

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的先端研究開発支援事業 ソロタイプ「メカノバイオロジー機構の解明による革新的医療機器及び医療技術の創出」研究開発領域
(英語)

研究開発課題名： (日本語) 心臓メカノセンサーpannexin を標的とする革新的医療技術の創出
(英語) Innovation of medical technology against cardiac mechano-sensor, pannexin

研究開発担当者 (日本語) 東京医科歯科大学・教授・古川哲史

所属 役職 氏名： (英語) Tokyo Medical and Dental University, Professor, Tetsushi Furukawa

実施期間： 平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月31日

II. 成果の概要（総括研究報告）

心臓は 24 時間 365 日収縮 - 弛緩のメカノ刺激にさらされている。圧負荷や容量負荷応答の破綻は、心肥大や心拡大などの心病態に関係することから、メカノセンシング機構の解明が特に重要と考えられる臓器である。近年、ギャップ結合チャネルファミリーのパネキシンがメカノセンサー分子であることが赤血球や神経なので示唆されており、心臓メカノセンシング機構におけるパネキシンの寄与をパネキシンノックアウト(KO)マウスを用いて検討した。横行大動脈縮窄による圧負荷に対してパネキシン KO マウスは心機能低下が顕著であった。すなわち、パネキシンは圧負荷に対して保護的に機能する分子であることが示唆された。そのメカニズムとして、細胞内カルシウム動態に対しては影響がなく、ミトコンドリア機能を障害することが示唆された。

Heart is a unique organ, being under the influence of mechano-stimulation, contraction/relaxation for 24 hours in 7 days. Dysregulation in response to pressure- or volume-overload results in cardiac pathology, such as cardiac hypertrophy, cardiac dilatation resulting in heart failure. Thus, it is one of the most important organs to make out its mechano-sensing system. Recently, a member of gap-junction channels, pannexin, has been suggested to act as a mechano-sensing molecule in various cells including red blood cells, neurons, but the information of its role in the heart has been limited. Thus, we examined the role of pannexin in cardiac mechano-sensation using pannexin knock-out (KO) mice. In response to pressure-overload produced by transverse aortic constriction (TAC), KO mice showed stronger depression of cardiac function than WT mice did, suggesting pannexin as a molecule showing protective mechanism against pressure overload. Mechanistically, KO mice showed stronger mitochondrial dysfunction, but not dysfunctional intracellular calcium handling, in response to pressure overload.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 1 件、国際誌 9 件）

1. Sugiyama K, Sasano T, Kurokawa J, Takahashi K, Okamura T, Kato N, Isobe M, Furukawa T. Oxidative stress induced ventricular arrhythmia and impairment of cardiac function in *Nos1ap* deleted mice. *Intern. Heart J.* 2016;57(3):341-349.
2. Koizumi A, Sasano T, Kimura W, Miyamoto Y, Aiba T, Ishikawa T, Nogami A, Fukamizu S, Sakurada H, Takahashi Y, Nakamura H, Ishikura T, Koseki H, Arimura T, Kimura A, Hirao K, Isobe M, Shimizu W, Miura N, Furukawa T. Genetic defects in a His-Purkinje system transcription factor, IRX3, cause lethal cardiac arrhythmias. *Eur. Heart J.* 2016;37(18):1469-1475.
3. Lopez-Redondo F, Kurokawa J, Nomura F, Kaneko T, Hamada T, Furukawa T, Yasuda K. A distribution analysis of action potential parameters obtained from patch-clamped human stem cell-derived cardiomyocytes. *J. Pharmacol. Sci.* 2016;131(2):141-145.

4. Kimura Y, Aiba T, Sasano T, Furukawa T, Kusano K, Shimizu W. IRX3 variant as a modifier of Brugada syndrome with frequent ventricular fibrillation. *Heart Rhythm Case Report* 2016 (in press).
5. Hasegawa Y, Hamada S, Nishimura T, Sasaki T, Ebana Y, Kawabata M, Goya M, Isobe M, Koyama T, Furukawa T, Hirao K, Sasano T. Novel dielectric coagulation identifies hypercoagulability in patients with a high CHADS2 score without atrial fibrillation. *PLoS One* 2016;11:e0156557.
6. Okata S, Yuasa S, Suzuki T, Ito S, Makita N, Yoshida T, Li M, Kurokawa J, Seki T, Egashira T, Aizawa Y, Kodaira M, Motoda C, Yozu G, Shimojima M, Hayashiji N, Hashimoto H, Kuroda Y, Tanaka A, Murata M, Aiba T, Shimizu W, Horie M, Kamiya K, Furukawa T, Fukuda K. Embryonic type Na⁺ channel β -subunit, *SCN3B* masks the disease phenotype of Brugada syndrome. *Sci. Rep* 2016;6:34198
7. Liu L, Ebana Y, Nitta J, Takahashi Y, Miyazaki S, Tanaka T, Komura M, Isobe M, Furukawa T. Genetic variants associated with susceptibility to atrial fibrillation in Japanese population. *Can. J. Cardiol.* 2017;33:443-449.
8. Ebana Y, Ozaki K, Liu L, Hachiya H, Hirao K, Isobe M, Kubo M, Tanaka T, Furukawa T. Clinical utility and functional analysis of variants in atrial fibrillation-associated locus 4q25. *J. Cardiol.* 2017 (in press).
9. Low SK, Takahashi A, Ebana Y, Ozaki K, Christophersen IE, Ellinor PT; AFGen Consortium., Ogishima S, Yamamoto M, Satoh M, Sasaki M, Yamaji T, Iwasaki M, Tsugane S, Tanaka K, Naito M, Wakai K, Tanaka H, Furukawa T, Kubo M, Ito K, Kamatani Y, Tanaka T. Identification of six new genetic loci associated with atrial fibrillation in the Japanese population. *Nat. Genet.* 2017 (in press).
10. 古川哲史. 膜分子のメカノセンシングを標的とする治療戦略. *Clinical Calcium* 2016;26(12):1137-1741.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Kurokawa J, Takahashi K, Furukawa T. (2016.2.19-20) Functional evaluation of murine cardiomyocytes using motion imaging technique. 日本安全性薬理研究会、東京大学弥生記念講堂、ポスター発表、2016年2月19日、国内.
2. 児玉昌美、古川哲史、黒川洵子. マウス冠血管形成における性差の起源の探索. 第38回日本分子生物学会・第88回日本生化学会合同大会 (BMB2015), 神戸ポートアイランド, 神戸, 2015年12月2日、ポスター発表、国内.
3. 福田俊、児玉昌美、永森収志、五十嵐規嘉、藤森美紀、金井好克、古川哲史、黒川洵子. トランスジェニックマウスを利用した心筋IKsチャネル分子複合体の網羅的解析. 第89回日本薬理学会年会、横浜、口頭発表、2016年3月9日、国内.

4. 林英里奈、木村麗子、李敏、安東朋子、芦原貴司、関野祐子、古川哲史、諫田泰成、黒川洵子. 内向き整流カリウムチャンネルを過剰発現させたヒトiPS由来心筋細胞を用いた薬理作用解析. 第89回日本薬理学会年会、横浜、ポスター発表、2016年3月9日、国内.
5. 児玉昌美、古川哲史、黒川洵子. 胎生マウスの関血管形状に見られる性差. 第89回日本薬理学会年会、横浜、口頭発表、2016年3月9日、国内.
6. 木村麗子、児玉昌美、古谷和春、諫田泰成、倉智嘉久、関野祐子、古川哲史、黒川洵子. ヒトiPS細胞由来心筋の活動電位形成に関連する遺伝子の定量的発現解析におけるリファレンス遺伝子の選定. 第89回日本薬理学会年会、横浜、ポスター発表、2016年3月11日、国内.
7. 岡田純一、吉永貴志、黒川洵子、鷺尾巧、古川哲史、澤田光平、杉浦清了、久田俊明. 三次元心臓シミュレータを用いた薬剤の心毒性予測. 第89回日本薬理学会年会、横浜、シンポジウム発表、2016年3月11日、国内.
8. Takahashi K, Sasano T, Sugiyama K, Isobe M, Furukawa T. Contribution of pannexin-1 to cardioprotection and arrhythmogenicity induced by ischemia/reperfusion injury. The 80th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Sendai, Poster presentation, March 18, 2016、国内.
9. Hayashi Y, Nitta J, Iwasaki T, Lee K, Watanabe K, Hirao T, Kato N, Inamura Y, Suzuki M, Negi K, Satoh A, Yamato T, Matsumura Y, Asakawa K, Ebana Y, Furukawa T, Gohya M, Hirao K, Isobe M. The occurrence of ectopy from pulmonary veins in atrial fibrillation in middle-aged women. The 80th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Sendai, Poster presentation, March 19, 2016、国内.
10. Ito S, Ebana Y, Furukawa T. Neurl, ubiquitin E3 ligase, contributes to the maintenance of sarcomere structure and the regulation of autophagy. The 80th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Sendai, Poster presentation, March 19, 2016、国内.
11. Hayashi Y, Nitta J, Iwasaki T, Lee K, Watanabe K, Hirao T, Kato N, Inamura Y, Suzuki M, Negi K, Satoh A, Yamato T, Matsumura Y, Asakawa K, Ebana Y, Furukawa T, Gohya M, Hirao K, Isobe M. The genotype of SNPs related whether ectopy is from pulmonary vein or others in atrial fibrillation. The 80th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Sendai, Poster presentation, March 19, 2016、国内.
12. Hamada S, Hasegawa Y, Nishimura T, Furukawa T, Isobe M, Hirao K, Sasano T. Novel dielectric blood coagulometry can evaluate factor Xa and thrombin activity individually. Hayashi Y, Nitta J, Iwasaki T, Lee K, Watanabe K, Hirao T, Kato N, Inamura Y, Suzuki M, Negi K, Satoh A, Yamato T, Matsumura Y, Asakawa K, Ebana Y, Furukawa T, Gohya M, Hirao K, Isobe M. The occurrence of ectopy from pulmonary veins in atrial fibrillation in middle-aged women. The 80th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Sendai, Poster presentation, March 20, 2016、国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当なし

(4) 特許出願
該当なし