

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 7 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26860059

研究課題名(和文)カルシウム活性化カリウムチャネル新規バリエーション体のユニークな性質と疾患との関連

研究課題名(英文)A new splice variant of large-conductance Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> (BK) channel pore subunit exhibits unique characters

研究代表者

鈴木 良明 (Suzuki, Yoshiaki)

名古屋市立大学・薬学研究科(研究院)・助教

研究者番号：80707555

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、軟骨細胞株(OUMS-27)から発見した大コンダクタンスCa<sup>2+</sup>活性化K<sup>+</sup>(BK)チャネル新規バリエーション体(e2)の生理的機能の解明を目的とし、以下の点を明らかにした。

e2は野生型(WT)とヘテロ4量体を形成し、その膜移行を抑制した。ヘテロ4量体の単一チャネル電流はWT4量体よりも小さかった。BKのS0-S1 linker内の $\alpha$ -helixが膜移行に必須であった。e2のノックダウンはOUMS-27のHis誘発性COX-2発現を上昇させた。以上より、e2はOUMS-27のBKチャネル発現量を抑制し、[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>上昇誘発性の生理応答を負に制御することが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Large-conductance Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> (BK) channels play essential roles in non-excitabile cells such as chondrocytes. In the present study, functional roles of a new splice variant of the BK channel subunit (e2) identified from a chondrocyte cell line, OUMS-27, were examined. Molecular image analyses revealed that e2 channels are not expressed on plasma membrane (PM), but can traffic to PM after forming hetero-tetramer with wild-type BK (WT). Single-channel current analyses demonstrated that BK hetero-tetramers containing one or two, but not three e2 subunits are functional. Site-directed mutagenesis identified helix2 and the linker to S1 as an essential segment for channel function. e2 knockdown in OUMS-27 chondrocytes increased BK current density and augmented the responsiveness to histamine assayed as COX2 gene expression. These findings provide significant new evidence that e2 can modulate cellular responses to physiological stimuli in human chondrocyte.

研究分野：薬理学

キーワード：薬理学 薬学 蛍光イメージング パッチクランプ法 軟骨細胞 BKチャネル スプライスバリエーション  
炎症

#### 1. 研究開始当初の背景

大コンダクタンス  $\text{Ca}^{2+}$  活性化  $\text{K}^+$  チャンネル (BK チャンネル) は細胞膜脱分極と細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度 ( $[\text{Ca}^{2+}]_i$ ) 上昇によって活性化されるユニークな性質を持ち、神経や骨格筋、平滑筋などの興奮性細胞において、活動電位の形成や神経伝達物質の分泌、筋収縮、静止緊張力の維持などに寄与する (Ghatta et al, *Pharmacol Ther*, 2006)。また、核やミトコンドリア、小胞体などのオルガネラにも局在し、代謝や細胞増殖・遊走、遺伝子発現などにも関与する (Toro et al, *Pflugers Arch*, 2013)。BK チャンネルはポアサブユニット ( $\text{BK}\alpha$ ) と修飾サブユニット ( $\text{BK}\beta$ ) が 1:1 で会合して 4 量体を形成する。 $\text{BK}\beta$  には  $\beta 1\sim 4$  の 4 つがあり、組織特異的な発現分布を示す。また、近年 BK サブユニットも報告され、非興奮性細胞における機能修飾が示唆されている (Yan et al, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012)。 $\text{BK}\alpha$  と  $\text{BK}\beta$  は選択的スプライシングにより、異なる性質を示すことが明らかになっている。このように BK チャンネルは修飾サブユニットや選択的スプライシングによって電位/ $\text{Ca}^{2+}$  依存性、薬物感受性等の修飾を受け、多様なチャンネル特性を示す。

神経や筋などの興奮性細胞では、膜脱分極により電位依存性  $\text{Ca}^{2+}$  チャンネル (VDCC) が開口し、神経伝達物質の遊離や筋収縮を引き起こす。同時に  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  が上昇し、BK チャンネルが活性化され、膜を過分極させる。これにより、VDCC 活性が低下し細胞の興奮を抑える (負帰還機構)。

一方、我々は非興奮性細胞である軟骨細胞モデル細胞株 (OUMS) においても BK チャンネルが機能発現することを明らかにした。軟骨細胞において、ヒスタミンが  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  上昇を誘発し、X 型コラーゲンの mRNA 発現を上昇させることが知られている。OUMS においても、ヒスタミンによって、 $\text{IP}_3$  産生を介した小胞体からの  $\text{Ca}^{2+}$  放出が引き起こされる。我々はこれに続く細胞外からの持続的な  $\text{Ca}^{2+}$  流入と細胞内シグナリングの形成において、BK チャンネルが関与することを明らかにした (Funabashi et al, *Am J Physiol Cell Physiol*, 2010)。我々はこの研究過程で、OUMS から exon2 が欠損した新規  $\text{BK}\alpha$  バリエーション ( $\text{BK}\alpha\Delta\text{e2}$ : AB524033.1) を同定した。

#### 2. 研究の目的

本研究では、 $\text{BK}\alpha\Delta\text{e2}$  の、(1) 野生型  $\text{BK}\alpha$  に対する影響、(2) 軟骨細胞における生理的意義及び病態時の発現変化、(3) 生体内における発現分布と機能的役割の解明を目的とした。

#### 3. 研究の方法

$\text{BK}\alpha\Delta\text{e2}$  の生理的意義を分子レベルで解明し、生体内における発現分布・機能を明確にするため、以下の実験を行った。蛍光イメージング法とパッチクランプ法により、 $\text{BK}\alpha\text{WT}$  と

のヘテロ四量体形成時の機能連関を調べた。

$\text{BK}\alpha\text{WT}$  の exon2 領域に変異を導入し、チャンネル機能が消失した原因を調べた。定量的 PCR により全身における mRNA 発現量を調べた。

培養軟骨細胞株に対して  $\text{BK}\alpha\Delta\text{e2}$  のノックダウンを導入し、軟骨細胞の機能解析を行った。ヒト軟骨組織を用いて、 $\text{BK}\alpha\text{WT}$  と  $\text{BK}\alpha\Delta\text{e2}$  の正常時と病態時の発現変化を調べた。軟骨以外の発現細胞の内、BK チャンネル機能が顕著あるいは不明な組織について、 $\text{BK}\alpha\Delta\text{e2}$  の意義を調べた。

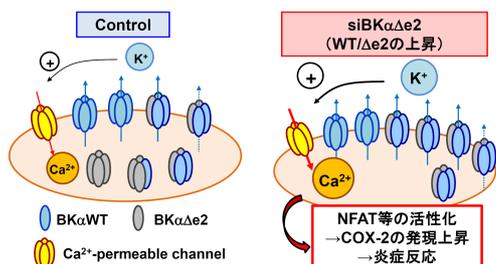
#### 4. 研究成果

パッチクランプ法による膜電流測定と、共焦点レーザー顕微鏡によるイメージング解析から、 $\text{BK}\alpha\Delta\text{e2}$  は小胞体に維持され、チャンネルとしての機能を示さないことが明らかになった。 $\text{BK}\alpha\Delta\text{e2}$  と  $\text{BK}\alpha\text{WT}$  を HEK293 細胞へ同時に発現させて同様の解析をおこなった。その結果、ヘテロ 4 量体は膜移行するが、その効率性は  $\text{BK}\alpha\text{WT}$  4 量体よりも低く、BK チャンネルの細胞膜発現を有意に減少させた。ホールセルパッチクランプ法による電流測定も同様の結果を示した。インサイドアウトパッチクランプ法により、単一チャンネル電流を測定した。その結果、ヘテロ 4 量体の単一チャンネル電流は  $\text{BK}\alpha\text{WT}$  4 量体よりも小さかった。詳細な解析の結果、 $\text{BK}\alpha\text{WT}$  と  $\text{BK}\alpha\Delta\text{e2}$  の比が 3:1 の場合は  $\text{BK}\alpha\text{WT}$  4 量体の単一チャンネルコンダクタンスと同等であったが、2:2 の場合は単一チャンネルコンダクタンスが有意に減少した。1:4 の場合は機能的な電流が観測されなかった。 $\text{BK}\alpha$  の S0-S1 linker には 2 つの  $\alpha$ -helix が含まれることが知られている。アミノ酸欠損体および変異体を作製し、どの領域が膜移行に必須か調べた。その結果、2 つめの  $\alpha$ -helix および S1 とのリンカー部分が膜移行に必須であることが判明した。 $\text{BK}\alpha\text{WT}$  あるいは  $\text{BK}\alpha\Delta\text{e2}$  を選択的にノックダウンする siRNA を作製して、これらのサブユニットの軟骨細胞株における機能を調べた。 $\text{BK}\alpha\text{WT}$  の選択的ノックダウンは BK チャンネル電流量を有意に減少させたのに対し、 $\text{BK}\alpha\Delta\text{e2}$  のノックダウンは BK チャンネル電流量を有意に増大させた。これらの siRNA を処置した OUMS-27 の His 誘発性 COX-2 発現を解析したところ、 $\text{BK}\alpha\text{WT}$  のノックダウンは COX2 量を有意に減少させたのに対し、 $\text{BK}\alpha\Delta\text{e2}$  のノックダウンは COX2 発現量を有意に増大させた。以上の結果より、 $\text{BK}\alpha\Delta\text{e2}$  は OUMS-27 における BK チャンネルの機能的発現量の抑制し、 $[\text{Ca}^{2+}]_i$  上昇誘発性の生理応答を負に制御することが示唆された。

健康者及び変形性関節症 (OA) 患者由来のヒト関節組織を用いた mRNA 発現解析から  $\text{BK}\alpha\Delta\text{e2}$  がこれらの組織に発現することが明らかになった。今後、定量的な解析を行い OA 病態時での発現変化を明らかにする必要がある。

マウス組織における、 $\text{BK}\alpha\Delta\text{e2}$  の mRNA 発

現を調べたところ、大動脈や気道のような平滑筋組織でも mRNA 発現が検出された。現在 siRNA を用いて、これらの組織における BK $\alpha$  $\Delta$ e2 の役割を解析している。



#### 軟骨細胞モデルにおける BK $\alpha$ $\Delta$ e2 による [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> 制御

BK $\alpha$  $\Delta$ e2 がヘテロ 4 量体を形成することで、BK チャネル活性を抑制し、ヒスタミン誘発性 COX2 発現を負に制御することが明らかになった。BK $\alpha$  $\Delta$ e2 はその他の組織にも発現しており、BK チャネルの機能的発現量の制御を介して、[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> 上昇によって起こる生理応答を普遍的に調節すると推測される。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 9 件)

Mizutani H, Yamamura H, Muramatsu M, Hagihara Y, Suzuki Y, Imaizumi Y. Modulation of Ca<sup>2+</sup> oscillation and melatonin secretion by BKCa channel activity in rat pinealocytes. *Am J Physiol Cell Physiol*. 310(9):C740-7 (2016). (doi: 10.1152/ajpcell.00342.2015). (査読あり)

Kito H, Yamamura H, Suzuki Y, Yamamura H, Ohya S, Asai K, Imaizumi Y. Regulation of store-operated Ca<sup>2+</sup> entry activity by cell cycle dependent up-regulation of Orai2 in brain capillary endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 459(3):457-62, 2015. (査読あり)

Inayama M\*, Suzuki Y\*, Yamada S, Kurita T, Yamamura H, Ohya S, Giles WR, Imaizumi Y. Orai1-Orai2 complex is involved in store-operated calcium entry in chondrocyte cell lines. *Cell Calcium*. 57(5-6):337-347, 2015. (査読あり)

Kurita T, Yamamura H, Suzuki Y, Giles WR, and Imaizumi Y. The ClC-7 Chloride Channel Is Downregulated by Hypoosmotic Stress in Human Chondrocytes. *Mol Pharmacol*. 88(1):113-120, 2015. (査読あり)

村寿男, 栗田卓, 鈴木良明, 今泉祐治. 低浸透圧環境下で発現低下する軟骨細胞 ClC-7 クロライドチャンネル. 臨床薬理の

進歩, 36:21-31 (2015). 【総説】【査読無】 Yamamura H, Suzuki Y, Imaizumi Y. New light on ion channel imaging by total internal reflection fluorescence (TIRF) microscopy. *J Pharmacol Sci*. 128(1):1-7, 2015. (査読あり)

Kito H, Yamamura H, Suzuki Y, Ohya S, Asai K, Imaizumi Y. Membrane hyperpolarization induced by endoplasmic reticulum stress facilitates Ca<sup>2+</sup> influx to regulate cell cycle progression in brain capillary endothelial cells. *J Pharmacol Sci*. 125(2):227-32, 2014. (査読あり)

Ohshiro J, Yamamura H, Suzuki Y, Imaizumi Y. Modulation of TMEM16A-channel activity as Ca<sup>2+</sup> activated Cl<sup>-</sup> conductance via the interaction with actin cytoskeleton in murine portal vein. *J Pharmacol Sci*. 125(1):107-11, 2014. (査読あり)

Mizutani H, Yamamura H, Muramatsu M, Kiyota K, Nishimura K, Suzuki Y, Ohya S, Imaizumi Y. Spontaneous and nicotine-induced Ca<sup>2+</sup> oscillations mediated by Ca<sup>2+</sup> influx in rat pinealocytes. *Am J Physiol Cell Physiol*. 306(11):C1008-16, 2014. (査読あり)

[学会発表](計 67 件)

1. 堤香菜子, 鈴木良明, 山村寿男, 今泉祐治. Two-pore-domain K<sup>+</sup> チャネル TASK1、TALK2 のヘテロ 2 量体形成の解明. 日本薬学会第 136 年会, 2016 年 3 月 29 日, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市).
2. 山田啓史, 栗田卓, 山村寿男, 鈴木良明, 今泉祐治. ヒト由来軟骨肉腫細胞株 (OUMS-27) における容量依存性 Cl<sup>-</sup> チャネルの機能解析. 日本薬学会第 136 年会, 2016 年 3 月 27 日, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市).
3. 鈴木良明, 大矢進, 山村寿男, Wayne R. Giles, 今泉祐治. 軟骨細胞株における新規 BK チャネルスプライスバリエーションの機能解析. 日本薬学会第 136 年会, 2016 年 3 月 27 日, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市).
4. 山村寿男, 川崎桂輔, 鈴木良明, 今泉祐治. 小胞体 - ミトコンドリア機能連関と平滑筋カルシウムシグナリング. 第 89 回日本薬理学会年会, 2016 年 3 月 11 日, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市).
5. 山村英斗, 鈴木良明, 山村寿男, 浅井清文, 今泉祐治. ウシ脳血管内皮細胞において低酸素培養は Kir2.1 発現上昇を介してストア作動性 Ca<sup>2+</sup>流入を増大させる. 第 89 回日本薬理学会年会, 2016 年 3

- 月 11 日, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市).
6. 川崎桂輔, 藤井将人, 鈴木良明, 山村寿男, 今泉祐治. 一発の活動電位により細胞死を引き起こす改変遺伝子導入培養細胞系を用いた  $K_{2P}$  チャネル作用薬の新規スクリーニング法の開発. 第 89 回日本薬理学会年会, 2016 年 3 月 11 日, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市).
  7. 山田茜, 大羽輝弥, 鈴木良明, 山村寿男, 今泉祐治. マウス気道上皮繊毛細胞における繊毛運動制御に対する  $Cl^-$  チャネル活性の寄与. 第 89 回日本薬理学会年会, 2016 年 3 月 9 日, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市).
  8. 佐伯尚紀, 鈴木良明, 山村寿男, 竹島浩, 今泉祐治. 血管平滑筋細胞のカベオラ・ $Ca^{2+}$  マイクロドメインを介したジャンクトフィリン 2 と大コンダクタンズ  $Ca^{2+}$  活性化  $K^+$  チャネルとの分子間相互作用の解明. 第 89 回日本薬理学会年会, 2016 年 3 月 9 日, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市).
  9. 野田さゆり, 鈴木良明, 山村寿男, 今泉祐治. 気管支平滑筋における BK サブユニットによる  $BK_{Ca}$  チャネル機能制御機構の解明. 第 89 回日本薬理学会年会, 2016 年 3 月 9 日, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市).
  10. 古川奈美, 山村寿男, 鈴木良明, 今泉祐治. 門脈圧亢進症モデルマウスの門脈平滑筋における TMEM16A チャネルの機能解析. 第 89 回日本薬理学会年会, 2016 年 3 月 9 日, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市).
  11. 山村英斗, 鈴木良明, 山村寿男, 浅井清文, 今泉祐治. 低酸素培養下におけるウシ脳血管内皮細胞は Kir2.1 発現上昇を介してストア作動性  $Ca^{2+}$  流入を増大させる. 酸素生物学・ダイニングコード合同若手会議, 2016 年 1 月 26~28 日, 一宮シーサイドオーツカ(千葉県長生郡).
  12. 川崎桂輔, 鈴木良明, 山村寿男, 今泉祐治. 平滑筋  $Ca^{2+}$  マイクロドメインにおける Mitofusins の生理機能と病態での変化. 酸素生物学・ダイニングコード合同若手会議, 2016 年 1 月 26~28 日, 一宮シーサイドオーツカ(千葉県長生郡).
  13. 鈴木良明, 大矢進, 山村寿男, Wayne R. Giles, 今泉祐治. 大コンダクタンズ  $Ca^{2+}$  活性化  $K^+$  (BK) チャネルのエクソン 2 の役割. 酸素生物学・ダイニングコード合同若手会議, 2016 年 1 月 26~28 日, 一宮シーサイドオーツカ(千葉県長生郡).
  14. 佐伯尚紀, 鈴木良明, 山村寿男, 竹島浩, 今泉祐治. 血管平滑筋細胞のカベオラ・ $Ca^{2+}$  マイクロドメインにおけるジャンクトフィリン 2 機能の解明. 第 25 回日本循環薬理学会, 2015 年 12 月 4 日, 東大寺総合文化センター(奈良県奈良市)
  15. 川崎桂輔, 藤井将人, 鈴木良明, 山村寿男, 今泉祐治. イオンチャネル標的創薬のための新規スクリーニング系実用化. 第 6 回スクリーニング学研究会, 2015 年 11 月 27 日, ソニックシティ(埼玉県さいたま市).
  16. 山村英斗, 鈴木良明, 山村寿男, 浅井清文, 今泉祐治. Kir2.1 による低酸素培養下での脳血管内皮細胞の  $Ca^{2+}$  動態制御. 第 128 回日本薬理学会近畿部会, 2015 年 11 月 20 日, 千里ライフサイエンスセンター(大阪府豊中市).
  17. 野田さゆり, 鈴木良明, 山村寿男, 今泉祐治. 気管支平滑筋における  $Ca^{2+}$  活性化  $K^+$  チャネル新規修飾サブユニット機能の解明. 第 128 回日本薬理学会近畿部会, 2015 年 11 月 20 日, 千里ライフサイエンスセンター(大阪府豊中市).
  18. 山村英斗, 鈴木良明, 山村寿男, 浅井清文, 今泉祐治. 低酸素培養による脳血管内皮細胞の  $Ca^{2+}$  動態変化に対する Kir2.1 の寄与. 心血管膜輸送研究会 2015「心臓・血管系の包括的な機能統合研究」, 2015 年 10 月 29-30 日, 生理学研究所(愛知県岡崎市).
  19. 佐伯尚紀, 鈴木良明, 山村寿男, 竹島浩, 今泉祐治. 血管平滑筋の筋張力制御因子とジャンクトフィリン 2 の分子間相互作用の解明. 心血管膜輸送研究会 2015「心臓・血管系の包括的な機能統合研究」, 2015 年 10 月 29-30 日, 生理学研究所(愛知県岡崎市).
  20. 山村英斗, 鈴木良明, 山村寿男, 浅井清文, 今泉祐治. 低酸素刺激による脳血管内皮細胞の  $Ca^{2+}$  動態変化に対する Kir2.1 の寄与. 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2015, 2015 年 8 月 29 日, 東京大学薬学部(東京都文京区).
  21. 佐伯尚紀, 鈴木良明, 山村寿男, 竹島浩, 今泉祐治. ジャンクトフィリン 2 の血管平滑筋  $Ca^{2+}$  マイクロドメイン形成への関与と大コンダクタンズ  $Ca^{2+}$  活性化  $K^+$  チャネルに対する分子修飾の解明. 生体機能と創薬シンポジウム 2015, 2015 年 8 月 27 日, 日本大学薬学部(千葉県船橋市).
  22. 野田さゆり, 鈴木良明, 山村寿男, 今泉祐治. 気管支平滑筋における  $Ca^{2+}$  活性化  $K^+$  チャネル新規修飾サブユニットの生理機能解明. 第 57 回日本平滑筋学会総会, 2015 年 8 月 26 日, 山口大学(山口県宇部市).
  23. 山村寿男, 近藤るびい, 古川奈美, 鈴木良明, 今泉祐治. 門脈圧亢進症モデルマウスの門脈平滑筋細胞における TMEM16A の発現解析. 第 57 回日本平滑筋学会総会, 2015 年 8 月 26 日, 山口大学(山口県宇部市).
  24. 野田さゆり, 鈴木良明, 山村寿男, 今泉

- 祐治. 気管支平滑筋機能に対する新規  $Ca^{2+}$ 活性化  $K^+$ チャネル修飾サブユニットの役割. 第 23 回クリニカルファーマシーシンポジウム医療薬学フォーラム 2015, 2015 年 7 月 5 日, 名古屋国際会議場 (愛知県名古屋市).
25. 鈴木良明, 栗田卓, 山村寿男, Wayne R. Giles, 今泉祐治. 軟骨細胞モデルにおける  $Cl^-$ チャネル(CIC-7)と変形性関節症の関連. 第 23 回クリニカルファーマシーシンポジウム医療薬学フォーラム 2015, 2015 年 7 月 5 日, 名古屋国際会議場 (愛知県名古屋市).
26. 佐伯尚紀, 鈴木良明, 山村寿男, 今泉祐治. 血管平滑筋細胞におけるジャンクトフィリン 2 によるシグナルドメイン形成への寄与. 第 127 回日本薬理学会近畿部会, 2015 年 6 月 25 日, 長良川国際会議場 (岐阜県岐阜市).
27. 川崎桂輔, 鈴木良明, 山村寿男, 今泉祐治. 血管平滑筋における mitofusin のカルシウムマイクロドメイン形成への関与. 第 127 回日本薬理学会近畿部会, 2015 年 6 月 25 日, 長良川国際会議場 (岐阜県岐阜市).
28. Satoshi Yamada, Munenori Inayama, Yoshiaki Suzuki, Takashi Kurita, Hisao Yamamura, Susumu Ohya, Wayne R. Giles, Yuji Imaizumi. Orai1-Orai2 complex is involved in store-operated calcium entry in chondrocyte cell line. TRPs and SOCs -Unconventional  $Ca^{2+}$  Physiology-, June 4-5, 2015, Okazaki Conference Center (Okazaki, Aichi, Japan).
29. 佐伯尚紀, 村山尚, 鈴木良明, 山村寿男, 櫻井隆, 今泉祐治. 3 型リアノジン受容体と  $Ca^{2+}$  活性化  $Cl^-$ チャネル TMEM16A の共発現 HEK293 細胞における  $Ca^{2+}$ クロックの電気信号への変換. 日本薬学会第 135 年会, 2015 年 3 月 28 日, デザイン・クリエイティブセンター神戸 (兵庫県神戸市).
30. 山村英斗, 山村寿男, 鈴木良明, 浅井清文, 今泉祐治. 脳血管内皮細胞における低酸素誘発性過分極に対する Kir2.1 の寄与. 日本薬学会第 135 年会, 2015 年 3 月 28 日, デザイン・クリエイティブセンター神戸 (兵庫県神戸市).
31. 鬼頭宏彰, 山村寿男, 鈴木良明, 大矢進, 浅井清文, 今泉祐治. 脳血管内皮細胞の細胞周期進行に対する Orai2 チャネルの寄与の解明. 日本薬学会第 135 年会, 2015 年 3 月 26 日, 神戸学院大学 (兵庫県神戸市).
32. 鈴木良明, 伊奈山宗典, 山田啓史, 栗田卓, 大矢進, 山村寿男, Wayne R. Giles, 今泉祐治. 軟骨モデル細胞におけるカルシウム遊離活性化カルシウム(CRAC)チャネルの細胞内カルシウム動態への関与. 日本薬学会第 135 年会, 2015 年 3 月 26 日, 神戸学院大学 (兵庫県神戸市).
33. 山村寿男, 大城隼也, 鈴木良明, 今泉祐治. マウス門脈平滑筋細胞に発現する TMEM16A チャネルとアクチン骨格との相互作用. 日本薬学会第 135 年会, 2015 年 3 月 26 日, 神戸学院大学 (兵庫県神戸市).
34. 佐伯尚紀, 鈴木良明, 山村寿男, 今泉祐治. 血管平滑筋細胞における Junctophilin-2 と caveolin の相互作用の検討. 第 88 回日本薬理学会年会, 2015 年 3 月 20 日, 名古屋国際会議場 (愛知県名古屋市).
35. 川崎桂輔, 鈴木良明, 山村寿男, 今泉祐治. 平滑筋カルシウムマイクロドメインにおける mitofusin の生理機能の解明. 第 88 回日本薬理学会年会, 2015 年 3 月 20 日, 名古屋国際会議場 (愛知県名古屋市).
36. 鈴木良明, 山村寿男, 今泉祐治. ここでしか聞けない!? イオンチャネル 1 分子蛍光イメージングのコツ. 第 88 回日本薬理学会年会, 2015 年 3 月 20 日, 名古屋国際会議場 (愛知県名古屋市).
37. 林恵介, 藤井将人, 鈴木良明, 山村寿男, 今泉祐治. 一発の活動電位発生により細胞死を引き起こす改変遺伝子導入培養細胞系を用いたリガンド依存性イオンチャネル (nAChR 7 と 5-HT<sub>3A</sub>) 作用薬の新規スクリーニング法の開発. 第 88 回日本薬理学会年会, 2015 年 3 月 19 日, 名古屋国際会議場 (愛知県名古屋市).
38. 野田さゆり, 鈴木良明, 山村寿男, 今泉祐治. 気管支平滑筋における BK サブユニットによる BKCa チャネル機能制御機構の解明. 第 88 回日本薬理学会年会, 2015 年 3 月 19 日, 名古屋国際会議場 (愛知県名古屋市).
39. 鬼頭宏彰, 山村寿男, 鈴木良明, 大矢進, 浅井清文, 今泉祐治. 脳血管内皮細胞におけるストア作動性  $Ca^{2+}$ 流入と細胞周期制御に対する Orai2 チャネルの寄与の解明. 第 88 回日本薬理学会年会, 2015 年 3 月 19 日, 名古屋国際会議場 (愛知県名古屋市).
40. 宮本達也, 鈴木良明, 山村寿男, 今泉祐治. K2P チャネルの新たなヘテロ 2 量体形成の一分子可視化法による解明. 第 88 回日本薬理学会年会, 2015 年 3 月 19 日, 名古屋国際会議場 (愛知県名古屋市).
41. 鈴木良明, 伊奈山宗典, 山田啓史, 栗田卓, 大矢進, 山村寿男, Wayne R. Giles, 今泉祐治. 軟骨モデル細胞における Orai1 及び Orai2 のストア作動性カルシウム流入への関与. 第 88 回日本薬理学会年会, 2015 年 3 月 18 日, 名古屋国際会議場 (愛知県名古屋市).

42. 栗田卓, 鈴木良明, 山村寿男, Wayne R. Giles, 今泉祐治. ヒト軟骨細胞において、低浸透圧ストレスは ClC-7 のチャネル活性の低下を引き起こす. 第 88 回日本薬理学会年会, 2015 年 3 月 18 日, 名古屋国際会議場 (愛知県名古屋市).
43. Takanori Saeki, Takashi Murayama, Junya Ohshiro, Yoshiaki Suzuki, Hisao Yamamura, Yuji Imaizumi. Calcium clock in smooth muscle tissues and reconstituted model of interstitial cells of cajal. 新学術領域研究「多階層生体機能学」最終報告会, 2015 年 3 月 4~6 日, 大阪大学中之島センター佐治敬三ホール (大阪府大阪市).
44. Yoshiaki Suzuki, Munenori Inayama, Satoshi Yamada, Takashi Kurita, Hisao Yamamura, Susumu Ohya, Wayne R. Giles, Yuji Imaizumi. Orai1-Orai2 complex is involved in store-operated calcium entry in chondrocyte cell lines. 新学術領域研究「多階層生体機能学」最終報告会, 2015 年 3 月 4~6 日, 大阪大学中之島センター佐治敬三ホール (大阪府大阪市).
45. 川崎桂輔, 鈴木良明, 山村寿男, 今泉祐治. 血管平滑筋における mitofusins のカルシウムマイクロドメイン形成への関与. 第 24 回日本循環薬理学会, 2014 年 12 月 5 日, 山形テルサ (山形県山形市).
46. Takashi Kurita, Yoshiaki Suzuki, Hisao Yamamura, Wayne R. Giles, Yuji Imaizumi. The ClC-7 chloride channel is downregulated by hypoosmotic stress in human chondrocytes. The 45th NIPS International Symposium, 2014.11.26-28, Okazaki Conference Center (Okazaki, Aichi, Japan).
47. Yoshiaki Suzuki, Munenori Inayama, Satoshi Yamada, Takashi Kurita, Hisao Yamamura, Susumu Ohya, Wayne R. Giles, Yuji Imaizumi. Orai1-Orai2 complex is involved in store-operated calcium entry in chondrocyte cell lines. The 45th NIPS International Symposium, 2014.11.26-28, Okazaki Conference Center (Okazaki, Aichi, Japan).
48. 宮本達也, 鈴木良明, 山村寿男, 今泉祐治. K2P チャネルの複数体形成の多様性についての検討. 第 126 回日本薬理学会近畿部会, 2014 年 10 月 24 日, 和歌山県 JA ビル (和歌山県和歌山市).
49. 栗田卓, 鈴木良明, 山村寿男, Wayne R. Giles, 今泉祐治. ヒト由来軟骨肉腫細胞株 (OUMS-27) における CLC7 機能解析. 第 126 回日本薬理学会近畿部会, 2014 年 10 月 24 日, 和歌山県 JA ビル (和歌山県和歌山市).
50. 鈴木良明, 山村寿男, 大矢進, 今泉祐治. BKCa-Cav1.2 複合体形成及び血管平滑筋細胞機能に対するカベオリン 1 / カベオラの寄与. 心血管膜輸送研究会 2014 心血管膜輸送分子の構造・機能・病態の統合的研究戦略, 2014 年 9 月 4 日, 生理学研究所 (愛知県岡崎市)..
51. Yoshiaki Suzuki, Munenori Inayama, Takashi Kurita, Susumu Ohya, Wayne R. Giles, Hisao Yamamura, Yuji Imaizumi. Orai1-Orai2-STIM1 Complex Induces Store-Operated Calcium Entry in Chondrocytes. WCP 2014, 2014.7.16, Cape Town International Convention Centre (Cape Town, Republic of South Africa).
52. Yoshiaki Suzuki, Susumu Ohya, Hisao Yamamura, Yuji Imaizumi. A novel BKα splice variant modulates BK channel expression on plasma membrane. WCP 2014, 2014.7.16, Cape Town International Convention Centre (Cape Town, Republic of South Africa).
53. Hiroaki Kito, Hisao Yamamura, Yoshiaki Suzuki, Susumu Ohya, Kiyofumi Asai, Yuji Imaizumi. Contribution of Orai2 to store-operated Ca<sup>2+</sup> entry and the cell cycle progression in bovine brain capillary endothelial cells. WCP 2014, 2014.7.16, Cape Town International Convention Centre (Cape Town, Republic of South Africa).

他 14 件

〔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〕  
ホームページ等  
<http://www.phar.nagoya-cu.ac.jp/hp/ysg/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者  
鈴木 良明 (SUZUKI, Yoshiaki)  
名古屋市立大学大学院薬学研究科・助教  
研究者番号: 80707555

(2) 研究分担者  
該当なし

(3) 連携研究者  
該当なし