

令和 3 年 5 月 27 日現在

機関番号：37111

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06864

研究課題名(和文) TRPM2活性を介した肝細胞増大と肝再生機構の解明

研究課題名(英文) Elucidation of hepatocyte volume regulation and liver regeneration mechanism through TRPM2 activity.

研究代表者

沼田 朋大 (Numata, Tomohiro)

福岡大学・医学部・講師

研究者番号：20455223

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：哺乳動物の臓器のなかで特に高い再生能力をもつことの知られるのは肝臓である。この肝細胞の驚異的な再生機構については、細胞レベルで不明な点が多い。そこで、本研究では細胞容積増大過程で働くTRPの活性化分子機構と、肝臓組織における役割の解明、さらに肝臓障害からの再生機構の解明を目的とした。本研究課題で、細胞株や発現系細胞を用いて詳細な細胞増殖、細胞生存率、細胞増大機構を探り、さらに肝組織を単離し、個々の細胞においてTRPとその周辺分子を含めた活性化分子機構の探索と新しく開発した技術で生体内でのin situ細胞容積測定を行うことで肝細胞再生機構にTRPが関与することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肝硬変、肝がんの患者数は日本で推定11万人が罹患しているといわれている(厚生労働省健康局資料, WH02008)。肝炎ウイルス感染やアルコール多飲、脂肪沈着などが引き起こす肝硬変は、肝臓病が多い国民の健康を害する大きな要因の一つであるが、有効な治療法がない。そのため、本研究結果は肝細胞における細胞容積増大にTRPの活性化分子機構を解明したことで、これらの有効な再生を促す治療法の開発へ重要な基盤情報を与え、その発展に寄与することが期待される。

研究成果の概要(英文)：Among the mammalian organs, the liver is known to have a particularly high regenerative capacity. There are many unclear points at the cellular level regarding the extraordinary regeneration mechanism of hepatocytes. Therefore, the purpose of this study was to elucidate the molecular mechanism of activation of TRP that works in the process of increasing cell volume, its role in liver tissue, and the mechanism of regeneration from liver damage. This research project explored detailed cell proliferation, cell viability, and cell growth mechanism using cell lines and expression cells, further isolate hepatocytes and activate TRP and its peripheral molecules in individual cells. By exploring the molecular mechanism and measuring in situ cell volume in vivo using a newly developed technology, it was clarified that TRP is involved in the hepatocyte proliferation mechanism.

研究分野：細胞生理学

キーワード：細胞容積調節能

1. 研究開始当初の背景

肝硬変、肝がんの患者数は日本で推定 11 万人が罹患しているといわれている (厚生労働省健康局資料, WHO2008)。肝炎ウイルス感染やアルコール多飲、脂肪沈着などが引き起こす肝硬変は、肝臓病が多い国民の健康を害する大きな要因の一つであるが、有効な治療法がない。肝臓は肝細胞が通常の細胞分裂を行い、再生すると考えられてきたが、詳細な細胞の振る舞いについて不明な点が多い。

これまで、細胞増殖や細胞死が細胞容積調節能に関連することを分子、細胞、組織から個体レベルまでの多階層において包括的な理解を目指す過程で、申請者は、これまで長年にかけて研究を行ってきた細胞容積調節能における細胞が分泌やアポトーシスなどによって本来の細胞の大きさより小さくなった細胞の容積を回復させる機構である調節性細胞容積増大に着目した。

細胞容積増大機構は、ナトリウムイオン/プロトン交換体およびクロライドイオン/重炭酸イオントランスポーターが関与することを薬理学的な研究から明らかにされてきた。この中で、トランスポーターのみでは調節性細胞容積増大機構が達成されないことから、不明のイオンチャネルシステムが関わっているのではないかという点に気づいた。

私たちは、パッチクランプ法を用いて上皮細胞における調節性細胞容積増大に関わるイオンチャネルの有無と機能的な特徴づけ研究に注力した。その結果、高浸透圧刺激による細胞縮小時に直線的な電流電圧曲線を描く性質の陽イオン電流を観察した。この電流は、主にナトリウムイオンなど 1 価の陽イオンに対して透過性を示し、2 価の陽イオンに対してはほとんど透過性を示さなかった。さらに、薬理学的な特徴づけとして今までに報告のある各種の陽イオンチャネル阻害剤を投与した。高浸透圧刺激で誘発された陽イオン電流は、SKF96365 やフルフェナミン酸によって感受性を持つことが明らかとなった。実際に私たちの見つけた高浸透圧刺激で誘発される陽イオンチャネル活性が調節性容積増大機構に関与するか、コールターカウンターを用い、細胞容積測定で高浸透圧刺激による細胞縮小から細胞が元の容積に戻るまでの過程を時間経過観察することによって実験を行った。また、先述した薬物感受性を利用することで調節性容積増大過程に高浸透圧刺激誘発性陽イオンチャネルの関与を確かめた。見つけられた 2 種類の薬物投与は、調節性容積増大を大きく抑制した。つまり、コントロールでは高浸透圧刺激から 60 分経過すると元の容積へと復帰するが、薬物投与群では細胞容積は高浸透圧刺激前の元の細胞容積へと回復しなかった。このようにして、私たちは、高浸透圧刺激によって活性化する陽イオンチャネルの機能的な同定を行ってきた。

次に、分子実体へ生物物理的特性と薬理学的の両方を用いて迫った。私たちを含むいくつかの研究グループの精力的な研究の結果、古くから分子実体が明らかとなっている上皮型ナトリウムイオンチャネルと近年に明らかになってきた TRP チャネルの二つの分子群の可能性が浮かび上がってきた。私たちは、機能的分類から、TRP チャネルの可能性を追求し、遺伝子発現調節とクローニングを行うことによって分子同定した。これらの機能的分類と分子実体が明らかとなった今を好機と考え、私たちは本研究計画に着手した。予備的な検討によって肝臓における肝硬変などの障害にいくつかの TRP チャネルとその周辺タンパク質が複合的に関与することを見出している。さらに、肝障害からの肝再生過程において TRP チャネルの組織内での細胞の振る舞いを知るためには、従来のイメージング法のみでは、困難であったが、新たに計算アルゴリ

ズムを加えた in situ 細胞測定法を適用することで、組織内の細胞の解析を可能にし、測定できることを検証してきた。以上より、本課題は、肝細胞の再生過程における細胞の変化を測定することで TRP チャネルの役割を明確にできる好機と考えた。

2．研究の目的

本研究では肝細胞における細胞の増殖や細胞死に関わる TRP チャネルの活性化分子機構の解明を行うことを目的とした。これらの有効な再生を促す治療法の開発へ重要な基盤情報を与え、その発展に寄与することが期待される。また本課題は、分子、細胞レベルにおける研究を基盤として、新たに開発した組織内 1 細胞可視化技術を用いて生体内における役割（組織、個体）を示すことで、個体レベルにおける再生肝の理解を目指した。

3．研究の方法

本研究では、TRP チャネルの活性化分子機構と生体内における役割を明らかにするため、TRP チャネル活性化分子機構の解明、肝臓細胞機能における TRP チャネルの役割、生体内における TRP チャネルの役割の解明、肝障害からの再生過程における TRP チャネルの関係性の検討を行った。

TRP チャネルの活性化関連分子のクローニングと機能解析---本課題では、予備実験で見つけた 11 の分子と TRP チャネルとの関連の有無を確かめた。はじめに、11 の分子のクローニングを行った。次にそれぞれの分子の siRNA 処置細胞とクローニングした分子の強制発現細胞における機能をパッチクランプ法によって評価した。TRP チャネルと関連分子の物理的相互作用の有無については、免疫沈降法および FRET を用いて検討を行った。TRP チャネルの活性化には、活性酸素種、細胞内 Ca²⁺、や pH についても検討を行った。

肝臓単離細胞における TRP チャネルの機能解析-----ヒト初代培養肝細胞での TRP チャネルは、機能的な発現にともなう細胞増殖への関与があった。マウスにおいては、肝組織を単離して TRP チャネルの mRNA の発現を RT-PCR 法で確かめた。次にマウス単離肝細胞における TRP チャネルの機能をパッチクランプ法によって評価した。さらに、TRP チャネルノックアウトマウスから単離した肝細胞を用いて、TRP チャネルの電流成分を比較することにより機能的発現を確かめた。細胞増殖や細胞死への関与は、イメージング法や MTT 法、核染色法にて検討した。この際、で見つけた TRP チャネル周辺の分子の発現と関与を siRNA によるノックダウンや阻害剤を用いて検討した。また、TRP チャネルに関連して発現する分子の増減を DNA マイクロアレイによって、確認することにより の候補分子との相関を確認した。

肝組織内における TRP チャネルの役割の検討-----単離された細胞と組織内における細胞では、多くの場合、微妙な変化や培地（血液）中の刺激物質の影響があるため、違いがあることに注意が必要である。また、組織内での細胞を測定することは、イメージング技術を駆使しても困難である。本研究課題では、これを解決するためにイメージング技術と計算科学によって肝臓組

織における in situ 細胞測定を行った。具体的には、肝小様における二次元切片を毛細単管、類洞胆管、胆管、核で位置決定を行い、これを重ね合わせることによって三次元組織の像とした。各種位置決定された間の細胞は適切な計算アルゴリズムによって 1 細胞ごとの情報を得た。

肝障害からの再生過程における TRP チャンネルの関与の検討----- で確立した技術を用いて、野生型および遺伝子欠損マウスにおける肝障害時における肝臓の細胞について評価を行った。肝障害は、アセトアミノフェンや四塩化炭素を用いた。障害における指標であるアンモニア、ALT、AST、GDH 測定などで TRP チャンネルの関与を評価した。組織が再生を起こす際の変化について、障害後からの時間経過を観察を行うことで、障害の有無、TRP チャンネルの有無の条件における細胞の挙動の違いを明らかにした。

4 . 研究成果

TRP チャンネルの肝臓における役割の解明において、課題を遂行した結果、TRP チャンネルの短いバリエーションが TRP チャンネルの活性に影響を与えることを明らかにし、論文および学会で報告した。また、関連する TRP チャンネルにおいては、肝障害、骨の形成や、がん細胞死、増殖・分化に関連することを明らかにして、論文および学会で報告した。細胞容積調節能の課題では、関連するイオンチャンネルを同定し、新たに活性制御分子を明らかにした。さらに、総説として論文および学会で報告した。いくつかの研究発表では、ドイツ、米国などと国際共同研究で得られた結果だった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Qian Nianchao, Ichimura Atsuhiko, Takei Daisuke, Sakaguchi Reiko, Kitani Akihiro, Nagaoka Ryohei, Tomizawa Masato, Miyazaki Yuu, Miyachi Hitoshi, Numata Tomohiro, Kakizawa Sho, Nishi Miyuki, Mori Yasuo, Takeshima Hiroshi	4. 巻 12
2. 論文標題 TRPM7 channels mediate spontaneous Ca ²⁺ fluctuations in growth plate chondrocytes that promote bone development	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Science Signaling	6. 最初と最後の頁 4847 ~ 4847
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/scisignal.aaw4847	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 Numata Tomohiro, Sato-Numata Kaori, Okada Yasunobu	4. 巻 9
2. 論文標題 Herbal components of Japanese Kampo medicines exert laxative actions in colonic epithelium cells via activation of BK and CFTR channels	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 15554 ~ 15554
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-52171-z	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 Numata Tomohiro, Sato-Numata Kaori, Okada Yasunobu	4. 巻 7
2. 論文標題 TRPM7 is involved in acid-induced necrotic cell death in a manner sensitive to progesterone in human cervical cancer cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Physiological Reports	6. 最初と最後の頁 e14157 ~ e14157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14814/phy2.14157	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 Yamamoto Shinichiro, Ishii Takahiro, Mikami Ryota, Numata Tomohiro, Shimizu Shunichi	4. 巻 520
2. 論文標題 Short TRPM2 prevents the targeting of full-length TRPM2 to the surface transmembrane by hijacking to ER associated degradation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 520 ~ 525
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.10.065	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 Sakamoto Seiji, Yamaura Kei, Numata Tomohiro, Harada Fumio, Amaike Kazuma, Inoue Ryuji, Kiyonaka Shigeki, Hamachi Itaru	4. 巻 5
2. 論文標題 Construction of a Fluorescent Screening System of Allosteric Modulators for the GABAAR Receptor Using a Turn-On Probe	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Central Science	6. 最初と最後の頁 1541 ~ 1553
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscentsci.9b00539	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 Komatsu Shihō, Nomiya Takashi, Numata Tomohiro, Kawanami Takako, Hamaguchi Yuriko, Iwaya Chikayo, Horikawa Tsuyoshi, Fujimura-Tanaka Yuki, Hamanoue Nobuya, Motonaga Ryoko, Tanabe Makito, Inoue Ryuji, Yanase Toshihiko, Kawanami Daiji	4. 巻 67
2. 論文標題 SGLT2 inhibitor ipragliflozin attenuates breast cancer cell proliferation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 99 ~ 106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ19-0428	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 Okada Yasunobu, Okada Toshiaki, Sato-Numata Kaori, Islam Md. Rafiqul, Ando-Akatsuka Yuhko, Numata Tomohiro, Kubo Machiko, Shimizu Takahiro, Kurbannazarova Ranohon S., Marunaka Yoshinori, Sabirov Ravshan Z.	4. 巻 71
2. 論文標題 Cell Volume-Activated and Volume-Correlated Anion Channels in Mammalian Cells: Their Biophysical, Molecular, and Pharmacological Properties	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pharmacological Reviews	6. 最初と最後の頁 49 ~ 88
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1124/pr.118.015917	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 Okada Yasunobu, Numata Tomohiro, Sato-Numata Kaori, Sabirov Ravshan Z., Liu Hongtao, Mori Shin-ichiro, Morishima Shigeru	4. 巻 83
2. 論文標題 Roles of volume-regulatory anion channels, VSOR and Maxi-Cl, in apoptosis, cisplatin resistance, necrosis, ischemic cell death, stroke and myocardial infarction	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Curr Top Membr .	6. 最初と最後の頁 205 ~ 283
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/bs.ctm.2019.03.001	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 Numata Tomohiro, Sato-Numata Kaori, Okada Yasunobu, Inoue Ryuji	4. 巻 72
2. 論文標題 Cellular mechanism for herbal medicine Junchoto to facilitate intestinal Cl ⁻ /water secretion that involves cAMP-dependent activation of CFTR	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Natural Medicines	6. 最初と最後の頁 694 ~ 705
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11418-018-1207-9	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 Takahashi Kiriko, Umebayashi Chisato, Numata Tomohiro, Honda Akira, Ichikawa Jun, Hu Yaopeng, Yamaura Ken, Inoue Ryuji	4. 巻 6
2. 論文標題 TRPM7-mediated spontaneous Ca ²⁺ entry regulates the proliferation and differentiation of human leukemia cell line K562	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Physiological Reports	6. 最初と最後の頁 e13796 ~ e13796
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14814/phy2.13796	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 Sato-Numata Kaori, Numata Tomohiro, Ueta Yoichi, Okada Yasunobu	4. 巻 70
2. 論文標題 Expression and functions of N-type Cav2.2 and T-type Cav3.1 channels in rat vasopressin neurons under normotonic conditions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Physiological Sciences	6. 最初と最後の頁 49 ~ 49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12576-020-00775-w	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 Numata Tomohiro, Fukuda Ryosuke, Hirano Mitsuru, Yamaguchi Kazuma, Sato-Numata Kaori, Imahori Hiroshi, Murakami Tatsuya	4. 巻 54
2. 論文標題 Elucidation of the Mechanisms for the Underlying Depolarization and Reversibility by Photoactive Molecule.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cellular Physiology and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 899 ~ 916
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.33594/000000277	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 Nakamura Ryoki, Numata Tomohiro, Kasuya Go, Yokoyama Takeshi, Nishizawa Tomohiro, Kusakizako Tsukasa, Kato Takafumi, Hagino Tatsuya, Dohmae Naoshi, Inoue Masato, Watanabe Kengo, Ichijo Hidenori, Kikkawa Masahide, Shirouzu Mikako, Jentsch Thomas J., Ishitani Ryuichiro, Okada Yasunobu, Nureki Osamu	4. 巻 3
2. 論文標題 Cryo-EM structure of the volume-regulated anion channel LRRC8D isoform identifies features important for substrate permeation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 240 ~ 240
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-020-0951-z	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 Uchiyama Makoto, Nakao Akito, Kurita Yuki, Fukushi Isato, Takeda Kotaro, Numata Tomohiro, Tran Ha Nam, Sawamura Seishiro, Ebert Maximilian, Kurokawa Tatsuki, Sakaguchi Reiko, Stokes Alexander J., Takahashi Nobuaki, Okada Yasumasa, Mori Yasuo	4. 巻 30
2. 論文標題 O2-Dependent Protein Internalization Underlies Astrocytic Sensing of Acute Hypoxia by Restricting Multimodal TRPA1 Channel Responses	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Current Biology	6. 最初と最後の頁 3378 ~ 3396.e7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cub.2020.06.047	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 -

〔学会発表〕 計15件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 沼田 朋大, 佐藤(沼田) かお理, 岡田 泰伸, 井上 隆司
2. 発表標題 潤腸湯に含まれる生薬成分による分泌性細胞縮小作用の検討
3. 学会等名 第70回西日本生理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomohiro Numata, Kaori Sato-Numata, Yasunobu Okada, Ryuji Inoue
2. 発表標題 漢方便秘薬の生薬は、適切な組み合わせによって結腸上皮細胞のKおよびClチャネル活性を介して下剤作用を発揮する
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名	SAKAMOTO, Seiji; HARADA, Fumio; YAMAURA, Kei; AMAIKE, Kazuma; NUMATA, Tomohiro; INOUE, Ryuji; HAMACHI, Itaru
2. 発表標題	A Turn-on Imaging Probe for GABA(A) Receptors Allows for Construction of Fluorescent Biosensor
3. 学会等名	日本化学会第99春季年会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Tomohiro Numata, Kaori Sato-Numata, Yasunobu Okada, Ryuji Inoue
2. 発表標題	Kampo medicine Junchoto promotes intestinal Cl ⁻ /water secretion by cAMP-dependent CFTR activation
3. 学会等名	The 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Kaori Sato-Numata, Tomohiro Numata, Yoichi Ueta, Yasunobu Okada
2. 発表標題	Sensitivity of voltage-dependent Ca ²⁺ channels in rat vasopressin neurons to an anthranilic acid derivative
3. 学会等名	The 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	沼田 朋大、佐藤(沼田) かお理、岡田 泰伸、井上 隆司
2. 発表標題	慢性便秘漢方薬「潤腸湯」の作用機序の解明
3. 学会等名	生体機能と創薬シンポジウム2018
4. 発表年	2018年

1. 発表者名 沼田朋大
2. 発表標題 生理数理科学アプローチによるPKD2L1チャネルの新たな電位感受性機構の発見
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 沼田 朋大
2. 発表標題 光誘発性電荷分離分子を利用した神経興奮制御
3. 学会等名 第69回西日本生理学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shiho Komatsu, Takashi Nomiya, Tomohiro Numata, Takako Kawanami, Yuriko Hamaguchi, Tomoko Tanaka, Ryuji Inoue, Toshihiko Yanase
2. 発表標題 SGLT2 inhibitor ipragliflozin induces breast cancer apoptosis via membrane hyperpolarization and mitochondria dysfunction
3. 学会等名 米国糖尿病学会 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小松志保、野見山崇、沼田朋大、堀川剛、川波賢子、濱口百合子、高橋貴理子、岩屋智加予、田中智子、井上隆司、柳瀬敏彦
2. 発表標題 SGLT2阻害薬イプラグリフロジンは乳癌細胞増殖を抑制する
3. 学会等名 日本糖尿病学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小松志保、野見山崇、沼田朋大、堀川剛、川波賢子、濱口百合子、高橋貴理子、岩屋智加予、田中智子、井上隆司、柳瀬敏彦
2. 発表標題 SGLT2阻害薬イプラグリフロジンは乳癌細胞増殖を抑制する
3. 学会等名 糖尿病合併症学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kaori Sato-Numata, Naomi Yasui, Tomohiro Numata, Yoichi Ueta, Yasunobu Okada
2. 発表標題 Ionic mechanisms of cell volume regulation under hypo/hyperosmotic conditions in AVP neurons and effects of AVP secretion thereon
3. 学会等名 神経科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小松志保、野見山崇、沼田朋大、堀川剛、川波賢子、濱口百合子、高橋貴理子、岩屋智加予、田中智子、井上隆司、柳瀬敏彦
2. 発表標題 SGLT2阻害薬イプラグリフロジンは乳癌細胞増殖を抑制する
3. 学会等名 日本体質医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小松志保、野見山崇、沼田朋大、堀川剛、川波賢子、濱口百合子、高橋貴理子、岩屋智加予、田中智子、井上隆司、柳瀬敏彦
2. 発表標題 SGLT2阻害薬イプラグリフロジンは乳癌細胞増殖を抑制する
3. 学会等名 内分泌学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 S. Komatsu, T. NOMIYAMA, T. Numata, T. Kawanami, Y. Hamaguchi, T. Tanaka, R. Inoue, T. Yanase
2. 発表標題 SGLT2-I ipragliflozin induces breast cancer apoptosis via membrane hyperpolarization and mitochondria dysfunction
3. 学会等名 IDF Diabetes Complications and Foot Congress 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
米国	ハワイ大学			
ウズベキスタン	Academy of Sciences of Uzbekistan			
ドイツ	Max Planck Institute	ifado		