

令和 6 年 5 月 29 日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06792

研究課題名（和文）分子間協働から創出される細胞容積調節能を利用した虚血性壊死からの救済策の開発

研究課題名（英文）Development of a remedy for ischemic necrosis using cell volume regulation ability created from intermolecular cooperation

研究代表者

沼田 朋大（Numata, Tomohiro）

秋田大学・医学系研究科・教授

研究者番号：20455223

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）：本研究では、細胞容積調節機構において膨らみセンサーであるTRPM7タンパク質と、細胞を元の大きさに戻すアニオンチャネルであるVSORタンパク質の2つのタンパク質が果たす役割についての疑問を解明した。ここでは、細胞の膨張を抑えるシステムにおける2つのタンパク質の相互関係に焦点を当て、TRPM7とVSORが協調して、膨らんだ細胞を元に戻すしくみを明らかにした。具体的には、細胞が膨張した際にTRPM7とVSORのコア分子であるLRRC8Aが物理的に相互作用すること、そしてTRPM7-VSORが機能連関を通じて活性化することを、2種類のイオンチャネル活性の同時測定を用いて証明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

細胞は、からだを作る最小単位として、その大きさが変化しても元の大きさに戻る仕組みを備えている。しかし、種々の病的条件下でこの調節機能を失うと、細胞は死滅し、そのことが原因で病気となる。細胞の大きさを調節するメカニズムを理解することは、細胞の生死の制御を行うことにつながるため、がん細胞の治療法開発などへの応用が期待される。この研究成果は、細胞の生存メカニズムの解明に貢献し、将来的にはさまざまな病気の治療法の革新に寄与する可能性がある。

研究成果の概要（英文）：The research aimed to investigate the role of two proteins, namely TRPM7 and VSOR, in the cell volume regulation mechanism. TRPM7 protein has the ability to sense mechanical stimulation, while VSOR protein is an anion channel that helps cells to recover their original size. The study found that these two proteins work together to suppress cell swelling and allow cells to return to their original volume. They achieve this through a physical interaction between TRPM7 and the VSOR core molecule LRRC8A during cell swelling. Additionally, the functional coupling of TRPM7-VSOR was revealed through the measurement of two types of ion channels that work together.

研究分野：生理学

キーワード：細胞容積調節

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

心筋梗塞や脳卒中などの虚血性障害は、世界で主要な死因の1つである。虚血性傷害により、壊死した組織の回復は極めて困難であるため、壊死を未然に防ぐ治療法の開発が急務となっている。虚血状態では、対象となる細胞が酸素と栄養を供給されないため、細胞内 ATP レベルと pH が低下する。その結果、イオン輸送体の機能が障害され、細胞が膨張して壊死性細胞死に至る。最近の研究では、虚血によって急速な細胞膨大が起きることが神経系 [Song et al, 2014 Transl Stroke Res] や心臓 [Kalogeris et al, 2012 Int Rev Cell Mol Biol] で報告されているが、そのイオン輸送経路の決定には至っていない。

2. 研究の目的

本研究では、虚血性疾患の根底にある壊死性細胞死に焦点を当て、壊死に伴う細胞膨大のイオン輸送メカニズムを解明することを目的とした。このメカニズムを解明することで、細胞膨大を抑制し、壊死性細胞死を防ぐ治療法の開発を目指した。

3. 研究の方法

本研究では、虚血時の細胞膨大に続く壊死を未然に防ぐための救済法を開発する。具体的には以下の二つのアプローチをとる。TRPM7 活性の抑制：細胞膨大時に活性化するかチオン流入経路の候補である TRPM7 活性の抑制をする。LRRC8 クロライドチャンネルの活性化：細胞膨大後に LRRC8 等のクロライドチャンネルを活性化させ、調節性容積減少 (RVD) 機構を亢進させることで細胞の大きさを元に復帰させる。これら2つの救済策を開発・適用することで、虚血性壊死を未然に防ぐことを目指す。そのために、TRPM7 および LRRC8 を欠損または発現させる安定発現株細胞を樹立し、虚血時の機能および物理的相互作用を生化学的手法で解析する。また、細胞容積測定や分子イメージングを用いて、これらのタンパク質の細胞膨大や壊死への関与を検討する。これにより、虚血性細胞障害のメカニズムを解明し、虚血性疾患の治療法開発を加速させることを目指す。

4. 研究成果

TRPM7 の発見：細胞の膨らみセンサータンパク (TRPM7) が、細胞の大きさを一定に保つために必須であることを明らかにした。

VSOR との関連性：TRPM7 がカルシウムを増加させることで、細胞の大きさを元に戻すタンパク質である VSOR の量が増加することを発見した。

協調メカニズムの解明：TRPM7 と VSOR が協調して働くこと、すなわち、TRPM7 が膨らんだ細胞膜に VSOR をつなぎ留め、イオンを外に出すことで細胞の大きさを元に戻す仕組みを解明した。

細胞はあらゆる臓器の最小単位であり、その大きさは常に一定に保たれている。ウイルス感染や抗がん剤の投与、遺伝子変異などによって細胞が自身の大きさを調節する機能を失うと、細胞は死んでしまい、そのことが病気の原因となる。細胞の大きさを調節するメカニズムを理解することは、細胞の生死の制御を行うことにつながるため、がん細胞の除去や新たな治療法の実現に結びつく。

細胞が膨らむと、膨らみを感知するセンサータンパク (TRPM7) と、元の大きさに戻すタンパク質 (VSOR) が重要な役割を果たすことは知られていた。しかし、細胞の膨大を抑制するシステムの中でこれらのタンパク質が、どのような関係で働いているのかは不明であった。

本プロジェクトのために構成された国際共同研究グループは、細胞を一定に保つための機能のうち、膨らみを抑える働きに着目した。その結果、細胞が膨大した際、TRPM7 が (1) VSOR を生み出すことと、(2) VSOR と協調して膨らんだ細胞を小さくすることの2つの面で手助けしていることを発見した。

TRPM7 は、がんの原因遺伝子としても知られ、がん治療の標的となりうる一方、本研究は TRPM7 が細胞死制御のカギとなる VSOR を生み出すことで、細胞の生存に必須の役割を果たしていることを世界で初めて示した。

これらの発見によって、さらに、以下の研究への発展性が考えられる。

1) 乳癌の病態解明と治療法の開発： 乳がんなどのがん細胞では、細胞が膨らむ(大きくなる)と浸潤や転移などが起きて悪化するという報告がある。(Han, Y.L., Pegoraro, A.F., Li, H. et al. Cell swelling, softening and invasion in a three-dimensional breast cancer model. *Nat. Phys.* 16, 101-108 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41567-019-0680-8>) 乳がんは、日本人の女性に最も多く発生するがんであり、増加の一途をたどっている。生涯に乳がんになる女性の割合は、現在は11人に1人とされており、年間8万人以上が乳がんと診断されている。今回の研究成果は、乳がん細胞が、膨らんでしまうとよりアクティブになり転移しやすいという現象に対して TRPM7 が関与している可能性を示した例である。これにより、乳がんの病態解明やその予防と治療に役立つことが期待される。

2) 肥満の解消に新たな可能性： 成人の肥満は脂肪細胞の大きさに関係しており、肥満によって大きくなった脂肪細胞は、悪玉のサイトカインと呼ばれる小分子を分泌し、高血圧や動脈硬化などの生活習慣病を引き起こす。そのため、脂肪細胞の大きさを小さくすることは細胞機能と健康を改善するため重要である。(Stenkula, K.G., and Erlanson-Albertsson C. Adipose cell size: importance in health and disease *Am. J. Physiol.-Regul., Integr C.* 315:2, R284-R295 (2018) 2 <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpregu.00257.2017>) 細胞には大きさを一定に保とうという仕組みがあり、今回の研究成果は大きくなった細胞を TRPM7 が効率的に小さくすることに関与していることを示した。この発見により肥満の病態解明やその予防・解消に貢献することが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 YOSHINO M, KATSUKI T, ASAH I S, NUMATA T, MATSUKAWA M, HARADA K, HASEGAWA T	4. 巻 75
2. 論文標題 Classes on “Structure and Function of the Animal Body” in 2nd Grade Junior High School Science Classes Based on Measurement of Human Phonocardiogram and Electrocardiogram: Application of the ICST System	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Bull. Tokyo Gakugei Univ. Div. Nat. Sci.	6. 最初と最後の頁 63-75
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 Tagashira Hideaki, Abe Fumiha, Sato-Numata Kaori, Aizawa Karen, Hirasawa Kei, Kure Yoshinobu, Iwata Daiki, Numata Tomohiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Cardioprotective effects of Moku-boi-to and its impact on AngII-induced cardiomyocyte hypertrophy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 1264076-1264076
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fcell.2023.1264076	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 Okada Yasunobu, Numata Tomohiro, Sabirov Ravshan Z., Kashio Makiko, Merzlyak Peter G., Sato-Numata Kaori	4. 巻 11
2. 論文標題 Cell death induction and protection by activation of ubiquitously expressed anion/cation channels. Part 3: the roles and properties of TRPM2 and TRPM7	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 1246955-1246955
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fcell.2023.1246955	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 沼田 朋大	4. 巻 74
2. 論文標題 漢方便秘薬 潤腸湯による腸の水分分泌メカニズムの解明	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Akita Med.J	6. 最初と最後の頁 1-8
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 Tagashira Hideaki, Bhuiyan Md. Shenuarin, Shinoda Yasuharu, Kawahata Ichiro, Numata Tomohiro, Fukunaga Kohji	4. 巻 151
2. 論文標題 Sigma-1 receptor is involved in modification of ER-mitochondria proximity and Ca ²⁺ homeostasis in cardiomyocytes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 128 ~ 133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2022.12.005	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 Numata Tomohiro, Sato-Numata Kaori, Yoshino Masami	4. 巻 2
2. 論文標題 Intermediate conductance Ca ²⁺ -activated potassium channels are activated by functional coupling with stretch-activated nonselective cation channels in cricket myocytes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Insect Science	6. 最初と最後の頁 1100671
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/finsc.2022.1100671	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 沼田 朋大	4. 巻 49
2. 論文標題 Elucidation of the Role of Ion Channels in Cell Volume Regulation and Development of New Methods for Controlling Ion Channel Activity for Medical Applications	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 秋田医学	6. 最初と最後の頁 1 ~ 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.20569/00006052	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 Okada Yasunobu, Sato-Numata Kaori, Sabirov Ravshan Z., Numata Tomohiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Cell Death Induction and Protection by Activation of Ubiquitously Expressed Anion/Cation Channels. Part 2: Functional and Molecular Properties of ASOR/PAC Channels and Their Roles in Cell Volume Dysregulation and Acidotoxic Cell Death	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 702317-702317
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcell.2021.702317	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 Sato-Numata Kaori , Numata Tomohiro , Ueta Yoichi , Okada Yasunobu	4. 巻 55
2. 論文標題 Vasopressin Neurons Respond to Hyperosmotic Stimulation with Regulatory Volume Increase and Secretory Volume Decrease by Activating Ion Transporters and Ca ²⁺ Channels	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cellular Physiology and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 119 ~ 134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.33594/000000342	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 Tomohiro, Sato-Numata Kaori, Yoshino Masami	4. 巻 1
2. 論文標題 BK Channels Are Activated by Functional Coupling With L-Type Ca ²⁺ Channels in Cricket Myocytes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Insect Science	6. 最初と最後の頁 662414
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/finsc.2021.662414	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 Tomohiro, Sato-Numata Kaori, Hermosura Meredith C., Mori Yasuo, Okada Yasunobu	4. 巻 4
2. 論文標題 TRPM7 is an essential regulator for volume-sensitive outwardly rectifying anion channel	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 599
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-021-02127-9	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 該当する

〔学会発表〕 計18件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 H. Tagashira, Y. Shinoda, T. Numata, K. Fukunaga
2. 発表標題 The exacerbation mechanism of cardiomyocyte injury by cardiac Sigma-1 receptor knockdown.
3. 学会等名 "The 100th Annual Meeting for The Physiological Society of Japan " (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 T. Numata, K. Sato-Numata, M. Yoshino
2. 発表標題 Functional coupling between BK and L-type Ca ²⁺ channels found in cricket oviducts
3. 学会等名 "The 100th Annual Meeting for The Physiological Society of Japan" (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 K. Sato-Numata, T. Suzuki, A. Sakai, S. Mori, Y. Okada, T. Numata
2. 発表標題 The role of LRRC8D in the regulatory volume decrease in human epithelial cells.
3. 学会等名 "The 100th Annual Meeting for The Physiological Society of Japan" (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 T. Suzuki, H. Saito, K. Sato-Numata, T. Numata
2. 発表標題 Elucidation of the water secretion mechanism of Boui-ougi-to and its application to cancer therapeutic agents
3. 学会等名 "The 100th Annual Meeting for The Physiological Society of Japan" (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 H. Tagashira, Y. Shinoda, T. Numata, K. Fukunaga
2. 発表標題 The regulation mechanisms of mitochondrial Ca ²⁺ signaling mediated by cardiac Sigma-1 receptor
3. 学会等名 The 96th Annual Meeting for the Japanese Pharmacological Society (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐々木花純, 佐藤(沼田)かお理, 沼田朋大
2. 発表標題 様々な炎症反応に対する大防風湯の効果
3. 学会等名 第54回東北生理談話会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鈴木太郎, 佐藤(沼田)かお理, 酒井彩子, 森俊太郎, 沼田朋大
2. 発表標題 LRRC8Dチャネルの細胞容積調節能における役割の解明
3. 学会等名 第54回東北生理談話会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 齋藤 遥菜, 佐藤(沼田)かお理, 沼田朋大
2. 発表標題 防己黄耆湯による水分分泌機構の解明
3. 学会等名 第54回東北生理談話会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 T. Numata
2. 発表標題 New role of TRPM7 in cell volume regulation mechanism
3. 学会等名 "The 99th Annual Meeting for The Physiological Society of Japan" (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 T. Numata, K. Sato-Numata, Y. Okada
2. 発表標題 Search for intracellular signals affecting the activity of acid-sensitive outwardly rectifying anion channel (ASOR)
3. 学会等名 "The 99th Annual Meeting for The Physiological Society of Japan" (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 T. Numata
2. 発表標題 イオンチャネルの細胞容積調節能における意義と医療応用を目指した新たな活性制御法の開発
3. 学会等名 令和3年度 秋田医学会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 沼田朋大
2. 発表標題 光誘導性電荷分離分子の細胞への応用とその活性化メカニズムの解明
3. 学会等名 第4回動的エキシトン若手セミナー (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 沼田 朋大, 佐藤 (沼田) かお理, 今堀 博, 村上 達也
2. 発表標題 光誘導性D-A分子による細胞膜脱分極と再分極メカニズムの解明
3. 学会等名 学術変革領域 (A) 「動的エキシトンの学理構築と機能開拓」第3回領域会議
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 沼田朋大
2. 発表標題 イオンチャネルの細胞容積調節能における意義と医療応用を目指した新たな活性制御法の開発
3. 学会等名 令和3年度 秋田医学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 沼田朋大、佐藤（沼田）かお理
2. 発表標題 細胞生理機能制御のための光誘導性分子による脱分極機構の解明
3. 学会等名 第53回東北談話会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 沼田朋大
2. 発表標題 細胞容積調節機構におけるTRPM7の新たな役割
3. 学会等名 生理研研究会 構造情報を基盤とした膜機能分子の生理機能理解に向けて
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tomohiro Numata
2. 発表標題 New role of TRPM7 in cell volume regulation mechanism
3. 学会等名 The 99th Annual Meeting for The Physiological Society of Japan（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kaori Sato-Numata, Tomohiro Numata, Yasunobu Okada
2. 発表標題 Search for intracellular signals affecting the activity of acid-sensitive outwardly rectifying anion channel (ASOR)
3. 学会等名 The 99th Annual Meeting for The Physiological Society of Japan (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

秋田大学大学院医学系研究科 器官・統合生理学講座 https://www.med.akita-u.ac.jp/~seiri2/index.html Researchmap https://researchmap.jp/read0125113

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

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		
米国	Louisiana State University		
米国	ハワイ大学		
ウズベキスタン	ウズベキスタン大学		