

令和 2 年 7 月 6 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2016～2019

課題番号：16H06215

研究課題名(和文)興奮-転写連関による転写遺伝子の特異的選択機構の解明

研究課題名(英文)Mechanisms underlying excitation-transcription coupling

研究代表者

鈴木 良明 (Suzuki, Yoshiaki)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院(薬学)・講師

研究者番号：80707555

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 19,700,000円

研究成果の概要(和文)：Ca<sup>2+</sup>がセカンドメッセンジャーとして適切に機能するには、Ca<sup>2+</sup>チャネルと下流のCa<sup>2+</sup>依存性シグナル分子が近接してCa<sup>2+</sup>マイクロドメインを形成する必要がある。本研究では、平滑筋細胞においてcaveolin-1やjunctophilin-2、mitofusin-2などの足場タンパク質が、細胞膜・筋小胞体・ミトコンドリアを結び付ける、この領域にCa<sup>2+</sup>チャネルやCa<sup>2+</sup>活性化K<sup>+</sup>チャネル、Ca<sup>2+</sup>依存性酵素などを集積させて、筋力制御や細胞増殖、遺伝子発現に関わることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Ca<sup>2+</sup>が多様な生体応答を起こすには、Ca<sup>2+</sup>チャネルと下流のCa<sup>2+</sup>依存性シグナル分子の局所的集積領域「Ca<sup>2+</sup>マイクロドメイン」の形成により、各生体応答に対応したシグナル経路が独立かつ精密に制御される必要がある。本研究では、平滑筋細胞Ca<sup>2+</sup>マイクロドメインを形成する構造分子を同定した。これらの分子は、オルガネラ間Ca<sup>2+</sup>シグナルを効率化することで、筋収縮性や細胞増殖、遺伝子発現の制御に関わる。今後、受容体やイオンチャネルを標的とした従来の創薬に加えて、これらの機能を支える構造分子を標的とした新しい治療戦略が可能になると考えられる。

研究成果の概要(英文)：In order for Ca<sup>2+</sup> to function properly as a second messenger, Ca<sup>2+</sup> channels and downstream Ca<sup>2+</sup>-dependent signaling molecules must be in close proximity to form Ca<sup>2+</sup> microdomains. In this study, it has been revealed that scaffold proteins such as caveolin-1, junctophilin-2, and mitofusin-2 in smooth muscle cells physically connect organelles, such as plasma membrane, sarcoplasmic reticulum, and mitochondria. These scaffold proteins accumulate Ca<sup>2+</sup> channels, Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> channels, and Ca<sup>2+</sup>-dependent enzymes, which is involved in control of smooth muscle tone, cell proliferation, and gene expression.

研究分野：薬理学

キーワード：カルシウムシグナリング 平滑筋 興奮転写連関 興奮収縮連関 血管リモデリング ミトフュージン  
カベオリン ジャンクトフィリン

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

$\text{Ca}^{2+}$ は細胞増殖や分化、代謝、細胞死など様々な生体現象を引き起こす。それ故、細胞質内  $\text{Ca}^{2+}$ 濃度 ( $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{cyt}}$ ) は定常的に低く保たれている。そのような環境下で、 $\text{Ca}^{2+}$ チャネルと下流シグナル分子は近接化して“ $\text{Ca}^{2+}$ マイクロドメイン”を形成することで、特定のシグナル経路を活性化させる。我々は一連の研究から、平滑筋細胞 (SMC) においてカベオラ構成タンパク質 **caveolin (Cav)-1** が、細胞膜 (PM) のカベオラにおいて電位依存性  $\text{Ca}^{2+}$ チャネル (VDCC) と大コンダクタンス  $\text{Ca}^{2+}$ 活性化  $\text{K}^+$  (**BK<sub>Ca</sub>**) チャネルから成る  $\text{Ca}^{2+}$ マイクロドメインを形成することを明らかにした (**Suzuki ら、*J Biol Chem*, 2013**)。さらに、このカベオラを足場とした  $\text{Ca}^{2+}$ マイクロドメインは、筋小胞体 (SR) と近接してリアノジン受容体 (RyR) と機能連関することで、膜電位と  $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{cyt}}$  間の情報変換を可能にし、筋収縮 (興奮収縮連関: **E-C coupling**) および筋弛緩 (筋張力の安定化) に重要な役割を果たす。しかし、PM と SR を近接化させる分子機構は不明であった。

VDCC と RyR など **E-C coupling** に関与する分子群は、遺伝子転写も同時に引き起こす (興奮転写連関: **E-T coupling**)。この **E-T coupling** はシナプス可塑性や心肥大など様々な生理機能および病態形成に関わる。一方、血管平滑筋細胞 (VSMC) にも **E-T coupling** が存在するが、その制御機構や意義については不明である (**Wamhoff ら *Circ Res*. 2006**)。

平滑筋細胞の増殖は慢性閉塞性肺疾患や喘息、動脈硬化など様々な疾患の形成に重要であるが、その機構に関して未だ不明な点が多い。特に、細胞増殖時の持続的な  $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{cyt}}$  上昇に対して、 $\text{Ca}^{2+}$ マイクロドメインがどのように関与するかは不明である。我々は、細胞膜だけでなく、ミトコンドリアや SR、核などの複数のオルガネラの  $\text{Ca}^{2+}$ マイクロドメインが  $\text{Ca}^{2+}$ シグナルの機能的ネットワーク ( $\text{Ca}^{2+}$ ネットワーク) を構築することで、代謝や転写因子の活性化、細胞周期の回転等を起こすと仮定した。

## 2. 研究の目的

本研究では、従来の「カベオラに形成された  $\text{Ca}^{2+}$ マイクロドメインが **E-C coupling** の基礎となり、筋収縮性を制御する」という概念の更なる拡大と応用を目的として以下の 4 点に取り組んだ。

### **PM-SR 間の $\text{Ca}^{2+}$ ネットワークを可能にする分子群の同定とその意義の解明**

心筋細胞で T 管と SR を結び付ける分子として、**junctophilin (JP) -2** が知られている。SMC においても **JP2** が mRNA レベルで発現するが、その役割は不明である。そこで本研究では **JP2** が、SMC のカベオラと SR を結び付ける分子実体であると仮定して実験を行った。また、PM-SR 間で  $\text{Ca}^{2+}$ マイクロドメインを形成する RyR と **BK<sub>Ca</sub>** チャネルの新規機能調節機構についても明らかにすることを目的とした。

### **SR-Mito 間の $\text{Ca}^{2+}$ ネットワークを可能にする分子群の同定とその意義の解明**

ミトコンドリアと SR の物理的連結に重要とされる **mitofusin (Mfn) -2** に着目し、各種  $\text{Ca}^{2+}$ 蛍光指示薬を用いて **Mfn2** の  $\text{Ca}^{2+}$ ネットワークおよび平滑筋増殖に対する役割を検証した。

### **平滑筋における E-T coupling の分子機構および役割の解明**

VSMC における **E-T coupling** の機構や生理的意義については不明である。我々はこれまでの研究成果から、「カベオラによって形成される  $\text{Ca}^{2+}$ マイクロドメインが **E-T coupling** の起点にもなりうる」という仮説を立てた。そこで本研究では、平滑筋 **E-T coupling** におけるカベオラの関与と、平滑筋 **E-T coupling** の生理的意義、および病態

形成との関連について解明することを目的とした。

### 3. 研究の方法

【動物・細胞】野生型マウス (C57BL/6, WT) およびラット (Wister/ST) は日本 SLC から購入した。カベオリン 1 遺伝子欠損マウス (Cav1-KO マウス) は、Jackson Laboratory から購入した。RyR3 遺伝子欠損マウス (RyR3-KO) マウスは京都大学 竹島浩 教授から提供を受けた。マウスあるいはラットより、腸間膜動脈平滑筋細胞、子宮平滑筋細胞、気管支平滑筋細胞を酵素処理により単離した。一部の実験では初代培養した大動脈平滑筋細胞やラット大動脈平滑筋細胞株 A10 を用いた。再構築系の実験には HEK293 細胞を用いた。遺伝子導入には Lipofectamine2000、バキュロウイルス、アデノ随伴ウイルスを用いた。

【蛍光イメージング】細胞質内の  $Ca^{2+}$  濃度変化 ( $[Ca^{2+}]_{cyt}$ ) の測定には、fluo4-AM あるいは fura2-AM を用いた。ミトコンドリアの  $Ca^{2+}$  濃度 ( $[Ca^{2+}]_{mito}$ ) 変化の測定には、rhod-2 を用いた。SR 内の  $Ca^{2+}$  濃度 ( $[Ca^{2+}]_{SR}$ ) 変化測定には、R-CEPIA1er を用いた。ミトコンドリアの膜電位測定には、tetramethylrhodamine ethyl ester (TMRE) を用いた。ミトコンドリア内の ATP 測定には、FRET 型 ATP プロブ mitATeam を用いた。

### 4. 研究成果

#### PM-SR 間の $Ca^{2+}$ ネットワークを可能にする分子群の同定とその意義の解明

##### - 1. JP2 による PM-SR 間 $Ca^{2+}$ ネットワークの形成

全反射蛍光 (TIRF) 顕微鏡および Proximity Ligation Assay (PLA) を用いた蛍光イメージングと共免疫沈降法の結果から、血管平滑筋において JP2 は Cav1、 $BK_{Ca}$  チャネル、RyR とともに分子複合体を形成することを明らかにした (図 1)。Bimolecular fluorescence complementation (BiFC) 法による分子間相互作用解析から、JP2 は Joining region を介して Cav1 および  $BK_{Ca}$  チャネルと結合することを見出した。TIRF 顕微鏡によるライブセルイメージング、パッチクランプ法、血管径測定から、JP2 は Cav1 を  $Ca^{2+}$  spark サイト (RyR 活性が高い領域) に局在化させることで、 $BK_{Ca}$  チャネルと RyR を近接化させて、 $Ca^{2+}$  spark-自発一過性外向き電流 (STOCs) 連関を強化し、血管平滑筋張力を安定化させることが示唆された。以上より、JP2 はカベオラと SR を結び付け、PM-SR 間のシグナル伝達を効率化して、平滑筋張力の制御に重要な役割を担うと考えられる。

この JP2 の機能は、電気的シグナルを  $Ca^{2+}$  シグナルへと効率良く変換し、筋収縮を促進させる横紋筋とは逆の作用であり、平滑筋に特有の性質であるといえる。本研究の成果は、受容体やイオンチャネルなどを標的とした従来の創薬だけではなく、これらの機能を支える構造の基盤となる分子を標的とした新しい治療戦略を提示する重要な知見となることが期待される (図 1、Saeki, Suzuki ら、*J Biol Chem*, 2019)。

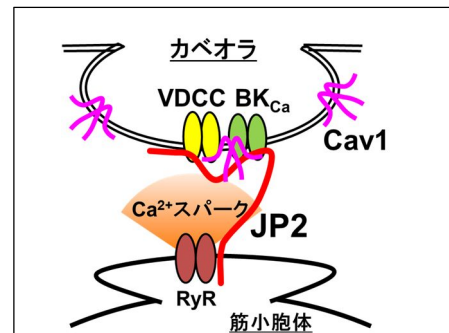


図 1 JP2 による PM-SR 間  $Ca^{2+}$  ネットワーク形成

血管平滑筋細胞において、JP2 がカベオラ構成因子 cav1 と結合して PM-SR 間の結合膜構造を形成することで、RyR と  $BK_{Ca}$  チャネルによる SR 膜と PM 間での機能的な相互作用を促進し、筋収縮の抑制的な制御機構を効率化することが明らかとなった

## - 2 . 平滑筋における RyR3 機能の解明

SMC において RyR は興奮時には  $\text{Ca}^{2+}$  誘発性  $\text{Ca}^{2+}$  遊離 (CICR) 機構の起点となり収縮を引き起こす。一方で、静止時には局所的な自発的  $\text{Ca}^{2+}$  遊離 ( $\text{Ca}^{2+}$  spark) によって、STOCs を引き起こし、過分極させることで静止膜電位の安定化に寄与しており、RyR による  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  制御は平滑筋の筋張力調節において重要な役割を果たしている。子宮平滑筋では、これまでに、妊娠期に RyR3 の発現が増大し、収縮力を高めるという報告がなされていた (Dabertrand F ら、*Cell Calcium*, 2006, 2008)。しかしながら、RyR3-KO マウスを用いた研究結果から、子宮平滑筋では RyR の活性が低く、CICR および  $\text{Ca}^{2+}$  spark-STOC を起こさないこと、RyR3-KO は正常な分娩が可能であることを明らかにした (Matsuki ら、*Pflugers Arch*, 2017)。腸間膜動脈平滑筋では、主にドミナントネガティブ型の RyR3 スプライスバリエーション体 (DN-RyR3) によって RyR2 からの  $\text{Ca}^{2+}$  遊離が抑制的に制御されており、 $\text{Ca}^{2+}$  spark-STOC 活性の抑制による静止膜電位の制御と、CICR 活性の抑制による興奮性の抑制という 2 つの機能により、血管平滑筋の張力調節機構に参与していることが明らかとなった (Matsuki ら、*Am J Physiol Cell Physiol*, 2018)。本研究により、平滑筋では RyR2 や FL-RyR3、DN-RyR3 の発現比率によって細胞の興奮性が調節されていると考えられ、平滑筋の興奮性制御及び、筋張力制御機構を解明する上で、重要な知見を提示した。

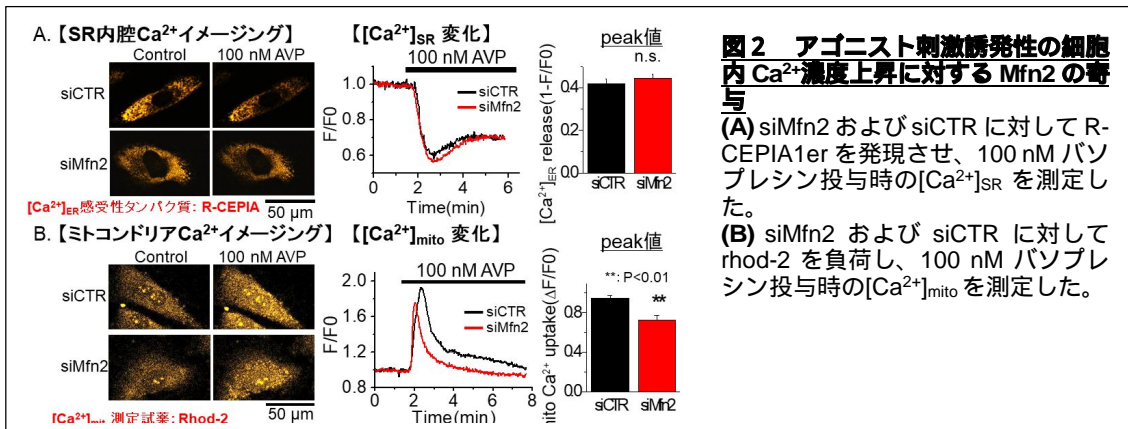
## - 3 . BK<sub>Ca</sub> チャネル機能の新規制御機構の解明

軟骨細胞において、BK<sub>Ca</sub> チャネルは  $\text{Ca}^{2+}$  遊離活性化  $\text{Ca}^{2+}$  チャネルと共役し、細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  シグナルを持続化させる。我々は軟骨細胞から BK<sub>Ca</sub> チャネルのポアサブユニット BK $\alpha$  の新規スプライスバリエーション体 ( $\Delta e2$ ) を同定した。 $\Delta e2$  は全身の組織に普遍的に発現し、野生型 BK $\alpha$  とヘテロ 4 量体を形成することで、BK<sub>Ca</sub> チャネルの膜移行、BK<sub>Ca</sub> チャネルの単一チャネルコンダクタンス、をストイキオメトリー依存的に抑制した。本研究は 1 分子解析法を駆使することで、これまで知られていなかった新規のイオンチャネル活性制御様式を明らかにした (Suzuki ら、*J Bio Chem*, 2016)。

BK<sub>Ca</sub> チャネルは気管支平滑筋 (BSM) 張力を制御し、正常な呼吸を可能にする。以前から BSM の BK<sub>Ca</sub> チャネル活性が他の平滑筋よりも異常に高いことが知られており、これが BSM の張力制御に不可欠とされてきたが、その機構は長年不明であった。本研究は LRRC26 (BK $\gamma$ 1) が BSM に特異的に発現し、修飾サブユニットとして BK<sub>Ca</sub> チャネル活性を強力に亢進することを明らかにした (Noda, Suzuki ら、*Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2019)。本成果は気管支喘息や COPD など気管支閉塞性疾患の新規治療法の開発に役立つと期待される。

## SR-Mito 間の $\text{Ca}^{2+}$ ネットワークを可能にする分子群の同定とその意義の解明

Mfn2 をノックダウンした VSMC において、ミトコンドリアの断片化およびミトコンドリア-SR 間相互作用の減弱が観察された。さらに、アゴニスト刺激後の  $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{cyt}}$  上昇の減衰速度が低下し、ミトコンドリアへの  $\text{Ca}^{2+}$  取り込みも減少した (図 2)。また、Mfn2 のノックダウンにより、ミトコンドリア膜電位が減少し、ATP 濃度も低下した。細胞数を計測したところ、Mfn2 をノックダウンした VSMC 細胞で増殖速度が低下した。以上より、Mfn2 は  $\text{Ca}^{2+}$  ネットワークの構築と ATP 産生を介して VSMC 増殖に参与し、循環器疾患発症メカニズムの一端を担う可能性がある (論文投稿準備中)。



**図2 アゴニスト刺激誘発性の細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度上昇に対するMfn2の寄与**  
 (A) siMfn2 および siCTR に対して R-CEPIA1er を発現させ、100 nM パソプレシン投与時の[Ca<sup>2+</sup>]<sub>SR</sub> を測定した。  
 (B) siMfn2 および siCTR に対して rhod-2 を負荷し、100 nM パソプレシン投与時の[Ca<sup>2+</sup>]<sub>mito</sub> を測定した。

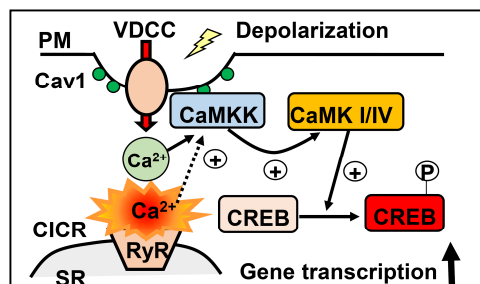
### 平滑筋における E-T coupling の分子機構および役割の解明

マウス腸間膜動脈標本に対して脱分極 (60 mM KCl) 刺激を与え、免疫染色法により E-T coupling (核内の CREB のリン酸化) を解析した。メチルβシクロデキストリンあるいは Cav1 遺伝子欠損によりカベオラを破壊することで、E-T coupling は有意に抑制された。また薬理的解析から、CaMKK2-CaMKI/IV 経路が CREB のリン酸化に関わることを見出した。蛍光顕微鏡による 1 分子可視化解析を行ったところ、CaMKK2 は VDCC や Cav1 と共局在していた。さらに PLA による解析から、CaMKK2 は上記の分子と 40 nm 以内というごく近傍に存在することが明らかになった。CaMKK2 はカベオラを足場として VDCC と分子複合体を形成すると考えられる。以上の結果を踏まえて、CaMKK2-KO マウスを樹立中である。

脱分極刺激誘発性の E-T coupling が平滑筋において具体的にどのような遺伝子発現を起こすのかは不明であった。そこで RNAseq 解析により、脱分極刺激によって誘導される遺伝子を網羅的に解析した。その結果、白血球接着因子やサイトカイン、基質分解酵素など血管リモデリング形成促進遺伝子群の発現上昇が明らかになった。これらのうち一部の遺伝子は、転写調節領域にリン酸化 CREB 結合領域を持っており、CREB による転写制御を受けると想定される。これらの遺伝子誘導は CaMKK2 阻害薬や CaMK 阻害薬によって抑制された。

生体内で持続的な脱分極を引き起こす刺激として圧負荷が考えられる。そこでマウス腸間膜動脈標本に対して、正常血圧および高血圧を想定した圧負荷 (40 mm Hg と 80 mm Hg) を与えた。その結果、80 mm Hg の圧負荷により、60 mM KCl 溶液による脱分極刺激と同様に CREB リン酸化が引き起こされ、VDCC や CaMK 阻害薬によって有意に抑制された。

以上の結果から動脈に過剰な圧負荷などがかかることで膜電位の持続的な脱分極が引き起こされると、カベオラ内で VDCC を介した Ca<sup>2+</sup> 流入によって CaMKK2 が活性化されることで、下流の CaMK が活性化し、CREB のリン酸化を介して血管リモデリング形成促進遺伝子群の発現が誘導されることが示唆された (図3、論文投稿準備中)。



**図3 想定される E-T coupling 制御機構の概念図**

これまでの結果から想定される E-T coupling の制御機構を示した。VDCC 活性化によりカベオラ内 Ca<sup>2+</sup>濃度が上昇し、カベオラに局在する CaMKK が活性化される。CaMKK が CaMKI/IV を活性化させる。CaMKI/IV が核へ移行して CREB リン酸化などにより遺伝子発現を誘発する。持続的な濃度上昇は CREB を介したリモデリング形成促進遺伝子群を誘導すると考えられる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 19件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Noda Sayuri, Suzuki Yoshiaki, Yamamura Hisao, Imaizumi Yuji	4. 巻 43
2. 論文標題 Single Molecule Fluorescence Imaging Reveals the Stoichiometry of BK <sub>1</sub> Subunit in Living HEK293 Cell Expression System	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1118 ~ 1122
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1248/bpb.b20-00125	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 Noda Sayuri, Suzuki Yoshiaki, Yamamura Hisao, Giles Wayne R., Imaizumi Yuji	4. 巻 318
2. 論文標題 Roles of LRRRC26 as an auxiliary 1-subunit of large-conductance Ca <sup>2+</sup> -activated K <sup>+</sup> channels in bronchial smooth muscle cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology	6. 最初と最後の頁 L366 ~ L375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1152/ajplung.00331.2019	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 該当する
1. 著者名 Saeki Takanori, Suzuki Yoshiaki, Yamamura Hisao, Takeshima Hiroshi, Imaizumi Yuji	4. 巻 294
2. 論文標題 A junctophilin-caveolin interaction enables efficient coupling between ryanodine receptors and BKCa channels in the Ca <sup>2+</sup> microdomain of vascular smooth muscle	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 13093 ~ 13105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1074/jbc.RA119.008342	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 Kawasaki Keisuke, Suzuki Yoshiaki, Yamamura Hisao, Imaizumi Yuji	4. 巻 513
2. 論文標題 Rapid Na <sup>+</sup> accumulation by a sustained action potential impairs mitochondria function and induces apoptosis in HEK293 cells expressing non-inactivating Na <sup>+</sup> channels	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 269 ~ 274
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.03.129	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 Kawasaki Keisuke, Suzuki Yoshiaki, Yamamura Hisao, Imaizumi Yuji	4. 巻 24
2. 論文標題 Development of a Novel Cell-Based Assay System for High-Throughput Screening of Compounds Acting on Background Two-Pore Domain K <sup>+</sup> Channels	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 SLAS DISCOVERY: Advancing the Science of Drug Discovery	6. 最初と最後の頁 641 ~ 652
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/2472555219829745	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 Saeki Takanori, Kimura Taisuke, Hashidume Keigo, Murayama Takashi, Yamamura Hisao, Ohya Susumu, Suzuki Yoshiaki, Nakayama Shinsuke, Imaizumi Yuji	4. 巻 510
2. 論文標題 Conversion of Ca <sup>2+</sup> oscillation into propagative electrical signals by Ca <sup>2+</sup> -activated ion channels and connexin as a reconstituted Ca <sup>2+</sup> clock model for the pacemaker activity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 242 ~ 247
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.01.080	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 Yamamura Hisao, Suzuki Yoshiaki, Imaizumi Yuji	4. 巻 41
2. 論文標題 Physiological and Pathological Functions of Cl <sup>-</sup> Channels in Chondrocytes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1145 ~ 1151
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b18-00152	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 Yamamura Hideto, Suzuki Yoshiaki, Yamamura Hisao, Asai Kiyofumi, Giles Wayne, Imaizumi Yuji	4. 巻 315
2. 論文標題 Hypoxic stress upregulates Kir2.1 expression by a pathway including hypoxic-inducible factor-1 and dynamin2 in brain capillary endothelial cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Cell Physiology	6. 最初と最後の頁 C202 ~ C213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpcell.00154.2017	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 該当する

1. 著者名 Matsuki Katsuhito, Kato Daiki, Takemoto Masashi, Suzuki Yoshiaki, Yamamura Hisao, Ohya Susumu, Takeshima Hiroshi, Imaizumi Yuji	4. 巻 315
2. 論文標題 Negative regulation of cellular Ca <sup>2+</sup> mobilization by ryanodine receptor type 3 in mouse mesenteric artery smooth muscle	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Cell Physiology	6. 最初と最後の頁 C1 ~ C9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpcell.00006.2018	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 Yamamura H, Nishimura K, Hagihara Y, Suzuki Y, Imaizumi Y.	4. 巻 293(3)
2. 論文標題 TMEM16A and TMEM16B channel proteins generate Ca <sup>2+</sup> -activated Cl <sup>-</sup> current and regulate melatonin secretion in rat pineal glands.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Biol Chem.	6. 最初と最後の頁 995-1006.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA117.000326.	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 Yamamura H, Kawasaki K, Inagaki S, Suzuki Y, Imaizumi Y.	4. 巻 314(1)
2. 論文標題 Local Ca <sup>2+</sup> coupling between mitochondria and sarcoplasmic reticulum following depolarization in guinea pig urinary bladder smooth muscle cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Am J Physiol Cell Physiol.	6. 最初と最後の頁 C88-C98.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpcell.00208.2017.	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 Suzuki Y, Tsutsumi K, Miyamoto T, Yamamura H, Imaizumi Y.	4. 巻 12(10)
2. 論文標題 Heterodimerization of two pore domain K <sup>+</sup> channel TASK1 and TALK2 in living heterologous expression systems.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0186252.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1371/journal.pone.0186252.	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 Ogiwara K, Ohya S, Suzuki Y, Yamamura H, Imaizumi Y.	4. 巻 40(9)
2. 論文標題 Up-Regulation of the Voltage-Gated KV2.1 K+ Channel in the Renal Arterial Myocytes of Dahl Salt-Sensitive Hypertensive Rats.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biol Pharm Bull.	6. 最初と最後の頁 1468-1474.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b17-00289.	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 Yamamura H, Suzuki Y, Imaizumi Y.	4. 巻 149(6)
2. 論文標題 Physiological roles of mitochondria and mitofusins on Ca <sup>2+</sup> signaling in smooth muscles.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nihon Yakurigaku Zasshi.	6. 最初と最後の頁 260-263.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1254/fpj.149.260.	査読の有無 無
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 Sakamoto K, Suzuki Y, Yamamura H, Ohya S, Muraki K, Imaizumi Y.	4. 巻 133(4)
2. 論文標題 Molecular mechanisms underlying pimelic acid-induced modulation of voltage-gated K+ channels.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Pharmacol Sci.	6. 最初と最後の頁 223-231.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2017.02.013.	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 Mizutani H, Yamamura H, Muramatsu M, Hagihara Y, Suzuki Y, Imaizumi Y.	4. 巻 310(9)
2. 論文標題 Modulation of Ca <sup>2+</sup> oscillation and melatonin secretion by BKCa channel activity in rat pinealocytes.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Am J Physiol Cell Physiol.	6. 最初と最後の頁 C740-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpcell.00342.2015	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 Yamamura H, Suzuki Y, Yamamura H, Asai K, Imaizumi Y.	4. 巻 476(4)
2. 論文標題 Hypoxic stress up-regulates Kir2.1 expression and facilitates cell proliferation in brain capillary endothelial cells.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 386-92
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2016.05.131	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 Suzuki Y, Ohya S, Yamamura H, Giles WR, Imaizumi Y.	4. 巻 291(46)
2. 論文標題 A new splice variant of large-conductance Ca <sup>2+</sup> -activated K <sup>+</sup> (BK) channel subunit alters human chondrocyte function.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J Biol Chem.	6. 最初と最後の頁 24247-60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.M116.743302	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 該当する

1. 著者名 Matsuki K, Takemoto M, Suzuki Y, Yamamura H, Ohya S, Takeshima H, Imaizumi Y.	4. 巻 469(2)
2. 論文標題 Ryanodine receptor type 3 does not contribute to contractions in the mouse myometrium regardless of pregnancy.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pflugers Arch.	6. 最初と最後の頁 313-326
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00424-016-1900-z	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 山村寿男、鈴木良明、今泉祐治	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 平滑筋Ca <sup>2+</sup> シグナルにおけるミトコンドリアとミトフュージンの生理的意義	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日薬理誌	6. 最初と最後の頁 印刷中
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 -

〔学会発表〕 計87件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 18件）

1. 発表者名 Sayuri Noda, Yoshiaki Suzuki, Hisao Yamamura, Yuji Imaizumi.
2. 発表標題 LRRRC26 is functional as an Auxiliary Subunit of Large-Conductance Ca <sup>2+</sup> -Activated K <sup>+</sup> (BK) Channel and regulates BK channel activity in Bronchial Smooth Muscle Cells.
3. 学会等名 Experimental Biology 2018 (EB2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takanori Saeki, Yoshiaki Suzuki, Hisao Yamamura, Hiroshi Takeshima, Yuji Imaizumi
2. 発表標題 Functional molecular complexes of junctophilin-2 and caveolin-1 provide a structural/functional basis for Ca <sup>2+</sup> -microdomain formation between BKCa channels and RyRs in vascular smooth muscle cells
3. 学会等名 Experimental Biology 2018 (EB2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshiaki Suzuki, Susumu Ohya, Hisao Yamamura, Wayne R. Giles, Yuji Imaizumi
2. 発表標題 Identification of a New Splice Variant of Large-Conductance Ca <sup>2+</sup> -Activated K <sup>+</sup> (BK) Channel Subunit from Human Chondrocyte.
3. 学会等名 Experimental Biology 2018 (EB2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 澤井優輝、鈴木良明、今泉祐治、山村寿男
2. 発表標題 マクロファージにおいてカベオリン 1 は ATP シグナルを制御する
3. 学会等名 第64回日本薬学会東海支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木貴久、安本美貴、鈴木良明、今泉祐治、山村寿男
2. 発表標題 脳微小血管内皮細胞における Ca <sup>2+</sup> 活性化 Cl <sup>-</sup> チャネルTMEM16Aの機能解析
3. 学会等名 第64回日本薬学会東海支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 稲垣奏、鈴木良明、今泉祐治、山村寿男
2. 発表標題 Mitofusin2 はラット動脈平滑筋細胞の増殖亢進に寄与する
3. 学会等名 第64回日本薬学会東海支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hideto Yamamura, Yoshiaki Suzuki, Hisao Yamamura, Kiyofumi Asai, Wayne Giles, Yuji Imaizumi
2. 発表標題 HIF-1 -dynamin2-Kir2.1 pathway contributes to cell proliferation in brain capillary endothelial cells under hypoxic stress
3. 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takanori Saeki, Yoshiaki Suzuki, Hisao Yamamura, Hiroshi Takeshima, Yuji Imaizumi
2. 発表標題 Functional molecular complexes of junctophilin-2 and caveolin-1 provide a structural/functional basis for Ca <sup>2+</sup> -microdomain formation in vascular smooth muscle cells
3. 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshiaki Suzuki, Kanako Tsutsumi, Tatsuya Miyamoto, Hisao Yamamura, Yuji Imaizumi
2. 発表標題 Heterodimerization of two pore domain K <sup>+</sup> channel TASK1 and TALK2 in HEK293 heterologous expression systems
3. 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hisao Yamamura, Yoshiaki Suzuki, Yuji Imaizumi
2. 発表標題 Downregulation of Ca <sup>2+</sup> -activated Cl <sup>-</sup> channel TMEM16A in cirrhotic portal hypertension
3. 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuji Imaizumi, Katsuhito Matsuki, Yoshiaki Suzuki, Hisao Yamamura, Susumu Ohya, Hiroshi Takeshima
2. 発表標題 Unique functions of ryanodine type3 in vascular and myometrial smooth muscles
3. 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木良明、堤香菜子、宮本達也、山村寿男、今泉祐治
2. 発表標題 TASK1-TALK2ヘテロ2量体形成による薬理学的特性の変化
3. 学会等名 第13回トランスポーター研究会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山村英斗、鈴木良明、山村寿男、浅井清文、Wayne R. Giles、今泉祐治
2. 発表標題 低酸素ストレス下脳微小血管内皮細胞の細胞増殖に対するDynamin2-Kir2.1の関与
3. 学会等名 第14回トランスポーター研究会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木良明、小澤拓海、今泉祐治、山村寿男
2. 発表標題 カベオラによるカルシウム依存性遺伝子転写の制御
3. 学会等名 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小澤 拓海、鈴木 良明、今泉 祐治、山村 寿男
2. 発表標題 血管平滑筋における興奮-転写連関に対するカベオラの役割
3. 学会等名 生理学研究所研究会2018「心臓・血管系の頑健性と精緻な制御を支える分子基盤の統合的解明」
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐伯 尚紀、鈴木 良明、山村 寿男、竹島 浩、今泉 祐治
2. 発表標題 血管平滑筋細胞の形質転換に伴うジャンクトフィリンの機能的な役割の変化
3. 学会等名 生理学研究所研究会2019「心臓・血管系の頑健性と精緻な制御を支える分子基盤の統合的解明」
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 稲垣 奏、鈴木 良明、今泉 祐治、山村 寿男
2. 発表標題 血管平滑筋細胞においてMitofusin2はミトコンドリア機能維持に寄与する
3. 学会等名 生理学研究所研究会2020「心臓・血管系の頑健性と精緻な制御を支える分子基盤の統合的解明」
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木 貴久、安本 美貴、鈴木 良明、今泉 祐治、山村 寿男
2. 発表標題 脳微小血管内皮細胞におけるTMEM16Aの生理機能への寄与
3. 学会等名 生理学研究所研究会2021「心臓・血管系の頑健性と精緻な制御を支える分子基盤の統合的解明」
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山村 英斗、鈴木 良明、山村 寿男、浅井 清文、Giles Wayne、今泉 祐治
2. 発表標題 低酸素ストレス時の脳微小血管内皮細胞は、HIF-1 -Dynamin2-Kir2.1経路を介して細胞増殖を異常亢進させる
3. 学会等名 生理学研究所研究会2022「心臓・血管系の頑健性と精緻な制御を支える分子基盤の統合的解明」
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takanori Saeki, Yoshiaki Suzuki, Hisao Yamamura, Hiroshi Takeshima, Yuji Imaizumi
2. 発表標題 Functional molecular complexes of junctophilin-2 and caveolin-1 are essential for Ca <sup>2+</sup> -microdomain formation between BKCa channels and RyRs in vascular smooth muscle cells.
3. 学会等名 The 49th NIPS International Symposium Ion channels: looking back, seeing ahead (国際学会)
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 Sayuri Noda, Yoshiaki Suzuki, Hisao Yamamura, Yuji Imaizumi
2. 発表標題 Essential roles of the auxiliary $\gamma$ -subunit of large-conductance $Ca^{2+}$ -activated $K^{+}$ channel in bronchial smooth muscle cells
3. 学会等名 The 50th NIPS International Symposium Ion channels: looking back, seeing ahead (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sou Inagaki, Yoshiaki Suzuki, Yuji Imaizumi, Hisao Yamamura
2. 発表標題 Mitofusin2 promotes mitochondrial functions through $Ca^{2+}$ signals in vascular smooth muscle cells
3. 学会等名 The 51th NIPS International Symposium Ion channels: looking back, seeing ahead (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木良明、小澤拓海、今泉祐治、山村寿男
2. 発表標題 カベオラを足場としたカルシウム依存性遺伝子転写の制御
3. 学会等名 第92回日本循環薬理学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山村英斗、鈴木良明、山村寿男、浅井清文、Wayne R. Giles、今泉祐治
2. 発表標題 低酸素環境下の脳微小血管内皮細胞におけるDynamin2-Kir2.1機能連関
3. 学会等名 第93回日本循環薬理学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kazuki Maeda, Yoshiaki Suzuki, Yuji Imaizumi, Hisao Yamamura
2. 発表標題 Kir2.1 channel regulates cellular functions in murine bone marrow-derived macrophage.
3. 学会等名 Nagoya Immunology Network in NCU the first international symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuuki Sawai, Yoshiaki Suzuki, Yuji Imaizumi, Hisao Yamamura
2. 発表標題 Caveolin-1 regulates ATP signaling in macrophages
3. 学会等名 Nagoya Immunology Network in NCU the first international symposium, (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 稲垣奏、鈴木良明、今泉祐治、山村寿男
2. 発表標題 血管平滑筋細胞においてMitofusin2はミトコンドリアCa <sup>2+</sup> 取り込みを促進する
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木良明、小澤拓海、今泉祐治、山村寿男
2. 発表標題 カベオラによる血管平滑筋の興奮転写連関の制御
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前田和輝、鈴木良明、今泉祐治、山村寿男
2. 発表標題 マウス骨髄由来マクロファージの細胞機能におけるKir2.1チャネルの寄与
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木良明、大矢進、Wayne R. Giles、今泉祐治、山村寿男
2. 発表標題 イオンチャネルによる軟骨細胞の生理機能および病態形成への関与
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐伯尚紀、鈴木良明、山村寿男、竹島浩、今泉祐治
2. 発表標題 カベオラ-筋小胞体間のシグナル伝達を効率化させる平滑筋Ca <sup>2+</sup> マイクロドメイン機構の解明
3. 学会等名 生理研研究所オルガネラ研究会2017「オルガネラダイナミクスの新規制御機構とその病態生理」
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 萩原由実子、山村寿男、西村歌織、鈴木良明、今泉祐治
2. 発表標題 松果体Ca <sup>2+</sup> 活性化Cl <sup>-</sup> チャネルを構成するTMEM16AとTMEM16Bのホモ・ヘテロ複合体の電流特性
3. 学会等名 第131回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐伯尚紀、鈴木良明、山村寿男、竹島浩、今泉祐治
2. 発表標題 血管平滑筋におけるカベオラと筋小胞体膜間のシグナル伝達-変換機構を効率化させるCa <sup>2+</sup> マイクロドメイン基盤分子の解明
3. 学会等名 第131回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山村英斗、鈴木良明、山村寿男、浅井清文、今泉祐治
2. 発表標題 低酸素培養下におけるHIF-1 -Dynamin2-Kir2.1シグナルは、脳血管内皮細胞の細胞増殖亢進に寄与する。
3. 学会等名 第131回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鈴木良明、堤香菜子、宮本達也、山村寿男、今泉祐治
2. 発表標題 TASK1-TALK2異種2量体形成によるチャネル特性の変化
3. 学会等名 第131回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鈴木良明、野田さゆり、山村寿男、今泉祐治
2. 発表標題 大コンダクタンスCa <sup>2+</sup> 活性化K <sup>+</sup> チャネル新規修飾サブユニットによる気管支平滑筋機能の制御と気管支病態形成への関与
3. 学会等名 公益財団法人ソルト・サイエンス研究財団 第29回助成研究発表会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 古川奈美、山村寿男、近藤るびい、鈴木良明、今泉祐治
2. 発表標題 門脈圧亢進症モデルマウスの門脈平滑筋におけるTMEM16A発現調節機構について
3. 学会等名 第59回日本平滑筋学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐伯尚紀、鈴木良明、山村寿男、竹島浩、今泉祐治
2. 発表標題 ジャンクトフィリン2とカベオラが構築する平滑筋Ca <sup>2+</sup> マイクロドメインはCa <sup>2+</sup> シグナル伝達-変換機構を促進する
3. 学会等名 第59回日本平滑筋学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鈴木良明、野田さゆり、山村寿男、今泉祐治
2. 発表標題 大コンダクタンスCa <sup>2+</sup> 活性化K <sup>+</sup> チャネル新規修飾サブユニットによる気管支平滑筋機能の制御
3. 学会等名 第59回日本平滑筋学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山村英斗、鈴木良明、山村寿男、浅井清文、Wayne Giles、今泉祐治
2. 発表標題 低酸素培養下脳微小血管内皮細胞の細胞増殖に対するHIF-1 -Dynamin2-Kir2.1シグナルの関与
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 野田さゆり、鈴木良明、山村寿男、今泉祐治
2. 発表標題 気管支平滑筋における サブユニットによるBKCaチャネル活性制御機構の解明
3. 学会等名 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐伯尚紀、鈴木良明、山村寿男、竹島浩、今泉祐治
2. 発表標題 血管平滑筋において細胞内Ca <sup>2+</sup> マイクロドメインの基盤を形成する分子・ジャンクトフィリン2の機能解析
3. 学会等名 生理学研究所 心血管膜輸送研究会2017「心臓・血管系の頑健性と精緻な制御を支える分子基盤の統合的解明」
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hideto Yamamura, Yoshiaki Suzuki, Hisao Yamamura, Kiyofumi Asai, Wayne Giles and Yuji Imaizumi
2. 発表標題 Hypoxic stress facilitates cell proliferation via dynamin2-Kir2.1 pathway in brain capillary endothelial cells.
3. 学会等名 20th International Symposium on Calcium Binding Proteins and Calcium Function in Health and Disease (CaBP20) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yoshiaki Suzuki
2. 発表標題 A new splice variant of large-conductance Ca <sup>2+</sup> -activated K <sup>+</sup> (BK) channel $\alpha$ subunit alters human chondrocyte function.
3. 学会等名 20th International Symposium on Calcium Binding Proteins and Calcium Function in Health and Disease (CaBP20) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takanori Saeki, Yoshiaki Suzuki, Hisao Yamamura, Hiroshi Takeshima, Yuji Imaizumi
2. 発表標題 Functional molecular complexes of junctophilin-2 and caveolin-1 are essential for Ca <sup>2+</sup> -microdomain formation in vascular smooth muscle cells
3. 学会等名 20th International Symposium on Calcium Binding Proteins and Calcium Function in Health and Disease (CaBP20) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 神藤秀基、山村寿男、鈴木良明、今泉祐治
2. 発表標題 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
3. 学会等名 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
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 前田和輝、鈴木良明、山村寿男、今泉祐治
2. 発表標題 マウス骨髄由来マクロファージ機能に対するKir2.1の役割
3. 学会等名 第132回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鈴木貴久、山村寿男、安本美貴、鈴木良明、今泉祐治
2. 発表標題 脳微小血管内皮細胞におけるTMEM16Aの機能解析
3. 学会等名 第132回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2017年



1. 発表者名 佐伯尚紀、鈴木良明、山村寿男、竹島浩、今泉祐治
2. 発表標題 血管平滑筋の筋緊張を制御する細胞内Ca <sup>2+</sup> マイクロドメイン機構の解明
3. 学会等名 第27回日本循環薬理学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐伯尚紀、鈴木良明、山村寿男、竹島浩、今泉祐治
2. 発表標題 平滑筋Ca <sup>2+</sup> マイクロドメインにおけるジャンクトフィリンの役割の解明
3. 学会等名 筋生理の集い
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 野田さゆり、鈴木良明、山村寿男、今泉祐治
2. 発表標題 気管支平滑筋におけるBKCaチャネル修飾サブユニット 1の生理機能
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 稲垣奏、山村寿男、鈴木良明、今泉祐治
2. 発表標題 血管平滑筋ミトコンドリアのエネルギー産生におけるMitofusin2の機能解析
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山村英斗、鈴木良明、山村寿男、浅井清文、Wayne Giles、今泉祐治
2. 発表標題 低酸素ストレスは、HIF-1 -Dynamin2-Kir2.1シグナルを介して、脳微小血管内皮細胞の細胞増殖亢進に寄与する。
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川崎桂輔、鈴木良明、山村寿男、今泉祐治
2. 発表標題 改変遺伝子導入培養細胞系を用いたK2Pチャネル標的作用薬の新規高効率評価方法
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山村寿男、近藤るびい、古川奈美、鈴木良明、今泉祐治
2. 発表標題 肝硬変由来門脈圧亢進症とCa <sup>2+</sup> 活性化Cl <sup>-</sup> チャネルTMEM16A
3. 学会等名 第95回日本生理学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐伯尚紀、鈴木良明、山村寿男、竹島浩、今泉祐治
2. 発表標題 血管平滑筋細胞のカベオラを中心とするCa <sup>2+</sup> マイクロドメイン形成におけるジャンクトフィリン2機能の解明
3. 学会等名 第129回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 川崎桂輔、鈴木良明、山村寿男、今泉祐治
2. 発表標題 Mitofusinによるミトコンドリア酸素・カルシウム制御機構の解明
3. 学会等名 オルガネラネットワークの制御機構とその生理的意義
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 佐伯尚紀、鈴木良明、山村寿男、竹島浩、今泉祐治
2. 発表標題 血管平滑筋細胞において筋小胞体とカベオラの近接化によりCa <sup>2+</sup> マイクロドメインを形成するジャンクトフィリン2機能の解明
3. 学会等名 生理学研究所オルガネラ研究会2016「オルガネラネットワークの制御機構とその生理的意義」
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 佐伯尚紀、鈴木良明、山村寿男、竹島浩、今泉祐治
2. 発表標題 血管平滑筋においてカベオラとジャンクトフィリン2が形成するCa <sup>2+</sup> マイクロドメイン機構の解明
3. 学会等名 第58回日本平滑筋学会総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 山田啓史、鈴木良明、山村寿男、今泉祐治
2. 発表標題 軟骨細胞において低浸透圧応答に関与するCl <sup>-</sup> チャネルの機能解析
3. 学会等名 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム2016
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 山村英斗、鈴木良明、山村寿男、浅井清文、今泉祐治
2. 発表標題 低酸素ストレス負荷脳血管内皮細胞の細胞増殖に対するKir2.1の役割
3. 学会等名 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム2016
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 野田さゆり、鈴木良明、山村寿男、今泉祐治
2. 発表標題 マウス気管支平滑筋におけるCa <sup>2+</sup> 活性化K <sup>+</sup> チャネル修飾サブユニット 1の生理機能解明
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2016
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 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
2. 発表標題 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
3. 学会等名 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」
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 佐伯尚紀、鈴木良明、山村寿男、竹島浩、今泉祐治
2. 発表標題 血管平滑筋細胞においてカベオラと結合膜構造が構築するCa <sup>2+</sup> マイクロドメインのナノイメージング解析
3. 学会等名 第38回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 山越大槻、鈴木良明、山村寿男、今泉祐治
2. 発表標題 2ボアドメインK <sup>+</sup> チャンネルによるマウス腹腔マクロファージの膜電位形成
3. 学会等名 第38回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 堤香菜子、鈴木良明、山村寿男、今泉祐治
2. 発表標題 2ボアドメインK <sup>+</sup> チャンネルのヘテロ2量体形成によるチャンネル特性の変化
3. 学会等名 第38回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム、2016年11月17日（名古屋）；Pos-16.
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 萩原由実子、山村寿男、西村歌織、鈴木良明、今泉祐治
2. 発表標題 松果体のCa <sup>2+</sup> 活性化Cl <sup>-</sup> チャンネルとして構成するTMEM16A/Bヘテロ二量体
3. 学会等名 第38回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 山田啓史、鈴木良明、山村寿男、今泉祐治
2. 発表標題 軟骨細胞においてClC3チャンネルは低浸透圧応答に関与する
3. 学会等名 第130回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 古川奈美、山村寿男、近藤るびい、鈴木良明、今泉祐治
2. 発表標題 肝硬変由来門脈圧亢進症モデルマウスの門脈平滑筋におけるTMEM16Aチャネルの発現及び機能低下
3. 学会等名 第130回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 松木克仁、加藤大樹、竹本将士、鈴木良明、山村寿男、大矢 進、竹島 浩、今泉祐治
2. 発表標題 血管平滑筋の細胞内Ca <sup>2+</sup> 動員機構制御に対する3型リアノジン受容体の関与
3. 学会等名 第26回日本循環薬理学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 山村英斗、鈴木良明、山村寿男、浅井清文、今泉祐治
2. 発表標題 脳虚血時を想定した低酸素ストレス負荷脳血管内皮細胞の細胞増殖に対するKir2.1の機能的役割
3. 学会等名 第26回日本循環薬理学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Hideto Yamamura, Yoshiaki Suzuki, Hisao Yamamura, Kiyofumi Asai, Yuji Imaizumi
2. 発表標題 Hypoxic stress facilitates cell proliferation via Kir2.1 up-regulation in brain endothelial cells
3. 学会等名 Alberta-Japan Agency for Medical Research and Development (AMED) workshop for medical innovation, (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yoshiaki Suzuki, Susumu Ohya, Hisao Yamamura, Wayne R. Giles, Yuji Imaizumi
2. 発表標題 Involvement of calcium related ion channels in inflammatory response in chondrocyte
3. 学会等名 Alberta-Japan Agency for Medical Research and Development (AMED) workshop for medical innovation (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 野田さゆり、鈴木良明、山村寿男、今泉祐治
2. 発表標題 気管支平滑筋細胞におけるBKCaチャンネル 1サブユニットの生理機能解明
3. 学会等名 第90回日本薬理学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山村 英斗、鈴木良明、山村寿男、浅井清文、今泉祐治
2. 発表標題 脳血管内皮細胞において低酸素ストレスは、dynamin-2を介して細胞膜上のKir2.1発現量を増加させ、細胞増殖の亢進に寄与している
3. 学会等名 第90回日本薬理学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 堤香菜子、鈴木良明、山村寿男、今泉祐治
2. 発表標題 Two-pore-domain K <sup>+</sup> チャンネル TASK1、TALK2 の異種2量体形成の解明
3. 学会等名 第90回日本薬理学会年会
4. 発表年 2017年



1. 発表者名 鈴木良明、大矢進、山村寿男、Wayne R. Giles、今泉祐治
2. 発表標題 BKチャンネル サブユニット新規スプライスパリアント体による軟骨細胞機能の修飾
3. 学会等名 第90回日本薬理学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐伯尚紀、鈴木良明、山村寿男、竹島浩、今泉祐治
2. 発表標題 血管平滑筋細胞においてジャンクトフィリン2はカベオラと筋小胞体間の効率的なCa <sup>2+</sup> シグナル伝達のためのCa <sup>2+</sup> + マイクロドメインを構築する
3. 学会等名 第90回日本薬理学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 川崎桂輔、鈴木良明、山村寿男、今泉祐治
2. 発表標題 改変遺伝子導入培養細胞系を用いたK2Pチャンネル作用薬の新規高効率評価法の開発
3. 学会等名 第90回日本薬理学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山村寿男、近藤るびい、古川奈美、鈴木良明、今泉祐治
2. 発表標題 門脈圧亢進症におけるCa <sup>2+</sup> 活性化Cl <sup>-</sup> チャンネルTMEM16Aの発現低下
3. 学会等名 第90回日本薬理学会年会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山田啓史、鈴木良明、山村寿男、今泉祐治
2. 発表標題 軟骨細胞においてCIC3チャネルは低浸透圧応答に関与する
3. 学会等名 第90回日本薬理学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山越大槻、鈴木良明、山村寿男、今泉祐治
2. 発表標題 2ボアドメインK <sup>+</sup> チャネルによるマウス腹腔マクロファージの膜電位形成
3. 学会等名 第90回日本薬理学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐伯尚紀、鈴木良明、山村寿男、竹島浩、今泉祐治
2. 発表標題 血管平滑筋Ca <sup>2+</sup> マイクロドメインを構築する複合体分子基盤のナノイメージング解析
3. 学会等名 日本薬学会年会第137年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鈴木良明、堤香菜子、宮本達也、山村寿男、今泉祐治
2. 発表標題 TASK1-TALK2異種2量体形成によるチャネル機能の多様化
3. 学会等名 日本薬学会第137年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 萩原由実子、山村寿男、西村歌織、鈴木良明、今泉祐治
2. 発表標題 ラット松果体細胞においてCa <sup>2+</sup> 活性化Cl <sup>-</sup> -チャネルとして機能するTMEM16A/Bヘテロ二量体
3. 学会等名 第137回日本薬学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 古川奈美、山村寿男、鈴木良明、近藤るびい、今泉祐治
2. 発表標題 肝硬変門脈圧亢進症マウスの門脈平滑筋におけるTMEM16Aの機能発現低下
3. 学会等名 日本薬学会第137年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山村寿男、川崎桂輔、稲垣奏、鈴木良明、今泉祐治
2. 発表標題 平滑筋Ca <sup>2+</sup> シグナルにおけるミトフュージン2の生理機能
3. 学会等名 第94回日本生理学会大会（招待講演）
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 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、山村寿男、鈴木良明、川崎桂輔、成田寛	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2016-214685	出願年 2016年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

名古屋市立大学 大学院薬学研究科 細胞分子薬効解析学分野 ホームページ  
<http://www.phar.nagoya-cu.ac.jp/hp/ysg/index.html>

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
研究協力者	山村 寿男  (Yamamura Hisao)  (80398362)	名古屋市立大学・大学院薬学研究科・教授   (23903)	
研究協力者	今泉 祐治  (Imaizumi Yuji)  (60117794)	名古屋市立大学・大学院薬学研究科・特任教授   (23903)	