

図14：モルモット新生仔心房筋活動電位に対するヒスタミンの作用。A:拮抗薬非存在下(a)およびranitidine 10 μ M存在下(b)でのヒスタミン10 μ M投与前(\circ)および後(\bullet)の典型的なトレース。矢印は0mVを示す。B:ヒスタミンによる活動電位持続時間延長に対する受容体拮抗薬の効果。薬物非存在下(control)、chlorphenylamine 0.3 μ M(H₁)存在下、ranitidine 10 μ M(H₂)存在下およびthiperamide 1 μ M(H₃)存在下でのヒスタミンによる活動電位持続時間の増加分。カラムとバーは5例の平均値と標準誤差を表す。*は薬物の影響が統計的に有意であることを示す。

発達に伴う活動電位持続時間、すなわち再分極力の変化は様々な動物で起きていると考えられ、それらが薬物の安全性評価に応用できる可能性も考えられる。我々は発達初期の心臓を簡便に使用できるニワトリ胚に注目し、発達に伴う活動電位波形、再分極力の変化を検討した。ニワトリ胚心室筋は孵卵開始後9日目からhatch後1日まで活動電位波形に大きな変化は見られず、活動電位持続時間はほぼ一定であった(表6)。ところが、hERGチャネルを遮断するE-4031は全ての発達段階で活動電位持続時間の延長を起こしたが、孵化開始後12日目では特に著しい延長が観測された(図15)。またこの時期にはE-4031投与により、早期脱分極

(EAD)が頻繁に観測された。この結果から、孵卵開始後12日目の心室は再分極力が脆弱であり、K⁺チャネルを遮断する薬物に対して高い感受性を有することが判明した。Terfenadineは抗アレルギー薬として発売された後に致死性心室性不整脈を誘発する危険性が判明し、販売中止を余儀なくされた薬物である。ところが不思議なことに哺乳動物の摘出心室筋に対してはterfenadineは作用を示さず、作用機序の理解を一部妨げている。そこで、孵卵12日目の

Parameters (units)	7-10-day-old embr yo	11-13-day-old em bryo	14-20-day-old em bryo	1-7-day-old hatch ed chicks
RP (mV)	-78.8 \pm 0.3	-80.8 \pm 0.4	-82.4 \pm 0.3	-82.8 \pm 0.3
OS (mV)	34.4 \pm 0.5	36.7 \pm 0.4	37.7 \pm 0.5	37.3 \pm 0.3
APD ₂₀ (ms)	103.1 \pm 2.7	103.4 \pm 2.8	106.9 \pm 2.9	102.3 \pm 2.7
APD ₅₀ (ms)	152.8 \pm 3.0	154.3 \pm 2.7	163.9 \pm 2.6	145.5 \pm 2.8
APD ₉₀ (ms)	180.4 \pm 2.6	185.6 \pm 2.6	197.8 \pm 1.7	168.5 \pm 2.8
V _{max} (V/s)	118.2 \pm 6.3	149.3 \pm 8.4	180.1 \pm 4.1	177.8 \pm 3.7

表6：ニワトリ心室筋活動電位の発達変化。値は36例の平均値と標準誤差

ニワトリ胚心室筋にterfenadineを作用させたところ、活動電位持続時間の有意な延長が観測された。同様にhERG K⁺チャンネル遮断作用が報告されているhaloperidolによっても活動電位持続時間の延長が観測された。孵卵12日目のニワトリ胚心室筋はhERG K⁺チャンネル遮断作用に

高い感受性を有し、薬物の催不整脈性・安全性の簡便な評価系になり得ることが判明した。動物愛護、創薬コスト削減の観点から哺乳動物を用いた実験系が見直されている昨今の社会情勢をふまえると、ニワトリ胚を用いた催不整脈評価系は一考の価値があると考えられる。

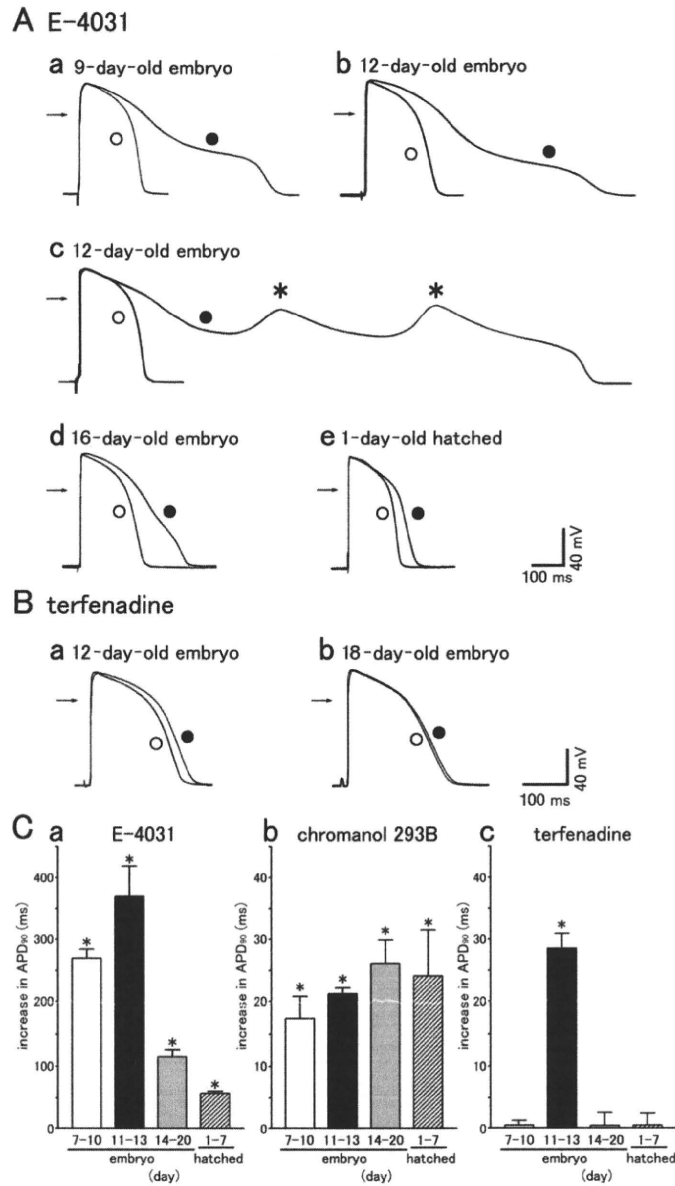


図15：ニワトリ胚心室筋の活動電位波形に対するI_{Kr}遮断薬の作用。A:E-4031 1 μ M投与前(O)後

(●)の9日目胚(a)、12日目胚(b, c)、16日目胚、および孵化後1日齢の心室筋活動電位波形の典型的トレース。B:terfenadine 30 μ M投与前(○)後(●)の12日目胚(a)および18日目胚(b)の心室筋活動電位波形の典型的トレース。C: E-4031 1 μ M(a)、chromanol293B 30 μ M(b)およびterfenadine 30 μ M投与による活動電位持続時間延長。カラムとバーは5-6例の平均値と標準誤差を表す。*は薬物による延長が統計的に有意である事を示す。

3. 心筋細胞内Ca²⁺制御機構に関する研究

交感神経活動が亢進するとアドレナリンβ受容体、アデニル酸シクラーゼを介してcAMP産生が増大し、protein kinase Aを介して短期的には心拍数および心筋収縮力が増大するが、過度な亢進が長期にわたるとアポトーシスや心不全に至るリスクが有ることが知られている。一方、Epacは1998年に発見されたcAMPの新しい標的蛋白であり、Rapの活性制御によって細胞形態変化、分泌促進、心肥大など、様々な細胞機能を制御することが明らかになりつつある。我々はEpacが心筋細胞のCa²⁺制御に果たす役割

を明らかにすべく、Epac knockout mouseより心室筋標本を単離し、筋収縮やCa²⁺制御の特徴を詳細に検討した。

3-1 Epac knockout mouseの収縮機構に関する研究

摘出心筋組織標本の単位断面積当たりの収縮力はwild typeに比べ、Epac knockout mouseで有意に小さかった(図16)。収縮力がpeakに達するまでの時間には差は見られなかったが、弛緩に要する時間はEpac knockout mouseで有意に長かった(表7)。

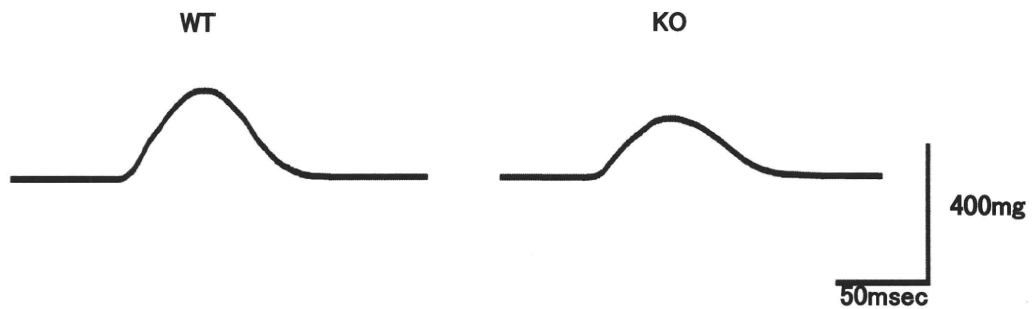


図16 : Wild typeマウスおよびEpac knockoutマウス心室筋の典型的収縮波形

	WT (n=12)	KO (n=14)
time to peak tension (ms)	49.9 ± 0.9	51.1 ± 1.2
time to 90% relaxation (ms)	55.5 ± 0.9	60.91 ± 1.6*
tension (mg/mm ²)	112.5 ± 13.4	79.0 ± 5.5*

表7 : Wild typeマウスおよびEpac knockoutマウス心室筋の収縮波形の特徴

アドレナリンβ受容体を刺激するisoproterenolによりwild typeおよびEpac knockout mouseともに収縮力が増大した。その際のisoproterenolの濃度反応曲線は両者に差は見られなかった(図17, A)。

しかし、変化の割合はwild typeよりもEpac knock

kout mouseで大きく、結果的にisoproterenolによりwild typeとEpac knockout mouseの差が減少した(図17, B)。

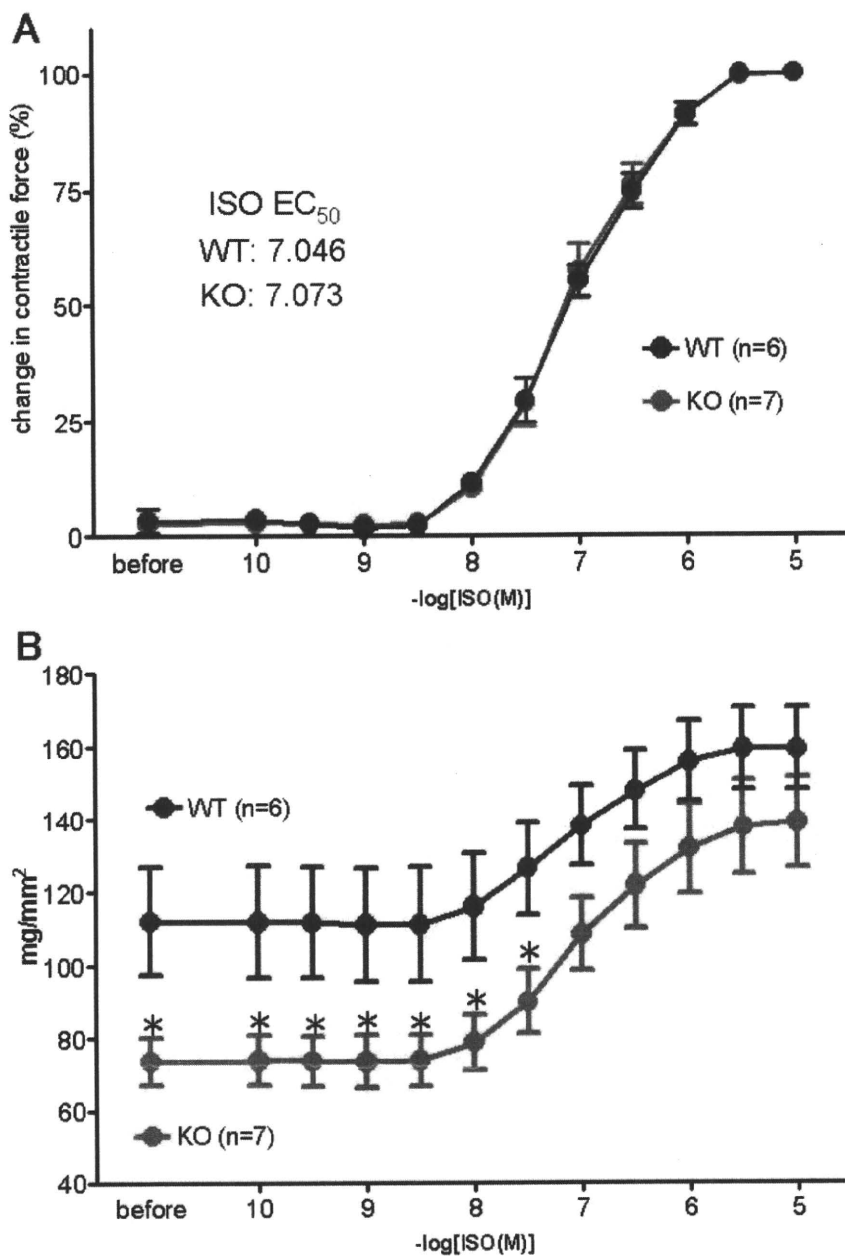


図17 : Wild typeマウスおよびEpac knockoutマウス心室筋収縮力に対するisoproterenolの作用
A : isoproterenolの濃度反応曲線の比較
B : 収縮力の変化の割合

Isoproterenolによりwild type、Epac knockout mouseともに収縮速度および弛緩速度の上昇、すなわち収縮時間の短縮(図18, A)、および弛緩時間の短縮が見られた(図18, B)。収縮時間、弛緩時

間の変化の割合はともにwild typeよりもEpac knockout mouseで大きく、結果的にisoproterenolによりwild typeとEpac knockout mouseの差が減少した(図18)。

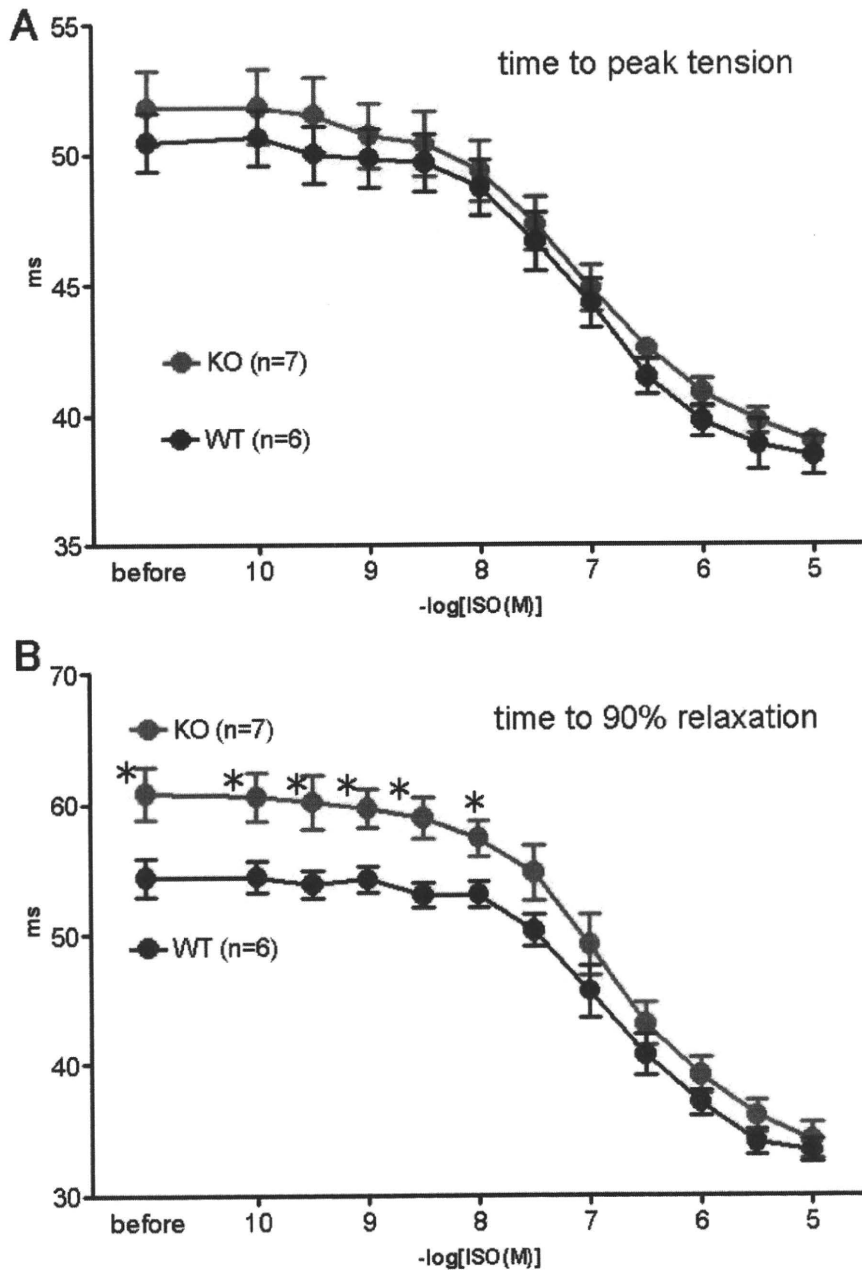


図18 : Wild typeマウスおよびEpac knockoutマウス心室筋の収縮時間および弛緩時間に対するisoproterenolの作用

A : 収縮時間に対する作用

B : 弛緩時間に対する作用

3-2 Epac knockout mouseのCa²⁺制御に関する研究

単離心室筋細胞を用いてEpac knockout mouseとwild typeとのCa²⁺制御を比較した(表8)。心筋細胞内のbasalのCa²⁺濃度はwild typeよりもEpac knockout mouseで有意に低かった。電気刺激に

よりwild type、Epac knockout mouseともに活動電位が発生し、Ca²⁺ transientが惹起された(図19)。その際のCa²⁺濃度のpeak値はwild typeよりもEpac knockout mouseで有意に低かった。また、Ca²⁺濃度の減衰はwild typeよりもEpac knockout mouseで有意に遅かった。

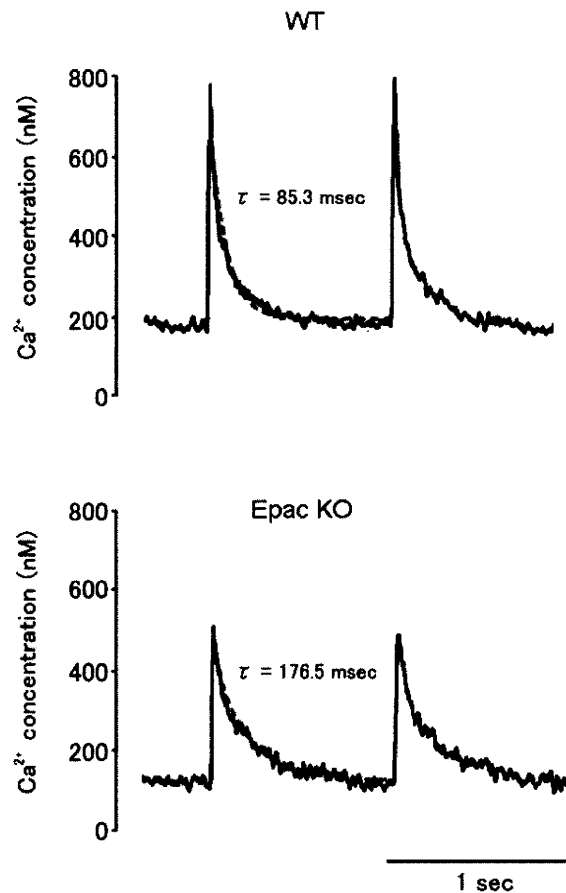


図19: Wild typeマウスおよびEpac knockoutマウス心室筋細胞の典型的Ca²⁺トランジェント

	WT (mouse N=4, cell n=32)	KO (mouse N=4, cell n=32)
Basal (nM)	139.1 ± 6.8	98.9 ± 11.8*
Peak (nM)	883.4 ± 35.3	559.1 ± 33.2*
τ (ms)	107.8 ± 6.6	186.5 ± 13.2*

表8 : Wild typeマウスおよびEpac knockoutマウス心室筋細胞のCa²⁺トランジェントの特徴

IsoproterenolによりEpac knockout mouseではCa²⁺濃度のbasal値の上昇が見られたが、wild typeでは見られなかった(表9)。Ca²⁺濃度のpeak値はwild type、Epac knockout mouseともに上昇したが、上昇の程度はwild typeよりもEpac knockout mouse

useで大きかった(図20、21)。すなわち、Ca²⁺濃度のbasal値、peak値ともにisoproterenol存在下ではwild typeよりもEpac knockout mouseの差が小さくなった。

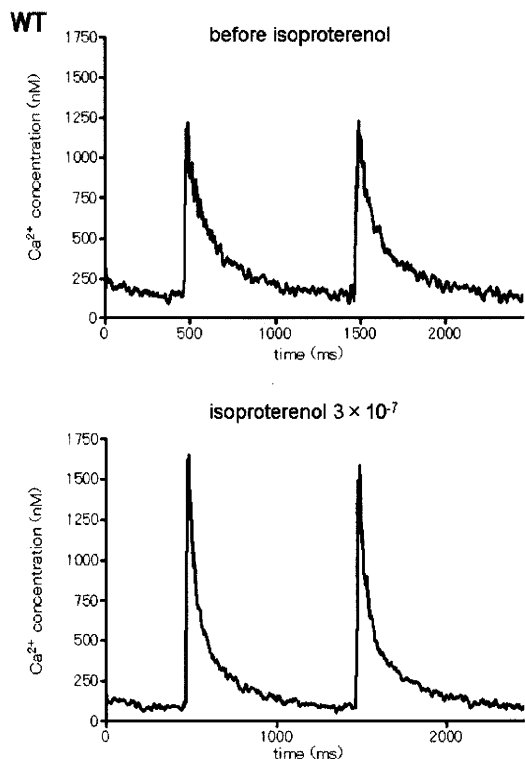


図20: Wild typeマウス心室筋細胞のCa²⁺トランジェントに対するisoproterenolの作用

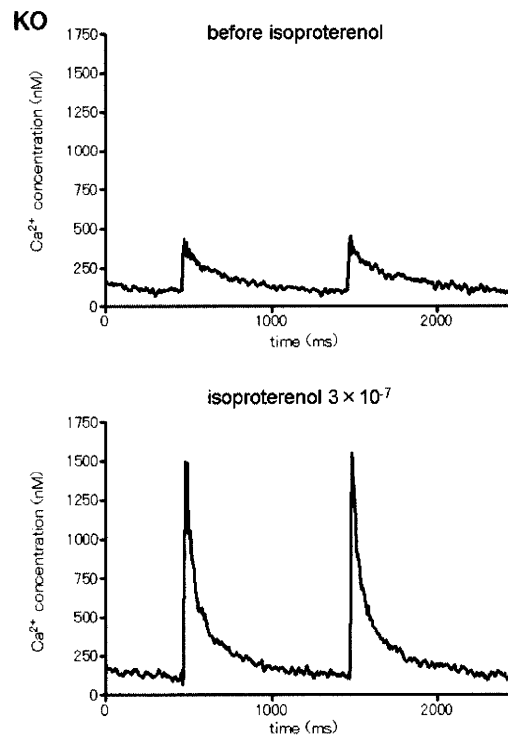


図21: Epac knockoutマウス心室筋細胞のCa²⁺トランジェントに対するisoproterenolの作用

WT (n=5)	before	after
Basal (nM)	115.1 ± 19.3	101.0 ± 36.4
Peak (nM)	880.3 ± 121.0	1337.5 ± 101.8

KO (n=5)	before	after
Basal (nM)	68.9 ± 17.0	102.6 ± 29.0
Peak (nM)	677.7 ± 116.1	1315.5 ± 209.0

表9: Wild typeマウスおよびEpac knockoutマウス心室筋細胞のCa²⁺トランジェントに対するisoproterenolの作用

筋小胞体内のCa²⁺量の指標としてcaffeineで誘発される細胞質内Ca²⁺濃度の上昇をwild typeとEpac knockout mouseとで比較したところ、Ca²⁺濃度

のpeak値はwild typeよりもEpac knockout mouseで低い値であった(図22、表10)

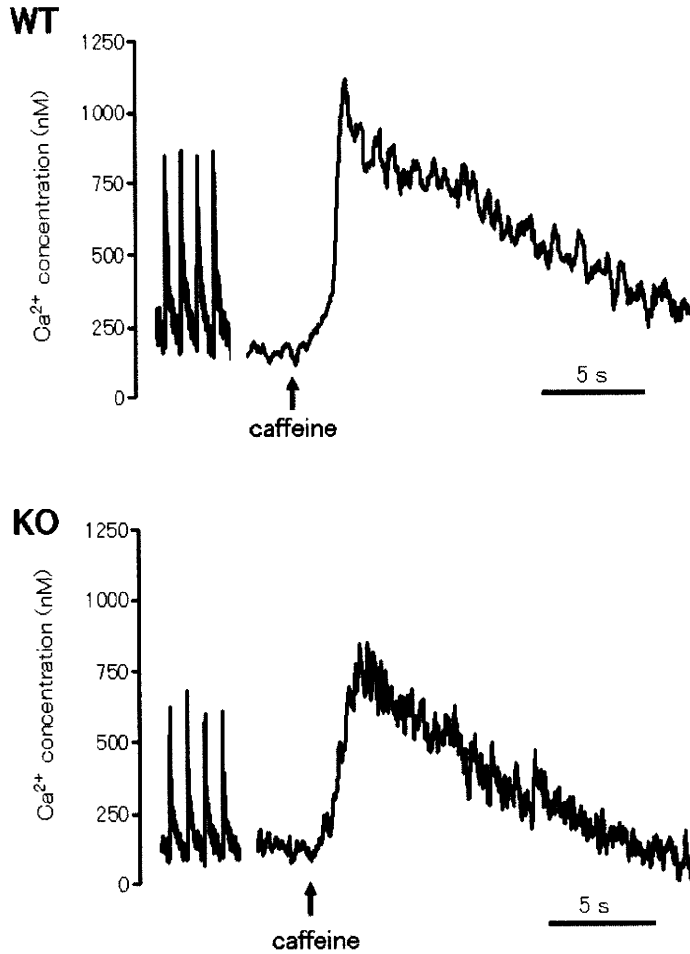


図22 : Wild typeマウスおよびEpac knockoutマウス心室筋細胞のカフェイン誘発Ca²⁺濃度上昇

WT (n=7)	Ca ²⁺ transient	caffeine	%
Peak (nM)	890.2 ± 46.5	1354.3 ± 165.6	152.7 ± 18.3
KO (n=8)	Ca ²⁺ transient	caffeine	%
Peak (nM)	653.2 ± 34.1	1009.4 ± 107.1	153.6 ± 12.8

表10 : Wild typeマウスおよびEpac knockoutマウス心室筋細胞のカフェイン誘発Ca²⁺濃度上昇の性質

Epac knockout mouseではwild typeに比べて単離心筋レベルで心筋収縮・弛緩能が低下していることが明らかになった。この結果は、生体レベルで明らかにされているEpac knockout mouseの心機能低下が少なくとも一部は心筋自体の機能低下に起因することを示唆する。単離心筋細胞においてCa²⁺ transientのpeak値や減衰速度の減少が見られ、心筋収縮機能の低下はCa²⁺制御機構の変化に起因することが判明した。Epac knockout mouseではwild typeと比べてcaffeine誘発Ca²⁺濃度上昇のpeak値が減少したのと同程度にCa²⁺ transientのpeak値が減少していたことから、Epac knockout mouseでは筋小胞体のCa²⁺量が減少しており、これが収縮力低下の原因であると考えられる。Epac knockout mouseで見られた心筋収縮力や弛緩能の低下、筋小胞体Ca²⁺量の減少は、心筋に筋小胞体Ca²⁺ポンプ(SERCA)阻害薬を作用させた際に見られる変化と類似している。また、SERCA活性化作用を有するisoproterenolにより、Epac knockout mouseとwild typeとの収縮・弛緩機能の差違が解消された。従って、Epac knockout mouseでは筋小胞体へのCa²⁺取り込みが減弱しており、これが原因で心筋収縮能、弛緩能が低下していると考えられる。

E. 研究発表

1. 論文発表

Hikaru Tanaka, Iyuki Namekata, Toru Ogawa, Yayoi Tsuneoka, Chisa Komikado, Akira Takahara, Naoko Iida-Tanaka, Hiroko Izumi-Nakaseko, Hiromichi Tsuru, Satomi Adachi-Akahane. Effects of S(+)-efonidipine on the rabbit sinus node action potential and calcium channel subunits Ca_v1.2, Ca_v1.3 and Ca_v3.1. *European Journal of Pharmacology*. 649:263-267 (2010)

Iyuki Namekata, Yayoi Tsuneoka, Akiko Akiba, Hideki Nakamura, Hideaki Shimada, Akira Takahara, Hikaru Tanaka.

Intracellular calcium and membrane potential oscillations in the guinea pig and rat pulmonary vein myocardium. *Bioimages* 18:11-22 (2010)

Hikaru Tanaka, Iyuki Namekata, Shogo Hamaguchi, Taro Kawamura, Hiroyuki Masuda, Yoshio Tanaka, Naoko Iida-Tanaka, Akira Takahara. Effect of NIP-142 on potassium channel α -subunits K_v1.5, K_v4.2 and K_v4.3, and mouse atrial repolarization. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 33:138-141 (2010)

Naoki Agata, Yoshimitsu Kato, Iyuki Namekata, Akira Takahara, Hikaru Tanaka, Daisuke Chino, Katsuo Koike, Yoshio Tanaka. H₂ receptor-mediated positive inotropic effect of histamine in neonatal guinea-pig left atria. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 33:2033-2035 (2010)

Kenji Yamashiro, Tetsuo Sasano, Katsuyoshi Tojo, Iyuki Namekata, Junko Kurokawa, Naoki Sawada, Takayoshi Suganami, Yasutomi Kamei, Hikaru Tanaka, Naoko Tajima, Kazunori Utsunomiya, Yoshihiro Ogawa, Tetsushi Furukawa. Role of transient receptor potential vanilloid 2 in LPS-induced cytokine production in macrophages. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 398:284-289 (2010)

Iyuki Namekata, Noriko Tsuruoka, Yayoi Tsuneko, Tomoyuki Matsuda, Akira Takahara, Yoshio Tanaka, Takeshi Suzuki, Tetsuo Takahashi, Naoko Iida-Tanaka, Hikaru Tanaka. Blocking effect of NIP-142 on the KCNQ1/KCNE1 channel current expressed in HEK293 cells. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 34: 153-155 (2011)

Hideaki Nouchi, Naoaki Kiryu, Mikio Kimata, Yayoi Tsuneko, Shogo Hamaguchi, Iyuki Namekata, Akira Takahara, Koki Shigenobu, Hikaru Tanaka. Developmental changes in action potential prolongation by K⁺ channel blockers in chick myocardium. *Journal of Pharmacological Sciences*. 115:235-238 (2011)

Akira Takahara, Takahiko Sugimoto, Takuma Kitamura, Kiyoshi Takeda, Yayoi Tsuneko, Iyuki Namekata, Hikaru Tanaka. Electrophysiological and pharmacological characteristics of triggered activity elicited in guinea-pig pulmonary vein myocardium. *Journal of Pharmacological Sciences*. 115:176-181 (2011)

2. 学会発表

Iyuki Namekata, Minato Ohhara, Yoshitaka Hirota, Marie Fukumoto, Toru Kawanishi, Akira Takahara, Hikaru Tanaka. Effects of SERCA activators, ellagic acid and gingerol, on diabetes mellitus-induced diastolic dysfunction in isolated murine ventricular myocardia. The 16th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (World Pharma 2010). Copenhagen, Denmark 平成22年 7月

Akira Takahara, Takahiko Sugimoto, Kiyoshi Ta

keda, Iyuki Namekata, Hikaru Tanaka. Electropharmacological analysis of triggered activity in the pulmonary vein myocardium of the guinea pig. The 16th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (World Pharma 2010). Copenhagen, Denmark 平成22年 7月

恒岡弥生, 行方衣由紀, 高原章, 川西徹, 田中光. モルモット肺静脈心筋の組織・細胞の形態および自発活動. 第19回日本バイオイメージング学会学術集会 日吉 平成22年 9月

濱口正悟, 本多頼子, 行方衣由紀, 高原章, 田中光. マウス心室筋 α 受容体刺激応答の発達変化. 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム2010 京都 平成22年 9月

本多頼子, 濱口正悟, 行方衣由紀, 高原章, 田中光. マウス心室筋活動電位波形の発達変化と α アドレナリン刺激の影響. 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム2010 京都 平成22年 9月

高原章, 竹田潔, 恒岡弥生, 行方衣由紀, 田中光. モルモット肺静脈の興奮伝導に対するベプリジルの作用特性. 第27回日本心電学会学術集会 大分 平成22年 10月

行方衣由紀, 恒岡弥生, 竹田潔, 高原章, 田中光. Ca²⁺拮抗薬の徐脈作用に関するCa²⁺チャネル分子種の検討: efonidipine光学異性体Cav1.2, Cav1.3, Cav3.1チャネルに対する作用. 生理研研究会「イオンチャネル・トランスポーターと心血管機能: 細胞機能の分子機序とその統合

- 的理解」 岡崎 平成22年 11月
- 濱口正悟、本多頼子、川上悠子、行方衣由紀、高原章、田中光 マウス心室筋の興奮収縮機構と α 受容体刺激応答の発達変化 第4回先端分子薬理研究会 東京 平成22年 11月
- 田中光 T型カルシウムチャンネルと心筋自動能 第2回日本安全性薬理研究会学術年会 東京 平成23年 2月
- 行方衣由紀、恒岡弥生、小川亨、古美門千紗、高原章、中瀬古寛子、赤羽悟美、田中光 洞房結節緩徐脱分極に関与する Ca^{2+} チャンネル分子種の薬理的検討：efonidipine光学異性体、nifedipineの活動電位波形およびCav1.2、Cav1.3、Cav3.1チャンネルに対する作用 第84回日本薬理学会年会 横浜 平成23年3月 J. Pharmacol. Sci. 115(1): 97P 2011.
- 恒岡弥生、秋葉明子、行方衣由紀、高原章、川西徹、田中光 モルモットおよびラット肺静脈心筋の電氣的自発活動とカルシウム動態 第84回日本薬理学会年会 横浜 平成23年3月 J. Pharmacol. Sci. 115(1): 97P 2011.
- 濱口正悟、本多頼子、行方衣由紀、高原章、田中光 新生仔および成体マウス心室筋の Ca^{2+} トランジェントと活動電位への α アドレナリン受容体刺激の影響 第84回日本薬理学会年会 横浜 平成23年3月 J. Pharmacol. Sci. 115(1): 263P 2011.
- 大槻篤史、岡貴之、高原章、行方衣由紀、田中光 自動パッチクランプ法を利用した細胞内灌流によるhERGアッセイ 第84回日本薬理学会年会 横浜 平成23年3月 J. Pharmacol. Sci. 115(1): 263P 2011.
- 田中友香里、服部静香、塚田あゆみ、小河由美、田村麻衣、行方衣由紀、田中光、田中直子 腎尿細管および小腸上皮細胞に発現するアクア
- ポリリン3スプライズバリエーションの機能解析 日本農芸化学会2011年度大会 京都 平成23年3月
- 伊香賀玲奈、新井祐未、片桐聡美、行方衣由紀、田中光、田中直子 3T3-L1脂肪細胞に発現するAQP8とエネルギー代謝の関係 日本農芸化学会2011年度大会 京都 平成23年3月
- 伊香賀玲奈、行方衣由紀、田中光、田中直子 3T3-L1脂肪細胞におけるアクアポリリン8のミトコンドリア機能に対する役割 日本農芸化学会2011年度大会 京都 平成23年3月
- 田中光、行方衣由紀、恒岡弥生、高原章 肺静脈心筋の電氣的自発活動の発生機序 第88回日本生理学会大会 横浜 平成23年3月

[III]

研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Otsu K, Toya Y, Oshikawa J, Kurotani R, Yazawa T, Sato M, Yokoyama U, Umemura S, Minamisawa S, Okumura S, and <u>Ishikawa Y</u>	Caveolin gene transfer improves glucose metabolisms in diabetic mice.	<i>Am. J. Physiol. Cell Physiol.</i>	298(3)	C450-456	2010.
Yokoyama U, Minamisawa S, Katayama A, Tang T, Suzuki S, Iwatsubo K, Iwasaki S, Kurotani R, Okumura S, Sato M, Yokota S, Hammond HK, and <u>Ishikawa Y</u>	Differential regulation of vascular tone and remodeling via stimulation of type 2 and type 6 adenylyl cyclases in the ductus arteriosus.	<i>Circ. Res.</i>	106	1882-1892	2010
Suzuki S, Yokoyama U, Abe T, Kiyonari H, Yamashita N, Kurotani R, Sato M, Okumura S, and <u>Ishikawa Y</u>	Differential roles of Epac in regulating cell death in neuronal and myocardial cells.	<i>J. Biol. Chem.</i>	285	24248-24259	2010
Sato M and <u>Ishikawa Y</u>	Accessory proteins for heterotrimeric G protein: Implication in the cardiovascular system.	<i>Pathophysiology</i>	17	89-99	2010
Yokoyama U, Minamisawa S, and <u>Ishikawa Y</u>	Regulation of vascular tone and remodeling of the ductus arteriosus.	<i>J Smooth Muscle Res.</i>	46(2)	77-87	2010
Sato M, Hiraoka M, Suzuki H, Bai Y, Kurotani R, Yokoyama U, Okumura S, Gismowski MJ, Lanier SM, and <u>Ishikawa Y</u>	Identification of transcription factor E3 (TFE3) as a receptor-independent activator of G[alpha]16: Gene regulation by nuclear G[alpha] subunit and its activator.	<i>J. Biol. Chem.</i>	<i>in press</i>		2011
Jin MH, Yokoyama U, Sato Y, Shioda A, Jiao Q, <u>Ishikawa Y</u> , and Minamisawa S	DNA microarray profiling identified a new role of growth hormone in vascular remodeling of rat ductus arteriosus.	<i>J. Physiol. Sci.</i>	<i>in press</i>		2011
Wakui H, Tamura K, Tanaka Y, Matsuda M, Bai Y, Dejima T, Masuda SI, Shigenaga AI, Maeda A, Mogi M, Ichihara N, Kobayashi Y, Hirawa N, Ishigami T, Toya Y, Yabana M, Horiuchi M, <u>Minamisawa S</u> , and Umemura S.	Cardiac-Specific Activation of Angiotensin II Type 1 Receptor-Associated Protein Completely Suppresses Cardiac Hypertrophy in Chronic Angiotensin II-Infused Mice.	<i>Hypertension</i>	55	1157-1164,	2010

Wakui H, Tamura K, Matsuda M, Bai Y, Dejima T, Shigenaga AI, Matsuda S, Azuma K, Maeda A, Hirose T, Ishigami T, Toya Y, Yabana M, <u>Minamisawa S</u> , and Umemura S.	Intrarenal suppression of angiotensin II type 1 receptor binding molecule in angiotensin II-infused mice.	<i>Am. J. Physiol. Renal Physiol.</i>	299	F991-F1003	2010
Nakano H, Williams E, Hoshijima M, Sasaki M, <u>Minamisawa S</u> , Chien KR, and Nakano A.	Cardiac origin of smooth muscle cells in the inflow tract.	<i>J. Mol. Cell Cardiol.</i>	50	337-345	2010
Tanaka H, Namekata I, Ogawa T, Tsuneoka Y, Komikado C, Takahara A, Iida-Tanaka N, Izumi-Nakaseko H, Tsuru H, and Adachi-Akahane S.	Effects of S(+)-efonidipine on the rabbit sinus node action potential and calcium channel subunits CaV1.2, CaV1.3 and CaV3.1.	<i>European Journal of Pharmacology.</i>	649	263-267	2010
Tanaka H, Namekata I, Hamaguchi S, Kawamura T, Masuda H, Tanaka Y, Iida-Tanaka N, and Takahara A.	Effect of NIP-142 on potassium channel α -subunits KV1.5, KV4.2 and KV4.3, and mouse atrial repolarization.	<i>Biological and Pharmaceutical Bulletin.</i>	33	138-141	2010
Agata N, Kato Y, Namekata I, Takahara A, Tanaka H, Chino D, Koike K, and Tanaka Y.	H2 receptor-mediated positive inotropic effect of histamine in neonatal guinea-pig left atria.	<i>Biological and Pharmaceutical Bulletin.</i>	33	2033-2035	2010
Yamashiro K, Sasano T, Tojo K, Namekata I, Kurokawa J, Sawada, Suganami T, Kamai Y, <u>Tanaka H</u> , Tajima N, Utsunomiya K, Ogawa Y, and Furukawa T.	Role of transient receptor potential vanilloid 2 in LPS-induced cytokine production in macrophages.	<i>Biochemical and Biophysical Research Communications.</i>	398	284-289	2010
Namekata I, Tsuruoka N, Tsuneoka Y, Matsuda T, Takahara A, Tanaka Y, Suzuki T, Takahashi T, Iida-Tanaka N, and <u>Tanaka H</u> .	Blocking effect of NIP-142 on the KCNQ1/KCNE1 channel current expressed in HEK293 cells.	<i>Biological and Pharmaceutical Bulletin.</i>	34:	153-155	2011
Nouchi H, Kiryu N, Kimata M, Tsuneoka Y, Hamaguchi S, Namekata I, Takahara A, Shigenobu K, and <u>Tanaka H</u> .	Developmental changes in action potential prolongation by K ⁺ channel blockers in chick myocardium.	<i>Journal of Pharmacological Sciences.</i>	115	235-238	2011
Takahara A, Sugimoto T, Kitamura T, Takeda K, Tsuneoka Y, Namekata I, and <u>Tanaka H</u> .	Electrophysiological and pharmacological characteristics of triggered activity elicited in guinea-pig pulmonary vein myocardium.	<i>Journal of Pharmacological Sciences.</i>	115	176-181	2011

石川義弘	心不全の治療標的としてのアデニル酸シクラーゼ	医学のあゆみ	232	577-581	2010
石川義弘	高齢者に向けた心不全治療薬の開発 平成21年度厚生労働科学研究費研究成果等普及啓発事業 医療技術実用化総合研究：基礎研究成果の臨床応用推進研究	トランスレーショナル研究成果発表会要旨集			
石川義弘	新規磁性体薬剤化合物の画像診断への応用 平成21年度厚生労働科学研究費研究成果等普及啓発事業	医療機器開発推進研究ナノメダイシン研究成果発表会要旨集		33-34	2010
石川義弘	cAMPシグナルを標的にしたヒアルロン酸産生制御メカニズムの研究	コスメトロジー研究振興財団研究業績中間報告集	19	68-81	2010
石川義弘、佐藤元彦、奥村敏、横山詩子、岩坪耕策	cAMPシグナルとニコチン受容体	平成21年度喫煙科学研究財団研究年報		109-114	2010
黒谷玲子、福村英信、佐藤格、江口晴樹、石川義弘	磁性体を利用した薬剤送達法	磁気と健康	23	10-13	2010
石川義弘	高齢者に向けた心不全治療薬の開発	平成22年度厚生労働科学研究費研究成果等普及啓発事業 医療技術実用化総合研究：基礎研究成果の臨床応用推進研究 トランスレーショナル研究成果発表会要旨集		123-124	2011
横山詩子、南沢享、中澤誠	出生に関わる循環アダプテーション —動脈管の分子生物学—	Fetal&Neonatal Medicine	2	12-15	2010

[IV]

研究成果の刊行物・別刷

Caveolin gene transfer improves glucose metabolism in diabetic mice

Koji Otsu, Yoshiyuki Toya, Jin Oshikawa, Reiko Kurotani, Takuya Yazawa, Motohiko Sato, Utako Yokoyama, Satoshi Umemura, Susumu Minamisawa, Satoshi Okumura and Yoshihiro Ishikawa

Am J Physiol Cell Physiol 298:C450-C456, 2010. First published 18 November 2009;
doi:10.1152/ajpcell.00077.2009

You might find this additional info useful...

This article cites 31 articles, 22 of which can be accessed free at:

<http://ajpcell.physiology.org/content/298/3/C450.full.html#ref-list-1>

Updated information and services including high resolution figures, can be found at:

<http://ajpcell.physiology.org/content/298/3/C450.full.html>

Additional material and information about *AJP - Cell Physiology* can be found at:

<http://www.the-aps.org/publications/ajpcell>

This information is current as of May 31, 2011.