

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26293021

研究課題名(和文) 創薬標的としてのカルシウム依存性イオンチャネル機能複合体群の分子薬理学的研究

研究課題名(英文) Molecular pharmacological analyses of calcium-activated ion channels as novel drug targets

研究代表者

今泉 祐治 (Imaizumi, Yuji)

名古屋市立大学・大学院薬学研究科・教授

研究者番号：60117794

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,900,000円

研究成果の概要(和文)：非興奮性細胞(軟骨細胞や血管内皮細胞など)において、Ca²⁺活性化K⁺(KCa)チャネルやストア作動性Ca²⁺(SOC)チャネルなどが正帰還Ca²⁺制御機構の中心的分子として機能し、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。軟骨細胞では大コンダクタンスCa²⁺活性化K⁺チャネルチャネルやCa²⁺遊離活性化Ca²⁺チャネル(Orai1、Orai2)、CIC-3、CIC-7の発現変動がOA病態の形成に関与していることを明らかにした。脳血管内皮細胞では低酸素刺激により、Kir2.1発現上昇、正帰還機構の亢進、細胞増殖の促進、という反応が起こり血液脳関門の崩壊機構の一端を担うことが示唆された。

研究成果の概要(英文)：The present study revealed that in non-excitable cells such as chondrocytes and endothelial cells, 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 forms cellular responses to various types of stimulations in physiological conditions or gets involved in pathological process. In chondrocytes, it is demonstrated that ion channels, such as large-conductance Ca²⁺-activated K⁺ (BK) channels, Ca²⁺-release-activated Ca²⁺ (CRAC) channels, CIC-3 and CIC-7, are involved in progression of osteoarthritis. In brain capillary endothelial cells, hypoxic stress induces the up-regulation of Kir2.1, augment of positive-feedback mechanisms and promotion of cell proliferation. These events may play a role in disruption of blood-brain-barrier after cerebral hypoxia.

研究分野：薬理学

キーワード：イオンチャネル 薬理学 薬学 カルシウムシグナル 創薬 蛍光イメージング パッチクランプ 生理学

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 K_{Ca} は大きく 3 種類 (BK, IK, SK チャンネル) に分類される。3 種類の K_{Ca} 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、 K_{Ca} 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 (図 1)、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。しかし近年、多くの非興奮性細胞の細胞膜上にも K_{Ca} チャンネルが発現していることが示された。我々は非興奮性細胞では K_{Ca} チャンネルが、逆に正帰還 $[Ca^{2+}]_i$ 制御機構を担い、刺激応答時の持続的な $[Ca^{2+}]_i$ 上昇に寄与する機構を発見した。そして「 K_{Ca} チャンネルは細胞の興奮性に依存した $[Ca^{2+}]_i$ 調節因子として、正または負の帰還制御機構に寄与する」という構図 (図 1) を提唱してきた。

図 1 のように非興奮性細胞では、刺激応答で $[Ca^{2+}]_i$ が上昇すると、 K_{Ca} 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。これがさらに K_{Ca} チャンネル活性を上昇させるという正帰還 $[Ca^{2+}]_i$ 制御機構が作動することを、我々は脳血管内皮細胞、軟骨細胞、前立腺間質細胞、Tリンパ球において証明してきた。

一方、非興奮性細胞の Ca^{2+} 流入経路 (透過チャンネル) に関して、非選択性陽イオン (TRPC) チャンネルや Orai1/Stim1 複合体の研究が著しく進歩しつつある。しかし、正帰還 Ca^{2+} 制御機構における主な 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、本申請研究での重要な課題である。また近年 Ca^{2+} 活性化 Cl^- (Cl_{Ca}) チャンネルの分子実体として同定された TMEM16A 等の Cl^- チャンネルの上記 Ca^{2+} 制御機構における役割は、全く不明であり、これも重要な研究課題である。

2. 研究の目的

本研究では、種々の非興奮性細胞において、正帰還 Ca^{2+} 制御機構の本体が K_{Ca} チャンネルを含む膜機能タンパク分子複合体であることを証明し、 Ca^{2+} 透過チャンネルを含む構成分子の同定と細胞内局在を解明することを目的にする。さらに、同機構の機能障害と疾患との関連と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、

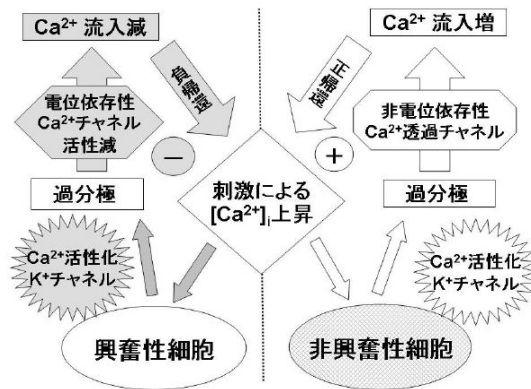


図 1、正及び負の $[Ca^{2+}]_i$ 制御機構

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。

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。

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

軟骨細胞、血管内皮細胞、Tリンパ球、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。

(1) 軟骨細胞

軟骨細胞において、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 (論文 16)。

OA 患者の滑液の浸透圧が健常者より低いことに着目して、OUMS-27 を低浸透圧で培養し、OA 病態の模擬を試みた。低浸透圧負荷による CIC-7 の発現低下が膜過分極を起し、これによる $[Ca^{2+}]_i$ の上昇が OA 病態時に起こる軟骨細胞死に関与することが示唆された

(論文 17)

低浸透圧刺激による細胞膨張後に起こる容積の減少 (Regulatory volume decrease: RVD) において、Cl⁻ チャネルを介した細胞外への Cl⁻ 輸送が重要な役割を担うことが知られている。軟骨モデル細胞 (OUMS-27) において、ClC-3 が低浸透圧感受性電流主要成分の 1 つであることを明らかにした。ClC-3 は RVD 時の細胞内 Ca²⁺ 濃度上昇、PGE2 産生に関与することも明らかにした (論文準備中)。

当研究室で OUMS-27 より発見した BK チャネルの新規スプライスバリエーション体 BK e2 の機能を詳細に解析した。その結果、BK e2 自身は機能を持たないがストイキオメトリー依存的に BK チャネル機能を抑制することを明らかにした。また、OUMS-27 に対して BK e2 の siRNA を処置したところヒスタミンによって誘発される COX2 発現が上昇した。BK のうち exon2 に含まれるアルギニン残基が BK チャネルの正常な膜発現および電位感受性に必要であることを明らかにした (論文 14)。

(2) 脳血管内皮細胞

脳血管内皮細胞において、CRAC チャ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。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、細胞増殖などの細胞機能に影響を及ぼすことが明らかになった。(論文 15)

ウシ脳血管内皮細胞株に低酸素ストレスを負荷すると Kir2.1 の発現が上昇し、静止膜電位を過分極方向に維持することで、ストア作動性 Ca²⁺ 流入 (SOC) を増強することを明らかにしてきた (論文 13)。この Kir2.1 発現上昇機構について詳細に調べた結果、低酸素ストレスにより HIF-1 の発現が低下することで dynamin-2 の発現が上昇し、これが Kir2.1 の細胞膜への輸送を促進することを明らかにした (論文 2)。

ウシ脳血管内皮細胞株のホールセルパッチクランプ法による解析の結果、Ca²⁺ 活性化 Cl⁻ (ClCa) チャネルの分子実体として知られる TMEM16A が機能的に発現していることを明らかにした。TMEM16A 活性は静止膜電位を脱分極側に維持する働きと、細胞増殖を促進する働きがあることが判明した (論文準備中)。

(3) リンパ球

炎症性腸疾患 (IBD) モデルの腸間膜リンパ節では、CD4⁺ T 細胞の IK チャネルの発現・活性が増大し、CD4⁺ T 細胞の増殖や炎症反応を亢進させて、症状を悪化させることを明らかにした。IK チャネルの阻害薬である TRAM-34 の投与により IBD 症状が有意に改善した (論文 19, 24)。

(4) 松果体

Ca²⁺ シグナルに関わるイオンチャネル群

を明らかにして、メラトニン産生に関わることを明らかにした (論文 11, 20)。TMEM16A と TMEM16B が機能的なヘテロ 2 量体を形成し、静止膜電位の制御やメラトニン産生に寄与することを明らかにした (論文 4)。

(5) 平滑筋

平滑筋組織の負帰還機構に関わる Ca²⁺ 関連イオンチャネルの機能 (論文 1, 6, 8, 9, 21) や細胞膜とミトコンドリアの機能連関についても研究を進めた (論文 3)。

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 24 件)

1. Matsuki K, Kato D, Takemoto M, Suzuki Y, Yamamura H, Ohya S, Takeshima H, Imaizumi Y. Negative regulation of cellular Ca²⁺ mobilization by ryanodine receptor type 3 in mouse mesenteric artery smooth muscle. *Am J Physiol Cell Physiol.* in press. 【査読有】
doi:10.1152/ajpcell.00006.2018
2. Yamamura H, Suzuki Y, Yamamura H, Asai K, Giles W, Imaizumi Y. Hypoxic stress up-regulates Kir2.1 expression by a pathway including hypoxic-inducible factor-1 and dynamin2 in brain capillary endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol.* in press. 【査読有】
doi: 10.1152/ajpcell.00154.2017.
3. Yamamura H, Kawasaki K, Inagaki S, Suzuki Y, Imaizumi Y. Local Ca²⁺ coupling between mitochondria and sarcoplasmic reticulum following depolarization in guinea pig urinary bladder smooth muscle cells. *Am J Physiol Cell Physiol.* 314(1):C88-C98 (2018). 【査読有】
doi: 10.1152/ajpcell.00208.2017.
4. Yamamura H, Nishimura K, Hagihara Y, Suzuki Y, Imaizumi Y. TMEM16A and TMEM16B channel proteins generate Ca²⁺-activated Cl⁻ current and regulate melatonin secretion in rat pineal glands. *J Biol Chem.* 293(3):995-1006 (2018). 【査読有】
doi: 10.1152/ajpcell.00208.2017.
5. Hatano N, Ohya S, Imaizumi Y, Clark RB, Belke D, Giles WR. ATP increases [Ca²⁺]_i and activates a Ca²⁺-dependent Cl⁻ current in rat ventricular fibroblasts. *Exp Physiol.* 103(5):666-682. 【査読有】
doi:10.1113/EP086822.
6. Matsuki K, Takemoto M, Suzuki Y, Yamamura H, Ohya S, Takeshima H,

- Imaizumi Y. Ryanodine receptor type 3 does not contribute to contractions in the mouse myometrium regardless of pregnancy. *Pflügers Arch.* 469(2):313-326 (2017). 【査読有】doi: 10.1007/s00424-016-1900-z.
7. Sakamoto K, Suzuki Y, Yamamura H, Ohya S, Muraki K, Imaizumi Y. Molecular mechanisms underlying pimaric acid-induced modulation of voltage-gated K⁺ channels. *J Pharmacol Sci.* 133(4):223-231 (2017). 【査読有】doi: 10.1016/j.jphs.2017.02.013
8. Yamamura H, Suzuki Y, Imaizumi Y. Physiological roles of mitochondria and mitofusins on Ca²⁺ signaling in smooth muscles. *Nihon Yakurigaku Zasshi.* 149(6):260-263 (2017).doi: 10.1254/fpj.149.260.
9. Ogiwara K, Ohya S, Suzuki Y, Yamamura H, Imaizumi Y. Up-Regulation of the Voltage-Gated KV2.1 K⁺ Channel in the Renal Arterial Myocytes of Dahl Salt-Sensitive Hypertensive Rats. *Biol Pharm Bull.* 40(9):1468-1474 (2017). 【査読有】doi: 10.1248/bpb.b17-00289.
10. Suzuki Y, Tsutsumi K, Miyamoto T, Yamamura H, Imaizumi Y. Heterodimerization of two pore domain K⁺ channel TASK1 and TALK2 in living heterologous expression systems. *PLoS One.* 12(10):e0186252 (2017). 【査読有】doi: 10.1371/journal.pone.0186252.
11. Mizutani H, Yamamura H, Muramatsu M, Hagihara Y, Suzuki Y, Imaizumi Y. Modulation of Ca²⁺ oscillation and melatonin secretion by BK_{Ca} channel activity in rat pinealocytes. *Am J Physiol Cell Physiol.* 310(9):C740-7 (2016). 【査読有】doi: 10.1152/ajpcell.00342.2015.
12. Hirata T, Terai T, Yamamura H, Shimonishi M, Komatsu T, Hanaoka K, Ueno T, Imaizumi Y, Nagano T, Urano Y. Protein-coupled fluorescent probe to visualize potassium ion transition on cellular membranes. *Anal Chem.* 88(5):2693-700 (2016). 【査読有】doi: 10.1021/acs.analchem.5b03970
13. Yamamura H, Suzuki Y, Yamamura H, Asai K, Imaizumi Y. Hypoxic stress up-regulates Kir2.1 expression and facilitates cell proliferation in brain capillary endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 476(4):386-92 (2016). 【査読有】doi: 10.1016/j.bbrc.2016.05.131.
14. Suzuki Y, Ohya S, Yamamura H, Giles WR, Imaizumi Y. A new splice variant of large-conductance Ca²⁺-activated K⁺ (BK) channel subunit alters human chondrocyte function. *J Biol Chem.* 291(46):24247-60 (2016). 【査読有】doi:10.1074/jbc.M116.743302
15. Kito H, Yamamura H, Suzuki Y, Yamamura H, Ohya S, Asai K, Imaizumi Y. Regulation of store-operated Ca²⁺ entry activity by cell cycle dependent up-regulation of Orai2 in brain capillary endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 459(3):457-62 (2015). 【査読有】doi: 10.1016/j.bbrc.2015.02.127.
16. Inayama M, Suzuki Y, Yamada S, Kurita T, Yamamura H, Ohya S, Giles WR, Imaizumi Y. Orai1-Orai2 complex is involved in store-operated calcium entry in chondrocyte cell lines. *Cell Calcium.* 57(5-6):337-47 (2015). 【査読有】doi: 10.1016/j.ceca.2015.02.005.
17. Kurita T, Yamamura H, Suzuki Y, Giles WR, Imaizumi Y. The CIC-7 chloride channel is downregulated by hypoosmotic stress in human chondrocytes. *Mol Pharmacol.* 88(1):113-20 (2015). 【査読有】doi: 10.1124/mol.115.098160.
18. Yamamura H, Suzuki Y, Imaizumi Y. New light on ion channel imaging by total internal reflection fluorescence (TIRF) microscopy. *J Pharmacol Sci.* 128(1):1-7 (2015). 【査読有】doi: 10.1016/j.jphs.2015.04.004.
19. 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.* 306(10):G873-85 (2014). 【査読有】doi: 10.1152/ajpgi.00156.2013.
20. Mizutani H, Yamamura H, Muramatsu M, Kiyota K, Nishimura K, Suzuki Y, Ohya S, Imaizumi Y. Spontaneous and nicotine-induced Ca²⁺ oscillations mediated by Ca²⁺ influx in rat pinealocytes. *Am J Physiol Cell Physiol.* 306(11):C1008-16 (2014). 【査読有】doi: 10.1152/ajpcell.00014.2014.
21. Ohshiro J, Yamamura H, Suzuki Y, Imaizumi Y. Modulation of TMEM16A-channel activity as Ca²⁺ activated Cl⁻ conductance via the

- interaction with actin cytoskeleton in murine portal vein. *J Pharmacol Sci.* 125(1):107-11 (2014). 【査読有】
<https://doi.org/10.1254/jphs.140155C>
22. Ohba T, Xu J, Alexander DB, Yamada A, Kanno J, Hirose A, Tsuda H, Imaizumi Y. MWCNT causes extensive damage to the ciliated epithelium of the trachea of rodents. *J Toxicol Sci.* 39(3):499-505 (2014). 【査読有】
<https://doi.org/10.2131/jts.39.499>
 23. Kito H, Yamamura H, Suzuki Y, Ohya S, Asai K, Imaizumi Y. Membrane hyperpolarization induced by endoplasmic reticulum stress facilitates Ca^{2+} influx to regulate cell cycle progression in brain capillary endothelial cells. *J Pharmacol Sci.* 125(2):227-32 (2014). 【査読有】
<https://doi.org/10.1254/jphs.140025C>
 24. Susumu Ohya, Yuji Imaizumi. Intermediate-conductance Ca^{2+} -activated K^+ channel $KCa3.1$ and its related molecules in T-lymphocytes. *Inflamm. Cell Signal.* 1:e327 (2014). 【査読有】
[doi: 10.14800/ics.327](https://doi.org/10.14800/ics.327)
- 〔学会発表〕(計 133 件)
1. 今泉 祐治【日本薬学会賞受賞講演】
 疾患治療標的および創薬標的としてのイオンチャネル分子機能解明
 日本薬学会第 138 年会、2018 年 3 月 27 日(金沢); AL03 .
 2. 山村 寿男、近藤るびい、古川奈美、鈴木 良明、今泉 祐治
 肝硬変由来門脈圧亢進症と Ca^{2+} 活性化 Cl^- チャネル TMEM16A
 第 95 回日本生理学会大会、2018 年 3 月 30 日(高松): 3PS-01PM-4
 3. Hideto Yamamura, Yoshiaki Suzuki , Hisao Yamamura, Kiyofumi Asai, Yuji Imaizumi
 Hypoxic stress facilitates cell proliferation via Kir2.1 up-regulation in brain endothelial cells
 Alberta-Japan Agency for Medical Research and Development (AMED) workshop for medical innovation, Feb 24-25, 2017, (Calgary); 18A.
 4. Yoshiaki Suzuki , Susumu Ohya, Hisao Yamamura, Wayne R. Giles, Yuji Imaizumi
 Involvement of calcium related ion channels in inflammatory response in chondrocyte
 Alberta-Japan Agency for Medical Research and Development (AMED) workshop for medical innovation, Feb 24-25, 2017, (Calgary); 18B.
 5. 山田啓史、鈴木 良明、山村 寿男、今泉 祐治
 軟骨細胞において Cl^- チャネルは低浸透圧応答に關与する
 第 90 回日本薬理学会年会、2017 年 3 月 17 日(長崎); 3-0-24 .
 6. 萩原由実子、山村 寿男、西村歌織、鈴木 良明、今泉 祐治
 ラット松果体細胞において Ca^{2+} 活性化 Cl^- チャネルとして機能する TMEM16A/B ヘテロ二量体
 日本薬学会年会第 137 年会、2017 年 3 月 27 日(仙台); 27W-am03S .
 7. 神藤秀基、山村 寿男、鈴木 良明、今泉 祐治
 カーボンナノチューブ暴露による肺胞マクロファージの細胞障害
 平成 29 年度 厚生労働科学研究費補助金(化学物質リスク研究事業)「カーボンナノチューブ等の肺、胸腔及び全身臓器における有害性並びに発癌リスクの新規高効率評価手法の開発」班会議、2017 年 10 月 26 日(名古屋)
 8. 鈴木貴久、山村 寿男、安本美貴、鈴木 良明、今泉 祐治
 脳微小血管内皮細胞における TMEM16A の機能解析
 第 132 回日本薬理学会近畿部会、2017 年 11 月 24 日(大阪): B-21
 9. 山田茜、大羽輝弥、鈴木 良明、山村 寿男、今泉 祐治
 マウス気道上皮繊毛細胞における繊毛運動制御に対する Cl^- チャネル活性の寄与
 第 89 回日本薬理学会年会、2016 年 3 月 9 日(横浜); 1-0-20 .
 10. 山村 寿男、大城隼也、近藤るびい、古川奈美、鈴木 良明、今泉 祐治
 門脈平滑筋における TMEM16A チャネルの生理機能と門脈圧亢進症での発現変化
 生理学研究所研究会 2016「心臓・血管系の包括的な機能統合研究」、2016 年 10 月 24 日(福岡); 0-10 .
 11. 西村歌織、山村 寿男、鈴木 良明、今泉 祐治
 ラット松果体細胞において TMEM16A と TMEM16B は Ca^{2+} 活性化 Cl^- チャネル分子として機能する
 第 88 回日本薬理学会年会、2015 年 3 月 18 日(名古屋); 01G-1-2 .
 12. 安本美貴、山村 寿男、鈴木 良明、今泉 祐治
 ウシ脳血管内皮細胞における Ca^{2+} 活性化 Cl^- チャネル TMEM16A の機能発現
 第 88 回日本薬理学会年会、2015 年 3 月 18 日(名古屋); P1-67 .

13. 宮本達也、鈴木 良明、山村 寿男、今泉 祐治
K2P チャネルの新たなヘテロ 2 量体形成の分子可視化法による解明
第 88 回日本薬理学会年会、2015 年 3 月 19 日 (名古屋); 02H-3-5 .
14. 野田さゆり、鈴木 良明、山村 寿男、今泉 祐治
気管支平滑筋における BK サブユニットによる BKCa チャネル機能制御機構の解明
第 88 回日本薬理学会年会、2015 年 3 月 19 日 (名古屋); 02I-5-1 .
15. 松井未来、仁熊宏樹、柴岡里奈、村岸沙也加、村瀬実希、藤井正徳、奈邊健、大矢進、今泉 祐治
炎症性腸疾患モデル腸間膜リンパ節における NDPK-B 阻害による抗炎症効果
第 88 回日本薬理学会年会、2015 年 3 月 20 日 (名古屋); P3-112 .
16. 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 Orai2 チャネルの寄与の解明
日本薬学会第 135 年会、2015 年 3 月 26 日 (神戸); 26T-pm07 .
17. Satoshi Yamada, Munenori Inayama, Yoshiaki Suzuki, Takashi Kurita, Hisao Yamamura, Susumu Ohya, Wayne R. Giles, Yuji Imaizumi
Orai1-Orai2 complex is involved in store-operated calcium entry in chondrocyte cell line
TRPs and SOCs -Unconventional Ca²⁺ Physiology-, June 4-5, 2015, Okazaki; P10 .
18. 佐伯尚紀、鈴木 良明、山村 寿男、今泉 祐治
血管平滑筋細胞におけるジャンクトフィリン 2 によるシグナルドメイン形成への寄与
第 127 回日本薬理学会近畿部会、2015 年 6 月 25 日 (岐阜); A-09 .
19. 川崎桂輔、藤井将人、鈴木 良明、山村 寿男、今泉 祐治
イオンチャネル標的創薬のための新規スクリーニング系実用化
第 6 回スクリーニング学研究会、2015 年 11 月 27 日 (埼玉)
20. Hiroaki Kito, Hisao Yamamura, Yoshiaki Suzuki, Susumu Ohya, Kiyofumi Asai and Yuji Imaizumi
Contribution of Orai2 to store-operated Ca²⁺ entry and the cell cycle progression in bovine brain capillary endothelial cells.
WCP 2014, 2014.7.16. (Cape Town); 1274.
21. Takashi Kurita, Yoshiaki Suzuki, Hisao Yamamura, Wayne R. Giles and

Yuji Imaizumi

The CIC-7 chloride channel is downregulated by hypoosmotic stress in human chondrocytes
The 45th NIPS International Symposium, 2014.11.26-28. (Okazaki); P-28.

〔図書〕(計 2 件)

1. 今泉 祐治、みてわかる薬学 図解 薬理学 (2015)、8 章 腎・泌尿器系の薬理。556-591.
2. 今泉 祐治、スタンダード薬学シリーズ -6 医療薬学 (2015)、第 1 章 薬の作用 (SB01-3)。4-19.

〔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 (追加特許出願)

発明者: 今泉 祐治, 山村 寿男, 鈴木 良明, 川崎 桂輔, 成田 寛

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: 特許

番号: 特願 2016-214685

出願年月日: 2016 年 11 月 1 日

国内外の別: 国内

〔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

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

鈴木 良明 (Suzuki Yoshiaki)

名古屋市立大学・薬学研究科・助教

研究者番号: 80707555

(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