

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 5 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390020

研究課題名(和文)新規創薬標的としての細胞内カルシウム正帰還制御機構と関連イオンチャネル分子群

研究課題名(英文) Positive feedback mechanism for the regulation of intracellular Ca²⁺ concentration and related ion channels as novel drug targets

研究代表者

今泉 祐治 (Imaizumi, Yuji)

名古屋市立大学・薬学研究科(研究院)・教授

研究者番号：60117794

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,600,000円、(間接経費) 3,780,000円

研究成果の概要(和文)：非興奮性細胞(血管内皮、リンパ球、軟骨、気道上皮等)において、Ca²⁺活性化K⁺(KCa)チャネルやストア作動性Ca²⁺(SOC)チャネルが正帰還Ca²⁺制御機構の中心分子として機能し、各種刺激応答や病態形成に関与することを明らかにした。脳血管内皮細胞や軟骨細胞において、CRACチャネルがSOCチャネルの分子実体であり、細胞増殖を制御することが判明した。炎症疾患モデル動物由来リンパ球においては、中コンダクタンスKCaチャネルの発現変化と病態の関連を明らかにした。また、気道繊毛細胞では、ATP感受性K⁺チャネルが正帰還機構に関与し、繊毛運動を増強させて気道クリアランスを亢進させることが判明した。

研究成果の概要(英文)：The present study revealed that, in non-excitable cells such as endothelial cells, lymphocytes, chondrocytes and airway ciliated cell, Ca²⁺-activated K⁺ (KCa) channels and store-operated Ca²⁺ (SOC) channels play significant roles in the positive feedback mechanism for the regulation of intracellular Ca²⁺ concentration ([Ca²⁺]_i). This [Ca²⁺]_i elevation elicits cellular responses to various types of stimuli under physiological conditions or is involved in pathological processes. In brain capillary endothelial cells and chondrocytes, Ca²⁺-release activated Ca²⁺ channel is a major component of SOC channels and regulates cell proliferation. In T lymphocytes isolated from inflammatory disease model mice, the change in expression level of intermediate-conductance KCa channel is related to pathological processes. In ciliated cells, ATP-sensitive K⁺ channel contribute to the positive feedback mechanism for [Ca²⁺]_i, and facilitate ciliary movement and consequently promote airway clearance.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・薬理学

キーワード：薬理学 イオンチャネル 非興奮性細胞 カルシウム活性化カリウムチャネル 正帰還カルシウム制御機構 細胞内カルシウム動態 発現調節 ストア作動性カルシウムチャネル

1. 研究開始当初の背景

細胞の種類にかかわらず、 $[Ca^{2+}]_i$ 上昇は刺激応答の細胞内情報伝達において中心的な初期事象であり、多様な細胞活性上昇の引き金となっている。 $[Ca^{2+}]_i$ 上昇で活性化される Ca^{2+} 活性化 K^+ (K_{Ca}) チャンネルは、コンダクタンスの違いから 3 種類 (BK, IK, SK チャンネル) に分類される。3 種類の KCa チャンネルはそれぞれ異なった組織分布、性質、機能、薬理学的特性を持ち、多様な細胞機能に寄与しているが、何れも細胞活性の高い状態において機能し、 $[Ca^{2+}]_i$ 調節因子としての性質を共有している。

神経・筋等の興奮性細胞において、 KCa チャンネル活性化は過分極を介して電位依存性 Ca^{2+} チャンネル活性を抑制し、 $[Ca^{2+}]_i$ を低下させるため、負帰還 Ca^{2+} 制御機構を担う重要な分子と認識されてきた。実際、BK チャンネルサブユニット欠損マウスは血管平滑筋の緊張を介した高血圧を呈する (Brenner ら *Nature*, 2000)。我々は 2 型リアノジン受容体ヘテロ KO マウス膀胱平滑筋で、BK チャンネル活性化減弱による筋緊張上昇が頻尿をもたらすことを見出した (Hotta ら, 2007, *J Physiol*)。

しかし近年、多くの非興奮性細胞の細胞膜上にも KCa チャンネルが発現していることが示された。我々是非興奮性細胞では KCa チャンネルが、興奮性細胞とは異なる役割を担うのではないかと仮定した。すなわち、刺激応答で $[Ca^{2+}]_i$ が上昇すると、 KCa チャンネル活性上昇を介した膜電位の過分極により、非電位依存性 Ca^{2+} 透過チャンネルの Ca^{2+} 駆動力が増大し、流入が促進されるため $[Ca^{2+}]_i$ 上昇が持続すると予想される。これがさらに KCa チャンネル活性を上昇させるという正帰還 $[Ca^{2+}]_i$ 制御機構が想定される。

非興奮性細胞の Ca^{2+} 流入経路 (Ca^{2+} 透過チャンネル) に関する研究は、近年著しく進歩しつつある。重要な非選択性陽イオン (TRPC) チャンネルに加えて、細胞内貯蔵 Ca^{2+} が枯渇した時に活性化される Store Operated Ca^{2+} Entry (SOCE) が重要である。その分子実体は、細胞膜上でイオンチャンネル部位を形成する Orai1 と小胞体膜上で貯蔵 Ca^{2+} 量去感受する Stim1 の複合体 (Ca^{2+} 遊離活性化 Ca^{2+} (CRAC) チャンネル) であること (Feske S, *Nat Rev Immunol*, 2007) が解明された。しかし同じく Orai/Stim と TRPC が分子複合体を形成している可能性 (Lio Y. ら *PNAS*, 2008) 等も示唆されている。非興奮性細胞における Ca^{2+} 透過チャンネルは、ごく一部の細胞種を除いて同定されておらず、本研究での重要な課題である。

2. 研究の目的

多くの非興奮性細胞 (血管内皮, 軟骨, T リンパ球, 気道上皮等の細胞) において、 KCa チャンネルが刺激応答の初段階となる $[Ca^{2+}]_i$ 上昇を正帰還的に制御する機構が普遍的に存在することを証明する。また、これに関わ

る Ca^{2+} 透過チャンネルの構成分子の同定も行う。更に、 KCa チャンネルの発現変化や機能障害と疾患に関連があるのか、また、 KCa チャンネルの創薬標的としての可能性を検証する。

3. 研究の方法

パッチクランプ法により、イオンチャンネル電流あるいは膜電位変化を解析する。さらに、カルシウムイメージングや蛍光ラベルによるイオンチャンネルの一分子イメージングを組み合わせるにより、チャンネル機能とその細胞内局在を同時に記録する。また、siRNA による特異的ノックダウンを行い機能的に発現するイオンチャンネルの同定を行う。免疫染色法や定量的 PCR 法、ウエスタンブロットティング法など汎用されている生化学的手法も用いる。更に、炎症性疾患モデルや前立腺肥大モデル等の病態モデル動物を作製すると同時に、名古屋市立大学医学部と連携してヒトサンプルの供与を受けて、関連するイオンチャンネルと病態の関連を明らかにする。

4. 研究成果

血管内皮細胞、T リンパ球、軟骨細胞、気道上皮細胞など多くの非興奮性細胞において、刺激応答の開始となる $[Ca^{2+}]_i$ 上昇を正帰還的に制御する機構が普遍的に存在し、 K_{Ca} チャンネルやストア作動性 Ca^{2+} (SOC) チャンネルがその正帰還 Ca^{2+} 制御機構の中心的役割を担う分子として機能するスキームを実証することができた。

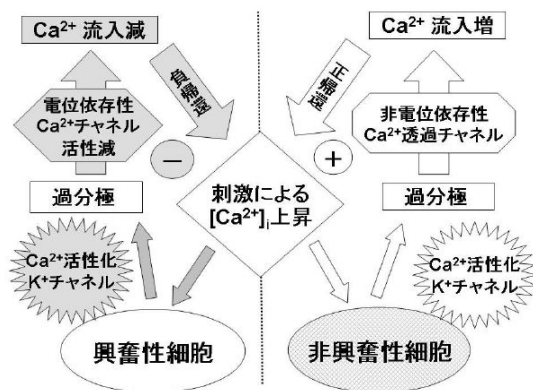


図 1、正及び負の $[Ca^{2+}]_i$ 制御機構

神経や筋などの興奮性細胞において、 K_{Ca} チャンネルの活性化が電位依存性チャンネルの活性を低下させ、 $[Ca^{2+}]_i$ 上昇に対して負帰還機構として働くことが知られている。本研究課題では、リンパ球や気道上皮細胞、血管内皮細胞などの非興奮性細胞において、 K_{Ca} チャンネルの活性化が SOC チャンネルからの Ca^{2+} 流入を増加させて、 $[Ca^{2+}]_i$ 上昇に対して正帰還機構として働くことを明らかにした。

(1) 脳血管内皮細胞及び軟骨細胞において、正帰還 Ca^{2+} 制御機構の主要な Ca^{2+} 流入経路として、SOC チャンネルの 1 つである CRAC チャンネルが重要であることを明らかにした。脳血管内皮細胞において、CRAC チャンネルの構成因子

である Orai1、Orai2、Stim1 をノックダウンしたところ細胞増殖が有意に抑制された。また、Orai1 とは異なり、Orai2 の mRNA 発現量は細胞周期依存的に変化した。また、軟骨細胞においては、Orai1 のノックダウンにより SOCE が抑制されたのに対し、Orai2 のノックダウンによって SOCE が増大した。更に一分子イメージングの結果から Orai1 と Orai2 はヘテロ 4 量体を形成することが示唆された。このように、Orai2 が Orai1 の機能を直接制御することで SOCE を修飾し、細胞増殖や基質分泌などの細胞機能に影響を及ぼすことが明らかになった。これらの知見は、脳血管内皮細胞や軟骨細胞の生理機能に対する正帰還 Ca^{2+} 制御機構の重要性を示すものである。(現在 2 報投稿準備中)

(2)

アレルギー性接触性皮膚炎モデルマウスを用いて、耳介 T リンパ球における中コンダクタンス KCa (IK) チャネルの発現変化と、IK チャネルのドミナントネガティブスプライズバリエーション体の正常 IK チャネルに対する割合の変化を明らかにした。さらにこの疾患モデルにおいては、IK チャネル阻害薬 (TRAM34) の大きな治療効果を認めた。(論文 8, 22)

潰瘍性大腸炎モデル動物であるデキストラン硫酸ナトリウム誘発性炎症性腸疾患 (IBD) モデルマウスを用いて、腸間膜 T リンパ球における IK チャネルの機能解析を行った。その結果、IBD 由来の T リンパ球では IK チャネルの発現が増大しており、TRAM34 を IBD に投与すると症状の緩和や IK チャネル活性の減弱が観察された。(論文 2)

前立腺肥大症モデルマウス及び前立腺癌摘出手術でのヒト肥大前立腺組織において IK チャネルの発現増加、モデルマウスでは TRAM34 が肥大抑制効果を示した。(論文 12, 21)

このように、IK チャネル阻害薬は炎症性疾患の新規治療薬となりうることを示唆された。また、前立腺肥大症や前立腺癌に対しても、IK チャネルは新規マーカーあるいは治療ターゲットとして有望である。

(3) 気道から吸引した異物の排出 (気道クリアランス) に関与する上皮系細胞 (気道繊毛細胞) において、 K^+ チャネル活性が正帰還 Ca^{2+} 制御機構に関与するか調べた。その結果、ATP 感受性 K^+ チャネル (K_{ATP}) が細胞膜を過分極させることで、細胞膜上の Ca^{2+} チャネルからの Ca^{2+} 流入を促進し、繊毛運動を増強させて気道クリアランスを亢進させることが判明した。この結果は、 K_{ATP} 開口薬が新規の去痰薬として有用である可能性を示唆している。(論文 6)

(4) 軟骨細胞から単離した新規の大コンダクタンス KCa (BK) チャネルのスプライズバリエーション体の生理的意義を調べた。その結果、野生型の BK チャネルとヘテロ 4 量体を形成し、その細胞膜移行を抑制することで、BK チャネル機能を抑制することが明らかになった。また、このバリエーション体は軟骨のみならず全身に広く分布することも明らかにした。今後、このスプライズバリエーション体の生理的意義をより広い範囲で解明する必要がある。(現在 1 報投稿準備中)

(5) 全反射蛍光顕微鏡と蛍光タンパクラベルを用いた一分子可視化法は BK チャネルサブユニットの 4 量体形成を解析する過程で確立させ、FRET 法とフォトブリーチング法の応用にも成功した。また、1 分子の L 型 Ca^{2+} チャネルを介した Ca^{2+} 流入 (Ca^{2+} スパークレット) の可視化にも成功した。これらの手法を応用して、イオンチャネルの細胞膜あるいは細胞内での分布やタンパク間相互作用をより詳細に解明することが可能となる。(論文 3, 4, 10, 11, 15)

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 23 件)

1. Mizutani H, Yamamura H, Muramatsu M, Kiyota K, Nishimura K, Suzuki Y, Ohya S, Imaizumi Y. Spontaneous and nicotine-induced Ca^{2+} oscillations mediated by Ca^{2+} influx in rat pinealocytes. *Am J Physiol Cell Physiol.* (2014) 【査読有】 doi:10.1152/ajpcell.00014.2014
2. Ohya S, Fukuyo Y, Kito H, Shibaoka R, Matsui M, Niguma H, Maeda Y, Yamamura H, Fujii M, Kimura K, Imaizumi Y. Up-regulation of KCa3.1 K^+ channel in mesenteric lymph node CD4⁺ T-lymphocytes from a mouse model of dextran sodium sulfate-induced inflammatory bowel disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* (2014) 【査読有】 doi:10.1152/ajpgi.00156.2013
3. Ohshiro J, Yamamura H, Saeki T, Suzuki Y, Imaizumi Y. The multiple expression of Ca^{2+} -activated Cl^- channels via homo- and hetero-dimer formation of TMEM16A splicing variants in murine portal vein. *Biochem Biophys Res Commun.* 443(2):518-23 (2014) 【査読有】 doi: 10.1016/j.bbrc.2013.11.117
4. Suzuki Y, Yamamura H, Ohya S, Imaizumi Y. Caveolin-1 facilitates the direct coupling between large-conductance

- Ca²⁺-activated K⁺ (BK_{Ca}) and Cav1.2 Ca²⁺ channels and their clustering to regulate membrane excitability in vascular myocytes. *J Biol Chem*. 査読有, 288(51):36750-61 (2013). 【査読有】
doi: 10.1074/jbc.M113.511485
5. Fujii M, Hayashi K, Ohya S, Yamamura H, Imaizumi Y. New screening system for selective blockers of voltage-gated K⁺ channels using recombinant cell lines dying upon single action potential. *J Pharmacol Sci*. 査読有, 123(2):147-58 (2013). 【査読有】 doi: 10.1254/jphs.13063FP
 6. Ohba T, Sawada E, Suzuki Y, Yamamura H, Ohya S, Tsuda H, Imaizumi Y. Enhancement of Ca²⁺ influx and ciliary beating by membrane hyperpolarization due to ATP-sensitive K⁺ channel opening in mouse airway epithelial cells. *J Pharmacol Exp Ther*, 347(1):145-53 (2013). 【査読有】
doi: 10.1124/jpet.113.205138
 7. Yamamura H, Cole WC, Kita S, Hotta S, Murata H, Suzuki Y, Ohya S, Iwamoto T, Imaizumi Y. Overactive bladder mediated by accelerated Ca²⁺ influx mode of Na⁺/Ca²⁺ exchanger in smooth muscle. *Am J Physiol Cell Physiol*, 305(3):C299-308 (2013). 【査読有】
doi: 10.1152/ajpcell.00065.2013
 8. Ohya S, Nakamura E, Horiba S, Kito H, Matsui M, Yamamura H, Imaizumi Y. Role of the KCa3.1 K⁺ channel in auricular lymph node CD4⁺ T-lymphocyte function of the delayed-type hypersensitivity model. *Br J Pharmacol*, 169(5):1011-23 (2013). 【査読有】 doi: 10.1111/bph.12215
 9. Tao S, Yamazaki D, Komazaki S, Zhao C, Iida T, Kakizawa S, Imaizumi Y, Takeshima H. Facilitated hyperpolarization signaling in vascular smooth muscle-overexpressing TRIC-A channels. *J Biol Chem*, 288(22):15581-9 (2013) 【査読有】
doi: 10.1074/jbc.M112.435396
 10. Suzuki Y, Yamamura H, Ohya S, Imaizumi Y. Direct molecular interaction of caveolin-3 with KCa1.1 channel in living HEK293 cell expression system. *Biochem Biophys Res Commun*, 430(3):1169-74(2013). 【査読有】
doi: 10.1016/j.bbrc.2012.12.015
 11. Yamamura H, Imaizumi Y. Total internal reflection fluorescence imaging of Ca²⁺-induced Ca²⁺ release in mouse urinary bladder smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 427(1):54-9 (2012). 【査読有】
doi: 10.1016/j.bbrc.2012.08.145
 12. Niwa S, Ohya S, Kojima Y, Sasaki S, Yamamura H, Sakuragi M, Kohri K, Imaizumi Y. Down-regulation of the large-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel, KCa1.1 in the prostatic stromal cells of benign prostate hyperplasia. *Biol Pharm Bull*, 35(5):734-44 (2012). 【査読有】 doi: 10.1248/bpb.35.737
 13. Yamamura H, Ohya S, Muraki K, Imaizumi Y. Involvement of IP₃ formation in the voltage-dependent regulation of the Ca²⁺ concentration in porcine coronary arterial smooth muscle cells. *J Pharmacol Exp Ther*, 342(2):486-96 (2012). 【査読有】
doi: 10.1124/jpet.112.194233
 14. Fuji M, Ohya S, Yamamura H, Imaizumi Y. Development of recombinant cell line co-expressing mutated Nav1.5, Kir2.1, and hERG for the safety assay of drug candidates. *J Biomol Screen*, 17(6):773-84 (2012). 【査読有】
doi: 10.1177/1087057112442102
 15. Yamamura H, Ikeda C, Suzuki Y, Ohya S, Imaizumi Y. Molecular assembly and dynamics of fluorescent protein-tagged single KCa1.1 channel in expression system and vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol Cell Physiol*, 302(8):C1257-68 (2012). 【査読有】 doi: 10.1152/ajpcell.00191.2011
 16. 藤井将人, 大矢進, 山村寿男, 今泉祐治. イオンチャネル標的創薬における HTS の現状と展望. 日薬理誌, 138(6):229-33 (2011). 【査読有】
doi: 10.1254/fpj.138.229
 17. 金子周司, 今泉祐治. 創薬標的としての イオンチャネル・トランスポーターの新たな研究法・検索法. 日薬理誌, 138(6):227 (2011). 【査読有】
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22303567>
 18. Liu HN, Ohya S, Nishizawa Y, Sawamura K, Iino S, Syed MM, Goto K, Imaizumi Y, Nakayama S. Serotonin augments gut pacemaker activity via 5-HT₃ receptors. *PLoS One*, 6(9):e24928 (2011). 【査読有】
doi: 10.1371/journal.pone.0024928
 19. Yamazaki D, Tabara Y, Kita S, Hanada H, Komazaki S, Naitou D, Mishima A, Nishi M, Yamamura H, Yamamoto S, Kakizawa S, Miyachi H, Yamamoto S, Miyata T, Kawano Y, Kamide K, Ogihara T, Hata A, Umemura S, Soma M, Takahashi

- N, Imaizumi Y, Miki T, Iwamoto T, Takeshima H. TRIC-A channels in vascular smooth muscle contribute to blood pressure maintenance. *Cell Metab*,14(2):231-41 (2011). 【査読有】 doi: 10.1016/j.cmet.2011.05.011
20. Kito H, Yamazaki D, Ohya S, Yamamura H, Asai K, Imaizumi Y. Up-regulation of Kir2.1 by ER stress facilitates cell death of brain capillary endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 411(2):293-8 (2011). 【査読有】doi: 10.1016/j.bbrc.2011.06.128
21. Ohya S, Niwa S, Kojima Y, Sasaki S, Sakuragi M, Kohri K, Imaizumi Y. Intermediate-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel, KCa3.1, as a novel therapeutic target for benign prostatic hyperplasia. *J Pharmacol Exp Ther*, 338(2):528-36 (2011). 【査読有】 doi: 10.1124/jpet.111.182782
22. Ohya S, Niwa S, Yanagi A, Fukuyo Y, Yamamura H, Imaizumi Y. Involvement of dominant-negative spliced variants of the intermediate conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel, KCa3.1, in immune function of lymphoid cells. *J Biol Chem*, 286(19):16940-52 (2011). 【査読有】 doi: 10.1074/jbc.M110.184192
23. Yamazaki D, Kito H, Yamamoto S, Ohya S, Yamamura H, Asai K, Imaizumi Y. Contribution of Kir2 potassium channels to ATP-induced cell death in brain capillary endothelial cells and reconstructed HEK293 cell model. *Am J Physiol Cell Physiol*, 300(1):C75-86 (2011). 【査読有】 doi: 10.1152/ajpcell.00135.2010

〔学会発表〕(計91件)

鬼頭宏彰、山村寿男、鈴木良明、大矢進、浅井清文、今泉祐治
脳血管内皮細胞の細胞周期進行に対する CARC チャネルの役割
日本薬学会第 134 回年会.2014 年 3 月 30 日(熊本); 30N-pm13.
鈴木良明、山村寿男、大矢進、今泉祐治
BK チャネル VDCC 複合体形成 及び血管平滑筋細胞機能に対する カベオリン 1 / カベオラの寄与
日本薬学会第 134 年会、2014 年 3 月 30 日(熊本); 30N-pm06.
山村寿男、William C. Cole、喜多紗斗美、堀田真吾、村田秀道、鈴木良明、大矢進、岩本隆宏、今泉祐治
Na⁺/Ca²⁺交換体の逆回転亢進によって生じる過活動膀胱
日本薬学会第 134 年会、2014 年 3 月 30 日(熊本): 30M-pm10

柴岡里奈、松井未来、福与由香、仁熊宏樹、藤井正徳、山村寿男、今泉祐治、大矢進

炎症性腸疾患モデルマウスの腸間膜リンパ節 CD⁴⁺陽性リンパ球におけるカルシウム活性化カリウムチャネル KCa3.1 活性化機構における機能制御分子の役割
日本薬学会第 134 年会、2014 年 3 月 28 日(熊本); 28pmM-028S.

大羽輝弥、澤田英士、鈴木良明、山村寿男、大矢進、今泉祐治

蛍光ビーズを用いた気道クリアランス評価系の開発

第 87 回日本薬理学会年会.2014 年 3 月 21 日(仙台); 03I-3-2.

鈴木良明、大矢進、山村寿男、今泉祐治
新規 BK スプライズバリエーション体による BK チャネル機能修飾機構の解析

第 87 回日本薬理学会年会、2014 年 3 月 21 日(仙台); 03I-1-3.

近藤 るびい、大城 隼也、鈴木 良明、山村 寿男、今泉 祐治

門脈圧亢進症モデルマウスの門脈における TMEM16A の発現解析

第 87 回日本薬理学会年会.2014 年 3 月 21 日(仙台); 03H-1-5

大城隼也、佐伯尚紀、山村寿男、鈴木良明、大矢進、今泉祐治

マウス門脈において機能発現する TMEM16A スプライズバリエーション体の特性

第 87 回日本薬理学会年会.2014 年 3 月 21 日(仙台); 03H-1-4.

鬼頭宏彰、山村寿男、鈴木良明、大矢進、浅井清文、今泉祐治

脳血管内皮細胞における CRAC チャネルを介した細胞周期制御機構の解明

第 87 回日本薬理学会年会.2014 年 3 月 21 日(仙台); 03H-1-1.

西村歌織、山村寿男、今泉祐治

ラット松果体で機能発現する Ca²⁺活性化 Cl⁻(TMEM16B)チャネル

第 87 回日本薬理学会年会.2014 年 3 月 21 日(仙台); 03F-1-4.

Regis Azizieh、大野晃稔、大矢進、山村寿男、今泉祐治

男性ホルモンによる大コンダクタンス Ca²⁺活性化 K⁺チャネル発現制御機構

第 87 回日本薬理学会年会、2014 年 3 月 20 日(仙台); P2-12-7.

栗田卓、鈴木良明、山村寿男、大矢進、今泉祐治

ヒト由来軟骨肉腫細胞株(OUMS-27)における Cl⁻チャネルの分子実体の解明

第 87 回日本薬理学会年会 3 月 20 日(仙台):02I-1-1

山村寿男、William C. Cole、喜多紗斗美、堀田真吾、村田秀道、鈴木良明、大矢進、岩本隆宏、今泉祐治

膀胱平滑筋 Na⁺/Ca²⁺交換系の逆回転促進によって起こる過活動膀胱

第 87 回日本薬理学会年会、2014 年 3 月 20 日 (仙台); 02G-5-1
服部美波、丸山史登、鈴木良明、山村寿男、大矢進、今泉祐治
腎血管性高血圧モデルマウスにおける腸間膜動脈の血管張力に対する内向き整流性 K⁺チャネル (Kir2.1) の関与
第 87 回日本薬理学会年会、2014 年 3 月 19 日 (仙台); P1-9-9.
松木克仁、竹本将士、鈴木良明、山村寿男、大矢進、竹島浩、今泉祐治
マウス非妊娠・妊娠子宮平滑筋における細胞内 Ca²⁺制御機構機能解析
第 87 回日本薬理学会年会、2014 年 3 月 19 日 (仙台); 02G-5-3
鬼頭宏彰、山村寿男、鈴木良明、大矢進、浅井清文、今泉祐治
脳血管内皮細胞における Ca²⁺ release-activated Ca²⁺ channel を介した細胞周期制御機構の解明
第 23 回日本循環薬理学会、2013 年 12 月 6 日 (福岡); YIA-06.
山村寿男、邊見智、大城隼也、近藤るびい、鈴木良明、今泉祐治
平滑筋収縮制御機構における Ca²⁺活性化 Cl⁻チャネル (TMEM16A) の役割
生理研研究会 2013「心血管膜輸送分子の構造・機能・病態の統合的研究戦略」
2013 年 11 月 28 日 (岡崎); 5-3
近藤るびい、大城隼也、鈴木良明、山村寿男、今泉祐治
門脈圧亢進症モデルマウスの門脈平滑筋における TMEM16A の発現変化
第 124 回日本薬理学会近畿部会、2013 年 11 月 1 日 (京都); P15.
大羽輝弥、澤田英士、鈴木良明、山村寿男、大矢進、今泉祐治
K_{ATP} チャネル活性化による繊毛運動活性化機構の解明
第 124 回日本薬理学会近畿部会、2013 年 11 月 1 日 (京都); C-10
鬼頭宏彰、山村寿男、鈴木良明、大矢進、浅井清文、今泉祐治
脳血管内皮細胞における細胞周期進行に対する CRAC チャネルの寄与の解明
第 124 回日本薬理学会近畿部会、2013 年 11 月 1 日 (京都); B-18.

〔図書〕(計 1 件)

今泉 祐治、南江堂、パートナー薬理学、2013、69-82

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称：イオンチャネルに作用する化合物のスクリーニング用材料及びその利用
発明者：今泉祐治、藤井将人、大矢進、山村寿男
権利者：公立大学法人名古屋市立大学、株式

会社チャネロサーチテクノロジー

種類：PCT 出願

番号：PCT/JP2011/064967

出願年月日：2011 年 6 月 29 日

国内外の別：国外

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.phar.nagoya-cu.ac.jp/hp/ysg/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

今泉 祐治 (Imaizumi Yuji)

名古屋市立大学・薬学研究科・教授

研究者番号：60117794

(2) 研究分担者

大矢 進 (Ohya Susumu)

京都薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：70275147

山村 寿男 (Yamamura Hisao)

名古屋市立大学・薬学研究科・准教授

研究者番号：80398362

(3) 連携研究者

樋口 恒彦 (Higuchi Tsunehiko)

名古屋市立大学・薬学研究科・教授

研究者番号：50173159

浅井 清文 (Asai Kiyofumi)

名古屋市立大学・医学研究科・教授

研究者番号：70212462

広野 修一 (Hirono Syuichi)

北里大学・薬学部・教授

研究者番号：30146328