

令和元年6月24日現在

機関番号：14301

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2014～2018

課題番号：26111004

研究課題名(和文) 生体内低酸素ニッチの形成とその感知・適応に関する分子生理学的探究

研究課題名(英文) Molecular physiological studies of in vivo hypoxia niche: formation, sensing and adaptation

研究代表者

森 泰生 (Mori, Yasuo)

京都大学・工学研究科・教授

研究者番号：80212265

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 98,300,000円

研究成果の概要(和文)：生体内における低酸素環境の形成・感知・適応の基盤となる機構、及びその意義の解明を目指し、哺乳動物の個体中に遍在する急性(acute)の低酸素応答が、酸素センサーTRPA1チャネルを介して神経性呼吸調節システムにおいてどのように統合されるかを解明した。また、生体内酸素環境の可視化手法を確立を目指し、酸素、ROS、エネルギー産生の検知プローブに2光子顕微鏡イメージング等を組み合わせた検出法を、強力な領域内連携により開発した。さらに、より生理的な生命現象へと研究を展開し、酸素環境がどのようにシグナル経路・遺伝子転写活性化に影響を与え、生命現象を惹起するかを解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

酸素センサー細胞・分子の同定を中心に、生体内低酸素環境の形成・感知・適応の基盤となる機構、及びその意義の理解を前進させることができた。また、酸素生物学分野は大きく変化、拡大しており、研究者間の相互連携が取りにくい分散状況にあったが、本研究を含む領域の活動により、この解決に向けた大きな一歩を踏み出すことができた。本成果は異分野の世界的な統合・再構築は、日本の学術レベルと世界におけるプレゼンスの向上・強化に貢献した。さらに、基礎生物学、医科学、薬学、農学を含めた幅広い分野に関係し、臨床医学、医工学、食品・発酵化、環境科学やケミカルバイオロジーといった学際・応用分野の発展にも結び付いた。

研究成果の概要(英文)：In order to elucidate mechanisms underlying formation, sensing, adaptation, and their significance for physiological hypoxia environment in vivo, I investigated how acute hypoxia responses, which are distributed ubiquitously throughout the mammalian body, are integrated as neural outputs in the respiratory regulation. Also, in collaboration with other members of our innovative area, I developed new imaging techniques by combining our own probes for oxygen, ROS, and energy production with multiphoton imaging systems, and succeeded in quantifying their presence in vivo. Moreover, I addressed questions from biological perspectives how oxygen environment in vivo controls signaling cascades and gene transcription.

研究分野：分子生理学

キーワード：酸素 活性酸素種 細胞シグナル イメージング

1. 研究開始当初の背景

分子状酸素(O₂)の生物学的研究においては、動物など好気性生物に備わる酸素の供給の不足を回復する仕組みの研究が主流であったが、生体内の低酸素環境がむしろ積極的な意義を有する点が注目されつつあった。即ち、酸素生物学は歴史的な転換点を迎えようとしており、生命の普遍的理解においても低酸素環境の活用とその意義の解明は極めて重要となっていた。

生体の低酸素環境への適応過程で最初に重要なのが、酸素濃度の変化の見張り役となるセンシング機構である。急性の(acute)適応における酸素センシングを担う酸素受容器に関しては、頸動脈小体の血中酸素濃度感知における圧倒的な優位性が信じられてきた。分子機構に関しても精力的に研究がすすめられ、複数の機構(COやH₂Sの産生酵素、AMPキナーゼ等)を介して、低酸素環境がK⁺チャネル群を閉じることにより膜電位を脱分極させ、頸動脈小体glomus細胞からの神経伝達物質の放出を促して中枢へと情報が伝わることにより、呼吸・心機能・血流が増進すると考えられてきた。しかし、延髄等中枢神経等によるセンシング機構は未解明であり、また、生体内に偏在するといわれてきた他の酸素センサー大動脈小体、神経上皮層等)は全く未同定である。森は迷走神経が呼吸器による酸素取り込みを調節することを示し、頸動脈小体のドグマへの挑戦の胎動しつつあった。一方、緩徐な(chronic)適応における酸素センシングに関しては、プロリン(Pro)ヒドロキシ化酵素(PHD)による低酸素誘導性転写因子Hypoxia-inducible factor(HIF)の調節が、分子基盤として鍵となることが認識されていた。しかし、PHDの作用標的や他の酸素を基質とするヒドロキシ化酵素は多様で、それらの追究が始まろうとしていた。また、HIFは体内に広汎に発現しており、大多数の生体構成細胞における意義は未解明である。さらに、急性相と緩徐相の酸素センシングの間には全くの未解明であり、酸素生物学の重要課題である。

TRP(Transient Receptor Potential)は、各々がユニークな活性化の物理的・化学的感受性を示すセンサーチャネル群である。森は世界に先駆け、TRPM2が活性酸素種(ROS)高感受性を示すCa²⁺透過型陽イオンチャネルであることを示した。また、Cys酸化を介して、ROS、一酸化窒素(NO)、親電子物質等を感知するTRP群を見出した。特に、TRPA1が迷走神経における酸素センサーとして、体外の低酸素或は高酸素環境に対する呼吸機能の適応を担うことを示し、組織・器官への酸素到達の調節にレドックスセンサーTRPが深く関与する最初の例となった。TRPM7は、無酸素環境により強く活性増強され神経細胞死を惹起するが、酸素存在下ではMg²⁺流入によりPI-3キナーゼ-Akt経路を介して、細胞増殖を増進することが報告されていた。

2. 研究の目的

生体内における低酸素環境の形成・感知・適応の基盤となる機構、及びその意義の解明を目指す。まず、主として「急性」の酸素適応応答に関連する酸素センシング機構の全体像を解明すべく、酸素受容器(頸動脈小体、延髄等中枢神経等)の酸素センシングに果たす、TRPA1チャネルを中心としたレドックスセンサーTRP群の役割を解明する。次いで、生体内酸素環境の可視化手法を確立する。ここでは酸素或いはROSのプロープに2光子顕微鏡イメージング等を組み合わせた検出法を強力な領域内連携により開発する。最後に、より生理的な生命現象へと研究を展開し、酸素環境がどのようにシグナル経路・転写活性化に影響を与え、生命現象を惹起するかを探究する。

3. 研究の方法

生体内酸素環境の形成・感知・適応を担う細胞の同定と分子機構の解明、さらに、生物学的意義の確立を目指し、酸素センシング機構を中心に据えた課題に、領域内での緊密な連携により取り組む。まず、細胞内レドックス状態を感知するTRP陽イオンチャネル群を同定し、特に、TRPA1が迷走神経において気管・肺の酸素レベルを感知し、呼吸調節を介して酸素取込の適応を担うことを既に見出していることから、他の酸素受容器(頸動脈小体、延髄等中枢神経等)の酸素センシングにおける、TRPA1を中心としたレドックスセンサーTRP群の役割を解明する。また、生体内に偏在するといわれてきたが未同定の酸素受容器の同定を目指す。さらに、K⁺チャネル、ヒドロキシ化酵素等、TRP以外の酸素センシング関連分子や酸素センサー候補分子も考慮し、主として「急性」の生体応答に関連する酸素センシング機構の全体像を探究する。次いで、酸素やROSの可視化プロープや検出法に、自ら開発した手法、総括班の2光子顕微鏡イメージング等を組み合わせ、体外酸素レベルや生体内局所への酸素送達の変化等による、マウス等の個体・組織における局所酸素環境の変動を可視化観察する。次いで、低酸素センシング能を有するTRPM7やTRPA1の遺伝子欠損が、酸素環境を受容する組織局所の構成細胞において、どのような酸素環境の異常を生じるかを検討する。ここでは、組織形態からシグナル経路まで統合的な解析を遂行す。これと遺伝子発現が関与する「緩徐」な酸素応答との関連についても解明する。

4. 研究成果

生体の低酸素環境への適応過程で重要になるのが、酸素濃度の変化を監視する酸素センシング機構の同定である。森は公募班桑木、岡田と連携し、哺乳動物の個体中に偏在する急性(acute)の低酸素応答が、酸素センサーTRPA1チャネルを介して神経性呼吸調節システムにおいてどのように統合されるかを解明した。即ち、末梢組織においては、迷走神経が高酸素と比較的穏やかな低酸素を、また、酸素受容器として知られてきた頸動脈小体が厳しい低酸素を感知し、呼吸回数を調節することを示した。一方、酸素センサーを担う細胞が長年の論争となってい

た中枢神経系に着目し、アストロサイトにおいて、通常酸素環境が TRPA1 を PHD ヒドロキシ化と NEDD4-1 E3 ligase コビキチン化により細胞内在化させるが、低酸素環境 (6-9% O₂) は TRPA1 を形質膜へ回復させることを示した。すると Ca²⁺流入が ATP 放出を誘導し、脳幹の呼吸中枢神経リズムを変化させ、呼吸を深くすることが分かった。これは、「環境変化はセンサータンパク質単体が受容する」という急性期のセンシングの旧来からの理解を覆す知見である。さらに、TRPA1 が胎盤内血管内皮細胞において低酸素応答を担うことも明らかにし、酸素センシング機構の全容解明に向け大きく前進した。

酸素の下流で働く ROS を介したシグナル経路に関しても、ROS 存在下で Keap1-Nrf2 により転写誘導を受けた TRPA1 チャンネルが Ca²⁺を流入させることにより、AKT キナーゼなどを介した増殖シグナル等を活性化することをヒト乳がん細胞で示した。また、ROS や熱のセンサーとして働く TRPV1 チャンネルにおいて、ホモ 4 量体中の 4 組の同一 Cys 残基 (ヒトでは Cys258 と Cys742) が異なった酸化還元状態にあり、異なった役割を果たすことを示した。即ち、Cys258 には、隣接 TRPV1 タンパク質の Cys742 とジスルフィドを形成する酸化型、及び free な還元型が存在し、それぞれが TRPV1 複合体の安定化、及び ROS 感受性を担う。同一 Cys が 4 次構造形成の際に不均化し、タンパク質複合体に ROS 感受性が生じる最初の例である。さらに、ROS、NO、熱、浸透圧等に対する multimodal なセンサーとして知られる TRPV4 において、チャンネル活性制御に phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP₂) が重要であることを示した。即ち、PIP₂ は TRPV4 に対して抑制的に作用し、inositol 1,4,5-trisphosphate (IP₃) 等はそれを中和することによりチャンネル活性を強く促進することを示した。Ankyrin repeat domain (ARD) の Cys が酸化感受性を担う点が複数の TRP に共通しており、酸素、ROS、NO 等に対する感受性の分子機構を理解する上で非常に重要な知見である。また、ARD に PIP₂ が結合することを初めて示した成果でもある。

生体内酸素・ROS 環境の可視化手法の開発については、多光子励起レーザ走査型顕微鏡で BTPDM1 のりん光の減衰を解析することにより、空間分解能 1.5 μm、時間分解能 10s で生体内深部 (200 μm) の絶対酸素濃度をイメージングできるセットアップを完成させた (今のところ日本で唯一)。それを用い、領域内連携研究で *in vivo* マウス骨髄内、或いは培養癌細胞塊内において酸素濃度の測定に成功した。また、H₂O₂ 選択的な有機小分子プローブ Peroxy Green を付加した抗 HER2 抗体を用いて、マウス個体内に形成させた担癌組織における H₂O₂ 環境をイメージングし、その組織内の不均一分布を明らかにした。細胞が担癌組織中で H₂O₂ に高暴露されると、抗酸化系の亢進、代謝のリプログラミング、細胞増殖を亢進する遺伝子群の発現上昇が起こり、悪性化につながるという知見を得た。さらに、公募班森井との共同で、エネルギー代謝における好氣的なミトコンドリアから嫌氣的な解糖系へのスイッチングを定量的に観察できる、蛍光性の温度 (熱産生) センサー-tsGFP の有効性の理論的基盤の確立に成功した。

5. 主な発表論文等

(雑誌論文) (計 40 件)

1. Qian X, Numata T, Zhang K, Li C, Hou J, Mori Y & Fang X. Transient receptor potential melastatin 2 protects mice against polymicrobial sepsis by enhancing bacterial clearance. *Anesthesiology* 121, 336-351 (2014). doi: 10.1097/ALN.0000000000000275.
2. Jang Y, Lee MH, Lee J, Jung J, Lee SH, Yang DJ, Kim BW, Son H, Lee B, Chang S, Mori Y & Oh U. TRPM2 mediates the lysophosphatidic acid-induced neurite retraction in the developing brain. *Pflügers Arch. - Eur. J. Physiol.* 466, 1987-1998 (2014). doi: 10.1007/s00424-013-1436-4.
3. Shimizu S, Yonezawa R, Hagiwara T, Yoshida T, Takahashi N, Hamano S, Negoro T, Toda T, Wakamori M, Mori Y & Ishii M. Inhibitory effects of AG490 on H₂O₂-induced TRPM2-mediated Ca²⁺ entry. *Eur. J. Pharmacol.* 742, 22-30 (2014). doi: 10.1016/j.ejphar.2014.08.023.
4. Takahashi N, Hamada-Nakahara S, Itoh Y, Takemura K, Shimada A, Ueda Y, Kitamata M, Matsuoka R, Hanawa-Suetsugu K, Senju Y, Mori MX, Kiyonaka S, Kohda D, Kitao A, Mori Y & Suetsugu S. TRPV4 channel activity is modulated by direct interaction of the ankyrin domain to PI(4,5)P₂. *Nature Commun.* 5, 4994 (2014). doi: 10.1038/ncomms5994.
5. Ru X, Zheng C, Zhao Q, Lan HY, Huang Y, Wan S, Mori Y & Yao X. Transient receptor potential channel M2 contributes to neointimal hyperplasia in vascular walls. *Biochim. Biophys. Acta.* 1852, 1360-1371 (2015). doi: 10.1016/j.bbadis.2015.03.014.
6. Kiyonaka S, Sakaguchi R, Hamachi I, Morii T, Yoshizaki T & Mori Y. Validating subcellular thermal changes revealed by fluorescent thermosensors. *Nature Method.* 12, 801-802 (2015). doi: 10.1038/nmeth.3548.
7. Ostapchenko VG, Chen M, Guzman MS, Xie YF, Lavine N, Fan J, Beraldo FH, Martyn AC, Belrose JC, Mori Y, MacDonald JF, Prado VF, Prado MA & Jackson MF. The Transient Receptor Potential Melastatin 2 (TRPM2) channel contributes to β-Amyloid oligomer-related neurotoxicity and memory impairment. *J. Neurosci.* 35, 15157-15169 (2015). doi: 10.1523/JNEUROSCI.4081-14.2015.
8. Yonezawa R, Yamamoto S, Takenaka M, Kage Y, Negoro T, Toda T, Ohbayashi M, Numata T, Nakano Y, Yamamoto T, Mori Y, Ishii M & Shimizu S. TRPM2 channels in alveolar

- epithelial cells mediate bleomycin-induced lung inflammation. *Free Radic. Biol. Med.* 90, 101-113 (2015). doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.11.021.
9. Takaya J, Mio K, Shiraishi T, Kurokawa T, Otsuka S, Mori Y & Uesugi M. A potent and site-selective agonist of TRPA1. *J. Am. Chem. Soc.* 137, 15859-15864 (2015). doi: 10.1021/jacs.5b10162.
 10. Numaga-Tomita T, Nishida M, Putney JW Jr & Mori Y. TRPC3 amplifies B-cell receptor-induced ERK signalling via protein kinase D-dependent Rap1 activation. *Biochem. J.* 473, 201-210 (2016). doi: 10.1042/BJ20150596.
 11. Ogawa N, Kurokawa T, Fujiwara K, Polat OK, Badr H, Takahashi N & Mori Y. Functional and structural divergence in human TRPV1 channel subunits by oxidative cysteine modification. *J. Biol. Chem.* 291, 4197-4210 (2016). doi: 10.1074/jbc.M115.700278.
 12. Sawamura S, Hatano M, Takada Y, Hino K, Kawamura T, Tanikawa J, Nakagawa H, Hase H, Nakao A, Hirano M, Rotrattanadumrong R, Kiyonaka S, Mori MX, Nishida M, Hu Y, Inoue R, Nagata R & Mori Y. Screening of Transient Receptor Potential Canonical channel activators identifies novel neurotrophic piperazine compounds. *Mol. Pharmacol.* 89, 348-363 (2016). doi: 10.1124/mol.115.102863.
 13. Shibata T, Takahashi K, Matsubara Y, Inuzuka E, Nakashima F, Takahashi N, Kozai D, Mori Y & Uchida K. Identification of a prostaglandin D2 metabolite as a neuritogenesis enhancer targeting the TRPV1 ion channel. *Sci. Rep.* 6, 21261 (2016). doi: 10.1038/srep21261.
 14. Badr H, Kozai D, Sakaguchi R, Numata T & Mori Y. Different contribution of redox-sensitive Transient Receptor Potential channels to acetaminophen-induced death of human hepatoma cell line. *Front. Pharmacol.* 7, 19 (2016). doi: 10.3389/fphar.2016.00019.
 15. So K, Tei Y, Zhao M, Miyake T, Hiyama H, Shirakawa H, Imai S, Mori Y, Nakagawa T, Matsubara K & Kaneko S. Hypoxia-induced sensitisation of TRPA1 in painful dysesthesia evoked by transient hindlimb ischemia/reperfusion in mice. *Sci. Rep.* 6, 23261 (2016). doi: 10.1038/srep23261.
 16. Miyake T, Nakamura S, Zhao M, So K, Inoue K, Numata T, Takahashi N, Shirakawa H, Mori Y, Nakagawa T & Kaneko S. Cold sensitivity of TRPA1 is unveiled by the prolyl hydroxylation blockade-induced sensitization to ROS. *Nature Commun.* 7, 12840 (2016). doi: 10.1038/ncomms12840.
 17. Kitajima N, Numaga-Tomita T, Watanabe M, Kuroda T, Nishimura A, Miyano K, Yasuda S, Kuwahara K, Sato Y, Ide T, Birnbaumer L, Sumimoto H, Mori Y & Nishida M. TRPC3 positively regulates reactive oxygen species driving maladaptive cardiac remodeling. *Sci. Rep.* 6, 37001 (2016). doi: 10.1038/srep37001.
 18. Numaga-Tomita T, Kitajima N, Kuroda T, Nishimura A, Miyano K, Yasuda S, Kuwahara K, Sato Y, Ide T, Birnbaumer L, Sumimoto H, Mori Y & Nishida M. TRPC3-GEF-H1 axis mediates pressure overload-induced cardiac fibrosis. *Sci. Rep.* 6, 39383 (2016). doi: 10.1038/srep39383.
 19. Liu X, Gong B, de Souza LB, Ong HL, Subedi KP, Cheng KT, Swaim W, Zheng C, Mori Y & Ambudkar IS. Radiation inhibits salivary gland function by promoting STIM1 cleavage by caspase-3 and loss of SOCE through a TRPM2-dependent pathway. *Science Signal.* 10, 482 (2017). doi: 10.1126/scisignal.aal4064.
 20. Numata T, Tsumoto K, Yamada K, Kurokawa T, Hirose S, Nomura H, Kawano K, Kurachi Y, Inoue R & Mori Y. Integrative approach with electrophysiological and theoretical methods reveals a new role of S4 positively charged residues in PKD2L1 channel voltage-sensing. *Sci. Rep.* 7, 9760 (2017). doi:10.1038/s41598-017-10357-3.
 21. Shimauchi T, Numaga-Tomita T, Ito T, Nishimura A, Matsukane R, Oda S, Hoka S, Ide T, Koitabashi N, Uchida K, Sumimoto H, Mori Y & Nishida M. TRPC3-Nox2 complex mediates doxorubicin-induced myocardial atrophy. *JCI Insight* 2, pii: 93358 (2017). doi: 10.1172/jci.insight.93358.
 22. Matsuda K, Okamoto N, Kondo M, Arkwright PD, Karasawa K, Ishizaka S, Yokota S, Matsuda A, Jung K, Oida K, Amagai Y, Jang H, Noda E, Kakinuma R, Yasui K, Kaku U, Mori Y, Onai N, Ohteki T, Tanaka A & Matsuda H. Mast cell hyperactivity underpins the development of oxygen-induced retinopathy. *J. Clin. Invest.* 127, 3987-4000 (2017). doi: 10.1172/JCI89893.
 23. Miyake T, Nakamura S, Meng Z, Hamano S, Inoue K, Numata T, Takahashi N, Nagayasu K, Shirakawa H, Mori Y, Nakagawa T & Kaneko S. Distinct mechanism of cysteine oxidation-dependent activation and cold sensitization of human Transient Receptor Potential Ankyrin 1 channel by high and low Oxaliplatin. *Front. Physiol.* 8, 878 (2017). doi: 10.3389/fphys.2017.00878.
 24. Gershkovitz M, Caspi Y, Fainsod-Levi T, Katz B, Michaeli J, Khawaled S, Lev S, Polyansky L, Shaul ME, Sionov RV, Cohen-Daniel L, Aqeilan RI, Shaul Y, Mori Y, Karni R, Fridlender

- ZG, Binshtok AM & Granot Z. TRPM2 mediates neutrophil killing of disseminated tumor cells. *Cancer Res.* 78, 2680-2690 (2018). doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-3614.
25. Miyanohara J, Kakae M, Nagayasu K, Nakagawa T, Mori Y, Arai K, Shirakawa H & Kaneko S. TRPM2 channel aggravates CNS inflammation and cognitive impairment via activation of microglia in chronic cerebral hypoperfusion. *J. Neurosci.* 38, 3520-3533 (2018). doi: 10.1523/JNEUROSCI.2451-17.2018.
 26. Takahashi N, Chen HY, Harris IS, Stover DG, Selfors LM, Bronson RT, Deraedt T, Cichowski K, Welm AL, Mori Y, Mills GB & Brugge JS. Cancer cells co-opt the neuronal redox-sensing channel TRPA1 to promote oxidative-stress tolerance. *Cancer Cell* 33, 985-1003 (2018). doi: 10.1016/j.ccell.2018.05.001.
 27. Tsuchiya M, Hara Y, Okuda M, Itoh K, Nishioka R, Shiomi A, Nagao K, Mori M, Mori Y, Ikenouchi J, Suzuki R, Tanaka M, Ohwada T, Aoki J, Kanagawa M, Toda T, Nagata Y, Matsuda R, Takayama Y, Tominaga M & Umeda M. Cell surface flip-flop of phosphatidylserine is critical for PIEZO1-mediated myotube formation. *Nature Commun.* 9, 2049 (2018). doi: 10.1038/s41467-018-04436-w.
 28. Tsutsui M, Hirase R, Miyamura S, Nagayasu K, Nakagawa T, Mori Y, Shirakawa H & Kaneko S. TRPM2 exacerbates central nervous system inflammation in experimental autoimmune encephalomyelitis by increasing production of CXCL2 chemokines. *J. Neurosci.* 38, 8484-8495 (2018). doi: 10.1523/JNEUROSCI.2203-17.2018.
 29. Toda T, Yamamoto S, Umehara N, Mori Y, Wakamori M & Shimizu S. Protective effects of duloxetine against cerebral ischemia-reperfusion injury via Transient Receptor Potential Melastatin 2 Inhibition. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 368, 246-254 (2019). doi: 10.1124/jpet.118.253922.
 30. Andoh C, Nishitani N, Hashimoto E, Nagai Y, Takao K, Miyakawa T, Nakagawa T, Mori Y, Nagayasu K, Shirakawa H & Kaneko S. TRPM2 confers susceptibility to social stress but is essential for behavioral flexibility. *Brain Res.* 1704, 68-77 (2019). doi: 10.1016/j.brainres.2018.09.031.
 31. Ota W, Nakane Y, Kashio M, Suzuki Y, Nakamura K, Mori Y, Tominaga M & Yoshimura T. Involvement of TRPM2 and TRPM8 in temperature-dependent masking behavior. *Sci. Rep.* 9, 3706 (2019). doi: 10.1038/s41598-019-40067-x.
 32. Qian N, Ichimura A, Takei D, Sakaguchi R, Kitani A, Nagaoka R, Tomizawa M, Miyazaki Y, Miyachi H, Numata T, Kakizawa S, Nishi M, Mori Y & Takeshima H. TRPM7 channels mediate spontaneous Ca²⁺ fluctuations in growth plate chondrocytes that promote bone development. *Science Signal.* 12, eaaw4847 (2019). doi: 10.1126/scisignal.aaw4847.

[学会発表] (計 5 件)

1. Redox physiology of TRP channels. 2016 Calcium Signaling Conference (Honolulu, Hawaii, USA) April 7, 2016.
2. Screening of TRPC channel activators identifies novel neurotrophic piperazine compounds. SFB894 Symposium: cutting edge concepts in calcium signalling. (Homburg, Germany) May 6, 2016.
3. TRP channels in oxygen biology. International symposium on regulation of cell functions by Transient Receptor Potential channels. (Amersee, Germany) September 29, 2016.
4. Cellular and sub-cellular thermal changes assessed by engineered fluorescent thermosensors. 114th International Titisee Conference: the molecules and mechanisms of magneto-, thermo-, and mechanosensation. (Titisee, Germany) November 17, 2016.
5. Redox physiology of TRP channels. Symposium on biophysics and cutting edge technology: charting the future medicine - CUM inaugural meeting of international consortium for rheumatology research. (Macau and Zhongshan, China) December 7, 2016.

[図書] (計 19 件)

(英文)

1. Shimizu S, Takahashi N & Mori Y. TRPs as chemosensors (ROS, RNS, RCS, gasotransmitters). *Handb. Exp. Pharmacol.* 223, 767-794 (2014). doi: 10.1007/978-3-319-05161-1_3.
2. Sakaguchi R, Kiyonaka S & Mori Y. Fluorescent sensors reveal subcellular thermal changes. *Curr. Opin. Biotechnol.* 31C, 57-64 (2014). doi: 10.1016/j.copbio.2014.07.013.
3. Kozai D, Sakaguchi R, Ohwada T & Mori Y. Deciphering Subtype-Selective Modulations in TRPA1 Biosensor Channels. *Curr. Neuropharmacol.* 13, 266-278 (2015).
4. Mori Y, Takahashi N, Polat OK, Kurokawa T, Takeda N & Inoue M. Redox-sensitive transient receptor potential channels in oxygen sensing and adaptation. *Pflügers Arch. – Eur. J. Physiol.* 468, 85-97 (2016). doi: 10.1007/s00424-015-1716-2.

5. Mori Y, Takahashi N, Ogawa N & Gudermann T. Oxygen physiology: sensors and ion channels. *Pflügers Arch. – Eur. J. Physiol.* 468, 1-2 (2016). doi: 10.1007/s00424-015-1762-9. (Editorial for the Special Issue "Oxygen physiology: sensors and ion channels" guest-edited by Mori Y & Gudermann as executive editors)
6. Ogawa N, Kurokawa T & Mori Y. Sensing of redox status by TRP channels. *Cell Calcium* 60, 115-122. (2016). doi: 10.1016/j.ceca.2016.02.009.
7. Mori Y, Takahashi N, Kurokawa T & Kiyonaka S. TRP channels in oxygen physiology: distinctive functional properties and roles of TRPA1 in O₂ sensing. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.* 93, 464-482. (2017). doi: 10.2183/pjab.93.028
8. Sawamura S, Shirakawa H, Nakagawa T, Mori Y & Kaneko S. TRP channels in the brain: what are they there for? (Chapter 17) In "Neurobiology of TRP channels" (ed. Rosenbaum T, CRC Press/Taylor and Francis Group, 2017).

(和文)

9. 黒川竜紀、森泰生 レドックスストレスを感知するイオンチャネル TRP (Sensing of Redox Stress via TRP Channels) *アンチ・エイジング医学* 11, 73-80 (2015).
10. 西田基宏、森泰生 RSS による G タンパク質 / TRP チャネルシグナル制御 *細胞工学* 34, 366-371 (2015).
11. 清中茂樹、坂口怜子、森泰生 蛍光タンパク質サーモセンサーによる細胞内温度変化の可視化 *生体の科学* 66, 169-174 (2015).
12. 末次志郎、高橋重成、伊藤 弓弦、竹村和浩、嶋田睦、北尾彰朗、森泰生 TRPV4 イオンチャネルのアンキリンリピートドメインと PI(4,5)P₂ の相互作用による新たな制御機構 *生物物理* 55, 262-265 (2015).
13. 清中茂樹、坂口怜子、森泰生、吉崎武尚 蛍光タンパク質サーモセンサーによる細胞内温度変化の可視化 *生体の科学* 67, 363-368 (2016).
14. 森泰生 薬学における酸素生物学のすゝめ (オピニオン) *ファルマシア* 53, 193 (2017).
15. 森泰生 総論 新たな酸素生物学へ *細胞* 50, 170-171 (2018) (特集: 酸素生物学 Oxygen Biology, 森泰生 編)

{その他}

ホームページ

<http://www.oxygenbiology.net/125071254012512.html>

<http://www.sbchem.kyoto-u.ac.jp/mori-lab/>

6. 研究組織

研究分担者氏名: 長嶋 一昭

ローマ字氏名: (NAGASHIMA, kazuaki)

所属研究機関名: 京都大学

部局名: 医学研究科

職名: 講師

研究者番号 (8 桁): 40324628

研究分担者氏名: 矢部 大介

ローマ字氏名: (YABE, daisuke)

所属研究機関名: 京都大学

部局名: 医学研究科

職名: 特定准教授

研究者番号 (8 桁): 60378643

(2) 研究協力者

研究協力者氏名: 永松 剛

ローマ字氏名: (NAGAMATSU, go)

研究協力者氏名: 田久保 圭誉

ローマ字氏名: (TAKUBO, keiyo)

研究協力者氏名: 森 誠之

ローマ字氏名: (MORI, masayuki)

研究協力者氏名: 黒川 竜紀

ローマ字氏名: (KUROKAWA, tatsuki)

研究協力者氏名: 坂口 怜子

ローマ字氏名: (SAKAGUCHI, reiko)