

令和 2 年 6 月 6 日現在

機関番号：63905

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K19517

研究課題名（和文）細胞外シグナルATP放出路マキシ・アニオンチャネルのオン・オフ分子機構の解明

研究課題名（英文）Molecular ON-OFF mechanisms of ATP-releasing maxi-anion channel opening

研究代表者

岡田 泰伸（Okada, Yasunobu）

生理学研究所・なし・名誉教授

研究者番号：10025661

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：マキシ・アニオンチャネル（Maxi-Cl）は、多くの細胞で細胞外シグナル分子ATPの細胞外への放出路を与えるなど重要な機能を果たしている。私達は最近このコア分子がSLCO2A1であることを発見したが、その活性化・不活性化（オン・オフ）の制御機構は不明であった。本研究では、アクチン結合分子アネキシンA2（ANXA2）がSLCO2A1と結合して、そのチロシン脱リン酸化・リン酸化によってMaxi-Clチャネルのオン・オフを担うこと、ANXA2結合分子であるCa²⁺結合タンパク質S100A10が細胞内Ca²⁺濃度増・減によるMaxi-Clのオン・オフの分子基盤であることを世界に先駆けて解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Maxi-Clチャネルは、細胞容積調節、尿管-系球体フィードバックや大腸脂肪酸吸収などの生理的過程に関与する重要分子である。そのコア分子としてのSLCO2A1の同定は私達によって2017年に行われたが、その開閉を制御する分子メカニズムは不明であった。本研究ではそれを世界に先駆けて解明した。Maxi-Clチャネルは、虚血および虚血・再灌流時においても活性化され、脳アストロサイトや心筋細胞からのATPやグルタミン酸などの細胞外シグナル分子の放出路を与える。したがって、Maxi-Clのコア分子のみならず今回発見されたその制御分子は、今後、脳・心臓における虚血障害に対する治療標的となる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Maxi-anion channel (Maxi-Cl) is ubiquitously expressed and involved in a number of important cell functions especially by serving as an ATP release pathway. We recently identified SLCO2A1 as its essential core component. However, the regulatory component required for the channel activation/inactivation remains unidentified. In the present study, we have elucidated that an actin-binding protein, annexinA2 (ANXA2), confers protein tyrosine dephosphorylation dependence of Maxi-Cl channel by binding to SLCO2A1. Also, we have shown that S100A10, a binding partner of ANXA2, confers intracellular Ca²⁺ dependence of Maxi-Cl. Thus, it is concluded that ANXA2-S100A10 represents the regulatory component of Maxi-Cl/SLCO2A1 channel which is dependent on protein tyrosine dephosphorylation and intracellular Ca²⁺.

研究分野：生理学一般

キーワード：アニオンチャネル Maxi-Cl SLCO2A1 アネキシンA2 S100A10

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

巨大単一チャネルコンダクタンスを持ったアニオンチャネル Maxi-Cl は、培養骨格筋細胞において初めて発見 (Blatz と Magleby 1983 *Biophys J*) されて以来、多種・多様な動物細胞でその発現が確認されている (Okada ら 2009 *J Physiol Sci*; Sabirov ら *Pflugers Arch*)。このチャネルは、300-500 ピコシーメンスという巨大単一コンダクタンス、直線的 (オーミック) な電流-電圧特性、電圧・時間依存的な不活性化、高度アニオン選択性 (P_{Cl}/P_{Na} or $P_{Cl}/P_K > 8$) という特徴的性質 (phenotype) を示す (Sabirov ら 2016 *Pflugers Arch*)。このチャネルの単一チャネルコンダクタンスの余りにも大きさから、その開口は生理的な細胞内外イオンバランスを乱しかねないので、長らくの間、生理的な機能は果たしていない疑いが一部にもたれてきた。しかし、このチャネルが細胞内有機アニオンである ATP を細胞外へと放出すること (Sabirov ら 2001 *J Gen Physiol*)、そしてその結果、細胞外のプリン作動性レセプターを介してのパラクリンシグナル伝達に寄与すること (Bell ら 2003 *PNAS*)、更にはグリアからのグルタミン酸放出にも関与し、グリア-ニューロン間シグナル伝達にも関与すること (Liu ら 2006 *Glia*) が私達によって初めて明らかにされるや事態は一変し、その生理学的・病理学的重要性が注目されることとなった (例えば、Dubyak 2012 *Am J Physiol Cell Physiol*)。

私達は最近、次に述べるようにプロテオミクス、ゲノムワイドマイクロアレイ、ゲノムワイド siRNA スクリーニングおよび CRISPR-Cas9 ノックアウトなどの方法を用いて、世界に先駆けて Maxi-Cl のコア分子 SLCO2A1 をついに同定した (Sabirov ら 2017 *EMBO J*)。即ち、Maxi-Cl 高発現 C127 細胞をアクチン重合阻害剤 latrunculin B で長時間処理して得た単離ブレップ膜の上で Maxi-Cl が高頻度に活性化されることを確認し、そのブレップ膜タンパク質を可溶化してプロテオミクス解析を行い、439 種のタンパク質をコードする遺伝子をまず同定した。これらの中から多数回膜貫通型タンパク質をコードするものを 15 選定して、これらに対して siRNA スクリーニングを行い、その siRNA の中で唯一、Maxi-Cl 活性を著しく抑制する *Slco2a1* 遺伝子を CRISPR-Cas9 法でノックアウトすると Maxi-Cl 活性が完全に消失することを確認し、この遺伝子産物 SLCO2A1 を Maxi-Cl コア分子として同定した。このタンパク質を精製した上で、脂質二重層膜上に再構成すると、そのチャネル活性は Maxi-Cl の phenotype をすべて備えていることが明らかとなった。しかし、このチャネルは刺激なしに恒常的 (constitutive) に活性化されており、細胞膜上の native な Maxi-Cl が、細胞膨張やパッチ膜切除やチロシン脱リン酸化誘導や細胞内 Ca^{2+} 増などの刺激なしには活性化されずに、サイレントなままであることと著しい対照を示す。即ち、SLCO2A1 脂質膜再構成 Maxi-Cl には活性化・不活性化メカニズムを担う分子基盤が欠落しており、その解明が求められていたのである。

2. 研究の目的

Maxi-Cl は多くの細胞で発現しているが、普段は閉じたままである。しかし、細胞膜上にギガオームシールさせたパッチ電極付着膜片 (パッチ膜) を細胞から切り出した後にはチャネル活性が出現する。細胞上では、低浸透圧負荷下で細胞膨張による膜伸展をもたらすことによって (Coulombe と Coraboeuf 1992 *Pflugers Arch*) か、サイトカラシン処理をして細胞内アクチン重合を阻害・破壊することによって (Schwiebert ら 1994 *J Biol Chem*)、Maxi-Cl は活性化することが知られている。更に、アクチン重合阻害剤 latrunculin B 処理によって得たブレップの膜上では、Maxi-Cl は刺激なしに恒常的に活性化されていることを私達は確認している (Sabirov ら 2017 *EMBO J*)。これらの事実は、Maxi-Cl の活性化に細胞膜直下のアクチン網構造の破壊が関与していることを示している。そこで、アクチン関連分子であることを本研究の同定目標たる Maxi-Cl 活性化制御分子のゲノムワイド的探索の第一の視点とする。加えて、Maxi-Cl はインタクトな細胞においても細胞外液からタンパク質チロシンキナーゼ阻害薬を投与すると活性化することを私たちはすでに明らかにしている (Toychiev ら 2009 *Am J Physiol Cell Physiol*)。それゆえ、チロシン脱リン酸化によって機能修飾されうる分子であることを本研究における Maxi-Cl 活性化制御分子探索の第二の視点とする。さらには、G タンパク質共役型レセプター刺激や Ca

イオノフォアで細胞内 Ca^{2+} 濃度を上昇させると、Maxi-Cl は活性化することも知られている (Light ら 1990 *Am J Physiol*; Kawahara と Takuwa 1991 *BBRC*; Groschner と Kukovetz 1992 *Pflugers Arch*; Bajnath ら 1993 *Experientia*; Sun ら 1993 *Am J Physiol*)。そこで、細胞内 Ca^{2+} 結合分子であることを、本研究における Maxi-Cl 活性化制御分子探索の第三の視点とする。すなわち、本研究ではゲノムワイド的アプローチによって SLCO2A1 と分子的相互作用を示すアクチン関連・チロシン脱リン酸化サイト含有性・細胞内 Ca^{2+} 依存性分子としての Maxi-Cl 活性化制御分子を同定することを本研究の目的とする。

3. 研究の方法

(1) 細胞培養: 用いた細胞は、マウス乳腺由来 C127 細胞、マウス神経芽腫由来 C1300 細胞、ヒト胎児腎由来 HEK293T 細胞であり、これらは Sabirov ら (2017 *EMBO J*) で報告された方法で培養した。

(2) マイクロアレイ解析: Maxi-Cl チャンネル活性の豊富な C127 細胞とその活性を欠失した C1300 細胞の間で発現差を示す遺伝子を調べるためにマイクロアレイ解析を Affymetrix 社のプロトコルを用いて行った。

(3) 遺伝子のサイレンシングと強制発現: アネキシン A ファミリーのメンバーである ANXA1、ANXA2、ANXA3、ANXA11 と、それらとタンパク質-タンパク質相互作用を示す Ca^{2+} 結合タンパク質である S100A10 の遺伝子サイレンシング (ノックダウン) を行い、その効率は GAPDH をコントロールにして RT-PCR 法によって評価した。ANXA2 と S100A10、そして ANXA2 のチロシンリン酸化模倣変異体 ANXA2-Y23E の細胞内強制発現の確認は、蛍光タグされた EGFP または dsRED2 を蛍光顕微鏡下で観察することで行った。

(4) 蛍光抗体法と免疫共沈殿法: EGFP ラベルされた SLCO2A1 と ANXA2 の共局在を観察するために、C127 細胞を抗 ANXA2 モノクローナル抗体で処理したのちに、Alexa594 共役性二次抗体を反応させ、EGFP で SLCO2A1 の局在を、そして Alexa594 で ANXA2 の局在を蛍光顕微鏡下で観察した。

4. 研究成果

(1) アクチン結合性 Maxi-Cl 活性化制御分子としての ANXA2 の同定: Maxi-Cl チャンネル活性が密集発現した細胞骨格破壊後形成の C127 細胞プレップ膜の LC-MS/MS プロテオミクス解析から、それらに高発現しているアクチン結合性・ Ca^{2+} 依存的膜結合タンパク質としてアネキシン A メンバーの ANXA1、ANXA2、ANXA3 と ANXA11 が挙げられることをすでに私たちは明らかにしている (Sabirov ら 2017 *EMBO J*)。しかもこれらはすべて今回のマイクロアレイ解析で C127/C1300 発現比が有意 (3 倍以上) であることが明らかになった。そこでこれらの遺伝子サイレンシング (ノックダウン) による効果を調べたところ、ANXA2 のみが Maxi-Cl チャンネル活性を有意に抑制することが明らかになった。

(2) チロシンリン酸化感受性 Maxi-Cl 制御分子としての ANXA2 の同定: Maxi-Cl の活性化はタンパク質チロシン脱リン酸化によってもたらされることが知られている (Toychiev ら 2009 *Am J Physiol Cell Physiol*)。また、ANXA2 はチロシンキナーゼによってリン酸化されることがよく知られている (Glenny と Track 1985 *PNAS*)。そこで、ANXA2 のチロシンリン酸化が Maxi-Cl 活性を抑制するかどうかを見るために、リン酸化模倣 ANXA2 変異体である ANXA2-Y23E を強制発現させたところ、Maxi-Cl 活性は大きく抑制されることが明らかとなった。これにより、チロシン脱リン酸化による Maxi-Cl の活性化は ANXA2 を介して行われることが明らかになった。

(3) Ca^{2+} 感受性 ANXA2 結合分子としての S100A10 の同定: Maxi-Cl は細胞内 Ca^{2+} 増によって活性化が亢進されることが知られていることは上記の通りである。ANXA2 は、 Ca^{2+} 結合性 S100 タンパク質ファミリーの中でも特に S100A10 と 2 対 2 結合してヘテロ 4 量体を形成することが知られている (Santamaria-Kisiel ら 2006 *Biochem J*)。しかも、この S100A10 は

C127/C1300 発現比が 3.3 であり、Maxi-Cl 活性に關与する条件を満たしていることが今回のマイクロアレイ解析で明らかになった。そこで次に、S100A10 ノックダウンによる Maxi-Cl チャネル活性への影響を調べたところ、予想通りに Maxi-Cl 活性は大きく抑制されることが明らかになった。次に、Maxi-Cl 活性の「細胞内 Ca^{2+} 濃度依存性への S100A10 ノックダウンの影響を調べた。その結果は、S100A10 は Maxi-Cl の細胞内 Ca^{2+} 感受性制御を介して關与していることを示した。

(4)「S100A10-ANXA2-S100A10」間のタンパク質-タンパク質相互作用による Maxi-Cl チャネルの活性化制御：ANXA2 が Maxi-Cl の制御分子であるためには、少なくともそれが Maxi-Cl コア分子 SLCO2A1 と共局在していなければならない。事実、EGFP ラベルされた SLCO2A1 (緑色)と蛍光抗体で検知された ANXA2 (赤色)は、細胞内において共局在(黄色)することが示された。ANXA2 が SLCO2A1 とタンパク質-タンパク質相互作用(物理的結合)をすることが免疫共沈殿法によって示された。次に、S100A10 による Maxi-Cl 活性の制御は ANXA2 との結合を介して行われるのかどうかを確認するために、内在性 ANXA2 の S100A10 結合サイトと競合して「ANXA2-S100A10」複合体形成を阻止する ANXA2 の N 末端 14 アミノ酸残基で構成される合成ペプチドを細胞内に導入した時の効果を調べた。その結果、Maxi-Cl 活性はほとんど消失することが判明した。以上の結果、ANXA2 と S100A10 は Maxi-Cl の制御分子であり、それらはお互いに結合した上で SLCO2A1 と相互作用して Maxi-Cl 活性を制御することを示している。

(5)結論：本研究によって細胞外シグナル分子 ATP の細胞外放出路を与える Maxi-Cl の制御分子は「ANXA2-S100A10」複合体であることが同定された。Maxi-Cl チャネルはチロシン残基のリン酸化によって閉じ(不活性化し)、その脱リン酸化によって開く(活性化する)ことが知られているが、この Maxi-Cl の「オン・オフ分子機構」は ANXA2 のチロシン残基(Y23)の「脱リン酸化-リン酸化」反応に基づくことが明らかとなった。Maxi-Cl チャネルは細胞内 Ca^{2+} 増によって濃度依存的に活性化されるが、その Ca^{2+} 依存性の分子基盤は「ANXA2-S100A10」の Ca^{2+} 依存性に基づくことが明らかになった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 8件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 T. Numata, K. Sato-Numata, Y. Okada, R. Inoue	4. 巻 72
2. 論文標題 Cellular mechanism for herbal medicine Junchoto to facilitate intestinal Cl ⁻ /water secretion that involves cAMP-dependent activation of CFTR.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Nat. Med.	6. 最初と最後の頁 694-705
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1007/s11418-018-1207-9.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Y. Okada, T. Okada, Md. R. Islam, R.Z. Sabirov	4. 巻 81
2. 論文標題 Molecular identities and ATP release activities of two types of volume-regulatory anion channels, VSOR and Maxi-Cl.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Curr. Top. Membr.	6. 最初と最後の頁 125-176
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1016/bs.ctm.2018.07.004.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 R.Z. Sabirov, P.G. Merzlyak, T. Okada, M.R. Islam, H. Uramoto, T. Mori, Y. Makino, H. Matsuura, Y. Xie & Y. Okada	4. 巻 36
2. 論文標題 The organic anion transporter SLC02A1 constitutes the core component of the Maxi-Cl channel.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The EMBO J.	6. 最初と最後の頁 3309-3324
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.15252/emj.201796685.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 T. Okada, M.R. Islam, N.A. Tsiferova, Y. Okada & R.Z. Sabirov	4. 巻 11
2. 論文標題 Specific and essential but not sufficient roles of LRRC8A in the activity of volume-sensitive outwardly rectifying anion channel (VSOR).	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Channels (Austin)	6. 最初と最後の頁 109-120
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/19336950.2016.1247133.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 K. Sato-Numata, T. Numata, R. Inoue, R.Z. Sabirov & Y. Okada	4. 巻 11
2. 論文標題 Distinct contributions of LRRC8A and its paralogs to the VSOR anion channel from those of the ASOR anion channel.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Channels (Austin)	6. 最初と最後の頁 167-172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/19336950.2016.1230574.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Y. Okada, T. Okada, K. Sato-Numata, Md. R. Islam, Y. Ando-Akatsuka, T. Numata, M. Kubo, T. Shimizu, R.S. Kurbannazarova, Y. Marunaka & R.Z. Sabirov	4. 巻 71
2. 論文標題 Cell volume-activated and -correlated anion channels in mammalian cells: Their biophysical, molecular and pharmacological properties.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pharmacol. Rev.	6. 最初と最後の頁 49-88
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1124/pr.118.015917	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Y. Okada, T. Numata, K. Sato-Numata, R.Z. Sabirov, H. Liu, S. Mori & S. Morishima	4. 巻 83
2. 論文標題 Roles of volume-regulatory anion channels, VSOR and Maxi-Cl, in apoptosis, cisplatin resistance, necrosis, ischemic cell death, stroke and myocardial infarction.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Curr. Top. Membr.	6. 最初と最後の頁 205-283
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/bs.ctm.2019.03.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Y. Okada	4. 巻 28
2. 論文標題 Tweety homologs (TTYH) freshly join the journey of molecular identification of the VRAC/VSOR channel pore.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Exp. Neurobiol.	6. 最初と最後の頁 131-133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5607./en.2019.28.2.131	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 T. Numata, K. Sato-Numata & Y. Okada	4. 巻 7
2. 論文標題 TRPM7 is involved in acid-induced necrotic cell death in a manner sensitive to progesterone in cervical cancer cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Physiol. Rep.	6. 最初と最後の頁 e14157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14814/phy2.14157	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Numata, K. Sato-Numata & Y. Okada	4. 巻 9
2. 論文標題 Herbal components of Japanese Kampo medicines exert laxative actions in colonic epithelial cells via activation of BK and CFTR channels.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci. Rep.	6. 最初と最後の頁 15554
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-52171-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 R. Nakamura, T. Numata, G. Kasuya, T. Yokoyama, T. Nishizawa, T. Kusakizako, T. Kato, T. Hagino, N. Dohmae, M. Inoue, K. Watanabe, H. Ichijo, M. Kikkawa, M. Shirouzu, T.J. Jentsch, R. Ishitani, Y. Okada, O. Nureki	4. 巻 3
2. 論文標題 Cryo-EM structure of the volume-regulated anion channel LRRC8D isoform.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Communication Biology	6. 最初と最後の頁 240
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-020-0951-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 M.R. Islam, T. Okada, P.G. Merzlyak, A.H. Toychiev, Y. Ando-Akatsuka, R.Z. Sabirov & Y. Okada	4. 巻 54
2. 論文標題 Annexin A2-S100A10 represents the regulatory component of Maxi-Cl channel dependent on protein tyrosine dephosphorylation and intracellular Ca ²⁺ .	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell. Physiol. Biochem.	6. 最初と最後の頁 538-555
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.33549/000000234	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Islam Md R, Okada T, Toychiev A, Sabirob RZ, Okada Y
2. 発表標題 A calcium-binding protein S100A10 is a regulator of Maxi-Cl channel activity.
3. 学会等名 9th Congress of the Federation of The Asia and Oceanian Physiological Societies (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okada T, Okada Y
2. 発表標題 Examination of the contribution of SLC02A1 to maxi-anion channel currents in murine cells.
3. 学会等名 9th Congress of the Federation of The Asia and Oceanian Physiological Societies (FAOPS 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okada T, Islam Md R, Merzlyak GP, Sabirov RZ, Okada Y
2. 発表標題 SLC02A1 is a pore-forming component of Maxi-Cl channel.
3. 学会等名 第95回 日本生理学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Islam Md R, Okada T, Matsuura H, Uramoto H, Sabirov RZ, Okada Y
2. 発表標題 SLC02A1 is involved in a pathway for ATP release from cultured cells and Langendorff-perfused hearts.
3. 学会等名 第95回 日本生理学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sato-Numata K, Numata T, Ueda Y, Inoue R, Okada Y
2. 発表標題 Properties and roles of flufenamate-sensitive ion channels stimulated by hyperosmolality in vasopressin neurons.
3. 学会等名 第95回 日本生理学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 H Matsuura, A Kojima, Y Fukushima, Y Xie, X Mi, RZ Sabirov, Y Okada
2. 発表標題 Effect of ATP released from the maxi-anion channel on left ventricular contractile function in Langendorff-perfused mouse heart model.
3. 学会等名 第97回 日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 K Sato-Numata, T Numata, Y Ueta, Y Okada
2. 発表標題 Ni ²⁺ -sensitive Ca ²⁺ channels are involved in the exocytotic secretion from somata/dendrites in vasopressin neurons.
3. 学会等名 第97回 日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 T Numata, K Sato-Numata, Y Okada, R Inoue
2. 発表標題 Appropriate combinations of herbal components of Japanese Kampo medicines exert laxative actions in colonic epithelium cells through activation of K and Cl channels.
3. 学会等名 第97回 日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Y Okada, T Okada, K Sato-Numata, T Numata
2. 発表標題 Reexamination of the roles of LRRC8 and TTYH in the molecular identity of volume-sensitive outwardly rectifying anion channel VSOR.
3. 学会等名 第97回 日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>自然科学研究機構生理学研究所ホームページ http://www.nips.ac.jp/release/2017/10/atp_2.html</p>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	岡田 俊昭 (Okada Toshiaki) (00373283)	生理学研究所・生体機能調節研究領域・研究員 (63905)	