

令和元年6月6日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2018

課題番号：16K14555

研究課題名(和文) 電位センサードメインの最小チャネル機能ユニットの同定と新規光制御チャネルへの応用

研究課題名(英文) Devising a novel light-regulated channel based on minimum unit of voltage sensor domain

研究代表者

岡村 康司 (Okamura, Yasushi)

大阪大学・医学系研究科・教授

研究者番号：80201987

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：分子量最小のカチオンチャネルVSOP/Hv1と最近見出したCa透過性電位センサードメインを用いて、その最小機能ユニットの構造と動作原理に基づき新規の光感受性イオンチャネルを創製する。LOVドメインタンパクがフラビンによる光受容の結果タンパク質構造を変化させることを利用し、最小カチオンチャネルのゲート制御の構造変化を誘導し、光によるイオンチャネル活性の制御を行う。イオン選択性に関わる部位の変異導入により様々なイオン選択性を獲得させる。これらにより分子構造や動作原理に立脚して光制御分子ツールを創製するプラットフォームを整備し、神経科学研究に資することを目指す。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年の遺伝学的技術の進歩により、従来破壊実験などに頼ってきた実験医学の手法が革新され、生体内の特定の細胞機能を一過的に攪乱させ解析することが可能になった。そうした技術の中でも光遺伝学は神経科学において常套手段に至ったものの、分子ツールは自然界に存在する光感受性分子そのもの、または微調整した分子に限定されてきた。本研究はイオンチャネルの仕組みが詳細に理解されているHv1に着目し、動作原理に基づいて光感受性タンパク質との融合分子を構築することで柔軟に分子ツールを構築するプラットフォームを目指す。本研究で期待される成果は脳の神経回路の動作原理解明や治療に用いる代替組織の創製技術などに資する。

研究成果の概要(英文)：This project aims at devising a novel light-regulated ion channel based on the minimum ion channel unit derived from voltage-gated proton channel, VSOP/Hv1. LOV domain changes its structure upon reception of light by flavin molecule. Light-sensitivity will be conferred to the minimum unit of ion channel of Hv1 and other VSD-derived polypeptide that have ion channel activities by fusion with LOV domain. In the long term, establishment of platform for developing useful molecular tools for neuroscience will be constructed.

研究分野：生理学

キーワード：イオンチャネル 光遺伝学 電位センサー 膜電位 LOVドメイン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年チャンネルロドプシン、ハロロドプシンなどの光感受性チャンネルは*in vivo*に近い状態で神経回路機能を解析する光遺伝学ツールとして研究されてきた。最近チャンネルロドプシンの分子構造がX線結晶構造解析により解かれ、構造に基づいた最適化や改変もなされつつある。一方で、光サイクルに基づき複雑に構造を変化させ分子量も大きいため、立体構造に基づく戦略的分子改変は必ずしも容易ではない。

これまで申請者らは電位依存性プロトンチャンネルVSOP/Hv1を同定し、4つの膜貫通領域からなる電位センサードメインがモノマーとしてチャンネル機能をもち、哺乳類ゲノムでコードされる最小カチオンチャンネルであることを確立した。またX線結晶構造解析も行い(竹下ら2014, *Nat Struct Mol Biol*;蛋白質研究所中川グループとの研究)イオン選択性を決める構造やゲートの仕組みについて解明しつつある。また他のグループからイオン選択性に重要なアミノ酸を変異させるとCl⁻チャンネルや非選択性カチオンチャンネルに変換することが示されている。そこでVSOP/Hv1の最小ユニットの構造と動作原理に基づき新規の光感受性チャンネルを創製することを着想した。

2. 研究の目的

分子量最小カチオンチャンネルVSOP/Hv1分子の最小機能ユニットの構造と動作原理に基づき、新規の光感受性イオンチャンネルを創製することを試みる。LOVドメインタンパクがフラビンによる光受容の結果C末側のアルファヘリックスの構造を変化させることを利用し、VSOP/Hv1のゲート制御に関わる部分の構造変化を誘導し、光によるイオンチャンネル活性の制御を行う。イオン選択性に関わる部位の変異導入によりNa⁺透過性、Cl⁻透過性、Ca²⁺透過性を獲得させる。これらにより、分子構造や動作原理に立脚して戦略的に神経科学研究に柔軟かつ汎用利用できる光感受性チャンネルを創製するプラットフォームを構築する。

3. 研究の方法

(1) VSOP/Hv1分子の様々な部位を欠失させた変異体を作製し、最小ユニットの同定を行う。これまでの研究からN末端側とC末端側をそれぞれ欠失させてもチャンネル活性を示すことを見出している。そこで、N末端側、C末端側、S1-S2, S2-S3, S3-S4のループ領域を欠失させたコンストラクトを作製してチャンネル機能が保持されるかを検討する。

(2) 本研究過程で発見したCa²⁺透過性を有する電位センサードメイン(Ci-CatSper3 VSD)と対照しCa²⁺透過性チャンネルの作成を試みる。

4. 研究成果

(1) 電位依存性プロトンチャンネルHv1機能をもつ最小ユニット領域の同定

電位依存性プロトンチャンネルHv1は4つの膜貫通領域(S1からS4)からなる電位センサードメインに加えてN末とC末に細胞内領域を持つ。したがって、まずは細胞質領域を欠失した分子を作成して、イオン透過性の有無を調べたところ、プロトン透過性を有することを見出した。これを踏まえて、S1-S2、S2-S3、S3-S4の3つのリンカー部分を欠失させた分子について解析を進めたところ、S1-S2の細胞外領域を大きく欠失させてもプロトン透過性を有することが分かった(図1)。一方で、C末側の細胞内領域をS4直後から削ってしまうと電流量を大幅に減少させてしまうことが分かったため、S4の下流に必要なアミノ酸の長さを調べた。その結果、数アミノ酸残した分子が十分なプロトン透過性を有することが判明した。すなわち、N末領域、S1-S2領域、C末領域を欠失させた分子がイオン透過性を有する最小ユニット領域と考えられた。今後、同定した最小ユニットにLOVドメインを融合させた光活性化型のイオンチャンネルの創製が期待できる。

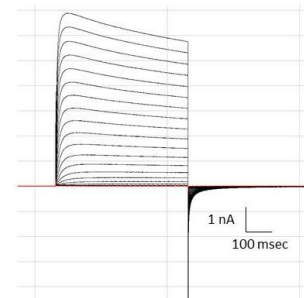


図1. S1-S2 linker と Coiled coil を除去したペプチド長約170アミノ酸からなるHv1(モノマー)の電流トレース。

(2) Ca²⁺透過性を有する新規のCi-CatSper3 VSD

電位センサードメインのみからなるHv1がプロトンを透過するという点に着目し、電位センサードメインを有する様々なイオンチャンネルの電位センサー部分のみをクローニングし、アフリカツメガエルの卵母細胞を用いてイオン透過性を調べた。その結果、ホヤ由来のCatSper3の電位センサードメイン(Ci-CatSper3 VSD)がイ

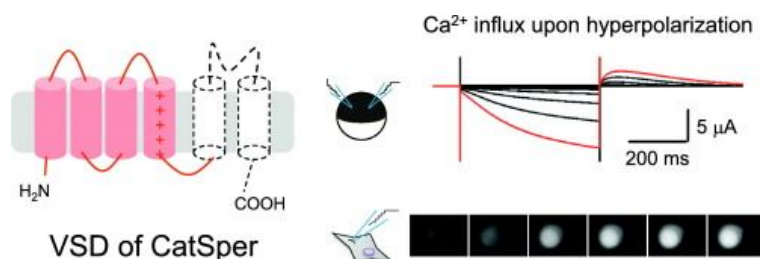


図2. カルシウム透過性を有するCi-Catsper3 VSD. 左図: CatSper VSDの模式図。右上段: アフリカツメガエル卵母細胞から記録された過分極依存的なカルシウム電流。右下段: 膜電位固定下での細胞内カルシウムイオンの変動。Fluo3の蛍光変化をモニターした。

オン透過性を有することを発見した。これまで CatSper チャンネルが非選択性陽イオンチャンネルであることが報告されていたが、発現系細胞を用いた詳細な解析が行われてこなかった。その理由には、精子以外の細胞で発現させることが難しいと考えられる。この Ci-CatSper3 VSD のイオン選択性を詳しく解析したところ、Ca²⁺透過性を有する新しいタイプの VSD であることが明らかになった(図2)。

つぎに、Ci-CatSper3 VSD のイオン透過路を明らかにするために、イオン透過路の入り口付近に存在するアミノ酸の同定を試みた。この検討には細胞外領域にヒスチジンを導入した変異体を用いた。電位依存性プロトンチャンネルや電位依存性カリウムチャンネルの電位センサードメインを通るイオン透過は、細胞外領域に存在するヒスチジンに依存して細胞外 Zn²⁺により阻害されることが知られている (Takeshita et al., 2014; Zhao and Blunck, 2016)。この原理を利用し、Zn²⁺によるイオン透過の阻害が生じるようなヒスチジンの導入部位から、イオン透過路の入り口を推定した。細胞外領域の様々な箇所ヒスチジンを導入した変異体をアフリカツメガエルの卵母細胞に発現させ、記録されるイオン電流が細胞外の Zn²⁺により阻害されるかどうかを検討したところ、2 番目の膜貫通領域の N 末端側にあるリジン (Lys91) および 3 番目と 4 番目の膜貫通領域の間にあるグルタミン酸 (Glu152) をそれぞれヒスチジンに置換した変異体において、細胞外 Zn²⁺による電流の阻害が観察された(図3)。

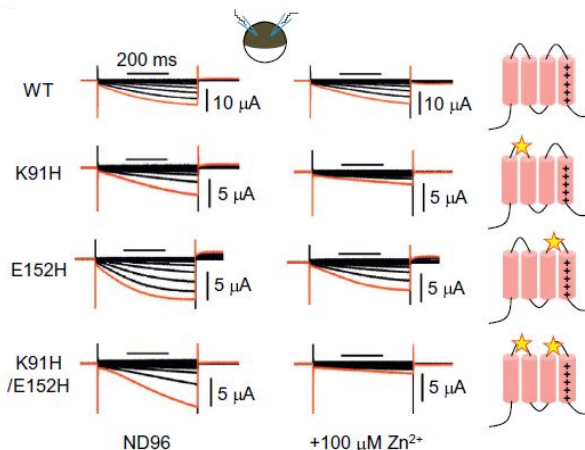


図3. Zn²⁺を利用したカルシウム透過路の推定. 左図: 電流トレース, 右図: ヒスチジン(星)を導入したアミノ酸部位。

続いて、膜貫通領域内でイオン透過路の形成に関わるアミノ酸の探索を行った。Ca²⁺などの正に帯電したイオンが疎水性環境である膜を通過するためには、膜貫通領域において負に帯電したアミノ酸と相互作用しながら進む必要があると予想され、膜貫通領域に存在する酸性アミノ酸(アスパラギン酸とグルタミン酸)がイオン透過路を形成していることが予想される。そこで、膜貫通領域およびその近傍に存在する各酸性アミノ酸に変異を導入し、Ca²⁺透過が阻害されるかどうか調べた。卵母細胞発現系でのカルシウムイメージングを行った結果、すべての変異体において野生型と同等の Ca²⁺等が見られた。したがって、イオン透過路の形成に必須なアミノ酸を同定することはできなかった。酸性アミノ酸の一残基変異では Ca²⁺透過が阻害されなかったことから、複数のアミノ酸が互いを補償する形でイオン透過路を形成できるような仕組みが存在することが推測される。

(3) 光活性化型 Ca²⁺チャンネル創出のためのスクリーニング系

光駆動性 Ca²⁺チャンネルの候補分子を探索する系の検討を行った。出芽酵母はα-factor と呼ばれるホルモンにより刺激された際に、細胞外からの Ca²⁺流入が起こらないと細胞死が引き起こされることが知られている。カルシウムイオンチャンネルを欠損した変異型出芽酵母株 (H317) は Ca²⁺チャンネル CCH1 を欠損した株であるためα-factor で刺激されると細胞死を起こすが、Ca²⁺透過性のイオンチャンネルを発現させることでその細胞死を防ぐことができる。飯田秀利博士(東京学芸大)からサンプルを供与してもらい H317 に CCH1 を強制発現させα-factor 刺激を行い、細胞生存率をメチレンブルー染色により調べた結果、生存率は 90.0 ± 0.93%であった。一方、CCH1 を発現させなかった場合の生存率は 56.1 ± 1.03%であり、CCH1 を戻した場合と比べて有意に生存率が低かった (mean ± SEM, n = 3, p < 0.01 by Tukey's test) (。また青色 LED (450 nm) を照射しながら培養できる装置を設置した。今後この系を用いて Ca²⁺透過性を持つ光活性化チャンネル分子をスクリーニングする。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計12件)

Iwaki M, Takeshita K, Kondo HX, Kinoshita K, Okamura Y, Takano Y, Nakagawa A, Kandori H. (2018) Zn²⁺-Binding to the Voltage-Gated Proton Channel Hv1/VSOP. *J Phys Chem B*. 122(39),9076-9080. 査読有, doi: 10.1021/acs.jpcc.8b04890.

Arima H, Tsutsui H, Okamura Y. (2018) Conservation of the Ca²⁺-permeability through the voltage sensor domain of mammalian CatSper subunit. *Channels (Austin)* 12(1), 240-248. 査読有, doi: 10.1080/19336950.2018.1476791

Arima H, Tsutsui H, Sakamoto A, Yoshida M, Okamura Y. (2018) Induction of divalent cation permeability by heterologous expression of a voltage sensor domain. *Biochem.*

Biophys. Acta. 1860(5), 981-990. 査読有、doi: 10.1016/j.bbamem.2018.01.004

Kawai T, Tatsumi S, Kihara S, Sakimura K, Okamura Y. (2018) Mechanistic insight into the suppression of microglial ROS production by voltage-gated proton channels (VSOP/Hv1). *Channels (Austin)*. 12(1), 1-8. 査読有、doi: 10.1080/19336950.2017.1385684

Okamura Y, Kawanabe A, Kawai T. (2018) Voltage-Sensing Phosphatases: Biophysics, Voltage-Sensing Phosphatases: Biophysics, Physiology and Engineering. *Physiol. Rev.* 98(4), 2097-2131. 査読有、doi: 10.1152/physrev.00056.2017

Kawai T, Okochi Y, Ozaki T, Imura Y, Koizumi S, Yamazaki M, Abe M, Sakimura K, Yamashita T, Okamura Y. (2017) Unconventional role of voltage-gated proton channels (VSOP/Hv1) in regulation of microglial ROS production. *J. Neurochem.* 142(5), 686-699. 査読有、doi: 10.1111/jnc.14106

Ratanayotha A, Kawai T, Higashijima S, Okamura Y. (2017) Molecular and functional characterization of the voltage-gated proton channel in zebrafish neutrophils. *Physiol. Reports*. 5(15), e133345. 査読有、doi: 10.14814/phy2.13345

Inagaki S, Tsutsui H, Suzuki K, Agetsuma M, Arai Y, Jinno Y, Bai G, Daniels M, Okamura Y, Matsuda M, Nagai T. (2017) Genetically encoded bioluminescent voltage indicator for multi-purpose use in wide range of bioimaging. *Scientific Reports*. 7.42398. 査読有、doi: 10.1038/srep42398

河合 喬文、筒井 秀和、岡村 康司. (2017) 電位センサードメインを用いた膜電位プローブの進歩. *生体の科学*. 68(5), 444-445. 査読無、doi: 10.11477/mf.2425200686

大河内 善史、川鍋 陽、岡村 康司. (2017) 炎症抑制に関わる電位依存性プロトンチャネル Hv1/VSOP の機能 (リポクオリティによる膜タンパク質の機能制御と炎症・免疫). *炎症と免疫*. 25(4), 17-22. 査読無、ISSN:09188371

Sakata S, Miyawaki N, McCormack TJ, Arima H, Kawanabe A, Ozkucur N, Kurokawa T, Jinno Y, Fujiwara Y, Okamura Y. (2016) Comparison between mouse and sea urchin orthologs of voltage-gated proton channel suggests role of S3 segment in activation gating. *Biochem. Biophys. Acta.* 1858(12), 2972-2983. 査読有、doi: 10.1016/j.bbamem.2016.09.008

岡村 康司. (2016) 電位依存性プロトンチャネルにおけるプロトン透過機構について. *生物物理*. 56(3), 154-158. 査読有、doi:10.2142/biophys.56.154

[学会発表](計 37 件)

Ratanayotha A, Kawai T, Okamura Y. Zn²⁺ sensitivity of Hv1 channel: an evolutionary perspective. The 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress. 2019.03. 神戸コンベンションセンター (兵庫県神戸市)

Okochi Y, Okamura Y. Hv1/VSOP voltage-gated proton channel inhibits migration in response to fMLF in neutrophils. The 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress. 2019.03. 神戸コンベンションセンター (兵庫県神戸市)

Okochi Y, Tsutsui H, Okamura Y. Toward understanding of membrane potential in phagosomal membrane. The 49th NIPS International Symposium. 2018.12. 自然科学研究機構 岡崎コンファレンスセンター (愛知県岡崎市)

Iwaki M, Takeshita K, Hiroko X. Kondo, Kinoshita K, Okamura Y, Takano Y, Nakagawa A, Kandori H. Metal binding to the voltage-gated proton channel Hv1/VSOP. The 49th NIPS International Symposium. 2018.12. 自然科学研究機構 岡崎コンファレンスセンター (愛知県岡崎市)

大河内 善史、岡村 康司. 電位依存性プロトンチャネル Hv1/VSOP は、活性酸素の産生量の制御を介して、好中球の走化性を抑制する. 第 111 回 近畿生理学談話会. 2018.11. 和歌山県立医科大学 医学部 (和歌山県和歌山市)

香山 建斗、河合 喬文、辰巳 翔基、山本 浩靖、崎村 建司、木原 進士、岡村 康司. 電位依存性プロトンチャネルは肝臓の糖新生を調節する. 第 111 回 近畿生理学談話会. 2018.11. 和歌山県立医科大学 医学部 (和歌山県和歌山市)

Kawai T, Takao K, Sakimura K, Miyakawa T, Okamura Y. Age-dependent regulatory function of microglial voltage-gated proton channels. 第 41 回日本神経科学大会. 2018.07. 神戸コンベンションセンター (兵庫県神戸市)

大河内 善史、筒井 秀和、岡村 康司. 貪食細胞における食胞膜電位変化の計測. 第 95 回日本生理学会大会. 2018.03. サポートホール高松・高松シンボルタワー (香川県高松市)

河合 喬文. Function of voltage-gated proton channels in mouse microglia. 第 8 回 新潟大学脳研究所共同研究拠点国際シンポジウム. 2018.02. 新潟大学脳研究所 統合脳機能研究センター (新潟県新潟市)

Okamura Y. Voltage-sensor domain proteins; from structural mechanisms to voltage reporter. KI-OU Joint Symposium in Neuroscience. 2018.02. Karolinska Institutet (Stockholm, Sweden)

香山 建斗、河合 喬文、辰巳 翔基、山本 浩靖、崎村 建司、木原 進士、岡村 康司. 電位依存性プロトンチャネルが肝臓の糖代謝に寄与する可能性について. 第 110 回 近畿生理

学談話会.2017.11. 神戸大学大学院医学研究科 楠キャンパス (兵庫県神戸市)

Arima H. Identification of Ca²⁺-permeable voltage sensor domain and its possible application to a novel optogenetics tool. 第 9 回光操作研究会.2017.10. 東北大学(宮城県仙台市)

Claudio Tiecher, Kawanabe A, Okamura Y, Armagan Kocer. Genetically encoded fluorescent amino acid for structure function studies of ion channels. DutchBioPhysics conference 2017.10. NH Koningshof (Veldhoven, Netherlands)

Hiroko X. Kondo, Yonezawa Y, Miyashita N, Iwaki M, Takeshita K, Fujiwara Y, Shirota M, Kinoshita K, Okamura Y, Nakagawa A, Kandori H, Takano Y. Molecular dynamics study of kinetics of the voltage-gated proton channel VSOP/Hv1 under electric fields. 第 55 回日本生物物理学会年会.2017.09. 熊本大学 黒髪北地区 (熊本県熊本市)

Iwaki M, Takeshita K, Arima H, Okamura Y, Nakagawa A, Kandori H. The role of histidine and carboxylate residues for zinc inhibition in the voltage-gated proton channel Hv1/VSOP. 第 55 回日本生物物理学会年会.2017.09. 熊本大学 黒髪北地区 (熊本県熊本市)

Nakagawa A, Iwaki M, Kandori H, Kondo H, Yonezawa Y, Takano Y, Arima H, Fujiwara Y, Takeshita K, Okamura Y. Structural Insight of Zinc Binding of Hv1/VSOP in Resting State. 24th Congress & General Assembly of the International Union of Crystallography 2017.201708. Hyderabad International Convention Centre, Hyderabad, India

Inagaki S, Agetsuma M, Tsutsui H, Ohara S, Arai Y, Suzuki K, Jinno Y, Matsuda T, Iijima T, Okamura Y, Nagai T. Development of a chemiluminescent voltage indicator applicable to brain activity recording in freely moving multiple mice. 第 40 回日本神経科学大会.2017.07. 幕張メッセ (千葉県千葉市)

Kawai T, Takao K, Sakimura K, Miyakawa T, Okamura Y. Gene expression and behavior analysis of microglial voltage-gated proton channels in mouse. 第 40 回日本神経科学大会.2017.07. 幕張メッセ (千葉県千葉市)

Okochi Y, Okamura Y. Hv1/VSOP inhibits chemotaxis behavior toward fMLP in mouse neutrophils. 第 94 回日本生理学会大会.2017.03. アクトシティ浜松 (静岡県浜松市)

Arima H, Tsutsui H, Okamura Y. Functional analysis of the calcium-permeable voltage sensor domain. 第 94 回日本生理学会大会.2017.03. アクトシティ浜松 (静岡県浜松市)

⑲ Ratanayotha A, Kawai T, Okamura Y. Voltage-gated proton channel in zebrafish (DrHv1): from culture dish to living animal. 第 94 回日本生理学会大会.2017.03. アクトシティ浜松 (静岡県浜松市)

⑳ Kawai T, Kawamura M, Koizumi S, Abe M, Sakimura K, Okamura Y. Subcellular localization and trafficking of voltage-gated proton channels in primary cultured microglia. 第 94 回日本生理学会大会.2017.03. アクトシティ浜松 (静岡県浜松市)

㉑ Okamura Y. Principle and biodiversity of voltage sensor domain in channels and enzyme. Campus Asia 国際シンポジウム.2017.02. 大阪大学 吹田キャンパス(大阪府吹田市)

㉒ 岩城 雅代、竹下 浩平、岡村 康司、中川 敦史、神取 秀樹. 電位依存性プロトンチャンネル VSOP への金属結合. 日本生体エネルギー研究会 第 42 回討論会.2016.12. 名古屋工業大学 (愛知県名古屋市)

㉓ 木村 仁美、持田 理子、洪村 里美、中川 敦史、岡村 康司、竹下 浩平. 膜電位非印加状態で開状態をとる VSOP/Hv1 変異体から見る 2 量体間協調性. 第 39 回日本分子生物学会年会.2016.12. パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)

㉔ 稲垣 成矩、揚妻 正和、筒井 秀和、新井 由之、鈴木 和志、神野 有香、岡村 康司、松田 知己、永井 健治. 自由行動マウスの脳活動計測を可能にする化学発光膜電位センサーの開発. 第 39 回日本分子生物学会年会.2016.11. パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)

㉕ Yamashita H, Kawanabe A, Okamura Y, Abe M. 高速原子間力顕微鏡による電位依存性プロトンチャンネルの直接観察. 第 54 回日本生物物理学会年会.2016.11. つくば国際会議場 (茨城県つくば市)

㉖ Inagaki S, Agetsuma M, Tsutsui H, Arai Y, Suzuki K, Jinno Y, Okamura Y, Matsuda T, Nagai T. 自由行動マウスの脳活動計測を可能にする化学発光膜電位センサーの開発. 第 54 回日本生物物理学会年会.2016.11. つくば国際会議場 (茨城県つくば市)

㉗ Iwaki M, Takeshita K, Okamura Y, Nakagawa A, Kandori H. 全反射赤外分光で見る電位依存性プロトンチャンネル VSOP への金属結合. 第 54 回日本生物物理学会年会.2016.11. つくば国際会議場 (茨城県つくば市)

㉘ 大河内 善史、岡村 康司. 細胞内膜の膜電位を可視化する - 貪食細胞の食胞膜電位の測定 -. 第 109 回近畿生理学談話会.2016.11. 大阪市立大学大学院医学研究科 阿倍野キャンパス (大阪府大阪市)

㉙ 辰巳 翔基、河合 喬文、山本 浩靖、崎村 建司、木原 進士、岡村 康司. 電位依存性プロトンチャンネルノックアウトマウスの代謝表現型解析. 第 109 回近畿生理学談話会.2016.11. 大阪市立大学大学院医学研究科 阿倍野キャンパス (大阪府大阪市)

㉚ Ratanayotha A, Kawai T, Okamura Y. Characterization of Voltage-Gated Proton Channel in Zebrafish. (DrHv1). 第 109 回近畿生理学談話会.2016.11. 大阪市立大学大学院医

学研究科 阿倍野キャンパス (大阪府大阪市)

③③ 有馬 大貴、筒井 秀和、吉田 学、岡村 康司. CatSper の電位センサードメインはカルシウムイオン透過性を持つ. 第 3 回ホヤ研究会.2016.10. 大阪大学 豊中キャンパス シグマホール (大阪府豊中市)

③④ Okamura Y, Sakata S, Kawanabe A, Fujiwara Y, Jinno Y. How does voltage sensor domain regulate downstream effector?: lesson from voltage-sensor domain proteins. 第 39 回日本神経科学大会.2016.07. パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)

③⑤ Kawai T, Okochi Y, Ozaki T, Imura Y, Sakimura K, Koizumi S, Yamashita T, Okamura Y. Bidirectional regulation of ROS production by voltage-gated proton channels in microglia. 第 39 回日本神経科学大会.2016.07. パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)

③⑥ Okamura Y. Principle and biodiversity of voltage sensor domain proteins. Dutch Neuroscience Meeting.2016.06. Congress Centre 'De Werelt'(Lunteren, Netherlands)

③⑦ Okamura Y. Regulation of ROS production by voltage-gated proton channels in mouse microglia. Dutch Neuroscience Meeting. 2016.06. Congress Centre 'De Werelt'(Lunteren, Netherlands)

〔図書〕(計 2 件)

河合 喬文、岡村 康司「電位依存性プロトンチャンネル」脳内環境辞典、メディカル ドウ (2017) p 70-71、ISBN:978-4-944157-64-8

Okamura Y. 「Voltage-gated proton channels」Reference Module in Life Sciences, Elsevier (電子書籍)(2017) p 199-222、ISBN: 978-0-12-809633-8

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号 (8 桁)：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：藤原 祐一郎

ローマ字氏名：Yuichiro Fujiwara

研究協力者氏名：河合 喬文

ローマ字氏名：Takafumi Kawai

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。