

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K07071

研究課題名（和文）腫瘍微小環境でのがん悪性化におけるカリウムチャネル調節の病態的意義解明

研究課題名（英文）Pathological significance of K⁺ channel regulation in tumor microenvironment

研究代表者

大矢 進（Ohya, Susumu）

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・教授

研究者番号：70275147

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究により、前立腺がん細胞や骨肉腫細胞の三次元（3D）培養により、抗がん剤に対する耐性能を獲得すること、カルシウム活性化カリウムチャネルKCa1.1を阻害は、薬物トランスポーターや薬物代謝酵素の発現を阻害することで抗がん剤耐性を克服させること、を解明した。また、3D培養によるがん幹細胞化にE3ユビキチンリガーゼFBXW7の発現抑制が関与することを見出した。さらに、がん関連マクロファージを模したM2様マクロファージにおいて、カルシウム活性化カリウムチャネルKCa3.1活性化薬が、ERK/JNKシグナル経路を介してIL-10の発現・産生を抑制することを解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の学術的意義は、がん細胞におけるカリウムチャネルを標的とした研究において、カリウムチャネルが抗がん剤耐性の獲得に関与することを明らかにした点と、カリウムチャネル活性化薬ががん免疫監視機構の破綻に関与するIL-10の発現・産生を抑制することを明らかにした点にある。カリウムチャネル阻害薬が抗がん剤耐性を克服させるメカニズムとカリウムチャネル活性化薬ががん形成促進性サイトカイン・ケモカインの発現を抑制するメカニズムを明らかにした。カリウムチャネル阻害薬を抗がん剤併用の有用性や、がん免疫療法におけるカリウムチャネル活性化薬の有用性が今後実証されることが期待され、社会的な意義がある。

研究成果の概要（英文）：Several types of potassium channels play crucial roles in tumorigenicity, stemness, invasiveness, and drug resistance in cancer. Spheroid formation by three-dimensional (3D) culture induced the up-regulation of cancer stem cell marker. This study provided that the 3D spheroid models of prostate cancer and osteosarcoma cells (1) acquired the resistance to anticancer drugs, and (2) inhibition of calcium-activated potassium channel KCa1.1 overcame anticancer drug resistance by down-regulating the expression of drug transporters and drug metabolizing enzymes in 3D spheroid models. We also found that (3) inhibition of E3 ubiquitin ligase FBXW7 expression is involved in cancer stemness in 3D spheroid models. Furthermore, we found that (4) calcium-activated potassium channel KCa3.1 activator suppressed IL-10 expression and production via ERK/JNK signaling pathway in M2-like macrophages, which mimic tumor-associated macrophages.

研究分野：病態分子薬理学

キーワード：カリウムチャネル がんスフェロイド 抗がん剤耐性 がん幹細胞 がん微小環境

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) イオンチャネルは、様々ながん細胞の増殖、遊走、浸潤、アポトーシスに関与している。カルシウム活性化カリウムチャネル(K_{Ca} チャネル)は、大腸がん、乳がん、前立腺がん、肉腫等に高発現しており、がん薬物治療の標的分子として注目されている。しかし、腫瘍微小環境における K_{Ca} チャネルの発現・活性調節メカニズムやがん悪性化における役割は明らかでない。

(2) 腫瘍微小環境における低酸素ニッチは、がん幹細胞の発生、がん浸潤活性の上昇、抗がん剤耐性獲得などのがん悪性化と関係している。しかし、腫瘍微小環境における様々な変動と K_{Ca} チャネル機能との関係はほとんど検討されていない。

(3) 腫瘍微小環境におけるがん細胞の死滅によりがん免疫監視システムを司る免疫細胞は低酸素や高カリウム環境に暴露され、がん免疫システムの破綻により悪性化が起こることが報告されている。

(4) がん研究領域におけるイオンチャネル研究では、二次元(平面、2D)培養したがん細胞株や2D培養がん細胞を移植した担がんモデルマウスを用いて、がん細胞生存能や浸潤能に対するイオンチャネル作用薬の効果が検討されている。しかし、2D培養では生体の複雑なシステムを欠くため、前臨床薬の90%が治療効果を発揮できていない。腫瘍微小環境における低酸素ニッチを再現する3D培養を用いた*in vitro*実験は、がん移植モデル動物を用いる*in vivo*実験の前段階の研究ツールとして重要性が増している。

(5) 我々は、「がん細胞におけるイオンチャネルの発現・活性制御メカニズムの解明」に関する研究実績があり、腫瘍微小環境におけるカリウムチャネル発現・活性変動とそのメカニズムの解明、がん悪性化(幹細胞能、転移能獲得・抗がん剤耐性獲得)におけるカリウムチャネルの役割解明が、がん関連イオンチャネル創薬研究を発展させる最重要課題であると考えた。また、腫瘍微小環境におけるイオン環境変動によるがん細胞免疫監視システム制御の破綻に関する研究が注目を集めており、腫瘍微小環境ニッチを構成するリンパ球、マクロファージ、線維芽細胞におけるイオン環境によるがん悪性化のメカニズムを解明したいと考えた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、3Dスフェロイド培養システムを用いて*in vitro*で再現した腫瘍微小環境でのがん幹細胞能および抗がん剤耐性能の獲得における K_{Ca} チャネルの病態的意義を解明し、 K_{Ca} チャネル作用薬の悪性がん治療薬としての潜在性を示すことである。がん幹細胞化に着目した研究では、腫瘍再構成(再燃)に関する K_{Ca} チャネル阻害薬の潜在性を明らかにする。また、がん免疫に着目した研究では、腫瘍微小環境におけるがん免疫監視システムの破綻と K_{Ca} チャネルの役割を解明する。

3. 研究の方法

(1) 三次元スフェロイド培養: 細胞はすべて、5% CO_2 、37℃で培養した。三次元スフェロイド培養には、住友ベークライト社のPrime-Surface®システムを用いた。細胞懸濁液をPrimeSurface 96Uプレートに播種し、7日間培養した。

(2) 細胞生存率の測定: 細胞生存率はWST-1アッセイを用いて評価した。 10^5 cells/mLの密度で、細胞を96ウェルプレートで7日間(3D培養)培養し、各ウェルにWST-1試薬を添加してから2時間後、マイクロプレートリーダーSpectraMax 384(Molecular Devices Japan)を用いて、試験波長450 nm、参照波長650 nmで吸光度を測定した。

(3) siRNAの細胞への導入: Lipofectamine®RNAiMAX試薬(Thermo Fisher Scientific社)を2D培養した細胞にトランスフェクトし、24時間後、PrimeSurface 96U上に播種した。

(4) ヒト単球性白血病細胞株THP-1細胞の分化: まず、PMA処理(100 ng/mL、24時間)によりTHP-1を M_0 マクロファージに分化させ、培地除去後IL-4とIL-13(各20 ng/mL)を添加した培地で72時間インキュベートすることで、 M_2 マクロファージに分化誘導した。

(5) 膜電位および細胞内カルシウム濃度の測定: 膜電位は、蛍光性電位感受性色素DiBAC4(3)を用いて測定した。膜電位イメージングでは、細胞内カルシウム濃度は、蛍光性カルシウム指示薬Fura 2-AMを用いて測定した。蛍光測定の前に、細胞を100 nM DiBAC4(3)と10 μ M Fura 2-AMの両方を含む細胞外溶液中で20分間インキュベートした。蛍光画像はORCA-Flash2.8デジタルカメラ(浜松ホトニクス社)を用いて記録した。データ収集と解析はHImageシステム(浜松ホトニクス社)を用いて行った。

(6) リアルタイムPCR: リアルタイムPCRに使用する標的遺伝子特異的プライマーはPrimer Express™ software (Ver 1.5, Thermo Fisher Scientific社)を用いて設計した。Luna Universal qPCR

Master Mix (New England Biolabs 日本社) 用いて、ABI 7500 real-time PCR instrument (Applied Biosystems 社) で解析した。

(7) ウェスタンブロット解析: RIPA 緩衝液で細胞からタンパクを抽出した。等量のタンパクを SDS-PAGE に供し、フィルターに転写した。フィルターをブロッキング後、各種一次抗体、HRP 標識 IgG 二次抗体の順でインキュベートした。ECL advance chemiluminescence reagent kit (Nacalai Tesque 社) で発色させ、画像を Amersham Imager 600 (GE Healthcare Japan 社) を用いて解析した。

(8) ELISA アッセイ: 培養上清サンプル中のヒト IL-10 および IL-8 濃度は、IL-10/IL-8 Human Uncoated ELISA キット (Thermo Fisher Scientific 社) を用いて測定し、標準曲線を作成して定量化した。

4. 研究成果

(1) LNCaP スフェロイドモデルにおける K_{Ca}1.1 活性の増加

3D 培養により形成された LNCaP 細胞のスフェロイドから細胞を単離し、K_{Ca}1.1 活性化薬 NS1619 (1 μM) によって惹起される過分極再反応を DiBAC₄(3) を用いて観察したところ、3D スフェロイドから単離された細胞では、通常の 2D 培養により得られた単離細胞 (「2D」) と比較して有意に大きかった ($p < 0.05$)。また、NS1619 誘発性過分極反応は、K_{Ca}1.1 阻害薬 (1 μM paxilline, PAX) の前処置によりほぼ消失した。過分極反応に伴う細胞内カルシウム濃度上昇も同様に、3D 培養群で有意に大きかった ($p < 0.05$)。3D 培養群は 2D 培養群と比較して、K_{Ca}1.1 タンパクの発現レベルは約 4 倍増加したが ($p < 0.05$)、K_{Ca}1.1 mRNA の発現レベルは、2D 培養群と 3D 培養群の間で有意な差は観察されなかった ($p > 0.05$)。転写産物の発現レベルは変化しなかった ($p > 0.05$)。¹⁾

(2) LNCaP の 3D スフェロイド培養による抗アンドロゲン薬およびドキシソルピシンに対する抵抗性の獲得と K_{Ca}1.1 阻害薬によるその克服

2D 培養した LNCaP と 3D 培養した LNCaP を各種濃度のドセタキセル、パクリタキセル、ドキシソルピシン (DOX)、シスプラチンに 48 時間暴露し、細胞生存率を WST1 法により評価したところ、3D 培養によりすべての薬物に対する感受性が低下した。中でも DOX に対する抵抗性は、10 μM PAX で 24 時間前処理することにより克服された ($p < 0.01$)。また、3D 培養した LNCaP は、抗アンドロゲン薬である bicalutamide と enzalutamide に対する抵抗性も獲得し、同様に PAX 処理により克服された ($p < 0.01$)。¹⁾

(3) ドキシソルピシンに対する抵抗性の獲得と K_{Ca}1.1 阻害によるその克服における ABC トランスポーター-MRP5 の関与

化学療法抵抗性に関すると考えられる 10 種類の ABC トランスポーター候補のうち、LNCaP スフェロイドでは、MRP5 発現が亢進し、PAX 処理により有意に抑制された。したがって、LNCaP スフェロイドによる DOX 耐性の獲得と K_{Ca}1.1 阻害によるその克服には、薬剤排出トランスポーターの MRP5 が関与していることが示唆された。¹⁾

(4) LNCaP スフェロイドにおけるアンドロゲン受容体 AR タンパク発現の減少

2D 培養した LNCaP と 3D 培養した LNCaP における AR のタンパク発現を比較したところ、3D 培養群で有意に低かった ($p < 0.01$)。一方、AR mRNA 発現は両群で差が観察されなかった ($p > 0.05$)。PAX 処理により抗アンドロゲン薬に対する抵抗性が克服されたのと同様に、PAX 処理により AR タンパクレベルは有意に増加した ($p < 0.01$)。したがって、AR タンパク分解が LNCaP スフェロイドにおける抗アンドロゲン抵抗性の獲得に関与していること、K_{Ca}1.1 阻害剤が AR 分解に関与する E3 ユビキチンリガーゼの活性および/または発現を阻害する可能性が示された。詳細は省略するが、AR タンパク分解に関与する可能性のある E3 ユビキチンリガーゼの発現に対する PAX の効果を検討したところ、LNCaP 細胞のスフェロイド形成によって誘導される抗アンドロゲン薬抵抗性には、MDM2 を介した AR タンパクの分解促進が関与していること、PAX 処置による MDM2 の転写抑制が、抗アンドロゲン薬抵抗性を克服させることが示唆された。¹⁾

(5) LNCaP スフェロイド形成による K_{Ca}1.1 活性亢進におけるユビキチン E3 リガーゼ FBXW7 の関与

LNCaP スフェロイド形成によって、FBXW7 のタンパク発現レベルは著しく減少し ($p < 0.01$)、siRNA による FBXW7 発現抑制は、K_{Ca}1.1 のタンパク質発現レベルを有意に増加させた ($p < 0.05$)。したがって、LNCaP スフェロイド形成による K_{Ca}1.1 活性の上昇には、FBXW7 が関与していることが示唆された。¹⁾

(6) THP-1 由来 M₂ マクロファージにおける SKA-121 処理による IL-10 および IL-8 の発現抑制

IL-10 と IL-8 の転写レベルは、K_{Ca}3.1 活性化薬である 10 μM SKA-121 処置により有意に抑制された ($n = 4$, $p < 0.01$)。TRAM-34 単独では、IL-10 および IL-8 の転写に有意な変化は引き起こされなかった (図 S1D、E)。また、IL-10 と IL-8 の産生を ELISA 法で定量解析したところ、SKA-121 処理により有意に減少した ($n = 4$, $p < 0.01$)。したがって、K_{Ca}3.1 活性化薬は、IL-10 と IL-8 の転写を抑制することにより、TAM の免疫亢進機能と腫瘍化促進機能を抑制する可能性が示された。²⁾

(7) THP-1 由来 M₂ マクロファージにおける高カリウム曝露で誘発される IL-10 および IL-8 の発現亢進に対する SKA-121 の効果

高カリウム (25 mM) に曝露した THP-1 由来 M₂ マクロファージにおいて、IL-10 および IL-8 の転写および産生はいずれも増加した (n = 4, p < 0.01)。THP-1 由来 M₂ マクロファージにおける高カリウム曝露により誘発された IL-8 および IL-10 の発現・産生の増加に対する 10 μM SKA-121 (24 時間処理) の効果を検討したところ IL-8 および IL-10 の発現・産生は有意に減少した (n = 4, p < 0.01)。したがって、K_{Ca}3.1 活性化薬は、TME における高カリウム環境によって引き起こされる TAM における IL-10 および IL-8 の過剰発現を抑制することが示唆された。²⁾

(8) THP-1 由来 M₂ マクロファージにおける K_{Ca}3.1 を介した IL-10 および IL-8 発現制御への ERK-CREB と JNK-c-Jun カスケードの関与

THP-1 由来 M₂ マクロファージを ERK1/2 阻害剤である SCH77298 で 24 時間処理すると、IL-10 と IL-8 の転写・産生は著しく抑制された。また、JNK 阻害剤 SP600125 処理でも、IL-10 と IL-8 の転写・産生は有意に抑制された (n = 4, p < 0.01)。THP-1 由来 M₂ マクロファージにおけるリン酸化 ERK1/2 (P-ERK1/2)、リン酸化 JNK (P-JNK)、リン酸化 c-Jun (P-c-Jun) に対する SKA-121 の影響を検討したところ総 ERK2 に対する P-ERK2 の割合は、SKA-121 処理により有意に減少した (n = 4, p < 0.01)。また、全 c-Jun に対する P-c-Jun の割合も、SKA-121 処理により有意に減少した (n = 4, p < 0.01)。CREB に関する実験結果は省略するが、TAM における K_{Ca}3.1 を介した IL-10 および IL-8 の発現・産生には、ERK-CREB および JNK-c-Jun カスケードが関与していることが示唆された。²⁾

< 引用文献 >

- 1) Ohya S, Kajikuri J, Endo K, Kito H, Matsui M. K_{Ca}1.1 K⁺ channel inhibition overcomes resistance to antiandrogens and doxorubicin in a human prostate cancer LNCaP spheroid model. *Int J Mol Sci.* **22**, 13553 (2021).
- 2) Ohya S, Matsui M, Kajikuri J, Kito H, Endo K. Downregulation of IL-8 and IL-10 by the activation of Ca²⁺-activated K⁺ channel K_{Ca}3.1 in THP-1-derived M₂ macrophages. *Int J Mol Sci.* **23**, 8603 (2022).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Ohya Susumu, Matsui Miki, Kajikuri Junko, Kito Hiroaki, Endo Kyoko	4. 巻 23
2. 論文標題 Downregulation of IL-8 and IL-10 by the Activation of Ca ²⁺ -Activated K ⁺ Channel KCa3.1 in THP-1-Derived M2 Macrophages	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 8603 ~ 8603
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23158603	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 Kim Gwangdong, Itoh Saotomo, Ito Yuma, Ohya Susumu, Hida Shigeaki	4. 巻 27
2. 論文標題 Identification of responsible amino acid residues in staphylococcal superantigen like 12 for the activation of mast cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 559 ~ 567
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12973	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 Fujii Masanori, Imahori Shota, Nakayama Misao, Nabe Takeshi, Ohya Susumu	4. 巻 7
2. 論文標題 Tacrolimus suppresses itch-related response in diet-induced atopic dermatitis model mice by reducing chloroquine-sensitive sensory neurons	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Itch	6. 最初と最後の頁 e62
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Ohya Susumu, Matsui Miki, Kajikuri Junko, Endo Kyoko, Kito Hiroaki	4. 巻 377
2. 論文標題 Increased interleukin-10 expression by the inhibition of Ca ²⁺ -activated K ⁺ channel KCa3.1 in CD4 ⁺ CD25 ⁺ regulatory T cells in the recovery phase in an inflammatory bowel disease mouse model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics	6. 最初と最後の頁 75 ~ 85
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1124/jpet.120.000395	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 -

1. 著者名 Ohya Susumu, Kajikuri Junko, Endo Kyoko, Kito Hiroaki, Elboray Elghareeb E., Suzuki Takayoshi	4. 巻 112
2. 論文標題 Ca ²⁺ activated K ⁺ channel KCa _{1.1} as a therapeutic target to overcome chemoresistance in three dimensional sarcoma spheroid models	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3769 ~ 3783
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15046	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 Kito Hiroaki, Ohya Susumu	4. 巻 22
2. 論文標題 Role of K ⁺ and Ca ²⁺ -permeable channels in osteoblast functions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 10459 ~ 10459
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms221910459	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 Matsui Miki, Kajikuri Junko, Endo Kyoko, Kito Hiroaki, Ohya Susumu	4. 巻 148
2. 論文標題 KCa _{3.1} inhibition-induced activation of the JNK/c-Jun signaling pathway enhances IL-10 expression in peripherally-induced regulatory T cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 1 ~ 5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2021.09.007	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 Ohya Susumu, Kajikuri Junko, Endo Kyoko, Kito Hiroaki, Matsui Miki	4. 巻 22
2. 論文標題 KCa _{1.1} K ⁺ channel inhibition overcomes resistance to antiandrogens and doxorubicin in a human prostate cancer LNCaP spheroid model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 13553 ~ 13553
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms222413553	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 Ohya Susumu, Matsui Miki, Kajikuri Junko, Endo Kyoko, Kito Hiroaki	4. 巻 377
2. 論文標題 Increased interleukin-10 expression by the inhibition of Ca ²⁺ -activated K ⁺ channel KCa3.1 in CD4 ⁺ CD25 ⁺ regulatory T cells in the recovery phase in an inflammatory bowel disease mousemodel	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics	6. 最初と最後の頁 75 ~ 85
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1124/jpet.120.000395	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 -

1. 著者名 Ohya Susumu, Matsui Miki, Kajikuri Junko	4. 巻 29
2. 論文標題 Ca ²⁺ -activated K ⁺ channel KCa3.1 as a double-edged sword in the treatment of inflammatory bowel disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases	6. 最初と最後の頁 487 ~ 489
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15403/jgld-3234	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 -

1. 著者名 Kito Hiroaki, Kawagishi Reiko, Ryu Takusei, Endo Kyoko, Kajikuri Junko, Giles Wayne R., Ohya Susumu	4. 巻 153
2. 論文標題 KCa3.1 regulates cell cycle progression by modulating Ca ²⁺ signaling in murine preosteoblasts	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 142 ~ 152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2023.09.001	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 -

1. 著者名 Ohya Susumu	4. 巻 24
2. 論文標題 Recent Developments in Ion Channel and Ion-Related Signaling	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 14419 ~ 14419
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms241914419	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 -

1. 著者名 Ohya Susumu	4. 巻 158
2. 論文標題 Overcoming chemoresistance by Ca ²⁺ -activated K ⁺ channel inhibition in cancer spheroid models	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Folia Pharmacologica Japonica	6. 最初と最後の頁 478 ~ 482
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1254/fpj.23039	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 -

1. 著者名 Ohya Susumu, Kajikuri Junko, Kito Hiroaki, Matsui Miki	4. 巻 24
2. 論文標題 Down-Regulation of CYP3A4 by the KCa1.1 Inhibition Is Responsible for Overcoming Resistance to Doxorubicin in Cancer Spheroid Models	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 15672 ~ 15672
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms242115672	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 -

〔学会発表〕 計30件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 大矢 進
2. 発表標題 抗がん剤耐性獲得におけるカルシウム活性化カリウムチャネルの役割
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Susumu Ohya, Junko Kajikuri, Kyoko Endo, Hiroaki Kito, Miki Matsui
2. 発表標題 Involvement of KCa1.1 K ⁺ channel in overcoming resistance to antiandrogen in a human prostate cancer LNCaP spheroid model
3. 学会等名 39th World Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiroaki Kito, Kyoko Endo, Junko Kajikuri, Susumu Ohya
2. 発表標題 Involvement of down-regulation of KCa3.1 K ⁺ channel in decrease in cell proliferation of mouse preosteoblasts treated with a VDR agonist
3. 学会等名 39th World Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kyoko Endo, Hiroaki Kito, Junko Kajikuri, Susumu Ohya
2. 発表標題 Involvement of inflammation-associated hypoxia in K2P5.1 up-regulation in CD4 ⁺ T cells of mouse model for inflammatory bowel disease
3. 学会等名 39th World Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鬼頭 宏彰, 劉 澤成, 雜賀 紀明, 遠藤 京子, 梶栗 潤子, 大矢 進
2. 発表標題 ATP透過性ヘミチャネルによる骨芽細胞分化調節におけるKir2.1 K ⁺ チャネルの役割
3. 学会等名 第141回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大矢 進, 梶栗 潤子, 鬼頭 宏彰
2. 発表標題 前立腺がんの抗アンドロゲン剤耐性克服におけるカルシウム活性化カリウムチャネルKCa1.1の役割
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鬼頭 宏彰, 劉 澤成, 雜賀 紀明, 遠藤 京子, 梶栗 潤子, 大矢 進
2. 発表標題 骨芽細胞分化制御における ATP 透過性ヘミチャネルを介した内向き整流性K ⁺ チャネル Kir2.1 の役割
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松井 未来, 梶栗 潤子, 鬼頭 宏彰, 遠藤 京子, 大矢 進
2. 発表標題 THP-1由来M2マクロファージにおけるカルシウム活性化カリウムチャネルKCa3.1活性化薬によるIL-10およびIL-8発現抑制
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松井 未来, 遠藤 京子, 大矢 進
2. 発表標題 Regulatory mechanism of up-regulation of IL-10 by the Ca ²⁺ -activated K ⁺ channel inhibition in mice regulatory T cells
3. 学会等名 第51回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大矢 進, 松井 未来, 遠藤 京子
2. 発表標題 Regulation of pro-tumorigenic cytokines by the activation of Ca ²⁺ -activated K ⁺ channel KCa3.1 in THP-1-derived M2 macrophages
3. 学会等名 第51回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大矢 進, 松井 未来, 梶栗 潤子, 鬼頭 宏彰, 遠藤 京子
2. 発表標題 M2様マクロファージにおけるカルシウム活性化カリウムチャネルKCa3.1による腫瘍形成促進性サイトカイン発現制御
3. 学会等名 日本生理学会第100回記念大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鬼頭 宏彰, 劉 澤成, 雑賀 紀明, 山口 莉奈, 遠藤 京子, 梶栗 潤子, 大矢 進
2. 発表標題 P2X4を介した骨芽細胞分化調節におけるKir2.1 K+チャネルの役割
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大矢 進, 梶栗 潤子, 鬼頭 宏彰
2. 発表標題 ヒト骨肉腫スフェロイドモデルにおけるカルシウム活性化カリウムチャネル阻害による抗ガン剤耐性克服
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Susumu Ohya, Miki Matsui, Kyoto Endo
2. 発表標題 Ca ²⁺ -activated K ⁺ channel inhibition-induced activation of the JNK/c-Jun signaling pathway enhances IL-10 expression in in vitro-induced regulatory T cells
3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大矢 進, 梶栗 潤子, 鬼頭 宏彰, 遠藤 京子, 松井 未来
2. 発表標題 前立腺癌LNCaP細胞スフェロイドにおけるCa ²⁺ 活性化K ⁺ チャネル阻害による抗アンドロゲン剤耐性の克服
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松井 未来, 梶栗 潤子, 遠藤 京子, 鬼頭 宏彰, 大矢 進
2. 発表標題 末梢誘導性制御性T細胞におけるCa ²⁺ 活性化K ⁺ チャネル阻害誘発性IL-10発現増加はJNK/c-Junシグナルを介している
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大矢 進, 梶栗 潤子, 鬼頭 宏彰, 遠藤京子, 松井 未来
2. 発表標題 前立腺がんにおけるCa ²⁺ 活性化K ⁺ チャネル阻害薬による抗がん剤耐性獲得の克服
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松井 未来, 梶栗 潤子, 遠藤 京子, 鬼頭 宏彰, 大矢 進
2. 発表標題 末梢誘導性制御性T細胞におけるCa ²⁺ 活性化K ⁺ チャネルを介したIL-10発現調節機構の解明
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Susumu Ohya, Miki Matsui, Junko Kajikuri, Kyoko Endo, Hiroaki Kito
2. 発表標題 Ca ²⁺ -activated K ⁺ channel KCa3.1 regulates IL-10 expression in regulatory T cells at the recovery phase of inflammatory bowel disease model
3. 学会等名 65th Annual meeting of the Biophysical Society (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大矢 進, 梶栗 潤子, 鬼頭 宏彰
2. 発表標題 Histone deacetylase-dependent regulation of Ca ²⁺ -activated K ⁺ channel KCa1.1 in sarcoma cell lines
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大矢 進, 松井 未来, 梶栗 潤子, 遠藤 京子, 鬼頭 宏彰
2. 発表標題 炎症性腸疾患モデルマウスにおけるカルシウム活性化カリウムチャンネルKCa3.1によるIL-10発現調節
3. 学会等名 第137回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大矢 進, 梶栗 潤子, 遠藤 京子, 鬼頭 宏彰
2. 発表標題 骨肉腫スフェロイドにおけるカルシウム活性化カリウムチャンネルKCa1.1の役割
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大矢 進, 梶栗 潤子, 遠藤 京子, 鬼頭 宏彰
2. 発表標題 腫瘍微小環境モデルにおけるカルシウム活性化カリウムチャンネルKCa1.1の役割
3. 学会等名 第98回日本生理学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大矢 進, 松井 未来, 梶栗 潤子, 鬼頭 宏彰, 遠藤 京子
2. 発表標題 M2様マクロファージにおけるカルシウム活性化カリウムチャンネルKCa3.1による腫瘍形成促進性サイトカイン発現制御
3. 学会等名 日本生理学会第100回記念大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大矢 進, 梶栗 潤子, 鬼頭 宏彰
2. 発表標題 カルシウム活性化カリウムチャンネルKCa1.1阻害による3次元がんスフェロイドモデルにおけるドキソルビシン耐性克服
3. 学会等名 第82回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大矢 進, 梶栗 潤子, 鬼頭 宏彰, 松井 未来
2. 発表標題 Ca ²⁺ 活性化K ⁺ チャンネルKCa1.1阻害によるドキソルビシン耐性の克服におけるCYP3A4の関与
3. 学会等名 第97回日本薬理学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大矢 進, 鬼頭 宏彰, 梶栗 潤子, 山口 陽平, 松井 未来
2. 発表標題 ヒト前立腺がんLNCaPスフェロイドモデルにおけるCa ²⁺ 活性化K ⁺ チャネル阻害によるユビキチンリガーゼFBXW7の活性化
3. 学会等名 第144回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Susumu Ohya, Miki Matsui, Junko Kajikuri, Hiroaki Kito, Kyoko Endo
2. 発表標題 Transcriptional repression of pro-tumorigenic IL-8 and IL-10 by the Ca ²⁺ -activated K ⁺ channel activator in THP-1-derived M2 macrophages
3. 学会等名 19th World Congress of Basic & Clinical Pharmacology 2023 (WCP2023) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大矢 進
2. 発表標題 がん悪性化シグナルにおけるCa ²⁺ 活性化K ⁺ チャネルの役割
3. 学会等名 第17回トランスポーター研究会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Susumu Ohya
2. 発表標題 Role of Ca ²⁺ -activated K ⁺ and Cl ⁻ channels in cancer drug resistance
3. 学会等名 Ion Channel Modulation Symposium 2023 UK (ICMS 2023 UK) (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〕

名古屋市立大学 大学院医学研究科 薬理学分野のホームページ
<https://www.nagoya-cu.ac.jp/med/labo/pharma/>

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	鬼頭 宏彰 (Kito Hiroaki) (40749181)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・講師 (23903)	

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
---------	---------