

平成26年4月25日

平成25年度共同研究報告書

京都大学再生医科学研究所長 殿

研究代表者（申請者）

所属：久留米大学医学部

職名：教授

氏名：鷹野 誠

下記のとおり共同研究課題の実施結果について報告します。

記

1. 研究課題：イオンチャネル遺伝子（HNC4）を指標とした洞房結節型再生心筋の分化誘導
2. 再生医科学研究所共同研究者：山下 潤 教授
3. 研究期間： 短期研究課題 ・ 長期研究課題
(平成25年4月1日～平成26年3月31日)

4. 研究経過及び研究成果：

心臓ペースメーカー特異的チャネル HCN4 遺伝子座に可視化プローブとしてホタル Luciferase をノックインしたマウスを作成し、一部の個体を京大動物実験センターに搬入した（京大側受け入れ担当：循環器内科、桑原宏一郎講師および神経生物学、中島則行助教）。

6/2-6/4：鷹野が京大に出張し、京大動物実験センターの *in vivo* 発光イメージング装置を借用して洞房結節や脳などにおける HCN4 の発現をルシフェラーゼ発光により確認し、所期の目的を達成した。

10/27-10/30、11/29-30、2014年1/14-1/15：鷹野が京大において上記のノックインマウスから皮膚線維芽細胞から iPS 細胞を作成した。しかしながら完成した iPS 細胞の増殖が遅く、再度 iPS 細胞を樹立する必要があると思われた。現在 Nanog-pyromycin 耐性遺伝子トランスジェニックマウスと、HCN4^{+/LucKI}を交配したダブルトランスジェニックマウスから線維芽細胞の培養を行っている。

1/20-22、1/24-27、1/30-31：久留米大学・助教の伊藤が京都大学へ出張し、ES 細胞から心筋細胞を分化誘導する技術の研修をおこない、所期の目的を達成した。

<総括>

iPS 細胞の樹立に手間取ったものの、研究全体は順調に進行した。今後は山下潤教授の指導を受けつつ、久留米大学において iPS 細胞の樹立と心筋分化誘導を実施する。

5. 研究成果の公表

※発表論文リスト（掲載予定、プレプリントを含む。準備中も可）、学会発表等

1. Kuwabara Y, Kuwahara K, Takano M, Kinoshita H, Arai Y, Yasuno S, Nakagawa Y, Igata S, Usami S, Minami T, Yamada Y, Nakao K, Yamada C, Shibata J, Nishikimi T, Ueshima K, Nakao K: Increased expression of HCN channels in the ventricular myocardium contributes to enhanced arrhythmicity in mouse failing hearts. J Am Heart Assoc, 2(3):e000150, 2013.

・その他の研究成果

1. 大下健輔, 井形幸代, 栗原佳宏, 桑原宏一郎, 鷹野 誠, 牛島一男: HCN2 過剰発現マウス心室筋のイソプロテレノール誘発自動能. 日本麻酔科学会第 60 回学術集会, 平成 25 年 5 月 23 日(札幌)
2. Oshita K, Igata S, Kuwabara Y, Kuwahara K, Ushijima K, Takano M: Induced automaticity in the ventricular myocytes of transgenic mouse overexpressing HCN2. IUPS 2013, July 23, 2013(Birmingham, UK)
3. ダニエル ハーレル, 富永伊知子, 安部圭祐, 渡部太一, 荻ノ沢泰司, 安部治彦, 住友直方, 鶴野起久也, 鷹野 誠, 蒔田直昌: QT 短縮症候群患者に同定された新規 K⁺チャンネル変異の電気生理学的特性と臨床像. 第 30 回日本心電学会学術集会, 平成 25 年 10 月 11 日(青森)
4. 大下健輔, 伊藤政之, 井形幸代, 栗原佳宏, 桑原宏一郎, 牛島一男, 鷹野 誠: 過分極誘発陽イオンチャンネル(HCN2)の潜在的な催不整脈性. 第 64 回西日本生理学会, 平成 25 年 10 月 18 日(北九州)
5. Igata S, Hayashi T, Itoh M, Takano M, Ishimatsu M: Lasting activity of alpha1-AR during postnatal development alters membrane properties of LC in SHR. Society for Neuroscience, 43rd Annual Meeting (Neuroscience 2013), November 11, 2013(San Diego)
6. 大下健輔, 伊藤政之, 井形幸代, 栗原佳宏, 桑原宏一郎, 牛島一男, 鷹野 誠: 過分極誘発陽イオンチャンネル(HCN2)の潜在的な催不整脈性. 第 23 回日本循環薬理学会, 平成 25 年 12 月 6 日(福岡)
7. Takano M, Ohshita K, Ito M, Ishihara K, Kuwahara K: Pathophysiological roles of HCN channel family in the heart. The 91st Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, March 16, 2014 (Kagoshima) 発表予定
8. Ishihara K, Itoh M, Igata S, Takano M: Functional consequences of a gain-of-function mutation in the Kir2.1 inward rectifier K⁺ channel associated with short QT syndrome. The 91st Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, March 16, 2014 (Kagoshima) 発表予定

9. Itoh M, Takano M: Identification of palmitoylation enzymes for the HCN2 channel. The 91st Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, March 16, 2014 (Kagoshima) 発表予定
10. Oshita K, Itoh M, Yanagi (Ishihara) K, Kuwabara Y, Kuwahara K, Ushijima K, Takano M: Induced automaticity in ventricular myocytes from transgenic mice overexpressing HCN2. The 91st Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, March 16, 2014 (Kagoshima) 発表予定
11. Takeya M, Itoh M, Ishihara K, Hayashi T, Nakamura K, Takano M: Epithelium of seminal vesicle modulates neural activity dependent contraction and originates stretch-sensitive contraction. The 91st Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, March 16, 2014 (Kagoshima) 発表予定

