

平成 22 年 5 月 19 日現在

研究種目：特定領域研究（計画研究）

研究期間：2005～2009

課題番号：17079007

研究課題名（和文） G 蛋白質シグナルネットワークの構築による心機能の制御機構解析

研究課題名（英文） mechanistic analysis of cardiac functions by building G protein signal network

研究代表者

黒瀬 等 (KUROSE HITOSHI)

九州大学・大学院薬学研究院・教授

研究者番号：10183039

研究成果の概要（和文）：G 蛋白質シグナルネットワーク構築の観点から、心臓の機能制御について解析した。はじめに三量体 G 蛋白質のメンバーである $G_{\alpha_{12/13}}$ の機能を阻害するポリペプチド（p115RhoGEF の RGS ドメイン：p115-RGS）を心筋細胞に発現させたトランスジェニックマウスを作成した。このトランスジェニックマウス（p115-Tg マウス）に圧負荷をかけると心肥大は生じるものの、線維化は抑制された。これまで、線維化は心肥大に伴って生じると考えられてきた。しかし、本研究で作成した p115-Tg マウスの結果から、心肥大と線維化は独立して生じる現象であることが示された。p115-RGS は三量体 G 蛋白質の $G_{\alpha_{12/13}}$ の機能を阻害すること、またほとんどの場合三量体 G 蛋白質は G 蛋白質共役型受容体（GPCR）によって活性化されること、さらに p115-RGS は心筋細胞選択的に発現していることを考え合わせると、線維化のトリガーとなる GPCR が心筋細胞で圧負荷の際に活性化されていることを示唆していた。そこで、線維化のトリガーとなる GPCR の同定を試みた。in vivo での圧負荷を模倣する in vitro の伸展刺激系を利用し、伸展刺激依存性に $G_{\alpha_{12/13}}$ を活性化（実際は $G_{\alpha_{12/13}}$ の下流に位置し、強い活性化が観察される Rho の活性化を指標とした）する GPCR を探索した。インパースアゴニストを含むさまざまな拮抗薬の存在下に伸展刺激を行った。しかし、調べた拮抗薬のいずれも Rho の活性化を抑制しなかった。アンジオテンシン 受容体拮抗薬は伸展刺激による G_{α_q} の活性化を抑制することが報告されている。しかし、伸展刺激による $G_{\alpha_{12/13}}$ の活性化は抑制しなかった。血管内皮細胞では、伸展刺激により細胞から ATP が遊離し、イオンチャネル型のプリン受容体（P2X 受容体）を活性化していることが報告されている。そこで、ATP が伸展刺激により遊離してくるのではないかと考え、ATP を消去するアピラーゼやヘキソキナーゼ存在下に伸展刺激を行った。この条件下では、Rho の活性化は抑制された。したがって、伸展刺激により ATP および UDP が遊離し、P2Y₆ というプリン受容体に属する GPCR を活性化し、 $G_{\alpha_{12/13}}$ 続いて Rho の活性化を引き起こすというスキームが考えられた。実際、P2Y₆ 受容体に対する拮抗薬を用い、圧負荷により細胞外に遊離した ATP および UDP が $G_{\alpha_{12/13}}$ を介して線維化を制御していることを、P2Y₆ に選択的な阻害剤を用いて in vitro および in vivo で明らかにした。

心線維芽細胞を用いてアンジオテンシン 受容体タイプ 1（AT1R）のシグナリングを解析する過程で、G_i 蛋白質を修飾する百日咳毒素（Pertussis toxin: PTX）処理により AT1R を介した応答が増加することを見出した。この応答の増加は PTX 処理により AT1R の発現量が増加によっていた。PTX 処理するとリン脂質代謝が亢進し、低分子量 G 蛋白質 Rac の活性化を介して活性酸素の産生が増加すること、産生した活性酸素が NF- κ B の活性化を介して AT1R の発現上昇に関わっていた。マイクロアレイの結果、インターロイキン - 1（IL-1 β ）の発現が上昇していることが明らかになった。この IL-1 β の上昇は、二相性を示した Rac の活性化の二相目の活性化を仲介していた。すなわち、IL-1 β をロックダウンすると、二相目の Rac 活性化のみが抑制され、AT1R による応答増加および発現上昇は阻害された。また、PTX は Toll-like

受容体 4 (TLR4) に結合し、細胞に応答を引き起こすことが示されている。PTX による AT1R の発現上昇も TLR4 を介していた。しかし、PTX が G_i を ADP-リボシル化するために細胞内に移行する経路は TLR4 ではなく、未知の受容体を介していた。すなわち、PTX は TLR4 を含む少なくとも 2 つの受容体に結合し、TLR4 は Rac の活性化を介して AT1R の発現上昇にかかわり、 G_i を ADP-リボシル化するための細胞内移行は TLR4 とは異なる受容体を介していることが示された。

研究成果の概要 (英文): The heart is hypertrophied when it is exposed to stresses such as hypertension. When the stress is not removed, the heart develops heart failure that does not properly provide the blood to peripheral tissues. Cardiac fibrosis is characterized by excessive deposition of extracellular matrix proteins, and is one of the causes of heart failure that contributes to the impairment of cardiac function, especially relaxation ability. So far, it is believed that fibrosis of various tissues including the heart is a secondary event following hypertrophy, and is regulated by the signaling pathway of angiotensin II (Ang II) and transforming growth factor- β (TGF- β). In order to examine the roles of heterotrimeric G_{12} family G protein ($G_{\alpha_{12}}/G_{\alpha_{13}}: G_{\alpha_{12/13}}$) in the heart, we used RGS domain of p115RhoGEF (p115-RGS) to selectively block $G_{\alpha_{12/13}}$. Transgenic mice (p115-Tg mice) expressing inhibitory p115-RGS only in cardiac myocytes shows pressure overload-induced fibrosis without affecting hypertrophy. As p115-RGS is selectively expressed in cardiac myocytes, p115RGS is selective inhibitor of heterotrimeric $G_{\alpha_{12/13}}$ protein, and G protein is generally activated by G protein-coupled receptors (GPCRs), there should be a GPCR that triggers cardiac fibrosis when the heart is exposed to pressure overload. To identify a GPCR that regulates fibrosis, we used stretch treatment of neonatal cardiomyocytes, as it is thought that stretch treatment of cells in vitro mimics in vivo pressure overload. The activation of Rho downstream of $G_{\alpha_{12/13}}$ by stretch treatment is initiated by ATP and UDP released from cardiac myocytes, as enzymes involved in ATP degradation or blockers of purine receptor inhibit stretch-induced Rho activation. Purine receptor-selective blockers reveal that the receptor is P2Y₆. Furthermore, inhibition of G-protein-coupled P2Y₆ receptors in vivo inhibits pressure overload-induced cardiac fibrosis. These results suggest that activation of $G_{\alpha_{12/13}}$ in cardiomyocytes by ATP and/or UDP-stimulated P2Y₆ receptor triggers fibrosis in pressure overload-induced cardiac fibrosis.

Pertussis toxin (PTX) is widely used as a specific tool that ADP-ribosylates G_i and G_o (G_i/G_o) and uncouples receptors from G_i/G_o . To examine signaling pathways of angiotensin II receptor (AT1R) stimulation in cardiac fibroblasts, we found that PTX increases the expression of AT1R and enhances AT1R-mediated response. Microarray analysis shows that PTX increases the expression of interleukin (IL)-1 β . Decreased expression of IL-1 β by knockdown or antibody inhibits the PTX-treatment-stimulated enhancement of AT1R-mediated response. PTX increased the expression of IL-1 β and AT1R through activation of a small GTP-binding protein Rac that stimulates NADPH oxidase-dependent production of reactive oxygen species. PTX-induced late but not an early phase of Rac activation is blocked by inhibition of IL-1 β . It is known that PTX binds to Toll-like receptor 4 (TLR4). Knockdown of TLR4 inhibits PTX-induced Rac activation and enhancement of AT1R-mediated responses. However, inhibition of TLR4 does not affect PTX-mediated ADP-ribosylation of G_i/G_o . Thus, PTX binds to at least two receptors: one is TLR4 that activates Rac and enhances AT1R responses, and another is the binding site that mediates entry of PTX into cells ADP-ribosylation of G_i/G_o .

交付決定額

(金額単位: 円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	8,000,000	0	8,000,000
2006年度	24,500,000	0	24,500,000

2007年度	13,900,000	0	13,900,000
2008年度	13,900,000	0	13,900,000
2009年度	13,900,000	0	13,900,000
総計	74,200,000	0	74,200,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・生物系薬学

キーワード：G蛋白質、心肥大、心不全、線維化、受容体、圧負荷、ATP、百日咳毒素、アンジオテンシン 受容体

1. 研究開始当初の背景

細胞シグナリングで中心的な役割を果たしているGタンパク質は、4つのファミリー(G_s , G_i , G_q および G_{12})に分類されている。このうち G_{12} ファミリーのGタンパク質 α サブユニット($G_{\alpha_{12}}$ および $G_{\alpha_{13}}$, $G_{\alpha_{12/13}}$ と略す)は、細胞をトランスフォームする遺伝子としてクローニングされた経緯を持つオンコジーンとしての性質を持つにもかかわらず、心臓を含めてその機能解析が最も遅れているG蛋白質である。我々は、すでに単離した新生仔心室筋細胞やトランスジェニックマウスの解析から、 $G_{\alpha_{12/13}}$ が G_{α_q} や $G_{\beta\gamma}$ などと同様に心機能の調節に重要な役割を果たしていることを見出している。そこで、他の計画研究のグループと積極的に情報交換あるいは技術交換を行い、主に心臓での $G_{\alpha_{12/13}}$ を介したシグナリングの生理的・病理的な役割を明らかにできる。

2. 研究の目的

本研究では、主に $G_{\alpha_{12/13}}$ を介したシグナリング経路の時間・空間的な解析、 $G_{\alpha_{12/13}}$ とアポトーシスとの関連、酵母の2-ハイブリッド法の変法を用いた $G_{\alpha_{12/13}}$ と相互作用する新たな遺伝子のクローニング、 $G_{\alpha_{12/13}}$ の心室筋細胞と線維芽細胞との相互作用における役割、トランスジェニックマウスを用いた心不全発症への効果などを解析し、心臓での $G_{\alpha_{12/13}}$ を中心としたシグナリングネットワークの構築および $G_{\alpha_{12/13}}$ と心肥大・心不全との関係を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

ラット新生仔より調製した心室筋細胞あるいは心線維芽細胞を用いた。遺伝子の導入はリコンビナントのアデノウイルスを用い、一部の実験ではエレクトロポレーションにより行った。心臓の線維化は心臓切片を作製

後、ピクロシリウス染色により行った。心機能はカテーターにより行い、心臓の形態は心エコーにより測定した。in vitroでの心肥大心答の指標となる蛋白質合成は $[^3H]$ Leuの取り込みにより、BNPの発現はBNPのプロモーター活性により、アクチンの再構築はファロイジンを用いた染色により行った。ファロイジンを用いた染色は共焦点顕微鏡により評価した。in vivoでの心肥大形成のマーカー遺伝子のmRNA発現はリアルタイムPCRにて行い、各種蛋白質の発現はウエスタンブロットにて検出した。低分子量G蛋白質RhoとRacの活性化は、GST-RBDおよびGST-PAK-CRIBを用いたプルダウン法により行った。細胞外ヌクレオチドの測定はHPLCによる分離の後に定量した。細胞内 Ca^{2+} 濃度の測定は、蛍光色素fura-2を用いて測定した。なお、有意差検定は、t-検定あるいは多重比較の場合はStudent-Newman-Keuls法により行った。

4. 研究成果

$G_{\alpha_{12/13}}$ の機能：我々は、すでに三量体G蛋白質のメンバーである $G_{\alpha_{12/13}}$ の機能を阻害するポリペプチドを心筋細胞に発現させたトランスジェニックマウスを作成している。このトランスジェニックマウスに圧負荷をかけると心肥大は生じるものの、心肥大とともに進行する線維化は抑制されていた。in vivoでの圧負荷を模倣するin vitroの伸展刺激系を利用し、圧負荷による $G_{\alpha_{12/13}}$ 活性化のメカニズムを解析した。新生児心室筋細胞に伸展刺激を加え、 $G_{\alpha_{12/13}}$ 依存性に引き起こされる低分子量G蛋白質Rhoの活性化を指標にメカニズムを解析した。はじめに、新生児心室筋細胞に伸展刺激を加えると、 $G_{\alpha_{12/13}}$ 依存性にRhoが活性化されることを確認した。 $G_{\alpha_{12/13}}$ はG蛋白質であることから、未知のG蛋白質共役型受容体が活性化されていると推測された。そこで、インバースアゴニスト

を含むさまざまな拮抗薬の存在下に伸展刺激を行った。しかし、調べた拮抗薬のいずれも Rho の活性化を抑制しなかった。アンジオテンシン受容体拮抗薬は伸展刺激による G_{α_q} の活性化を抑制することが報告されている。しかし、伸展刺激による $G_{\alpha_{12/13}}$ の活性化は抑制しなかった。血管内皮細胞では、伸展刺激により細胞から ATP が遊離し、イオンチャネル型のプリン受容体 (P2X 受容体) を活性化していることが知られている。そこで、ATP が伸展刺激により遊離してくるのはいかかと考え、ATP を消去するアピラーゼやヘキソキナーゼ存在下に伸展刺激を行った。この条件下では、Rho の活性化は抑制された。したがって、伸展刺激により ATP が遊離し、 $G_{\alpha_{12/13}}$ を介して Rho を活性化しているというスキームが考えられた。さらに、細胞外に遊離してきた ATP が $G_{\alpha_{12/13}}$ を介して線維化を制御していることを、ATP 受容体に対する拮抗薬を用い *in vitro* および *in vivo* で明らかにした。

G_{α_q} の機能：アンジオテンシン II は心筋細胞の肥大を引き起こす生理活性物質である。アンジオテンシン受容体刺激による心肥大応答には、細胞内カルシウム濃度 ($[Ca^{2+}]_i$) の上昇を介した転写因子 nuclear factor of activated T cells (NFAT) の核移行および転写活性化が重要な役割を果たしている。本年度は、ラット新生仔心室筋細胞を用いて、アンジオテンシン受容体刺激による NFAT 活性化に関わる Ca^{2+} シグナル経路について検討した。新生仔心室筋細胞に Ang II 刺激を行うと、一過的な $[Ca^{2+}]_i$ 上昇とそれに続く持続的な $[Ca^{2+}]_i$ 上昇が確認された。この Ca^{2+} 応答は、ホスホリパーゼ C 阻害剤処置または G_{α_q} に対する RGS ドメイン (GRK2-RGS) の発現により完全に抑制された。一過的 $[Ca^{2+}]_i$ 上昇は、 IP_3 受容体選択的阻害剤 Xestspingonin C によってほぼ完全に阻害された。持続的な $[Ca^{2+}]_i$ 上昇は、L 型 Ca^{2+} チャネル阻害剤 (nitrendipine) または受容体活性化 Ca^{2+} チャネル阻害剤 (SKF96365) 処置により抑制された。一方、アンジオテンシン受容体刺激による NFAT の核移行および転写活性化は、Xestspingonin C 処置により抑制されず、nitrendipine や SKF96365 処置により抑制された。蛍光色素を用いたイメージングあるいは電気生理学的測定の結果、アンジオテンシン受容体刺激により脱分極が引き起こされること、またこの脱分極応答はジアシルグリセロール (DAG) リパーゼ阻害剤処置により増強することが明らかになった。脱分極応

答は、SKF96365 処置により有意に抑制されたこと、また受容体活性化 Ca^{2+} チャネルの分子実体として canonical transient receptor potential (TRPC) チャネルが知られていることから、心筋細胞における各 TRPC ホモログの機能を調べた。その結果、DAG 感受性 TRPC チャネル (TRPC3/C6) が心筋での NFAT の核内移行、心肥大応答に関与していることが明らかとなった。G 蛋白質共役型受容体刺激による Ca^{2+} シグナリングは、これまで G_q - IP_3 を介した Ca^{2+} 放出およびそれに続く Ca^{2+} 流入によって説明されてきた。しかし、本研究により、 IP_3 を介したシグナル経路よりもむしろ DAG-TRPC を介したシグナル経路のほうが、NFAT シグナル活性化および肥大応答に重要であることが示された。

活性酸素の役割：活性酸素はこれまでの細胞を傷害する作用の他に細胞内のメディエータとして働きうると提唱されてきた。そこで、ラット新生仔心室筋および心筋線維芽細胞を用いて検討を行った。心室筋細胞をアンジオテンシン で刺激すると、3 種の MAP キナーゼが活性化された。このうち、JNK と p38MAPK は活性酸素に依存して活性化されたのに対し、ERK の活性化は活性酸素産生を阻害しても影響を受けなかった。そこで、JNK を例に、アンジオテンシン受容体刺激がどのような経路で JNK 活性化を引き起こしているのか詳細に検討した。その結果、三量体 G 蛋白質の G_{12} ファミリーに属する $G_{\alpha_{12}}$ と $G_{\alpha_{13}}$ がアンジオテンシン受容体によって直接に活性化され、続いて低分子量 G タンパク質 Rho さらに Rac が活性化され、NADPH オキシダーゼ活性が増加し活性酸素産生が促進することが明らかになった。活性酸素産生の阻害はアンジオテンシン受容体を介した心肥大応答に関与していたことから、活性酸素が JNK および p38 MAPK の活性化を制御することで関節的に心肥大応答に関わっていることが示された。一方、心筋の線維芽細胞は、サイトカインなどの産生を引き起こし心臓の線維化に関わっているとされている。心線維芽細胞をアンジオテンシン で刺激すると、活性酸素依存性に転写因子 NFAT の転写活性が促進された。しかし、NFAT の核内への移行には活性酸素は関与していなかった。詳細な解析を行い、 $G_{\alpha_{12}}$ と $G_{\alpha_{13}}$ を介して産生した活性酸素が JNK の活性化に関与していること、また JNK は NFAT が働く際に必要な他の転写因子の活性化を引き起こしていることが明らかになった。これらの結果から、 G_{12} ファミリーに属する三量体

G蛋白質が活性酸素の産生を制御していること、さらに活性酸素がMAPキナーゼとくにJNKの活性化に関与していることが明らかになった。

アンジオテンシン受容体の発現制御：心線維芽細胞はアンジオテンシン受容体を高発現しているため、シグナリングや発現調節の解析に有用である。アンジオテンシン受容体シグナリングにおけるG_i蛋白質の関与を検討する目的で百日咳毒素処理を行うと、受容体を介したCa²⁺応答が増強された。この応答の増強は受容体発現量の増加と一致していた。マイクロアレイ解析の結果、インターロイキン-1 (IL-1β)の発現が上昇していた。IL-1βの機能を阻害すると (siRNAによるノックダウンおよび抗IL-1β抗体処理) アンジオテンシン受容体の発現増加は抑制された。百日咳毒素処理すると、低分子量G蛋白質Racの活性化が二相性に引き起こされた。二相目のRacの活性化はIL-1βの発現に依存していた。したがって、百日咳毒素により発現の上昇したIL-1βがRacを活性化しアンジオテンシン受容体の発現を引き起こしていると考えられた。Racの活性化がどのようにしてアンジオテンシン受容体の発現増加につながるのか検討した。その結果、Racが活性化されるとNADPH oxidaseを介して活性酸素が産生され、活性酸素が何らかのメカニズムで転写因子NF-κBの活性化を引き起こしていること、さらにNF-κBがアンジオテンシン受容体mRNAの転写を亢進させ、受容体の発現上昇を引き起こしていることが明らかになった。次に、百日咳毒素がどの蛋白質に結合して作用を發揮しているのか検討した。すでに、百日咳毒素はToll-like受容体4 (TLR4)に結合し、細胞に応答を引き起こすことが報告されている。そこで、TLR4をsiRNAによりノックダウンすると、百日咳毒素処理によるRacの活性化およびアンジオテンシン刺激応答の増強効果は著しく減弱した。百日咳毒素は細胞内に入った後G_iをADP-リボシル化する毒素として有名である。細胞内に入るためには、細胞表面で何らかの蛋白質と結合する必要がある。TLR4をノックダウンさせても、百日咳毒素によるG_iのADP-リボシル化は影響されなかった。したがって、百日咳毒素は少なくとも2つの受容蛋白質に結合し作用を發揮していることが示された。すなわち、TLR4はRacの活性化を介してIL-1βの発現を亢進させアンジオテンシン受容体の発現増加にかかわっていること、またもう一つの (未知の) 受容蛋白質は百日咳毒素の細胞内への侵入およびそれ

に引き続くG_iのADP-リボシル化を仲介していることが示された。

これらの結果より、心臓ではG_q、G₁₂ファミリーが心肥大と線維化という異なった応答を仲介していること、G_qの下流で新たなシグナリング分子 (TRPCチャネル) が重要な役割を果たしていること、また低分子量G蛋白質が受容体の発現制御に関わっていることが明らかになった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計9件)

1. Fujii, T., Onohara, N., Maruyama, Y., Tanabe, S., Kobayashi, H., Fukutomi, M., Nagamatsu, Y., Nishihara, N., Inoue, R., Sumimoto, H., Shibasaki, F., Nagao, T., Nishida, M., and Kurose, H.: G_{α12/13}-mediated production of reactive oxygen species is critical for angiotensin receptor-induced NFAT activation in cardiac fibroblasts. *J. Biol. Chem.* **280** (24), 23041-23047 (2005)
2. Nishida, M., Tanabe, S., Maruyama, Y., Mangmool S., Urayama K., Nagamatsu, Y., Takagahara, S., Turner, J. H., Kozasa, T., Kobayashi, H., Sato, Y., Kawanishi, T., Inoue, R., Nagao, T., and Kurose, H.: G_{α12/13} and reactive oxygen species-dependent activation of c-Jun NH₂-terminal kinase and p38 MAPK by angiotensin receptor stimulation in rat neonatal cardiomyocytes. *J. Biol. Chem.* **280** (18), 18434-18441 (2005)
3. Fukutomi, M., Nishida, M., Maruyama, Y., Kobayashi, H., and Kurose, H.: Caveolae-independent activation of protein kinase A in rat neonatal myocytes. *J. Pharmacol. Sci.* **98** (2), 168-174 (2005)
4. Nagamatsu, Y., Nishida, M., Onohara, N., Fukutomi, M., Maruyama, Y., Kobayashi, H., Sato, Y., and Kurose, H.: Heterotrimeric G protein G_{α13}-induced induction of cytokine mRNAs through two distinct pathways in cardiac fibroblasts. *J. Pharmacol. Sci.* **101**, 144-150 (2006)
5. Onohara, N., Nishida, N., Inoue, R., Kobayashi, H., Sumimoto, H., Sato, Y., Mori, Y., Nagao, T., and Kurose, H.: TRPC3 and TRPC6 are essential for angiotensin II-induced cardiac hypertrophy. *EMBO J.* **25** (22), 5305-5316 (2006)

6. Nishida, M., Onohara, N., Sato, Y., Suda, R., Ogushi, M., Tanabe, S., Inoue, R., Mori, Y., and Kurose, H.: $G\alpha_{12/13}$ -mediated upregulation of TRPC6 negatively regulates endothelin-1-induced cardiac myofibroblast formation and collagen synthesis through NFAT activation. *J. Biol. Chem.* **282** (32), 23117-23128 (2007)
7. Nishida, M., Sato, Y., Uemura, A., Narita, Y., Tozaki-Saitoh, H., Nakaya, M., Ide, T., Suzuki, K., Inoue, K., Nagao, T., and Kurose, H.: P2Y₆ receptor- $G\alpha_{12/13}$ signaling in cardiomyocytes triggers pressure overload-induced cardiac fibrosis. *EMBO J.* **27** (23), 3104-3115 (2008)
8. Nishida, M., Watanabe, K., Sato, Y., Nakaya, M., Kitajima, N., Ide, T., Inoue, R., and Kurose, H.: Phosphorylation of TRPC6 channels at Thr69 is required for anti-hypertrophic effects of phosphodiesterase 5 inhibition. *J Biol Chem.* **286** (17), 13244-13253 (2010)
9. Nishida, M., Suda, R., Nagamatsu, Y., Tanabe, S., Onohara, N., Nakaya, M., Kanaho, Y., Shibata, T., Uchida, K., Sumimoto, H., Sato, Y., and Kurose, H.: Pertussis toxin up-regulates angiotensin type 1 receptors through Toll-like receptor 4-mediated Rac activation. *J Biol Chem.* **285** (20), 15268-15277 (2010)

〔学会発表〕(計6件)

- (1) 黒瀬等(2006)第34回薬物活性シンポジウム・第115回日本薬理学会関東部会(平成18年9月29日)(高崎シティギャラリー、高崎市庁舎会議室・群馬)「Racを介したアンジオテンシン受容体の発現調節」
- (2) 黒瀬等(2006)第126回薬学会年会(平成18年3月29日)(仙台国際センター・仙台)「リガンドに依存したシグナリングの差異」
- (3) 黒瀬等(2007)第2回臨床薬理学会/薬理学会共催シンポジウム(平成19年11月28日)(栃木県総合文化センター・宇都宮)「アドレナリン受容体遮断薬の薬理」
- (4) 黒瀬等(2007)薬学会第127年会(平成19年3月29日)〔富山国際会議場など・富山〕「受容体発現を制御するGタンパク質」
- (5) 黒瀬等、西田基宏、仲矢道雄、須田玲子、大串真理子(2008)第81回日本薬理学会年会(平成20年年3月17日)(横浜

パシフィコ・横浜)「アンジオテンシン受容体の調節機構」

- (6) 黒瀬等(2009年)日本薬学会第129年会(平成21年3月26日)(京都国際会議場・京都)「線維化とプリン受容体」

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等
<http://chudoku.phar.kyushu-u.ac.jp/>

6. 研究組織

- (1)研究代表者
黒瀬 等(KUROSE HITOSHI)
九州大学・大学院薬学研究院・教授
研究者番号：10183039
- (2)研究分担者(2008年12月2日辞退)
西田 基宏(NISHIDA MOTOHIRO)
九州大学・大学院薬学研究院・准教授
研究者番号：90342641
- 研究分担者
仲矢 道雄(NAKAYA MICHIO)(2008年4月より)
九州大学・大学院薬学研究院・助教
研究者番号：80464387
- (3)連携研究者
()
研究者番号：