

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 22 日現在

機関番号：34306

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26870703

研究課題名(和文) 癌細胞におけるホルモン療法及びアポトーシス耐性獲得とイオンチャネル活性・発現制御

研究課題名(英文) The androgen receptor regulates Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> channels KCa<sub>2.2</sub> in Prostate Cancer.

研究代表者

丹羽 里実 (Niwa, Satomi)

京都薬科大学・薬学部・研究員

研究者番号：90725532

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：AR (Androgen receptor)が発現しているヒト前立腺癌組織サンプルとヒト前立腺癌細胞株LNCaPにおいて、KCa<sub>2.2</sub>が高発現していることを明らかにした。KCa<sub>2.2</sub>阻害薬UCL1684やKCa<sub>2.2</sub>のノックダウンにより、LNCaPの細胞増殖は抑制された。また、KCa<sub>2.2</sub>はARを介した細胞増殖に機能的に関与する可能性がある。さらに、KCa<sub>2.2</sub>はARの下流に位置し、ARによる転写調節を受けることを明らかにした。加えて、短期間の去勢環境では、KCa<sub>2.2</sub>の遺伝子発現、タンパク発現共に減少した。対して、比較的長期間の去勢環境では、KCa<sub>2.2</sub> mRNAの発現が増加を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> channels (KCa) are key molecules in cancer progression and are considered to be potential targets for cancer therapy. KCa<sub>2.2</sub> was predominantly expressed in human prostate cancer (PCa) tissues and human PCa cell lines, LNCaP and VCaP, with higher expression levels of androgen receptor (AR). A Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> channel blocker, UCL1684 suppressed the cell proliferation through the inhibition of the store-operated Ca<sup>2+</sup> entry (SOCE) in LNCaP cells. The anti-androgenic agents and the siRNA-mediated inhibition of AR expression downregulated the expression levels of KCa<sub>2.2</sub> in LNCaP cells. Additionally, the expression levels of KCa<sub>2.2</sub> was upregulated with the upregulation of AR transcripts under long-term, androgen-deficient condition, whereas it was downregulated under short-term condition. These results suggest that KCa<sub>2.2</sub> might induce a possible candidate for novel treatment target of Castration-Resistant Prostate Cancer, CRPC.

研究分野：医歯薬学

キーワード：イオンチャネル 前立腺癌

### 1. 研究開始当初の背景

前立腺癌は、もっとも一般的な男性疾患であり、欧米において男性癌死亡者の約 20% を占める頻度の高い癌である。アメリカでは年間 240000 人もの男性が発症し、30000 人もの男性が毎年死亡している<sup>1)</sup>。

去勢は前立腺癌の主要な治療方法であるが、持続的効果がなく、去勢抵抗性前立腺癌となる。去勢抵抗性前立腺癌に対する治療としては、ドセタキセルがある。近年ではカバジタキセルやエンザルタミド、アピラテロン等が承認されている。しかしながら、生存率延長も数ヶ月で、副作用や治療に伴う入院期間の延長など QOL 低下の問題は解決されていない。

癌細胞などの非興奮性細胞において、カルシウム透過チャネル及び細胞内カルシウム遊離チャネルは、直接的に細胞内カルシウム濃度を調節し、細胞増殖・分化・浸潤・アポトーシス誘導に重要な役割を果たしている。また、カリウムチャネル活性化による細胞膜の過分極は、カルシウム透過チャネルを介したカルシウム流入を間接的に促進し、同様の役割を果たしている。この細胞内カルシウム濃度上昇は、細胞増殖促進とアポトーシス誘導という相反する現象に関与している。

去勢抵抗性前立腺癌の新たな作用機序がイオンチャネルを介するものであれば、イオンチャネル関連薬が、既存の去勢抵抗性前立腺癌治療の新たな選択肢となる、または、併用薬として治療効果を挙げることができるため意義深い。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、『癌進行ステージ後期に至るイオンチャネル発現・活性制御機構と去勢抵抗性獲得における病態生理学的意義を解明することであり、去勢抵抗性前立腺癌の治療標的として有効なイオンチャネル活性・発現制御分子を見出し、最終的に、治療標的としての有用性を実証すること』である。すでに、ヒト前立腺癌組織研究において、一部のカリウムチャネル遺伝子発現が癌進行ステージにより変動することを明らかにしている<sup>2)</sup>。特に、カルシウム活性化カリウムチャネルの発現・活性調節は「去勢抵抗性獲得」「アポトーシス耐性獲得」機構に重要な役割を果たしている可能性がある。イオンチャネル作用薬が前立腺癌と共に生きる選択肢の一つとして有効であることを実証する。

### 3. 研究の方法

#### (1) リアルタイム PCR によるイオンチャネルと、その関連創薬標的分子の遺伝子発現解

使用細胞及びサンプルは以下の物を使用した。

・ヒト前立腺癌患者サンプルは OriGene 社より White or Caucasian のヒト前立腺癌患者由来原発腫瘍組織 mRNA を購入した。

・アンドロゲン依存性ホルモン感受性ヒト前立腺癌細胞株 LNCaP は理研 BRC より購入した。また、VCaP はセルバンク ECACC より購入した。

・アンドロゲン非依存性ホルモン非感受性ヒト前立腺癌細胞株 PC-3 は、JCRB 細胞バンクより購入した。また、DU145 は理研 BRC より購入した。

#### (2) ウエスタンブロット法を用いたイオンチャネルとその関連分子のタンパク発現解析

タンパク定量キット(Bio-Rad)によりタンパク含量を測定した。SDS-PAGE により分画化し、PVDF 膜に転写した。PVDF 膜は 1 % BSA を添加した PBS / 0.1 % Tween20 (Tween-PBS) で 4 時間、一晩ブロッキングした。Tween-PBS で 5 分間、4 回洗浄した。次に、抗  $K_{Ca}2.2$  抗体、抗 AR 抗体、抗  $\alpha$ -actine 抗体、抗 GAPDH 抗体にて浸して 4 時間、一晩インキュベートし、Tween-PBS で 5 分間、4 回洗浄した。次に、2 次抗体にて 1 時間インキュベートし、同様に洗浄した。ECL Prime Western Blotting Detection Reagent (GE Healthcare Life Sciences)、VersaDoc (Bio-Rad) を用いて可視化した。

#### (3) イオンチャネル作用薬、標的分子ノックダウンによる増殖能評価

WST-1 assay により増殖能の評価を行った。

LNCaP 2500 cells/well を、ViewPlate-96 F TC (PerkinElmer) に薬物投与あるいはトランスフェクションの 24 時間前に撒いた。さらに薬物投与あるいは siRNA トランスフェクションの 96 時間後に吸光度測定を行った。

イオンチャネル作用薬としては、 $K_{Ca}2$  チャネル阻害薬 UCL1648 (TOCRIS) を使用した。

#### (4) 細胞生物学的生体イメージング(細胞内 $Ca^{2+}$ 濃度測定) を用いた分子機構解明

細胞内  $Ca^{2+}$  濃度測定では、 $Ca^{2+}$  蛍光指示薬として fura-2 acetoxymethylester (fura-2 AM, DOJIN) を使用した。ガラスボトムシャーレに細胞を付着させ、10  $\mu$ M fura-2 AM を、添加した Normal HEPES 溶液中、インキュベーター (37  $^{\circ}$ C,  $CO_2$  5%) 内で細胞に取り込ま

せた。測定条件はキセノンランプにより励起波長 340 nm 及び 380 nm の光で励起させ、放出された 510 nm の各々の蛍光を高感度カメラで取得し、その蛍光強度比 (F340/F380) を取得した。

画像測定・解析装置として、HCImage(浜松ホトニクス株式会社)を用いた。蛍光顕微鏡(ニコン)には、20 倍の水浸レンズ(ニコン)を装着した。また、実験は室温で行った。

溶液組成 (mM) は下記のとおり。

Normal HEPES 溶液:

137 NaCl, 5.9 KCl, 2.2 CaCl<sub>2</sub>, 1.2 MgCl<sub>2</sub>, 14 glucose, 10 HEPES (pH 7.4 with 10N NaOH)

Ca<sup>2+</sup>-free HEPES 溶液:

137 NaCl, 5.9 KCl, 1.2 CaCl<sub>2</sub>, 5 EGTA, 14 glucose, 10 HEPES (pH 7.4 with 10 N NaOH)

#### 4. 研究成果

##### (1) ヒト前立腺癌患者サンプルにおける AR とカルシウム活性化カリウムチャンネル遺伝子発現解析

前立腺癌の進行には、AR の発現・機能亢進が知られている。今回実験に使用したヒト前立腺癌患者サンプルにおいても、ヒト正常前立腺に対し、AR の遺伝子発現が有意に高かった。

同様のサンプルを用いたカルシウム活性化カリウムチャンネル遺伝子発現解析において、ヒト正常前立腺に対し、ヒト前立腺癌患者サンプルで、K<sub>Ca</sub>1.1、K<sub>Ca</sub>2.2、K<sub>Ca</sub>3.1、の遺伝子発現が高い傾向であった。

##### (2)-1 各前立腺癌細胞株における AR 遺伝子発現解析

ホルモン感受性の性質を持つ LNCaP と VCaP では、AR の遺伝子発現が高かった。一方、AR の遺伝子発現は、PC-3 と DU145 ではほとんど認められなかった。

##### (2)-2 各前立腺癌細胞株におけるカルシウム活性化カリウムチャンネル遺伝子発現解析

AR が発現しているホルモン感受性細胞の LNCaP と VCaP では、K<sub>Ca</sub>2.2 の遺伝子発現が他の K<sub>Ca</sub> チャンネルサブタイプより高かった。一方、AR の発現を認めないホルモン非感受性 PC-3 と DU145 は、K<sub>Ca</sub>2.2 の遺伝子発現がどちらも著しく低いことを明らかにした。

##### (3) 各前立腺癌細胞株におけるカルシウム活性化カリウムチャンネルタンパク発現解析

ウエスタンブロットング法を用いたタンパク発現解析によっても、ホルモン感受性細胞の LNCaP と VCaP では明らかに AR が発現し、K<sub>Ca</sub>2.2 も発現していることを明らかにした。一方、ホルモン非感受性細胞の PC-3 や DU145 では、AR のタンパク発現を認めず、K<sub>Ca</sub>2.2 の発現、PC-3 でわずかに発現し、DU145 においては全く発現していなかった。

これまでの遺伝子発現解析により、日本人の前立腺癌患者由来組織において、カルシウム活性化カリウムチャンネルの K<sub>Ca</sub>1.1 及び K<sub>Ca</sub>3.1 の遺伝子発現が、癌進行ステージの初、中期に亢進し、後期には顕著に減少することを明らかにしている<sup>2)</sup>。これらの結果より、前立腺癌において新たに K<sub>Ca</sub>2.2 の遺伝子が高発現していることが明らかになった。このイオンチャンネルの前立腺癌における病理的役割を検討するため、まずは、K<sub>Ca</sub>2.2 の増殖能に対する影響を次に検討した。

##### (4) WST-1 assay を用いた K<sub>Ca</sub>2.2 阻害薬・ノックダウンの前立腺癌細胞株の増殖能抑制解析

AR が発現している LNCaP に対する K<sub>Ca</sub>2 阻害薬 UCL1648 の投与は、その濃度依存的に増殖抑制を認めた。さらに、K<sub>Ca</sub>2.2 のノックダウンによっても、LNCaP の細胞増殖抑制を認めた。

一方、AR が発現していない DU145 1000 cells/well に対して UCL1648 を投与しても、細胞増殖の抑制は認められず、K<sub>Ca</sub>2.2 をノックダウンしても細胞増殖能は抑制されなかった。また、同じく AR の発現を認めない PC-3 でも、UCL1648 投与、K<sub>Ca</sub>2.2 ノックダウンのいずれの条件によっても細胞増殖は抑制されなかった。

##### (5) K<sub>Ca</sub>2.2 が制御する Ca<sup>2+</sup>流入経路

本実験においては、強制的に小胞体から Ca<sup>2+</sup>放出を引き起こすために、タブシガルギン(TG)5 μM を用いた。SOCE の測定は連続して2回行い、2回目には2 mM Ca<sup>2+</sup> HEPES 溶液単独、および100 nM UCL1648 併用の2 mM Ca<sup>2+</sup> HEPES 溶液を置換した。1回目にTG前投与し、Ca<sup>2+</sup>除去した外液から2 mM Ca<sup>2+</sup>の HEPES 溶液に置換した時に引き起こされた SOCE の Ratio 340 / 380 で規格した。

2 mM Ca<sup>2+</sup> HEPES 溶液単独のコントロール群に対し、100 nM UCL1648 で SOC のピークが抑制された。また、2 mM Ca<sup>2+</sup> HEPES 溶液に置換してからほぼ全ての細胞がピークに達する 3 分後から 8 分間の Ratio340/380 を AUC として比較したところ、UCL1648 により AUC の抑制を認めた。

#### (6) AR ノックダウンによる K<sub>Ca</sub>2.2 遺伝子発現制御

K<sub>Ca</sub>2.2 が AR の上流か、あるいは下流に位置するのかわかりやすくするため、それぞれのノックダウンを行い、遺伝子発現解析することで、K<sub>Ca</sub>2.2 が前立腺癌増悪にどのように寄与しているのか検討した。

抗生物質（ペニシリン、ストレプトマイシン）0.5 %、siRNA のトランスフェクション 48 時間後のサンプルを回収し RT-PCR 解析を行った。

トランスフェクション後 48 時間で、トランスフェクション効率は 90.02 % の、siAR にて AR が 78.19 % ノックダウンされたとき、ネガティブコントロールにおいて K<sub>Ca</sub>2.2 の遺伝子発現量が 0.2284 ± 0.0030 であったのに対し、siAR をトランスフェクションしたサンプルにおいては K<sub>Ca</sub>2.2 の遺伝子は 0.1100 ± 0.0054 に遺伝子発現は減少し、タンパク発現も減少傾向を認めた。

また、トランスフェクション後 48 時間で、トランスフェクション効率は 91.4 %、siK<sub>Ca</sub>2.2 により K<sub>Ca</sub>2.2 が 73.26 % ノックダウンされても、AR の遺伝子発現量に変化は認められず、タンパク発現も変化は認めなかった。以上の結果より、K<sub>Ca</sub>2.2 は AR の下流に位置することが明らかとなった。

#### (7) 薬物的去勢療法による K<sub>Ca</sub>2.2 遺伝子発現制御

臨床で前立腺癌に汎用されている抗アンドロゲン製剤の Bicalutamide と、2 次ホルモン療法として、近年、去勢抵抗性残立腺癌の適応で汎用されている Enzalutamide を使用し、薬物的去勢による AR 抑制が K<sub>Ca</sub>2.2 転写に与える影響を検討した。

LNCaP に、10 μM Bicalutamide と 10 μM Enzalutamide を投与したところ、それぞれ K<sub>Ca</sub>2.2 mRNA を有意に抑制した。さらに、K<sub>Ca</sub>2.2 タンパク発現は減少傾向を認めた。

#### (8) 短期去勢環境における K<sub>Ca</sub>2.2 遺伝子発現制御

LNCaP の短期去勢環境下における K<sub>Ca</sub>2.2 の転写への影響を検討した。通常培地で細胞播種し、24 時間後に細胞が接着したことを確認の上、チャコール処理にてアンドロゲン除去した FBS を使用した培地に変え、さらに 24 時間後に同様に培地替えをおこなった。コントロールも同様の方法で、通常培地で培地替えを行った。

短期去勢環境において、K<sub>Ca</sub>2.2 mRNA は有意に抑制された。短期間去勢環境における K<sub>Ca</sub>2.2 のタンパク発現も減少していた。

#### (9) 長期去勢環境における各種遺伝子発現の変化

去勢は、主要な前立腺癌の治療である。しかしながら、長期におよぶ去勢療法によって、補償的に AR の発現が増えることが知られている。LNCaP においても、チャコール処理にてアンドロゲン除去した去勢培地で馴化した LNCaP CS は、通常培地にて培養した LNCaP と比較し、有意に AR の遺伝子発現が高かった。さらに、AR の下流に位置する K<sub>Ca</sub>2.2 の遺伝子発現も有意に高くなっていることを明らかにした。

<引用文献>

- 1) American Cancer Society Cancer Facts and Figures 2011. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-029771.pdf>.
- 2) Ohya S, Kimura K, Niwa S, et al. Malignancy grade-dependent expression of K<sup>+</sup>-channel subtypes in human prostate cancer. J Pharmacol Sci. 109(1):148-151, 2009

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計3件)

Ohya S, Kanatsuka S, Hatano N, Kito H, Matsui A, Fujimoto M, Matsuba S, Niwa S, Suzuki T, Zhan P, Muraki K. Downregulation of the Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> channel K<sub>Ca</sub>3.1 by histone deacetylase inhibition in human breast cancer cells. Pharmacology Research & Perspectives, 査読有, 4(2):e00228, 2016. DOI: 10.1002/prp2.228.

Matsuba S, Niwa S, Muraki K, Kanatsuka S, Nakazono Y, Hatano N, Fujii M, Zhan P, Suzuki T, Ohya S. Downregulation of Ca<sup>2+</sup>-activated Cl<sup>-</sup> histone deacetylase in TMEM16A-expressing cancer cells. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 査読有, 351(3):510-8, 2014, DOI: 10.1124/jpet.114.217315.

丹羽里実, [トピックス 生物系薬学] がん細胞遊走・骨転移を抑制するイオンチャネル創薬戦略. *ファルマシア*, 査読有, 50: 448, 2014.

[学会発表](計 20 件)

丹羽里実, 内木 拓, 高橋 智, 佐々木昌一, 大矢 進  
(口頭) Ca<sup>2+</sup>活性化K<sup>+</sup>チャネル K<sub>Ca2.2</sub>は前立腺癌の新規治療標的である  
日本薬学会第136年会, 2016年3月27日 (横浜)

丹羽里実, 内木 拓, 高橋 智, 佐々木昌一, 大矢 進  
(口頭) 前立腺がんにおけるアンドロゲン受容体によるカルシウム活性化カリウムチャネル K<sub>Ca2.2</sub> の転写・活性制御  
第 89 回日本薬理学会年会, 2016 年 3 月 9 日 (横浜)

丹羽里実, 内木 拓, 佐々木昌一, 高橋 智, 大矢 進  
(口頭) Ca<sup>2+</sup>活性化K<sup>+</sup>チャネルK<sub>Ca2.2</sub>の前立腺癌治療標的としての有用性.  
第 25 回日本医療薬学会年会 (横浜), 2015.11

金塚早希, 波多野紀行, 松井 梓, 松葉紗代, Anowara Khatun, 足野晋平, 鬼頭宏彰, 丹羽里実, 藤井正徳, 鈴木孝禎, 村木克彦, 大矢 進  
(ポスター) 乳がん細胞におけるヒストン脱アセチル化酵素によるカルシウム活性化カリウムチャネル転写制御.  
第128回日本薬理学会近畿部会 (大阪), 2015.11.

丹羽里実, 内木 拓, 高橋 智, 大矢 進  
(ポスター) Ca<sup>2+</sup>活性化K<sup>+</sup>チャネルK<sub>Ca2.2</sub>の前立腺癌治療標的としての有用性.  
第53回日本癌治療学会学術集会 (京都), 2015.10.

松井 梓, 金塚早希, 波多野紀行, Anowara Khatun, 松葉紗代, 丹羽里実, 鬼頭宏彰, 藤井正徳, 村木克彦, 鈴木孝禎, 大矢 進

(ポスター) ヒト乳癌細胞株YMB-1におけるHDAC阻害剤及び活性化ビタミンD<sup>3</sup>によるイオンチャネル転写制御.  
第65回日本薬学会近畿支部大会 (大阪), 2015.10.

丹羽里実, 内木 拓, 高橋 智, 大矢 進  
(ポスター) 前立腺癌におけるアンドロゲン受容体を介したカルシウム活性化カリウムチャネルK<sub>Ca2.2</sub>制御.  
第74回日本癌学会学術総会 (名古屋), 2015.10.

金塚早希, 中園裕利華, 松葉紗代, 波多野紀行, 鬼頭宏彰, 丹羽里実, 藤井正徳, 鈴木孝禎, 村木克彦, 大矢 進  
(ポスター) 乳癌細胞におけるヒストン脱アセチル化酵素阻害によるCa<sup>2+</sup>活性化K<sup>+</sup>チャネルK<sub>Ca3.1</sub>転写及び活性調節.  
日本薬学会第135年会 (神戸), 2015.3.

遠藤京子, 黒川なつ美, 中倉佐和, 佐藤 綾, 石井瑞紀, 鬼頭宏彰, 丹羽里実, 藤井正徳, 大矢 進  
(ポスター) Two-pore型K<sup>+</sup>チャネルK<sub>2P5.1</sub>選択的スプライシング体の生理学的意義.  
第92回日本生理学会 (神戸), 2015.3.

大矢 進, 松葉紗代, 金塚早希, 中園裕利華, 丹羽里実, 村木克彦, 波多野紀行, 鬼頭宏彰, 藤井正徳, 鈴木孝禎  
(ポスター) ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤による乳癌細胞YMB-1におけるCa<sup>2+</sup>活性化Cl<sup>-</sup>チャネルTMEM16Aの転写抑制.  
第92回日本生理学会 (神戸), 2015.3.

遠藤京子, 黒川なつ美, 中倉佐和, 鬼頭宏彰, 丹羽里実, 藤井正徳, 大矢 進  
(ポスター) Two-pore型K<sup>+</sup>チャネルK<sub>2P5.1</sub>ドミナントネガティブ体の機能解析と発現制御.  
第 88 回日本薬理学会年会 (名古屋), 2015.3.

松葉紗代, 中園裕利華, 金塚早希, 鬼頭宏彰, 丹羽里実, 村木克彦, 波多野紀行, 藤井正徳, 鈴木孝禎, 大矢 進  
(口頭) ヒト乳癌細胞株YMB-1におけるCa<sup>2+</sup>活性化Cl<sup>-</sup>チャネルTMEM16Aのエピジェネティック制御.  
第 88 回日本薬理学会年会 (名古屋), 2015.3.

佐藤 綾, 中倉佐和, 石井瑞紀, 遠藤京子, 黒川なつ美, 鬼頭宏彰, 丹羽里実, 藤井正徳, 大矢 進  
(口頭) 炎症性腸疾患の脾臓由来CD4陽性T細胞におけるtwo-pore型K<sup>+</sup>チャネルK<sub>2P5.1</sub>の発現・機能解析.  
第 88 回日本薬理学会年会 (名古屋), 2015.3.

佐藤綾, 中倉佐和, 石井瑞紀, 丹羽里実,  
藤井正徳, 大矢進  
(ポスター) 炎症性腸疾患モデルマウスの脾  
臓由来CD4陽性T細胞におけるアルカリpH  
活性化K<sup>+</sup>チャネルTASK-2の役割.  
第64回日本薬学会近畿支部総会・大会(京  
都), 2014.10.

中園裕利華, 松葉紗代, 金塚早希, 丹羽里  
実, 村木克彦, 波多野紀行, 藤井正徳, 鈴  
木孝禎, 大矢進  
(ポスター) HDAC阻害剤によるCa<sup>2+</sup>活性化  
Cl<sup>-</sup>チャネル転写抑制と抗がん作用.  
第64回日本薬学会近畿支部総会・大会(京  
都), 2014.10.

中倉佐和, 石井瑞紀, 佐藤綾, 丹羽里実,  
藤井正徳, 大矢進  
(ポスター) 炎症性腸疾患モデルマウスの  
CD4陽性T細胞におけるtwo-pore型 K<sup>+</sup>チ  
ャネルTASK2の役割.  
次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム  
2014(大阪), 2014.8.

金塚早希, 中園裕利華, 松葉紗代, 丹羽里  
実, 藤井正徳, 鈴木孝禎, 大矢進  
(ポスター) ヒト乳がん細胞株におけるヒストン  
脱アセチル化酵素阻害剤によるCa<sup>2+</sup>活性化  
K<sup>+</sup>チャネルK<sub>Ca</sub>3.1発現・活性制御.  
次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム  
2014(大阪), 2014.8.

松葉紗代, 金塚早希, 中園裕利華, 丹羽里  
実, 村木克彦, 波多野紀行, 藤井正徳, 鈴  
木孝禎, 大矢進  
(ポスター) ヒト乳がん細胞株におけるヒストン  
脱アセチル化酵素阻害剤によるCa<sup>2+</sup>活性化  
Cl<sup>-</sup>チャネルTMEM16A発現・活性抑制.  
生体機能と創薬シンポジウム2014(大阪),  
2014.8.

仁熊宏樹, 柴岡里奈, 松井未来, 丹羽里実,  
藤井正徳, 奈邊健, 今泉祐治, 大矢進  
(口頭) 炎症性腸疾患モデルのCD4陽性リ  
ンパ球におけるCa<sup>2+</sup>活性化K<sup>+</sup>チャネル  
K<sub>Ca</sub>3.1活性化因子NDPK-B発現亢進と  
NDPK-B阻害剤エラグ酸による炎症改善効  
果.  
第125回日本薬理学会近畿部会(岡山),  
2014.6.

中倉佐和, 石井瑞紀, 佐藤綾, 丹羽里実,  
藤井正徳, 大矢進  
(ポスター) 炎症性腸疾患モデルマウスの  
CD4陽性リンパ球におけるtwo-pore型カリウ  
ムチャネルTASK2 (K<sub>2P5.1</sub>) の発現・機能  
亢進.  
第125回日本薬理学会近畿部会(岡山),  
2014.6.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕  
出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

京都薬科大学 病態薬科学系 薬理学分野  
ホームページ  
<http://labo.kyoto-phu.ac.jp/yakuri/>

## 6. 研究組織

(1)研究代表者 丹羽 里実 (NIWA, Satomi)  
京都薬科大学 病態薬科学系 薬理学分  
野・研究員  
研究者番号: 90725532

(2)研究協力者 内木 拓 (NAIKI, Taku)  
名古屋市立大学大学院 医学研究科  
腎・泌尿器科学分野・助教  
研究者番号: 50551272

(3)研究協力者 佐々木 昌一 (SASAKI,  
Shoichi)  
名古屋市立大学大学院 医学研究科  
腎・泌尿器科学分野・准教授  
研究者番号: 50225869

(4)研究協力者 高橋 智 (TAKAHASHI,  
Satoru)  
名古屋市立大学大学院 医学研究科 実  
験病態病理学分野・教授  
研究者番号: 60254281

(5)研究協力者 大矢 進 (OHYA, Susumu)  
京都薬科大学 病態薬科学系 薬理学分  
野・教授  
研究者番号: 70275147