

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 15 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究（A）

研究期間：2008～2011

課題番号：20249015

研究課題名（和文） レドックス感受性 TRP チャンネル群の炎症性細胞遊走における意義の分子医学的解明

研究課題名（英文） Molecular elucidation and medical significance of redox-sensitive TRP channels in inflammatory cell infiltration.

研究代表者

森 泰生 (MORI YASUO)

京都大学・大学院地球環境学堂・教授

研究者番号：80212265

研究成果の概要（和文）：活性酸素種は炎症の重要な制御因子である。今回、 H_2O_2 が炎症性細胞マクロファージにおいて TRPM2 による Ca^{2+} 流入を惹起し、CXCL8 産生を介した好中球の浸潤による炎症反応の調節を担うことを示した。今回、TRPA1 が「 O_2 センサー」として機能することも見出した。迷走神経において TRPA1 は高 O_2 濃度及び低 O_2 濃度を感知し呼吸機能を調節することがわかった。即ち、TRPA1 は O_2 の分圧を鋭敏に感知し、組織への O_2 供給を制御する仕組みを制御すると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Reactive oxygen species (ROS) induce chemokines responsible for the recruitment of inflammatory cells at inflamed sites in injury or infection. Here, we demonstrate that the plasma membrane Ca^{2+} -permeable channel TRPM2 controls ROS-induced chemokine production in monocytes. TRPM2 Ca^{2+} influx controls the ROS-induced signal cascade responsible for chemokine production which aggravates inflammation. On the other hand, Oxygen (O_2) intake is tightly controlled in order to secure energy production while minimizing the risk of oxidative damage in aerobic organisms. Mammals' respiratory systems have evolved to respond to changes in O_2 availability via the carotid body and other chemoreceptors. Here, our functional examination of the TRP cation channels expressed in mouse vagal chemoreceptors reveals that the TRPA1 channel is activated by O_2 and mediates ionic currents in hyperoxia via its prominent sensitivity to cysteine-mediated oxidation. TRPA1 is also activated in hypoxia through relief from O_2 -dependent inhibition by prolyl hydroxylases. Hyperoxia- and hypoxia-induced vagal afferent nerve activities and their consequent ventilatory responses are controlled by TRPA1. Thus, TRPA1 is an O_2 sensor that regulates O_2 supply *in vivo*.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	16,500,000	4,950,000	21,450,000
2009年度	7,700,000	2,310,000	10,010,000
2010年度	5,300,000	1,590,000	6,890,000
2011年度	4,900,000	1,470,000	6,370,000
年度			
総計	34,400,000	10,320,000	44,720,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・医化学一般

キーワード：生体分子医学・炎症

1. 研究開始当初の背景

Transient Receptor Potential タンパク質 (TRP) は、29 種類のホモログが 6 つのファミリー

（M、C、V、A、ML、P）を構成している。それらは受容体から phospholipase C (PLC) の活性化を介した Ca^{2+} 、脂質代謝物

等の細胞内シグナル動員にตอบสนองし、細胞内への Ca^{2+} 流入を担うだけでなく、エネルギー・酸化還元 (redox) 状態、温度、プロトン、浸透圧等の物理化学的なパラメーターのセンサーとしても働くカチオンチャネル群であり、申請者の中でも、TRPM2 が活性酸素種 (reactive oxygen species : ROS) を感知、活性化開口する、レドックス感受性 Ca^{2+} 透過型チャネルを形成していることを示した。(Hara, Mol. Cell, 2002年; 2月号 featured article)。また、TRPC1、TRPC4、及び TRPC5 チャネルが、PLC 活性化だけでなく、システイン残基酸化修飾により一酸化窒素 (NO) や ROS を感知して活性化開口し、 Ca^{2+} を流入させることも明らかにした (Yoshida, Nature Chem. Biol., 2006)。このように、高レドックス感受性を示す TRP チャネル群が細胞死との関連において研究されてきたが、生理的意義は依然として不明であり、解明が待たれていた。特に、TRPM2 は単球、好中球、T リンパ球、神経細胞等に豊富に発現しており、それらにおける生理的役割は不明である。TRPM2 の活性化には ADP リボース (ADPR) が重要な役割を果たす。しかし、ROS 刺激下、ミトコンドリアからの放出による ADPR 濃度上昇では、TRPM2 の活性化開口には不十分であり、TRPM2 の ROS 感受性を支える分子機構は未解明であった。加えて、TRPM2 の ROS 依存性の本検討が、シグナル伝達分子としての役割が未解明である ADPR の解明にもつながった。

一方、「炎症」は創傷や感染に対する生体応答であり、損傷部位に体液、タンパク質、炎症性の細胞群を送り込み、障害性の物質を取り除くとともに、治癒回復を促進させるという自然免疫としての意義を有する。また、炎症は最も重大な疾病の一つであるとも認識されている。炎症を制御する血球系細胞、好中球と単球/マクロファージは、炎症性サイトカイン、特に、タンパク質液性因子「ケモカイン」が、好中球と単球/マクロファージの炎症部位への化学遊走に重要である。炎症部位においては、微生物除去に働く好中球由来の生体防御活性は ROS が顕著であるが、ROS 産生が持続すると、炎症組織に強い傷害を与える。ROS の作用機序としては、旧来考えられてきた、細胞構成要素に対する非特異的な酸化的破壊反応に加え、近年、単球においてレドックス感受性転写因子 NF κ B を活性化し、炎症性ケモカインの産生を引き起こす、ROS のシグナル伝達因子としての働きが注目されている。また、好中球遊走浸潤には単球由来のケモカイン IL-8 (CXCL8) が重要であり、その産生には様々の生理応答制御において枢要である Ca^{2+} シグナルが重要であることが示されている (T や B リンパ球の活性化には Ca^{2+} シグナルは必須)。しかし、ROS や Ca^{2+}

(或いは APPR) といった重要な細胞シグナル伝達分子が協調して、炎症におけるケモカイン産生をどのように制御するかは明らかになっていなかった。

2. 研究の目的

レドックス感受性 TRP チャネル群の生理的意義の解明をめざし、以下の個別課題を探究する。

(1) 中心課題 : ROS シグナルと Ca^{2+} シグナルとの直接連関を担う TRPM2 チャネルによる、「炎症」における CXC ケモカイン産生の制御機構とその意義の解明。ここでは、ヒト U937 単球株 *in vitro* 培養系を主として用い、単球の ROS 依存性 CXCL8 産生における、 Ca^{2+} シグナルとレドックス感受性 MAP キナーゼ-NF κ B シグナル経路の TRPM2 による制御機構を明らかにする。ここでは、上シグナル制御機構と ROS 依存性 TRPM2 活性化機構との関連、或いは ADPR シグナルとのクロストークについても検討する。また、既に作製に成功した TRPM2 ノックアウト (KO) マウスの *in vivo* 炎症モデル (潰瘍性大腸炎等) を用い、CXCL2 (=MIP-2) 依存性の好中球浸潤における、TRPM2 の役割を明らかにする。

(2) 発展課題 : TRPM2 が制御する ROS 依存性ケモカイン産生と、好中球遊走を介した炎症発症機構の更なる意義付け。具体的には、TRPM2KO マウスを用い、当該機構の ROS が深く関与する心筋壊死への関与を、心筋梗塞モデルにおいて調べる。また、単球に次いで、TRPM2 が豊富な好中球に特有の ROS 産生 oxidative burst、食食や化学遊走能そのものへの TRPM2 の関与を調べる。さらには、好中球の浸潤過程である血管透過に着目し、好中球由来の ROS により活性化される、TRPC5 を介した内皮細胞での Ca^{2+} 流入と NO 産生、及びそれによる好中球の血管壁通過の調節機構を TRPC5KO マウスを作製・解析することにより明らかにする。

3. 研究の方法

まず、U937 単球株の *in vitro* 培養系を用い、U937 における TRPM2 チャネル活性を、パッチクランプ法による電流測定 (ADPR と H_2O_2) と Fura-2 による Ca^{2+} 蛍光測定 (H_2O_2) に siRNA (或いは hsRNA) によるノックダウンにより同定した。siRNA、特異的阻害剤、dominant negative 体を適宜使い、 H_2O_2 により活性化される TRPM2 を介した Ca^{2+} 流入から MAP キナーゼ (extracellular signal-regulated kinase (ERK) 等)、NF κ B 活性化、CXCL8 遺伝子誘導までのシグナル経路の同定を行った。ROS 依存性 TRPM2 活性化機構において、上シグナル制御機構に関連付けて、 H_2O_2 誘導性のキナーゼ (JAK や ERK 等)・フォスファターゼ (PTP) による TRPM2 の ADPR

に対する感受性亢進の観点からも、上測定法を用い解析した。

TRPM2KO マウスを作製し、U937 を用いて得られた結果は、生化学的解析に単球の数が十分に得られにくいものを除き、KO マウス由来の単球により再確認する。また、filter 越えの *in vitro* 遊走 assay により TRPM2KO と野生型由来の単球の CXCL2 (中和抗体により確認) 産生を比較した。in vivo 炎症モデルとして dextran sulfate sodium 誘導性の潰瘍性大腸炎マウスモデル (DSS モデル) を採用し、TRPM2KO と野生型を比較し、TRPM2 の役割を明らかにした。CXCL2 依存性の好中球への好中球浸潤の解析には、血球特異抗体による免疫組織化学的手法に組織からの単離細胞に対する FACS (fluorescence activated cell sorting) 解析を用いる。炎症と潰瘍の重度に関しても、大腸等の固定組織の HE 染色による詳細な組織学的観察を行った。

別のレドックス感受性チャネル TRP にも着目し、その生理的意義の解明も行った。

4. 研究成果

TRPM2 を介した Ca^{2+} 流入が、ヒト単球細胞株 U937 における H_2O_2 によるケモカイン CXCL8 の産生に、Erk 及び NF κ B を介して関与することが明らかになった。Erk 活性化は、 Ca^{2+} 依存性チロシンキナーゼ Pyk2 が TRPM2 を介した Ca^{2+} 流入を感知し、Ras の活性化を介して引き起こされる。活性化 Erk は NF κ B の核内移行を惹起し、CXCL8 産生誘導を引き起こし、単球における Ca^{2+} 及び H_2O_2 による CXCL8 産生誘導を結びつける分子実体として、TRPM2 が機能することを明らかにすることができた。このように、TRPM2 を中心として、これらのタンパク質群がどのようにして、シグナル複合体 channelsome を形成するかを明らかにするための重要な一歩となる成果を上げることができた。次いで、TRPM2 KO マウスを作製し解析を続けたところ、DSS 誘導性の潰瘍性大腸炎を惹起した炎症マウスモデルにおいて、WT マウスの単球及び大腸において強いケモカイン CXCL2 産生が認められたが、TRPM2 KO マウスにおいてはそれが抑制されていた。また、単球/マクロファージの大腸への浸潤は WT 及び TRPM2 KO マウスともに同程度認められたが、好中球の浸潤は TRPM2 KO マウスにおいて著しく抑制されていた。好中球の遊走能は WT と TRPM2 KO 間で違いがなかったことから、炎症部位のマクロファージにおける TRPM2 依存的な CXCL2 産生誘導が好中球の大腸への浸潤を惹起していることが明らかになった。DSS 処置後の WT マウスの大腸に認められた潰瘍形成は、TRPM2 KO において強く抑制されていた。以上、本研究により、単球/マク

ロファージの TRPM2 channelsome の炎症における生理的意義が明らかになった。

引き続き、大腸炎とは異なる炎症病態への知見の拡大に成功した。即ち、動脈結紮による心筋梗塞—再還流モデルを TRPM2KO マウスに適用し、活性酸素種が深く関与する心筋細胞死への TRPM2 チャネルへの関与を用い調べた。野生型マウスに比較すると、本 TRPM2 ノックアウトマウスにおいては、顕著な心筋細胞死の減少が見られ、炎症性細胞の中でも、好中球浸潤の抑制が重要であることがわかってきた。ランゲルドルフ環流下、好中球を添加し心筋組織中への浸潤を調べたところ、特に、好中球の心血管への接着能の減少がこの表現型に大きな影響を与えていることが明らかとなった。ここで好中球の遊走因子として働くのはロイコトリエン B4 であることも明らかとなった。また、TRPM2 チャネルは Ca^{2+} 流入だけでなくリソソームからの Ca^{2+} 放出にも関与することが分かってきた。この過程は、マクロファージの細胞死の調節に関与することがわかったが、樹状細胞における分布を考慮するとそこでの重要性の方が高いことが予想される。この知見は、TRPM2 の新たな機能的側面を示すものである。さらに、ストア依存性 Ca^{2+} チャネルを形成する Orai タンパク質のシステイン残基の酸化修飾について我々の開発した活性ジスルフィドプローブを用いて解析したところ、特定のシステイン残基が酸化修飾をうけることもわかった。酸化修飾はチャネル活性は Orai によるストア依存性 Ca^{2+} チャネル活性を減じることから、酸化修飾が免疫細胞の酸化ストレスを介した選択機構に関与していることが示唆された。

TRPM2 の局在性を詳細に調べることにより、形質膜だけでなく細胞内膜にも存在することが明らかになった。特に、リソソームからの Ca^{2+} 放出を制御することにより、膵ベータ細胞の細胞死を制御することが明らかになった。細胞外からの Ca^{2+} 流入との連関を調べていくことが、本 TRPM2 の役割の完全な理解のためには重要である。

TRPM7 は Mg^{2+} や Ca^{2+} 等の流入を制御することにより生理機能を果たすことが着目されてきたが、今回、TRPM7 を *in vivo* ノックダウンすることにより、マウス脳において、虚血時に活性化開口し細胞外から主として Na^+ を流入させることにより、神経細胞死を惹起させる役割が明らかとなった。また、興味深いことに長期増強などのシナプス可塑性にも関与することがわかった。

新たな展開として、異なった酸化力 (酸化還元電位) を示す活性ジスルフィドを多数用意し、それらを添加した際の TRP チャネル活性を評価することで「酸化還元電位」と「TRP チャネル活性」との相関を調べた。その

結果、酸化感受性TRPチャンネルはそれぞれ固有の酸化感受性活性化の閾値をもつことが明らかになった。中でもTRPA1は最も高い酸化感受性を示し、その活性化閾値はO₂の酸化還元電位よりも低く、TRPA1のO₂に対する応答性が予見された。実際にTRPA1を発現させた細胞に高O₂溶液を添加してみると、TRPA1を介した陽イオン電流が観察された。また、Cys点変異体の機能的評価及びラベリング実験により、高O₂によるTRPA1の活性化には細胞質領域に存在するCys633とCys856の酸化が重要であることを見出した。さらに、TRPA1は驚くべきO₂に対する応答性を示した。即ち、N₂ガスを通気させた低O₂溶液がTRPA1を介した陽イオン電流を活性化したのである。TRPA1のO₂に対する容量-反応関係は逆ベル型を示し、極小の反応を引き起こすO₂分圧は137 mmHgと、通常の大気圧におけるO₂分圧(152 mmHg)より低かった。TRPA1のアミノ末端領域にはプロリン (Pro) 水酸化酵素 (PHD) により反応を受ける配列 (Pro水酸化モチーフ) が存在する。PHDのO₂に対するミカエリス定数(KM)は大気圧下における溶存O₂濃度付近であり、生理的範囲内のO₂濃度の低下はPHDの水酸化酵素活性を低下させ、その結果、新たに合成されたTRPA1の水酸化される比率が低下することから、通常O₂状態下のTRPA1においては、Pro水酸化モチーフに存在するPro残基がPHDにより水酸化されており、これによりTRPA1の活性は抑えられると考えられる。一方、低O₂状態では新たに合成されたTRPA1がPHDによる水酸化反応を受けないため、TRPA1は抑制されずに活性化状態にあることになる。高O₂状態においては、Cys酸化による活性促進がProの水酸化による活性阻害を凌駕し、TRPA1が活性化すると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 44 件 全て査読あり)

1. Numata T, Sato K, Christmann J, Marx R, **Mori Y**, Okada Y & Wehner F. The DC splice-variant of TRPM2 is the hypertonicity-induced cation channel (HICC) in HeLa cells, and the ecto-enzyme CD38 mediates its activation. **J. Physiol.** (in press). 10.1113/jphysiol.2011.220947
2. Haraguchi K, Kawamoto A, Isami K, Maeda S, Kusano A, Asakura K, Shirakawa H, **Mori Y**, Nakagawa T & Kaneko S. TRPM2 contributes to inflammatory and neuropathic pain through the aggravation of pronociceptive inflammatory responses in mice **J. Neurosci.** (in press). 10.1523/JNEUROSCI.4703-11.2012
3. Nakata E, Liew F, Uwatoko C, Kiyonaka S, **Mori Y**, Katsuda Y, Endo M, Sugiyama H & Morii T. Zinc-Finger Proteins for Site-Specific Protein Positioning on DNA-Origami Structures. **Angew. Chem. Int. Ed.** (in press).
4. Xie YF, Belrose JC, Lei G, Tymianski T, **Mori Y**, MacDonald JF & Michael F Jackson MF Dependence of NMDA/GSK-3 β mediated metaplasticity on TRPM2 channels at hippocampal CA3-CA1 synapses. **Mol. Brain** (in press).
5. Katano M, Aguan K, Hara Y, Yamamoto S, Miki T, Sawamura S, Hazuki T, Yamakawa K & **Mori Y** The juvenile myoclonic epilepsy-related protein EFHC1 interacts with the redox-sensitive TRPM2 channel linked to cell death. **Cell Calcium** (in press). 10.1016/j.ceca.2011.12.011
6. Wang H, Koshi Y, Minato D, Nonaka H, Kiyonaka S, **Mori Y**, Tsukiji S & Hamachi I Chemical cell-surface receptor engineering using affinity-guided, multivalent organocatalysts. **J. Am. Chem. Soc.** 133,12220-1222(2011). 10.1021/ja204422r
7. Takahashi N, Kuwaki K, Kiyonaka S, Numata T, Kozai D, Mizuno Y, Yamamoto S, Naito S, Knevels E, Carmeliet P, Oga T, Kaneko S, Suga S, Nokami T, Yoshida J & **Mori Y** TRPA1 underlies a sensing mechanism for O₂. **Nature Chem. Biol.** (Article) 7, 701-711 (2011). 10.1038/NCHEMBIO.640
8. Sumoza-Toledo A, Lange I, Cortado H, Bhagat H, **Mori Y**, Fleig A, Penner R & Partida-Sánchez S Dendritic cell maturation and chemotaxis is regulated by TRPM2-mediated lysosomal Ca²⁺ release. **FASEB J.** 25, 3529-3542 (2011). 10.1096/fj.10-178483
9. Kitajima N, Watanabe K, Morimoto S, Sato Y, Kiyonaka S, Hoshijima M, Ikeda Y, Nakaya M, Ide T, **Mori Y**, Kurose H & Nishida M TRPC3-mediated Ca²⁺ influx contributes to Rac1-mediated production of reactive oxygen species in MLP-deficient mouse hearts. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 409, 108-113 (2011). 10.1016/j.bbrc.2011.04.124
10. Uchida K, Dezaki K, Damdindorj B, Inada H, Shiuchi T, **Mori Y**, Yada T, Minokoshi Y & Tominaga M Lack of TRPM2 impaired insulin secretion and glucose metabolisms in mice. **Diabetes** 60, 119-126 (2011). 10.2337/db10-0276
11. Kim MS, Lee KP, Yang D, Shin DM, Abramowitz J, Kiyonaka S, Birnbaumer L, **Mori Y** & Muallem S Genetic and pharmacologic inhibition of the Ca²⁺ influx

- channel TRPC3 protects secretory epithelia from Ca²⁺-dependent toxicity. **Gastroenterology** 140, 2107-2115 (2011). 10.1053/j.gastro.2011.02.05
12. Chen X, Numata T, Li M, **Mori Y**, Orser BA, Jackson MF, Xiong ZG & MacDonald JF The modulation of TRPM7 currents by nafamostat mesilate depends directly upon extracellular concentrations of divalent cations. **Mol Brain** 3, 38 (2010). 10.1186/1756-6606-3-38
 13. Kajimoto T, Sawamura S, Tohyama Y, **Mori Y** & Newton AC Protein kinase C δ -specific activity reporter reveals agonist-evoked nuclear activity controlled by Src family of kinases. **J. Biol. Chem.** 285, 41896-41910 (2010). 10.1074/jbc.M110.184028
 14. Yasuda T, Shibasaki T, Minami K, Takahashi H, Mizoguchi A, Uriu Y, Numata T, **Mori Y**, Miyazaki JI, Miki T & Seino S Rim2a determines docking and priming states in insulin granule exocytosis. **Cell Metab.** 12, 117-129 (2010). 10.1016/j.cmet.2010.05.017
 15. Kinoshita H, Kuwahara K, Nishida M, Jiang Z, Rong X, Kiyonaka S, Kuwabara Y, Kurose H, Inoue R, **Mori Y**, Li Y, Nakagawa Y, Usami S, Fujiwara M, Yamada Y, Minami T, Ueshima K & Nakao K Inhibition of TRPC6 channel activity contributes to the anti-hypertrophic effects of natriuretic peptides-guanylyl cyclase-A signaling in the heart. **Circ. Res.** 106, 1849-1860 (2010). 10.1161/CIRCRESAHA.109.208314
 16. Bogeski I, Kummerow C, Al-Ansary D, Koehler R, Schwarz EC, Kozai D, Takahashi N, Peinelt C, Griesemer D, Bozem B, **Mori Y**, Hoth M & Niemeyer BA Differential redox regulation of ORAI channels: a mechanism to tune cellular calcium responses. **Science Signaling** 3, ra24 (2010). 10.1126/scisignal.2000672
 17. Numaga T, Nishida M, Kiyonaka S, Kato K, Katano K, Mori E, Kurosaki T, Inoue R, Hikida T, Putney Jr JW & **Mori M** Ca²⁺ influx and protein scaffolding via TRPC3 sustain PKC β and ERK activation in B cells. **J. Cell Sci.** 123, 927-938 (2010). 10.1242/jcs.061051
 18. Koike C, Obara T, Uriu Y, Numata T, Sanuki R, Miyata K, Koyasu T, Ueno S, Funabiki K, Tani A, Ueda H, Kondo M, **Mori Y**, Tachibana M & Furukawa T TRPM1 is a component of the retinal ON bipolar cell transduction channel in the mGluR6 cascade. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 107, 332-337 (2010). 10.1073/pnas.0912730107
 19. Sakaguchi R, Tainaka K, Shimada N, Nakano S, Inoue M, Kiyonaka S, **Mori Y** & Morii T An in vivo fluorescent sensor reveals intracellular Ins(1,3,4,5)P₄ dynamics in single cells. **Angew. Chem. Int. Ed.** 17, 7381-7386 (2010). 10.1002/anie.200903951
 20. Sakaguchi R, Endo T, Yamamoto S, Tainaka K, Sugimoto K, Fujieda N, Kiyonaka S, **Mori Y** & Morii T A single circularly permuted GFP sensor for inositol-1,3,4,5-tetrakisphosphate based on a split PH domain. **Bioorg. Med. Chem.** 17, 7381-7386 (2009). 10.1016/j.bmc.2009.08.015
 21. Miyagi K, Kiyonaka S, Yamada K, Miki T, Mori E, Kato K, Numata T, Sawaguchi Y, Numaga T, Kimura T, Kanai Y, Kawano M, Wakamori M, Nomura H, Koni I, Yamagishi M & **Mori Y** A pathogenic C-terminus-truncated Polycystin-2 mutant enhances receptor-activated Ca²⁺ entry via association with TRPC3 and TRPC7. **J. Biol. Chem.** 284, 34400-34412 (2009). 10.1074/jbc.M109.015149
 22. Kato K, Kiyonaka S, Sawaguchi Y, Tohnishi M, Masaki T, Yasokawa N, Mizuno Y, Mori E, Inoue K, Hamachi I, Takeshima H & **Mori Y** Molecular characterization of flubendiamide sensitivity in lepidopterous ryanodine receptor Ca²⁺ release channel. **Biochemistry** 48, 10342-10352 (2009). 10.1021/bi900866s
 23. Sun H-S, Jackson MF, Martin LJ, Jansen K, Teves L, Cui H, Kiyonaka S, **Mori Y**, Jones M, Forder JP, Golde TE, Orser BA, MacDonald JF & Tymianski M Suppression of hippocampal TRPM7 protein prevents delayed neuronal death in brain ischemia. **Nature Neurosci.** 12, 1300-1307 (2009). 10.1038/nn.2395
 24. Inoue R, Jensen LJ, Jian Z, Shi J, Hai L, Lurie AI, Henriksen FH, Salmonsson M, Morita H, Kawarabayashi Y, Mori M, **Mori Y** & Ito Y Synergistic activation of vascular TRPC6 channel by receptor and mechanical stimulation via PLC/diacylglycerol and PLA₂/ ϵ s-hydroxylase/20-HETE pathways. **Circ Res.** 104, 1399-1409 (2009). 10.1161/CIRCRESAHA.108.193227
 25. Wang Y, Deng X, Zhou Y, Hendron E, Mancarella S, Ritchie MF, Tang XD, Baba Y, Kurosaki T, **Mori Y**, Soboloff J & Gill DL STIM protein coupling in the activation of Orai channels.

- Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 106, 7391-7396 (2009). 10.1073/pnas.0900293106
26. Lange I, Yamamoto Y, Partida-Sanchez S, **Mori Y**, Fleig A & Penner R TRPM2 functions as lysosomal Ca²⁺ release channel in β -cells. **Science Signaling** 2, ra23 (2009). 10.1126/scisignal.2000278
 27. Maruyama Y, Ogura T, Mio K, Kato K, Kaneko T, Kiyonaka S, **Mori Y** & Sato C Tetrameric Orai1 is a teardrop-shaped molecule with a long, tapered cytoplasmic domain. **J. Biol. Chem.** 284, 13676-13685 (2009). 10.1074/jbc.M900812200
 28. Kiyonaka S, Kato K, Nishida M, Mio K, Numaga T, Sawaguchi Y, Yoshida T, Wakamori M, Mori E, Numata T, Ishii M, Takemoto H, Ojida A, Watanabe K, Uemura A, Kurose H, Morii T, Kobayashi T, Sato Y, Sato C, Hamachi I & **Mori Y** Selective and direct inhibition of TRPC3 channels underlies biological activities of a pyrazole compound. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 106, 5400-5405 (2009). 10.1073/pnas.0808793106
 29. Takeuchi K, Nakano Y, Kato U, Kaneda M, Aizu M, Awano W, Yonemura S, Kiyonaka S, **Mori Y**, Yamamoto D & Umeda M Changes in temperature preferences and energy homeostasis in dystroglycan mutants. **Science** 323, 1740-1743 (2009). 10.1126/science.1165712
 30. Olah ME, Jackson MF, Li H, Perez Y, Sun HS, Kiyonaka S, **Mori Y**, Tymianski M & Macdonald JF Ca²⁺-dependent induction of TRPM2 currents in hippocampal neurons. **J. Physiol.** 587, 965-979 (2009). 10.1113/jphysiol.2008.162289
 31. Takahashi N, Mizuno Y, Kozai D, Yamamoto S, Kiyonaka S, Shibata T, Uchida K & **Mori Y** Molecular characterization of TRPA1 channel activation by cysteine-reactive inflammatory mediators. **Channels** 2, 287-298 (2008)
 32. Takahashi S, Lin H, Geshi N, **Mori Y**, Kawarabayashi Y, Takami N, Mori MX, Honda A & Inoue R. Nitric oxide-cGMP-protein kinase G pathway negatively regulates vascular transient receptor potential channel TRPC6. **J. Physiol.** 586, 4209-4223 (2008) 10.1113/jphysiol.2008.156083
 33. Yamamoto S, Shimizu S, Kiyonaka S, Takahashi N, Wajima T, Hara Y, Negoro T, Hiroi T, Kiuchi Y, Okada T, Kaneko S, Lange I, Fleig A, Penner R, Nishi M, Takeshima H & **Mori Y** TRPM2-mediated

Ca²⁺ influx induces chemokine production in monocytes that aggravates inflammatory neutrophil infiltration. **Nature Med.** 14, 738-747 (2008). 10.1038/nm1758

[学会発表] (計 5 件)

1. **森泰生**, Redox physiology of TRP channels. The 1st international meeting on ion channel signaling mechanisms from basic science to clinical application, 2011年11月3日、モロッコ (マラケシュ)
2. **森泰生**, Molecular characterization of benzenedicarboxamide agonist sensitivity in lepidopterous ryanodine receptor Ca²⁺ release channel., The 12th IUPAC international congress of pesticide chemistry, 2010年7月7日、オーストラリア (メルボルン)
3. **森泰生**, Activation and physiological properties of TRP channels. 2009 international union of physiological sciences (IUPS): international conference of physiological sciences 2009年1月15日、韓国 (釜山)
4. **森泰生**, Integration of calcium signals by TRP channelsome. FASEB summer research conferences: calcium and cell function, 2008年6月8日、アメリカ合衆国 (コロラド)
5. **森泰生**, ROS- and RNS-sensor TRP channels: activation mechanism and physiological function. Centennial anniversary & the 32nd congress of Korean medical association, 2008年5月2日、韓国 (ソウル)

[図書] (計 28 件)

和文

1. 梶本武利、小林良平、**森泰生** CXCL-2 臨床免疫・アレルギー科 (増刊号: サイトカインのすべて) (in press).
2. 高田宜則、**森泰生** TRP チャネル日本薬理学雑誌 139, 39-406 (2012).
3. 清中茂樹、高橋重成、**森泰生** 活性酸素で活性化される TRP チャネルファルマシア 48, 31-36 (2012).
4. **森泰生** 生命体は内なる仕組みへと環境ストレスを進化させた 細胞工学 31, - (2012).
5. 高橋重成、**森泰生** TRPA1 チャネルが担う生体における新しい O₂ センサー機構 新着論文レビュー(2011年9月27日公開 <http://first.lifesciencedb.jp/archives/3598>)
6. **森泰生**、清中茂樹 トランスポートソーム概説 トランスポートソームの世界 291-296 (2011).
7. **森泰生**、沼田朋大、高橋重成

- 生体内センサーとしてのイオンチャネル
総論 トランスポートソームの世界
73-77 (2011).
8. **森泰生**、高橋重成 イオンチャネルトランスポートソームの世界 11-15 (2011).
 9. 中尾章人、高田宜則、**森泰生**
神経系の機能、遺伝子発現及び発生を司るカルシウムチャネル群 (Calcium channels regulate neuronal function, gene expression, and development)
BRAIN and NERVE (特集 神経筋接合部 - 基礎から臨床まで) 63, 657-667 (2011).
 10. 瓜生幸嗣、清中茂樹、高田宜則、**森泰生**
Ca²⁺チャネルソーム
遺伝子医学 MOOK (トランスポートソーム生体膜輸送機構の全体像に迫る基礎、臨床、創薬応用研究の最新成果) 19, 210-219 (2011).
 11. 清中茂樹、加藤賢太、**森泰生**
新規殺虫剤 flubendiamide における昆虫選択的生物活性の分子基盤
日本農薬学会誌 36, 102-105 (2011).
 12. 香西大輔、輪島輝明、清水俊一、**森泰生**
酸化ストレス作動性 TRP チャネルと消化管炎症
G. I. Research 19, 4-12 (2011).
 13. 加藤賢太、梶本武利、**森泰生**
免疫機能と TRP チャネル、鼻アレルギーフロンティア 10, 34-40 (2010).
 14. 清中茂樹、加藤賢太、西田基宏、**森泰生**
TRPC チャネルを標的とした新規 Ca²⁺拮抗薬の創製 **ファルマシア** 46, 303-311 (2010).
 15. 沼田朋大、香西大輔、高橋重成、加藤賢太、瓜生幸嗣、山本伸一郎、金子 雄、眞本達生、**森泰生**
清中茂樹、高橋重成、化学物質の感覚分子生物学—TRP チャネルはどのように物質を感知し脳へ伝えるか—**化学** 64, 27-33(2009).
 16. **森泰生**
脳はいま、化学の言葉でどこまで語れるか? **化学** 64, 12-14 (2009).
(12月号特集「脳の分子論」を監修)
 17. 山本伸一郎、清水俊一、**森泰生**
TRPM2 チャネルによる活性酸素シグナル増幅と慢性炎症の関連 **日本薬理学雑誌** 134, 122-126 (2009).
 19. 高橋重成、山本伸一郎、**森泰生**
酸化ストレス作動性 TRP チャネルの化学生理学 **実験医学** (病態解明に迫る活性酸素シグナルと酸化ストレス) 27, 2494-2502 (2009).
 20. 山本伸一郎、高橋重成、清中茂樹、**森泰生**
活性化学種感応のチャネル機構の探求 **蛋白質核酸酵素** 54, 212-223 (2009).
 21. 清中茂樹、三木崇史、瓜生幸嗣、

森泰生 神経伝達物質放出における Ca²⁺チャネル複合体形成の生理的意義
生化学 80, 658-661 (2008).

英文

1. Takahashi N & **Mori Y** TRP channels as sensors and signal integrators of redox status changes. **Frontiers Pharmacol.** 2, 58 (2011).
 2. **Mori Y**, Kiyonaka S & Kanai Y
Transportsomes and channelsomes: are they functional units for physiological responses? (A preface for the special issue “transportsomes and channelsomes” guest-edited by Mori Y as an associate editor) **Channels** 5, 387-390 (2011).
 3. Takahashi N, Kozai D, Kobayashi R, Ebert M & **Mori Y** Roles of TRPM2 in oxidative stress **Cell Calcium** 50, 279-290 (2011).
 4. **Mori Y**, Kajimoto T, Nakao A, Takahashi N, & Kiyonaka S Receptor signaling integration by TRP channelsomes. In “Advances in Experimental Medicine and Biology: Transient Receptor Potential Channels” (ed Islam S, Springer, 2011) 704, 373-89.
 5. Numata T, Kiyonaka S, Kato K, Takahashi N & **Mori Y** Activation of TRP channels in mammalian systems. In “Handbook of Experimental Pharmacology: TRP channels in health and disease” (ed Zhu MX, CRC press, 2011) 43-90.
 6. Koike C, Numata T, Ueda H, **Mori Y** & Furukawa T TRPM1: a vertebrate TRP channel responsible for retinal ON bipolar function. **Cell Calcium** 45, 95-101 (2010).
 7. Yamamoto S, Takahashi N & **Mori Y** Chemical Physiology of Oxidative Stress-Activated TRPM2 and TRPC5 Channel. **Prog. Biophys. Mol. Biol.** 103, 18-27 (2010).
6. 研究組織
(1)研究代表者
森 泰生 (MORI YASUO)
京都大学・大学院地球環境学堂・教授
研究者番号：80212265