

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K07306

研究課題名（和文）生理実験と分子動力学計算を組み合わせた新規リアノジン受容体制御機構の解析

研究課題名（英文）Analysis of a novel ryanodine receptor modulation mechanism using physiological experiments and molecular dynamics calculations

研究代表者

山澤 徳志子（Yamazawa, Toshio）

東京慈恵会医科大学・医学部・教授

研究者番号：00282616

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：筋小胞体膜にあるリアノジン受容体（RyR1）は、Ca<sup>2+</sup>誘発性Ca<sup>2+</sup>放出（CICR）の特性を示す巨大なイオンチャネルである。300種類以上の点突然変異が同定されており、CICR活性の変調により悪性高熱症などの筋疾患を引き起こすが、たった1箇所のアミノ酸置換がチャネル活性を変え疾患を引き起こすメカニズムは不明である。本研究では、RyR1のN末領域の分子動力学（MD）計算を行い、サブドメイン間の塩橋/水素結合残基ペアが立体構造の安定に関わる事を提唱し、この仮説を生理実験によるRyR1の疾患変異体の機能解析により証明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果は、MD計算と生理実験を組み合わせ、RyR1のN末領域内サブドメインの境界でのチャネル機能異常を伴う変異RyR1の構造変化を示した。このようなアプローチは、1アミノ酸残基置換が蛋白全体の構造・機能を変調させる仕組みを理解するためのモデルケースになり得るものと考えられる。また、塩橋/水素結合と点変異のRyR1チャネル機能に関するデータは、変異による病態予測を高精度で行うことが可能となり、患者負担の軽減による社会的な利益も大きいことが期待される。

研究成果の概要（英文）：Type 1 ryanodine receptor (RyR1) on the sarcoplasmic reticulum membrane is a giant ion channel that exhibits Ca<sup>2+</sup>-induced Ca<sup>2+</sup> release (CICR) properties. However, the mechanism by which a single amino acid substitution alters giant ion channel activity and causes disease is unknown. We performed molecular dynamics (MD) calculations to understand the dynamic structure from the viewpoint of information thermodynamics and proposed that nine different salt/hydrogen bond residue pairs between subdomains are involved in the stability of the domain structure. This hypothesis was supported by functional analysis of disease mutants of RyR1 in physiological experiments.

研究分野：生理学

キーワード：リアノジン受容体 Ca<sup>2+</sup>放出 悪性高熱症

## 1. 研究開始当初の背景

骨格筋小胞体膜にあるリアノジン受容体 (RyR1) は、 $\text{Ca}^{2+}$ 誘発性  $\text{Ca}^{2+}$  放出 ( $\text{Ca}^{2+}$ -induced  $\text{Ca}^{2+}$  release; CICR) の特性を示す巨大蛋白分子で、単量体で約 5,000 個のアミノ酸残基からなり、4 量体として機能する。RyR1 遺伝子の変異の多くは、3 箇所「ホットスポット」領域 (領域 1 ; 35~614 番、領域 2 ; 2129~2458 番、領域 3 ; 4637~4973 番) 同定されており、悪性高熱症 (MH)

やセントラルコア病 (CCD) 等の筋疾患を引き起こすと考えられている。(図 1)。では実際、たった 1 箇所のアミノ酸置換がどのように疾患を引き起こすのであろうか? この巨大なイオンチャネル蛋白分子の働きを変調する制御機構は未だに不明である。科学的興味はもとより、将来の診断・治療へ向けてもこの疑問は解決されるべきである。

生理実験による機能解析により、RyR1 の疾患変異体は  $\text{Ca}^{2+}$  感受性の亢進、小胞体内腔の  $\text{Ca}^{2+}$  量の減少等、様々な表現型を示すことが明らかになった。しかし、RyR1 の動作原理を理解するためにはシミュレーション研究が不可欠だと感じていた。従来までの分子動力学 (MD) シミュレーション/計算では、コンピューターの性能限界のため、サブナノ秒の計算が関の山であった。だが、近年の GPU (Graphics Processing Unit) の進化は目覚ましく、計算時間を飛躍的に伸ばすことが可能になった。加えてクライオ電子顕微鏡による単粒子解析の格段の進歩の結果、近原子分解能での構造が報告され、機能解析と立体構造解析を結びつける基盤が整った。この高分解能の構造と MD シミュレーションによる動的構造を併用すれば、RyR1 のチャネル制御が原子レベルで解明できる可能性があるのではないか、という着想を得た。

## 2. 研究の目的

本研究では、RyR1 内の静電相互作用に関与しているアミノ酸残基に着目し、点変異がチャネル機能へ影響を与えるメカニズムを理解することを目的として、X 線結晶構造が解かれている N 末領域 (NTD, 図 1 右) を用い、疾患関連変異を入れた RyR1 の MD シミュレーションを行う。MD シミュレーションで蛋白質の動的構造変化を予測し、独自技術である HEK 細胞の発現系を用いた機能解析実験で検証する。生理実験から得られたチャネル活性と構造生物学的知見を組み合わせることで、RyR1 チャネルの作動原理を明らかにすることを目的とする。

## 3. 研究の方法

RyR1 チャネルの作動原理を解明するため、以下の方法で行った。

- ① 高分解能な X 線結晶構造の MD 計算から構造変化から構造を予測し可視化できる解析手法を確立する。
- ② N 末端領域 (NTD) 内で形成される全ての残基間の相互作用 (静電相互作用) の強さを解析する。
- ③ MD の計算結果を踏まえ、WT と差異を有する変異について RyR1 遺伝子に該当残基の変異を導入し、安定発現 HEK 細胞を作製して、 $\text{Ca}^{2+}$  イメージングによる機能解析を行う。

## 4. 研究成果

### RyR1 遺伝子の悪性高熱症変異体の機能解析

野生型の RyR1 から 10 種類の変異遺伝子を作成して HEK293 細胞にトランスフェクションして、

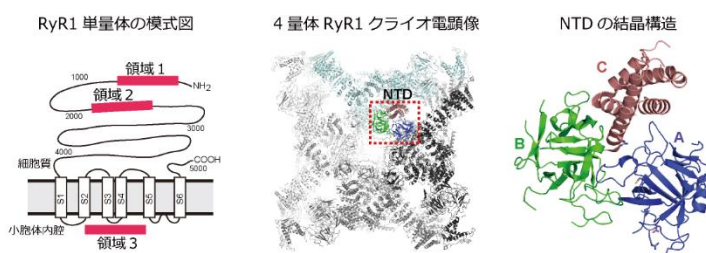


図 1. リアノジン受容体 (RyR1)

左: 3 箇所の変異多発領域、(領域 1 ; N 末端、領域 2 ; 中央部、領域 3 ; C 末端) を示す。中央: 4 量体 RyR1 の細胞質側からのクライオ電子顕微鏡像 (PDBID; 5TB0)。四角で囲った部分は、N 末端領域 (NTD) を示す。右: N 末領域の X 線結晶構造 (PDB, 2XOA)。A、B、C の 3 つのサブドメインから構成されている。

安定発現細胞株を作成し、カフェインによる  $\text{Ca}^{2+}$  応答を CICR 活性の指標として解析した。変異体のうち 5 つ (Q156K, R164C, R164L, R402C, R402H) は、低濃度のカフェインに対する応答が増加し、カフェイン感受性が著しく向上したことを示した (図 2)。

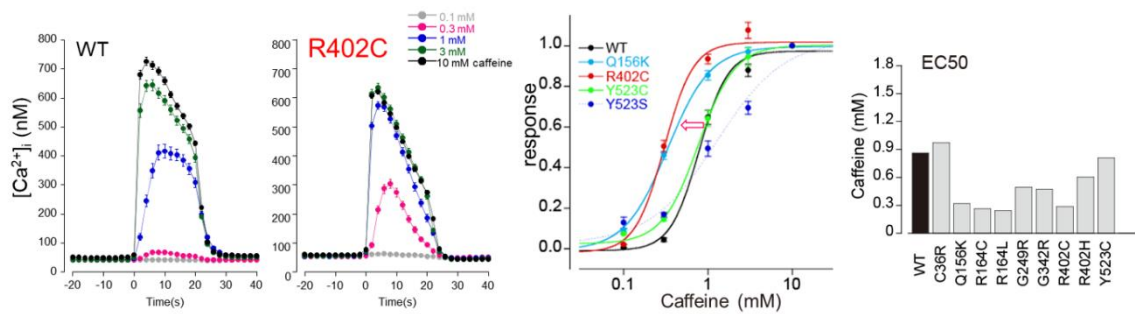


図 2. HEK293 細胞による RyR1 の機能解析

野生型 (WT) および N 末領域の変異体を発現した HEK293 細胞におけるカフェイン (0.1-10mM) で誘発した  $\text{Ca}^{2+}$  放出活性の比較。R402C、Q156K は野生型に比較して低濃度のカフェインに反応し、CICR 活性が亢進した。(Yamazawa et al, 2020 を改変)

### RyR1 遺伝子の悪性高熱症変異体の MD シミュレーション

次に、HEK293 細胞で機能解析を行った MH 変異体および WT の 3 つのサブドメイン (A, B, C) からなる N 末端領域の X 線結晶構造を用いた分子動力学 (MD) シミュレーションを行い、計算した構造をクライオ電顕の構造へフィットさせ、4 量体構造を予測・可視化する手法を確立した (図 3)。この手法により、変異体のうちサブドメインの境界に位置している変異体 (R402C と R402H) の細胞質側の中心部構造が WT に比べて変化することが明らかになった (図 4)

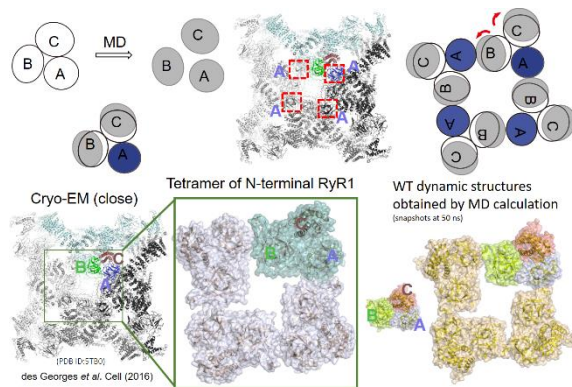


図 3. 分子動力学計算の解析方法

MD 計算した構造を A サブドメインでフィットすることで、RyR1 チャンネルの動きが可視化する。MD 計算後、クライオ電顕の構造へフィットさせ、NTD 4 量体構造を予測する。

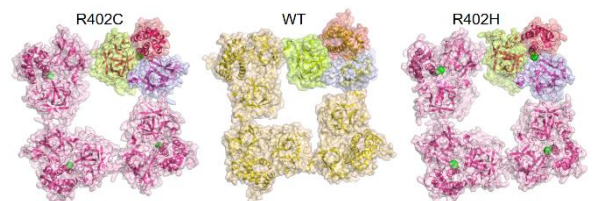


図 4. WT と R402C/H の構造の比較

NTD4 量体の構造は、R402C/H 変異体は細胞質側の中心部構造が WT に比べて広がっていた。(Yamazawa et al, 2020 を改変)

これらの結果から、サブドメイン間の相互作用が構造変化に重要であると考え、全てのサブドメイン間相互作用を調べ、その中からドメイン構造の安定に関わるサブドメイン間の 9 種類の塩橋/水素結合残基ペアを同定した (図 5)。R402C と R402H 変異体では、D61 と R402 の水素結合相互作用の消失により、サブドメインが旋回して、これが CICR 活性を亢進する可能性が明らかになった。

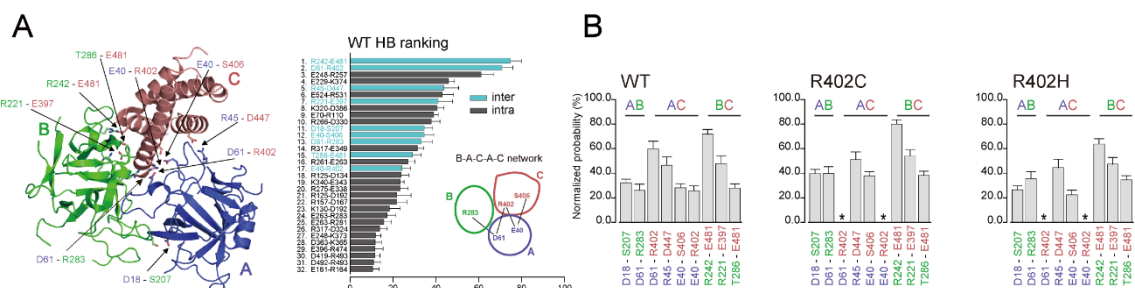


図 5. NTD 内における残基間静電相互作用

(A) WT における NTD 領域内の静電相互作用 (水素結合) ランキング。右下の図は NTD 領域内の 9 種類のサブドメイン間の静電相互作用のアミノ酸残基ペア (水色) の位置を示す。(B) R402C と R402H 変異体では、D61-R402 と E40-R402 の水素結合が消失していた。(Yamazawa et al, 2020 を改変)



## HEK293 細胞による仮説の検証

サブドメイン間塩橋/水素結合ネットワーク「B(R298)-A(D61)-C(R417)-A(E40)-C(S421)」の重要性を検証するために、D61 をアラニンに置換した D61A と E40A 変異体について検証した。図 6 に示すように、D61A 変異 RyR1 の MD 計算は、R402C 変異と同様に、BC サブドメインが回転した (図 6A)。A61 付近の構造を見ると、D61-R402 と D61-R283 間の塩橋/水素結合の消失により (図 6B)、C サブドメインが移動していた (図 6C)。安定発現 RyR 1 変異 HEK 細胞を作製して生理実験の結果では、D61A 変異は異常な  $Ca^{2+}$  応答が認められた (図 6D)。E40A 変異体についても、同様な結果が得られた。これらの結果は MD 計算による結果を基に、生理実験によるのチャンネル機能を検証する実験系の開発に成功した。

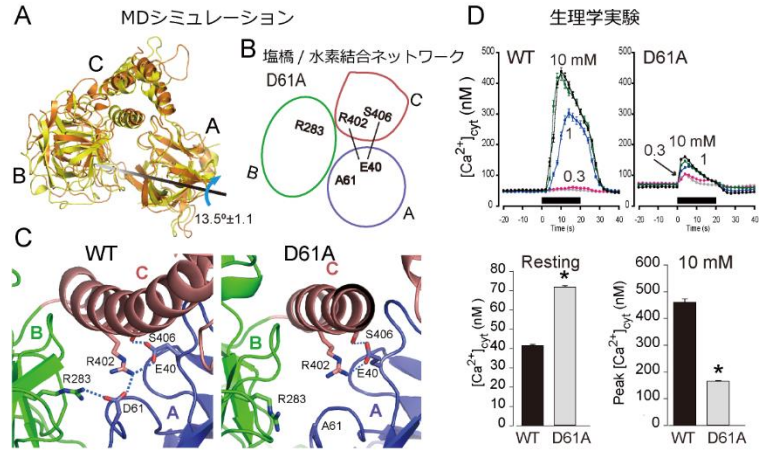


図 6. 塩橋/水素結合ネットワークの機能検証

(A) D61A 変異体で R402C 変異体と同様に、BC サブドメインの回転が見出された。(B,C) D61A 変異体では D61-R402 と D61-R283 の塩橋/水素結合が消失し、C サブドメインが移動した。従って、NTD の構造の安定化への B(R283)-A(D61)-C(R402)-A(E40)-C(S406)塩橋/水素結合ネットワークの関与が示唆された。(D) D61A 変異体発現 HEK 細胞を用いた細胞内  $Ca^{2+}$  濃度測定。上段; カフェインによる  $Ca^{2+}$  遊離の濃度依存性。下段; D61A 変異は静止時  $Ca^{2+}$  上昇とカフェインによる最大反応が低下する異常な  $Ca^{2+}$  応答を示すことが明らかになった。(Yamazawa et al, 2020 を改変)

## 新規悪性高熱症モデル動物 (RYR1-R2509C マウス) 作出

悪性高熱症のメカニズムを理解するために、MH モデル動物は有用なツールになる。近年の遺伝子改変マウスの作成技術の進歩により、*RYR1* 遺伝子に変異を持つ MH モデルマウスの系統が発表されている。以前、*RYR1* 遺伝子の疾患変異体を過剰発現した HEK293 細胞を用いて機能解析を行い、R2508C 変異体は、CICR 活性が異常に亢進することを報告した (Murayama T et al, Hum Mutat. 2016; 37: 1231-1241)。この結果を踏まえて、ヒトの R2508C 変異に相当する変異を *RYR1* 遺伝子に導入したノックインマウス (*RYR1*-R2509C マウス) を作出した。*RYR1*-R2509C マウスのホモは胚後期に死亡したが、ヘテロは正常に成長し、野生型と同等の繁殖力を持っていた。しかし、ヘテロマウスは、イソフルラン麻酔をかけると、体温が 40°C 以上に上昇して筋硬直を示し、麻酔開始から 90 分以内に死亡した (図 7)。一方、野生型マウスでは、イソフルラン麻酔下で体温が上昇することはなかった。これらの結果は、*RYR1*-R2509C ヘテロマウスが吸入麻酔薬で誘発されるヒトの MH 症状を再現で、新規 MH モデルマウスの開発に成功し、今後は悪性高熱症の発症メカニズムの解明や発症の予測・予防や治療したりする創薬への展開に繋げていく。

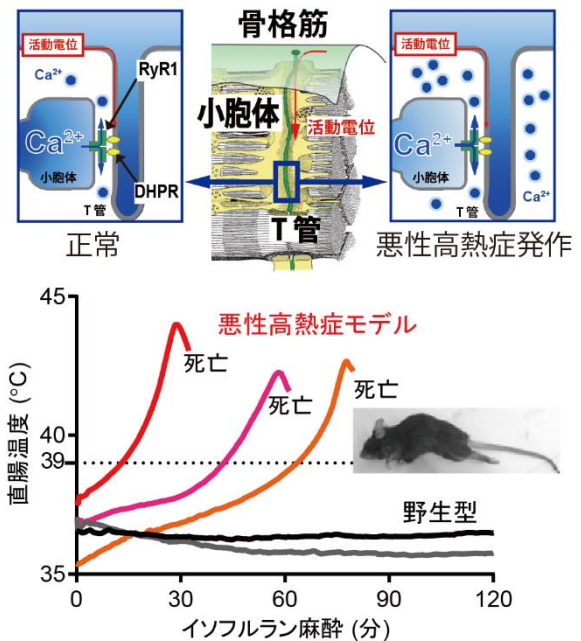


図 7. 新規悪性高熱症モデルマウスの作出とその特徴

上: 骨格筋の興奮収縮連関の模式図。骨格筋の収縮は筋線維の細胞膜に発生する活動電位 (興奮) が T 管膜にあるジヒドロピリジン受容体(DHPR)に伝わり、小胞体膜にある RyR1 から  $Ca^{2+}$  が放出され、収縮蛋白質の相互作用により起こる。MH 発作時には、CICR 活性の異常亢進により  $Ca^{2+}$  が大量に放出して拘縮を引き起こす。下: ヒトで重度の MH 表現型を示した変異 (R2508C) を CRISPR/Cas9 システムによりゲノム編集して作出した。野生型マウスでは、イソフルラン吸入麻酔中 2 時間以上にわたって体温上昇が見られなかったが、ヘテロ (悪性高熱症モデル) マウスはイソフルラン麻酔により MH を発症して、体温が 40°C 以上に上昇し最終的には全てのマウスが 90 分以内に死亡した。死亡したマウスには全身の筋硬直が見られた。(Yamazawa et al, 2021 を改変)

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Yamazawa Toshiko, Ogawa Haruo, Murayama Takashi, Yamaguchi Maki, Oyamada Hideto, Suzuki Junji, Kurebayashi Nagomi, Kanemaru Kazunori, Oguchi Katsuji, Sakurai Takashi, Iino Masamitsu	4. 巻 152
2. 論文標題 Insights into channel modulation mechanism of RYR1 mutants using Ca <sup>2+</sup> imaging and molecular dynamics	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of General Physiology	6. 最初と最後の頁 e201812235
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1085/jgp.201812235	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 Oyama Kotaro, Gotoh Mizuho, Hosaka Yuji, Oyama Tomoko G., Kubonoya Aya, Suzuki Yuma, Arai Tomomi, Tsukamoto Seiichi, Kawamura Yuki, Itoh Hideki, Shintani Seine A., Yamazawa Toshiko, Taguchi Mitsumasa, Ishiwata Shin'ichi, Fukuda Norio	4. 巻 152
2. 論文標題 Single-cell temperature mapping with fluorescent thermometer nanosheets	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of General Physiology	6. 最初と最後の頁 e201912469
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1085/jgp.201912469	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 Ogawa Haruo, Kurebayashi Nagomi, Yamazawa Toshiko, Murayama Takashi	4. 巻 42
2. 論文標題 Regulatory mechanisms of ryanodine receptor/Ca <sup>2+</sup> release channel revealed by recent advancements in structural studies	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Muscle Research and Cell Motility	6. 最初と最後の頁 291 ~ 304
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10974-020-09575-6	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 Yamazawa T, Kobayashi T, Kurebayashi N, Konishi M, Noguchi S, Inoue T, Inoue YU., Nishino I, Mori S, Iinuma H, Manaka N, Kagechika H, Uryash A, Adams J, Lopez JR., Liu X, Diggle C, Allen PD., Kakizawa S, Ikeda K, Lin B, Ikemi Y, Nunomura K, Nakagawa S, Sakurai T, Murayama T	4. 巻 12
2. 論文標題 A novel RyR1-selective inhibitor prevents and rescues sudden death in mouse models of malignant hyperthermia and heat stroke	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 4293
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-24644-1	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 Oyama Kotaro, Zeeb Vadim, Yamazawa Toshiko, Kurebayashi Nagomi, Kobirumaki-Shimozawa Fuyu, Murayama Takashi, Oyamada Hideto, Noguchi Satoru, Inoue Takayoshi, Inoue Yukiko U., Nishino Ichizo, Harada Yoshie, Fukuda Norio, Ishiwata Shin'ichi, Suzuki Madoka	4. 巻 119
2. 論文標題 Heat-hypersensitive mutants of ryanodine receptor type 1 revealed by microscopic heating	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 4293
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2201286119	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 Tsuboi Yoshitaka, Oyama Kotaro, Kobirumaki-Shimozawa Fuyu, Murayama Takashi, Kurebayashi Nagomi, Tachibana Toshiaki, Manome Yoshinobu, Kikuchi Emi, Noguchi Satoru, Inoue Takayoshi, Inoue Yukiko U., Nishino Ichizo, Mori Shuichi, Ishida Ryosuke, Kagechika Hiroyuki, Suzuki Madoka, Fukuda Norio, Yamazawa Toshiko	4. 巻 154
2. 論文標題 Mice with R2509C-RYR1 mutation exhibit dysfunctional Ca <sup>2+</sup> dynamics in primary skeletal myocytes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of General Physiology	6. 最初と最後の頁 e2201286119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1085/jgp.202213136	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 -

〔学会発表〕 計18件 (うち招待講演 11件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Toshiko Yamazawa, Haruo Ogawa, Maki Yamaguchi, Takashi Murayama, Hideto Oyamada, Junji Suzuki, Nagomi Kurebayashi, Kazunori Kanemaru, Katsuji Oguchi, Takashi Sakurai, Masamitsu Iino
2. 発表標題 Molecular dynamics and Ca <sup>2+</sup> imaging of mutant type 1 ryanodine receptors
3. 学会等名 Gordon Research Conference Muscle: Excitation-Contraction Coupling (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山澤徳志子
2. 発表標題 分子動力学計算とカルシウムイメージングによるリアノジン受容体制御機構の解析
3. 学会等名 生理学研究所研究会「シグナル動態の可視化と操作に基づく多階層機能解析の新展開」(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山澤 徳志子、小林 琢也、呉林 なごみ、野口 悟、井上 高良、井上 由紀子、西野 一三、櫻井 隆、村山 尚
2. 発表標題 リアノジン受容体変異マウスを用いた悪性高熱症病態解析
3. 学会等名 第74回日本体力医学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山澤 徳志子、小川 治夫、山口 眞紀、村山 尚、小山田 英人、呉林 なごみ、鈴木 純二、金丸 和典、小口 勝司、櫻井 隆、飯野 正光
2. 発表標題 変異リアノジン受容体の分子動力学シミュレーション
3. 学会等名 日本生物物理学会第57回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山澤徳志子、小川治夫、村山尚、山口眞紀、小山田英人、鈴木純二、呉林なごみ、金丸和典、小口勝司、櫻井隆、飯野正光
2. 発表標題 分子動力学計算による変異リアノジン受容体チャネル変調機構
3. 学会等名 第249回生理学東京談話会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Toshiko Yamazawa, Haruo Ogawa, Takashi Murayama, Maki Yamaguchi, Hideto Oyamada, Junji Suzuki, Nagomi Kurebayashi, Kazunori Kanemaru, Katsuji Oguchi, Sakurai Takashi, Masamitsu Iino
2. 発表標題 Molecular dynamics and Ca <sup>2+</sup> imaging of mutant type 1 ryanodine receptor
3. 学会等名 Biophysical Society 64rd Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山澤徳志子
2. 発表標題 分子動力学シミュレーションと悪性高熱症モデルマウスによるCICR制御機構の解析
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会 シンポジウム誌上開催（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山澤徳志子、小川治夫、村山尚、山口眞紀、小山田英人、鈴木純二、呉林なごみ、金丸和典、小口勝司、櫻井隆、飯野正光
2. 発表標題 変異リアノジン受容体の分子動力学解析
3. 学会等名 第 97 回日本生理学会大会 誌上開催
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山澤徳志子
2. 発表標題 分子動力学計算と生理実験によるリアノジン受容体のカルシウム放出機構の解析
3. 学会等名 第64回日本神経化学学会大会 シンポジウム WEB開催（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Toshiko Yamazawa
2. 発表標題 Therapeutic effects of novel type1 ryanodine receptor inhibitor on malignant hyperthermia
3. 学会等名 Calcium signaling and excitation-contraction coupling in cardiac, skeletal and smooth muscle; Journal of General Physiology WEB開催（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 山澤徳志子
2. 発表標題 新規1型リアノジン受容体阻害薬の筋疾患に対する治療効果
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会 シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山澤徳志子
2. 発表標題 骨格筋におけるポリアミンの役割
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会 第98回 日本生理学会 合同大会 シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山澤徳志子
2. 発表標題 リアノジン受容体によるカルシウム恒常性異常に関連した筋疾患
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会 日本生物物理学会連携シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山澤徳志子
2. 発表標題 Dysfunctional muscle thermal signaling
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会 シンポジウム (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山澤徳志子
2. 発表標題 骨格筋における熱によるカルシウム放出
3. 学会等名 JPW2022 第96回日本薬理学会年会/第43回日本臨床薬理学会学術総会シンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山澤徳志子
2. 発表標題 悪性高熱症モデル動物を用いた熱・Ca <sup>2+</sup> シグナル解析
3. 学会等名 Biothermology Workshop 2022 & 温度生物学 若手の会 合同シンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tsuboi Yoshitaka, Oyama Kotaro, Kobirumaki-Shimozawa Fuyu, Murayama Takashi, Kurebayashi Nagomi, Tachibana Toshiaki, Manome Yoshinobu, Kikuchi Emi, Suzuki Madoka, Fukuda Norio, Yamazawa Toshiko
2. 発表標題 DYSFUNCTIONAL CA <sup>2+</sup> DYNAMICS IN PRIMARY SKELETAL MYOCYTES FROM R2509C-RYR1 MICE
3. 学会等名 Biophysical Society 67rd Annual Meeting. (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Toshiko Yamazawa
2. 発表標題 Functional analysis of type 1 ryanodine receptor in skeletal muscle using a novel animal model
3. 学会等名 日本生理学会第100回記念大会 国際交流委員会企画 筋収縮の適応的調節 -生理と病態IUPS(YoP)-PSJ Joint Symposium(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	村山 尚  (Murayama Takashi)  (10230012)	順天堂大学・医学部・先任准教授   (32620)	
研究 分担者	小川 治夫  (Ogawa Haruo)  (40292726)	京都大学・薬学研究科・准教授   (14301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------