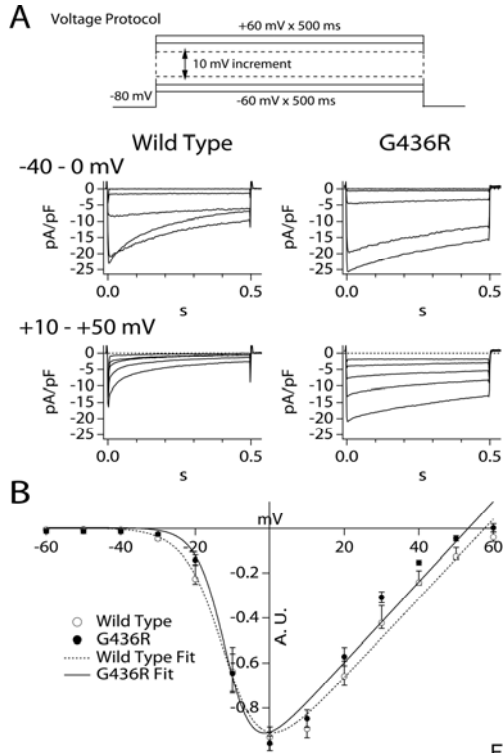


Fig. 1

##### ② -80 mV におけるニフェジピンの LTCC (WT) と LTCC (G436R) に対する tonic block

一般にニフェジピンは、LTCC の VDI を安定化させて LTCC を抑制する。LTCC (G436R) は LTCC (WT) より障害された VDI を有したが、ニフェジピンは両チャネルをほぼ同等の濃度依存性で抑制した (図 2)。ニフェジピンの LTCC (WT) と LTCC (G436R) に対する IC<sub>50</sub> 値は、それぞれ 10 および 11 nmol/L であった。

##### ③ -40 mV におけるニフェジピンの LTCC (WT) と LTCC (G436R) に対する効果

-40 mV で、LTCC は closed state inactivation (CSI) を示す。ニフェジピン非存在下では、両チャネルは時間依存性に不活性化した (図 3A)。曲線は biexponential function によるデータのフィットである。両チャネルとも、同等の速い時定数 ( $\tau_f$ )、遅い成分の相対的大きさ ( $A_s$ )、不活性化を受けな

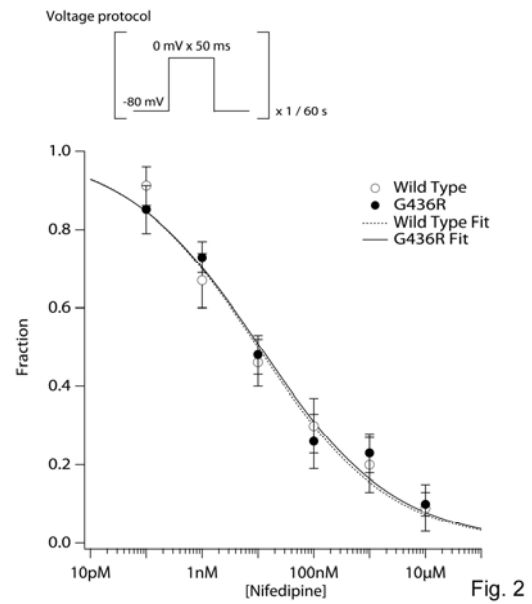


Fig. 2

い成分の相対的大きさ ( $A_0$ ) を示した (図 3B)。遅い時定数 ( $\tau_s$ ) は、LTCC (G436R) で LTCC (WT) より大きい傾向があったが、この差は有意でなかった。LTCC (G436R) の速い成分の相対的大きさ ( $A_f$ ) は、LTCC (WT) のそれより有意に小さかった。両方のチャネルを約 40%抑制するニフェジピン (3 nmol/L) は、これらのチャネルで  $A_f$  を、ほぼ同等まで大きくした。ニフェジピンはまた、両チャネルで有意に  $\tau_s$  を減少させた。結果的に、ニフェジピンは、両チャネルの CSI の違いを減少させた。

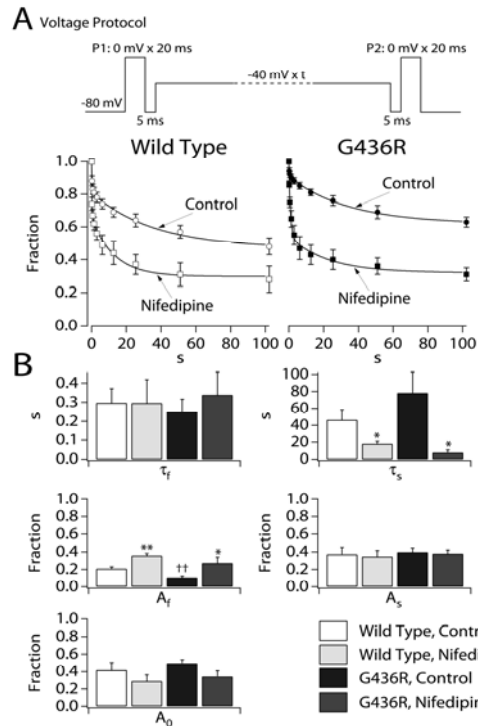


Fig. 3

##### ④ 0 mV におけるニフェジピンの LTCC (WT) と LTCC (G436R) に対する効果

図 4 は、0 mV におけるニフェジピンの LTCC

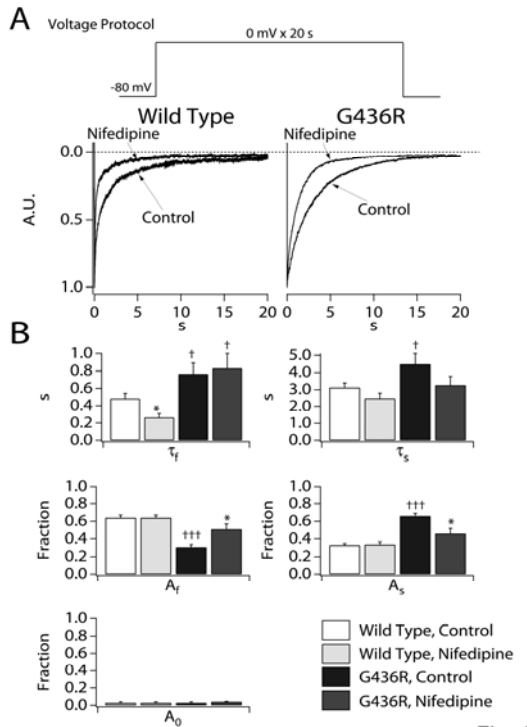


Fig. 4

(WT)とLTCC (G436R)に対する効果を示す。両チャンネルが完全に不活性化するように、20 sec のパルスを加えた。ニフェジピンの非存在下で、LTCC (G436R)はLTCC (WT)より遅いOSIを示した(図4A)。電流の減衰をbiexponential functionでフィットした結果、 $\tau_f$ と $\tau_s$ の双方が、LTCC (G436R)ではLTCC (WT)より有意に大きかった(図4B)。加えて、LTCC (G436R)ではLTCC (WT)より、 $A_f$ が有意に小さく、 $A_s$ が有意に大きかった。 $A_0$ は、小さく両チャンネル間で有意差が無かった。ニフェジピンは両チャンネルのOSIを加速した。LTCC (WT)では、ニフェジピンは $\tau_f$ を有意に減少させたが、他のパラメータには影響を与えなかった。一方LTCC (G436R)では、ニフェジピンは $\tau_f$ と $\tau_s$ に影響を与えなかったが、 $A_f$ を有意に増加させ、 $A_s$ を有意に減少させた。結果として、ニフェジピン存在下のLTCC (G436R)の減衰は、ニフェジピン非存在下のLTCC (WT)の減衰に類似した。

⑤ニフェジピンのLTCC (WT)とLTCC (G436R)の-100 mVにおけるリカバリーに対する効果

図5Aは、ニフェジピン存在下、非存在下の、LTCC (WT)とLTCC (G436R)の-100 mVにおけるOSIからのリカバリーを示す。リカバリーを観察する前に、0 mVに20 sのパルスを加えて、ほぼ完全なOSIを誘発した。曲線は、データのbiexponential functionによるフィットである。ニフェジピンの非存在下では、LTCC (G436R)はLTCC (WT)より緩徐にリカバリーした。LTCC (WT)と比較して、LTCC (G436R)は、ほぼ同等の $\tau_f$ と $\tau_s$ を示したが、有意に小さい $A_f$ と大きな $A_s$ を示した(図5B)。

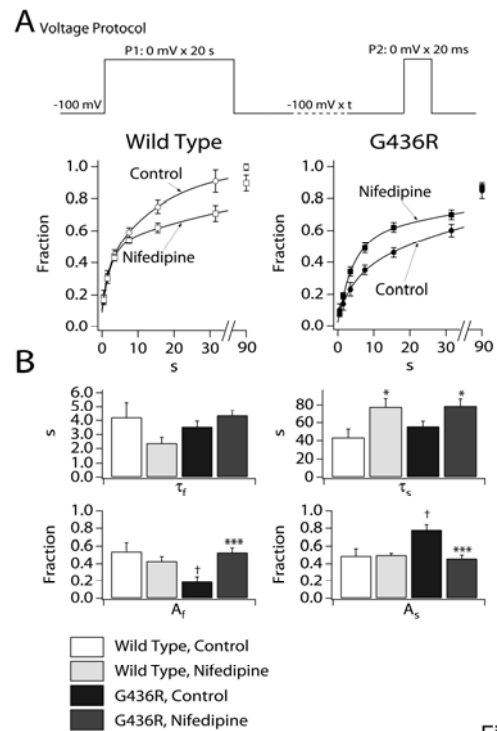


Fig. 5

興味深いことに、ニフェジピンはLTCC (WT)のリカバリーを遅くしたが、LTCC (G436R)のリカバリーを速めた。ニフェジピンは、いずれのチャンネルでも、 $\tau_f$ に影響を与えず、 $\tau_s$ を増加させた。LTCC (WT)では、ニフェジピンは他のパラメータに影響を与えなかったが、LTCC (G436R)では、有意に $A_f$ を増加させ、 $A_s$ を減少させた。結果的に、ニフェジピンはこれらのチャンネルのリカバリーの違いを減少させた。

(2)LTCCのアロステリックモデルに基づいたニフェジピンの作用機序の考察

①LTCCのアロステリックモデル

LTCC (WT)とLTCC (G436R)はともに、biexponentialなCSI(図3)、OSI(図4)及びOSIからのリカバリー(図5)を示した。このことは、これらのチャンネルは速いVDI状態と遅いVDI状態を有するということである。図6は、LTCCの最小のステートダイアグラムである。 $C_0$ は深い過分極電位で生じる閉鎖状態であり、 $C_4$ は閾値直下の電位で増加する開口前閉鎖状態である。過分極電位から閾値以上の電位に脱分極させると、LTCCは $C_0$ から $C_4$ を経て開口状態(O)に至る。それぞれの閉鎖状態及び開口状態には、速いVDI状態( $I_{cf0} \rightarrow I_{cf4}$ ,  $I_{of}$ )と遅いVDI状態( $I_{cs0} \rightarrow I_{cs4}$ ,  $I_{os}$ )が連なっている。ニフェジピンは、各状態に独立的に結合する(\*で示す)。

②ニフェジピン非存在下でのLTCC (WT)とLTCC (G436R)の比較

LTCC (WT)とLTCC (G436R)は-30 mV以上の膜電位で活性化され、ほぼ同一の電流電圧関係を呈した。したがって、活性化( $C_0 \rightarrow O$ )

はこれらのチャンネルで類似していると思われる。以前、LTCC (G436R)は LTCC (WT)より遅い活性化と脱活性化を示すと報告されているが[1]、定常状態の活性化には有意差はないと思われた。

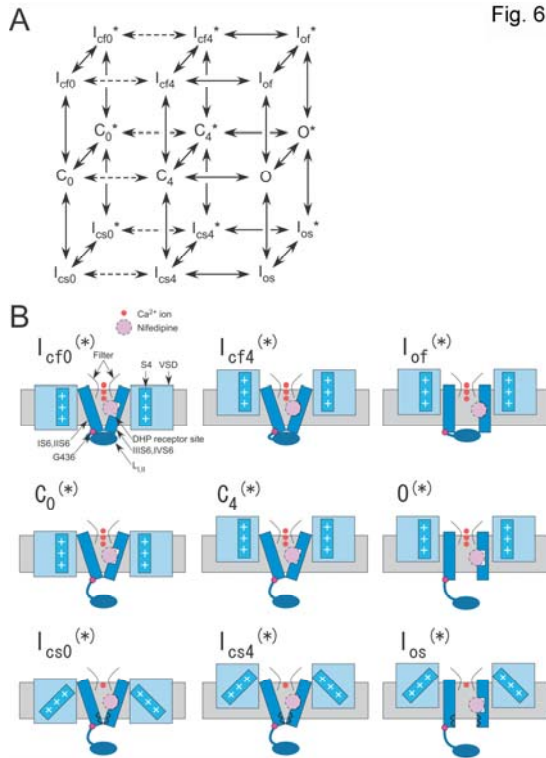


Fig. 6

-40 mV ではほとんどの LTCC は  $C_4$  から  $I_{cf4}$  と  $I_{cs4}$  に移行する。LTCC (G436R) は LTCC (WT) より小さな  $A_f$  を有した (図 3)。したがって、G436R 変異は選択的に  $I_{cf4}$  を阻害し、G436R 変異が存在する  $Ca_v1.2$  サブユニットの細胞内 I-II リンカー ( $L_{I-II}$ ) は  $I_{cf4}$  を生じると考えられる。Yarotsky らは、G436R 変異は -60 mV での CSI に影響を与えなかったと報告しているので[1]、 $L_{I-II}$  は閾値直下の速い CSI に関与するのかもしれない。0 mV では、LTCC は OSI ( $0-I_{of}$  及び  $0-I_{os}$ ) を生じた (図 4)。LTCC (WT) では、 $A_f$  が  $A_s$  の 2 倍であったので、 $0-I_{of}$  の移行が  $0-I_{os}$  の移行より有意であると思われる。LTCC (G436R) は LTCC (WT) より有意に大きな  $\tau_f$  と  $\tau_s$  を有したが、有意に小さな  $A_f$  と大きな  $A_s$  を示した。したがって、G436R 変異は  $I_{os}$  より  $I_{of}$  を強く障害し、 $I_{os}$  が  $I_{of}$  を代償しているように見える。したがって、 $L_{I-II}$  は主として  $I_{of}$  を生じ、LTCC (G436R) の大きな  $\tau_s$  は、障害された  $I_{of}$  により二次的に生じたのではないかと思われた。0 mV から -100 mV への過分極では、両チャンネルは OSI からの biexponential なリカバリーを示した。このことは、 $I_{of}$  と  $I_{os}$  からのリカバリーが並存することを示唆する。ただし、短いプレパルスの後ではリカバリーが速かったので、 $I_{of}$  からのリカバリーは  $I_{os}$  からのリカバリーより速いと仮定する。両チャンネルで、 $\tau_f$  も  $\tau_s$  も有意

差が無かったので、-100 mV では両チャンネルのキネティクスは類似していると思われる。しかし、LTCC (G436R) は LTCC (WT) より有意に小さな  $A_f$  と大きな  $A_s$  を示した。これはおそらく両チャンネルの 0 mV へのプレパルス中の OSI の  $A_f$  と  $A_s$  の差を反映していると思われる。

図 6B は、 $Ca_v1.2$  サブユニットの異なる状態を図式的に示したものである。G436R 変異は主として速い CSI と OSI を阻害したので、速い VDI 状態は  $L_{I-II}$  の S6 へのドッキングで生じるように描いてある[2, 3]。遅い CSI と OSI は G436R 変異で障害されなかったので、膜電位センサーの構造変化、フィルター内での  $Ca^{2+}$  イオンの枯渇、または S6 の細胞内側の構造変化などの他の機序で生じるように描いてある[4-7]。 $Ca_v1.2$  サブユニットに結合したニフェジピンも描いてあり、DHP 受容体の異なる形は、チャンネルの状態依存的なニフェジピン親和性の変化を意味する。

### ③ニフェジピン存在下での LTCC (WT) と LTCC (G436R) の比較

ニフェジピンは、脱分極 (図 3, 4) または再分極 (図 5) における両チャンネルのキネティクスを修飾した。ニフェジピンのこの効果は、LTCC とニフェジピンの連関の膜電位依存性変化を示している。-40 mV では、他の DHP について報告されているように[8, 9]、ニフェジピンは両チャンネルの  $A_f$  を増加させ、これらのチャンネルの  $A_f$  の差を無くした。したがって、 $I_{cf4}$  は  $C_4$  よりニフェジピンに対して高い親和性を有していると考えられる (図 7B)。 $L_{I-II}$  が DHP 受容体を有する IIS6 にドッキングすることにより[2]、ニフェジピンと  $L_{I-II}$  がアロステリックに連関し、速い CSI を増強するのかもしれない。ニフェジピンは、両チャンネルの  $\tau_s$  を減少させた。この現象を解釈するのは、もし  $C_4^*$  が  $0^*$  になってもイオンを透過させないと仮定すると困難になる。なぜなら、この場合 CSI は時間依存的な  $C_4$  の減少のみを反映することとなり、ニフェジピンはこの過程を加速せねばならないことになる。しかし、ニフェジピンによって誘発される  $I_{cs4}-I_{cs4}^*$  の移行は、 $C_4-I_{cs4}-I_{cs4}^*$  の移行を加速できない。したがって、我々は  $0^*$  がイオンを透過し得、 $C_4^*-I_{cs4}^*$  移行が  $C_4-I_{cs4}$  移行より速いと考えた。

0 mV では、ニフェジピンは LTCC (WT) の  $\tau_f$  を減少させた (図 4)。DHP 阻害薬による LTCC の  $Ba^{2+}$  電流の減衰の加速は、開口チャンネルブロック [10-13]、薬物誘発性不活性化[8, 9]、内因性の VDI の加速[14]などによるとされているが、コンセンサスは得られていない。我々は  $0^*$  がイオンを透過し得ると考えるので、開口チャンネルブロックの可能性を否定して、ニフェジピンの  $L_{I-II}$  の S6 へのドッキングの加速により  $0^*-I_{of}^*$  移行が  $0-I_{of}$  移行より速いと考える。したがって、 $I_{of}$  は 0 よりニフェジ

ピンに対する親和性が高いかもしれない (図 6B)。一方、ニフェジピンは LTCC (WT) の  $\tau_s$  も  $A_s$  も変化させなかった。したがって、0 と  $I_{os}$  は同等のニフェジピン親和性を有するかもしれない (図 6B)。LTCC (G436R) では、ニフェジピンは  $\tau_f$  と  $\tau_s$  に影響を与えなかったが、有意に  $A_f$  を増加させ、 $A_s$  を減少させた。したがって、ニフェジピンは変異を有する  $L_{I-II}$  の S6 へのドッキングを加速できないが、 $I_{os}$  に過剰に集積した LTCC (G436R) を  $I_{of}^*$  に吸収させることはできるのかもしれない。

-100 mV でのリカバリーでは、ニフェジピンはどちらのチャネルの  $\tau_f$  に影響を与えなかった。このことは、 $I_{cf0}$  はニフェジピンに対して高い親和性を持たず、したがってニフェジピンにより安定化されないことを示唆する (図 6B)。一方、ニフェジピンは両チャネルの  $\tau_s$  を有意に増加させた。このことは、 $I_{cs0}$  が  $C_0$  よりニフェジピンに対して高い親和性を有することを示唆する (図 6B)。他の DHP 阻害薬も選択的に遅いリカバリーの成分を遅くすると報告されている [8, 9, 11, 13]。LTCC (WT) と LTCC (G436R) の  $\tau_f$  と  $\tau_s$  が類似していたことは、これらのチャネルの -100 mV におけるキネティクスは、ニフェジピン存在下でも類似しているということを示唆する。ニフェジピンは LTCC (WT) の  $A_f$  と  $A_s$  に影響を与えなかったが、LTCC (G436R) の  $A_f$  を有意に増加させ、 $A_s$  を有意に減少させた。これもまた、ニフェジピンのプレパルス中の OSI の  $A_f$  と  $A_s$  に対する影響を反映しているものと思われる。したがって、強い過分極電位におけるこれらのチャネルのキネティクスの差異は小さく、このことが -80 mV におけるニフェジピンの tonic block に有意差が無かった原因であると思われる。

以上をまとめると、ニフェジピンは閾値電位以上の膜電位で速い CSI/OSI を促進し、閾値以下の膜電位で遅い CSI/OSI を促進または安定化する。Hering らは DHP 阻害薬の (+) 及び (-) -イスラジピンが、過分極電位では光学異性体選択的なブロックを生じ、脱分極電位では同じポテンシャルで LTCC 電流の減衰を加速することを示した [10]。さらに彼らは、IVS6 の DHP 結合部分の変異が、前者の効果を選択的に抑制することを見出した。Lacinova et al. は、同じ変異が、イスラジピン存在下の遅い VDI からのリカバリーを選択的に阻害することを見出した [11]。これらの報告と、今回の研究結果を合わせると、以下のことが推察できる。まず、脱分極電位では DHP 阻害薬は主として IIIS5/S6 に主として結合し、 $L_{I-II}$  の IIIS6 へのドッキングをアロステリックに修飾し、内因性の速い VDI を促進する。一方、過分極電位では DHP 阻害薬は主として IVS6 と関連し、アロステリックに遅い VDI を修飾する。したがって、前者の機序が DHP 阻

害薬の致死性不整脈防止作用の分子機構であると考えられた。

### (3) 参考文献

1. Yarotsky, V., Gao, G., Peterson, B. Z., and Elmslie, K. S. (2009) *J Physiol* **587**, 551-565
2. Stotz, S. C., Hamid, J., Spaetgens, R. L., Jarvis, S. E., and Zamponi, G. W. (2000) *J Biol Chem* **275**, 24575-24582
3. Stotz, S. C., and Zamponi, G. W. (2001) *Trends Neurosci* **24**, 176-181
4. Hadley, R. W., and Lederer, W. J. (1991) *J Gen Physiol* **98**, 265-285
5. Peterson, B. Z., and Catterall, W. A. (2006) *Mol Pharmacol* **70**, 667-675
6. Shi, C., and Soldatov, N. M. (2002) *J Biol Chem* **277**, 6813-6821
7. Shirokov, R., Levis, R., Shirokova, N., and Rios, E. (1992) *J Gen Physiol* **99**, 863-895
8. Berjukow, S., and Hering, S. (2001) *Br J Pharmacol* **133**, 959-966
9. Berjukow, S., Marksteiner, R., Gapp, F., Sinnegger, M. J., and Hering, S. (2000) *J Biol Chem* **275**, 22114-22120
10. Handrock, R., Rao-Schymanski, R., Klugbauer, N., Hofmann, F., and Herzig, S. (1999) *J Physiol* **521 Pt 1**, 31-42
11. Lacinova, L., Klugbauer, N., and Hofmann, F. (2000) *Pflugers Arch* **440**, 50-60
12. Lee, K. S., and Tsien, R. W. (1983) *Nature* **302**, 790-794
13. Sanguinetti, M. C., and Kass, R. S. (1984) *Circ Res* **55**, 336-348
14. Hess, P., Lansman, J. B., and Tsien, R. W. (1984) *Nature* **311**, 538-544

### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 11 件)

- ①. Sheng, X., Nakada, T., Kobayashi, M., Kashihara, T., Shibasaki, T., Horiuchi-Hirose, M., Gomi, S., Hirose, M., Aoyama, T., Yamada, M. (2012) Two mechanistically distinct effects of dihydropyridine nifedipine on  $Ca_v1.2$  L-type  $Ca^{2+}$  channels revealed by Timothy syndrome mutation. *Eur. J. Pharmacol. (in press)* 査読有り
- ②. Kashihara, T., Nakada, T., Shimojo, H., Horiuchi-Hirose, M., Gomi, S., Shibasaki, T., Sheng, X., Hirose, M., Hongo, M., and Yamada, M. (2012) Chronic receptor-mediated activation of  $G_{i/o}$  proteins alters basal t-tubular and sarcolemmal L-type  $Ca^{2+}$  channel activity through phosphatases in

- heart failure. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **302**: H1645-H1654 査読有り  
DOI:10.1152/ajpheart.00589.2011
- ③. Yamada, M. (2011) Acid-sensing ion channels in blood volume regulation. *Circ. J.* **75**(4): 781-782 査読有り  
DOI:10.1253/circj.CJ-11-0085
- ④. Hirose, M., Takeishi, Y., Niizeki, T., Nakada, T., Shimojo, H., Kashihara, T., Horiuchi-Hirose, M., Kubota, I., Mende, U., Yamada, M. (2011) Diacylglycerol kinase  $\zeta$  Inhibits ventricular tachyarrhythmias in a mouse model of heart failure. -Role of canonical transient receptor potential (TRPC) channels- *Circ J.* **75**(10):2333-2342 査読有り  
DOI:10.1253/circj.CJ-10-1213
- ⑤. Horiuchi-Hirose, M., Kashihara, T., Nakada, T., Kurebayashi, N., Shimojo, H., Shibasaki, T., Sheng, X., Yano, S., Hirose, M., Hongo, M., Sakurai, T., Moriizumi, T., Ueda, H., and Yamada, M. (2011) Decrease in the density of t-tubular L-type  $Ca^{2+}$  channel currents in failing ventricular myocytes. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **300**(3): H978-H988 査読有り  
DOI: 10.1152/ajpheart.00508.2010
- ⑥. Tsujino, N., Nakada, T., Tsubouchi, K., Kobayashi, M., Kawai, Y., Yano, S., Matsunaga, T., Hirose, M., Ohmori, S., Ohhashi, T., Yamada, M. (2011) Thrombin activates  $Ca^{2+}$ -permeating nonselective cation channels through protein kinase C in human umbilical vein endothelial cells. *Shinshu Med. J.* **59**: 13-26 査読有り
- ⑦. Hirose, M., Yano, S., Nakada, T., Horiuchi-Hirose, M., Tsujino, N., Yamada, M. (2011) Nicorandil ameliorates impulse conduction disturbances during ischemia in isolated arterially perfused canine atria. *Int. J. Cardiol.* **146**: 37-43 査読有り  
DOI:org/10.1016/j.ijcard.2009.06.011
- ⑧. Yamada, M. (2010) Mitochondrial ATP-sensitive  $K^+$  channels, protectors of the heart. *J. Physiol. (Lond.)* **582**: 283-286 査読有り  
DOI:10.1113/jphysiol.2009.179028
- ⑨. Yano, S., Hirose, M., Nakada, T., Nakayama, J., Matsuo, K., Yamada, M. (2010) Selective  $\alpha_{1A}$ -adrenoceptor stimulation induces Mueller's smooth muscle contraction in an isolated canine upper eyelid preparation. *Curr. Eye Res.* **35**: 363-369 査読有り  
DOI:10.3109/02713680903518858
- ⑩. Suzuki, J., Ueno, M., Uno, M., Hirose, Y., Zenimaru, Y., Takahashi, S., Osuga, J.I., Ishibashi, S., Takahashi, M., Hirose, M., Yamada, M., Kraemer, F.B., Miyamori, I. (2009) Effects of hormone-sensitive lipase-disruption on cardiac energy metabolism in response to fasting and refeeding. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **297**: E1115-E1124 査読有り  
DOI:10.1152/ajpendo.91031.200
- ⑪. Hirose, M., Takeishi, Y., Niizeki, T., Shimojo, H., Nakada, T., Kubota, I., Nakayama, J., Mende, U., Yamada, M. (2009) Diacylglycerol kinase  $\zeta$  inhibits  $G_{\alpha_q}$ -induced atrial remodeling in transgenic mice. *Heart Rhythm* **6**: 78-84 査読有り  
DOI:org/10.1016/j.hrthm.2008.10.018

[学会発表] (計 21 件)

Yamada, M., Ohta, K., Niwa, A., Tsujino, N., Nakada, T. and Hirose, M. (2009)  $I_{Kr}$  and  $I_{Ks}$  channel suppression causes early afterdepolarizations by preventing deactivation of L-type  $Ca^{2+}$  channels in ventricular myocytes. The 36th International Congress of Physiological Sciences (Kyoto, Japan; July 27 - Aug. 1, 2009)他 20件

[図書] (計 1 件)

山田充彦 (2009) 心筋細胞とメカニカルストレス応答 循環器ストレス学 南山堂 横山光宏監修、井上信孝編集 pp. 91-99

[その他]

大学公式ホームページ:

<http://www.shinshu-u.ac.jp/graduate/medicine/doctoral/m-science/yakuri.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

山田 充彦 (YAMADA MITSUHIKO)  
信州大学・医学部・教授  
研究者番号: 10263237

### (2) 連携研究者

中田 勉 (NAKADA TSUTOMU)  
信州大学・医学部・助教  
研究者番号: 70452141