

令和元年5月31日現在

機関番号：82675

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05092

研究課題名(和文)メカノ作動性分子による生体恒常性維持機構の解明と運動模倣薬のストラテジー構築

研究課題名(英文) Elucidation of molecular mechanism underlying maintenance of living body homeostasis by mechano-activated molecules and establishment of a strategy for exercise-mimetic drug development

研究代表者

西田 基宏 (Motohiro, Nishida)

大学共同利用機関法人自然科学研究機構(新分野創成センター、アストロバイオロジーセンター、生命創成探究・生命創成探究センター・教授)

研究者番号：90342641

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,800,000円

研究成果の概要(和文)：適度な運動は健康に良いことは疑いない。本研究では、運動を模倣する薬の開発を目指し、その分子基盤となる創薬標的分子(メカノ作動性分子)の病態生理学的役割の解明と機能阻害による治療効果の検討を行った。その結果、心筋細胞の細胞膜上に存在するTRPC3チャネルタンパク質が活性酸素を作る酵素(NADPH oxidase 2; Nox2)と複合体を形成することで心筋の萎縮や間質の線維化(心臓の硬化)を引き起こすこと、末梢血管の平滑筋細胞ではTRPC6チャネルが下肢虚血後の血管成熟を負に制御することを明らかにし、TRPC3/6チャネル阻害薬が優れた心血管疾患治療効果を示すことをマウスで実証した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

TRPチャネル研究は世界中で活発に研究されているものの、多くは構造生物学的研究であり、医療応用を指向した研究は停滞気味であった。本研究は心血管疾患におけるTRPC3/6チャネルの重要性を膜タンパク質間相互作用という新しい視点から解明したユニークな研究成果であり、TRPC3/6チャネルが運動療法を模倣する分子標的となり、これを阻害する化合物が運動模倣薬として循環器疾患に適応できる可能性をマウスで実証できたことは臨床的に意義深い。

研究成果の概要(英文)：Moderate exercise is good for our health. In this study, to aim the development of a new drug that can mimick moderate exercise, we investigated the pathophysiological roles of mechano-activated membrane proteins that could be a drug target of exercise-mimetic therapy, and examined whether inhibition of these proteins actually improved cardiovascular diseases. We found that transient receptor potential canonical (TRPC) 3 channel protein formed a stable complex with NADPH oxidase 2 (Nox2), a reactive oxygen species-generating enzyme, and caused oxidative stress in mouse heart, resulting in myocardial atrophy and interstitial fibrosis (i.e., cardiac stiffness). In contrast, increased TRPC6 channel activity in peripheral vascular smooth muscle cells contributed to retardation of blood-flow recovery after hindlimb ischemia. We also demonstrated that inhibition of TRPC3/6 channels enhanced the ischemic resistance in the cardiovascular system.

研究分野：薬理学

キーワード：イオンチャネル 心血管 活性酸素 メカノバイオロジー 運動模倣薬

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

1. 研究開始当初の背景

適度な運動が心不全や鬱病をはじめとする様々な病態に対して有効であることがヒトで報告され、そのメカニズム研究が近年注目されている (Hawley JA et al., Cell, 2014)。しかし、その多くは運動負荷の感知・応答組織である足の骨格筋に限局した研究であり、多臓器円環を意識した筋細胞組織に共通するメカニズムの解明を目的とする研究は全くなされていない。

血液循環を支える筋細胞 (心臓 (心筋) や血管 (平滑筋)) は、血行力学的な負荷に常に曝されながらも上手に適応し、血液循環の恒常性維持に貢献している。研究代表者はこれまで心臓が圧負荷に対して適応から不適応へとシグナル変換する (つまり心不全を形成する) メカニズムを研究し、その仲介分子として、カチオンチャネル (TRPC3 と TRPC6; TRPC3/6) とプリン作動性 P2Y6 受容体 (P2Y6R) を見出してきた (EMBO J., 2006, 2008; PNAS, 2009, 2011; Circ Res., 2010)。その機序として、TRPC3/6 と P2Y6R がそれぞれ特定の膜タンパク質と複合体を形成することで、心血管リモデリング形成に寄与することを明らかにした。さらに、これらが病的な持続的伸展刺激や周囲の硬化を感知して直接活性化される力学刺激受容分子として働くことも上記研究の中で見出している。

こうした知見を基に、それぞれの遺伝子欠損マウスを用いて心不全や高血圧、末梢循環障害における役割を調べたところ、以下の3つを新たに見出した。

A. エクササイズ (自由運動) は TRPC6 をリン酸化依存的に抑制することで末梢循環障害を改善する。TRPC6 阻害は自由運動させたマウスと同程度の末梢循環障害改善効果を示す。

B. 筋不全時の赤筋 (心筋および骨格筋) ミオグロビン発現低下は TRPC3/6 阻害により抑制される。TRPC6 阻害は平滑筋細胞の虚血後の筋分化 (新生血管の成熟) を促進する。

C. P2Y6R はアンジオテンシン受容体とヘテロ 2 量体を形成し、高血圧リスクを増加する。これらの知見は、TRPC3/6 や P2Y6R が心筋だけでなく、骨格筋や血管平滑筋細胞の恒常性維持においても重要なメカノ作動性分子となることを強く示唆している。

2. 研究の目的

適度な運動が健康寿命を延ばすことが科学的に実証され、その医療応用が近年注目されている。しかし、患者の多くは加齢や症状の重篤さにより、通常歩行すら難しいのが現実である。研究代表者は最近、末梢循環障害や慢性心不全の誘導分子としてこれまで見出してきた創薬標的分子 (TRPC3/6 チャネルとプリン作動性 P2Y6 受容体) が、病的な運動 (持続的な伸展や硬さ) 刺激を感知・受容するセンサー分子としても働くことを新たに見出した。本研究では、運動負荷の受容・応答と上記メカノ作動性分子との関係を個体レベルで明らかにし、そのシグナル制御機構を基に、上記メカノ作動性分子を化学的に操縦する方法を構築することで、運動を模倣する創薬 (全身筋組織の恒常性維持力を高める創薬) の可能性を動物レベルで実証することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究は、研究協力者として助教 2 名 (富田拓郎 (TRPC)・西村明幸 (P2Y6R)) の他、ポスドク 1 名 (田中智弘)、博士課程大学院生 3 名 (島内司・小田紗矢香・下田翔) を加えた組織で実施した。

・平滑筋細胞の筋分化におけるメカノ作動性分子の役割解析 (西田・富田)

血管平滑筋細胞 (VSMCs) は増殖型 ~ 収縮型への表現型をフレキシブルに変化させることで血管恒常性を維持している。機械的伸展刺激感受性の高い TRPC6 チャネルを欠損させたマウスの平滑筋細胞を単離、初代培養し、PDGF・TGFβ 等の増殖因子受容体刺激による細胞増殖・分化応答に対する TRPC6 の関与を調べた。

・メカノ作動性分子の力学負荷の受容・応答特性解析 (西田・富田・西村)

筋細胞に機械的伸展刺激を加えた際に活性化される活性酸素シグナルに着目し、活性酸素の生成機構およびその病態生理学的意義の解析を行った。

・運動負荷および疾患モデルマウスを用いたメカノ作動性分子の役割解析 (西田・田中・島内)

マウスをランニングホイール付きケージ中に飼育し、1 週間の自由運動を施すことで生じるメカノ作動性分子群の発現量や組織内局在の観察を行った。また、各種 KO マウスに下肢虚血を施し、その後の末梢循環障害の程度を運動負荷マウスのそれと比較解析した。

・運動負荷によるメカノ作動性チャネル発現増加の意義の解明 (小田・下田・西田)

マウスから骨格筋細胞・平滑筋細胞・心筋細胞を単離、初代培養を行い、機械的伸展刺激によるメカノ作動性分子 (TRPC チャネルや P2Y 受容体群) の発現量および発現調節機構を解析する。

・メカノ作動性分子の分子特性に着目した運動療法模倣薬のストラテジー構築 (西田・島内)

TRPC チャネルや P2Y6 受容体の阻害化合物の中から、下肢虚血後の末梢循環障害を回復させる化合物を探索・同定する。得られた化合物をマウスに投与し、骨格筋組織における遺伝子発現パターンの変動やエネルギー代謝変動を網羅的に解析し、運動療法と薬投与の類似点・相違点を抽出し、運動模倣薬としての可能性を検証する。

4. 研究成果

・平滑筋細胞の筋分化におけるメカノ作動性分子の役割解析 (西田・富田)

TRPC6 を欠損させた VSMCs およびノックダウンさせた 10T1/2 細胞株に虚血様刺激を加えたと

ころ、野生型細胞と比べて収縮型への分化が有意に促進されることがわかった。その機序として、TRPC6 チャンネルを欠損させた細胞では虚血様刺激による細胞膜の過分極が促進し、これに伴い PTEN による Akt の負の制御系が解除され、結果的に Akt を介する収縮タンパク質 (SMA や SM22) の発現増加が誘導されやすくなることがわかった。一方、PDGF 刺激による細胞増殖については TRPC6 を阻害しても変化がなかった (FASEB J., revised)。

・メカノ作動性分子の力学負荷の受容・応答特性解析 (西田・富田・西村)

心筋細胞に機械的伸展刺激を加えると、活性酸素生成依存的に線維化促進遺伝子の発現が誘導される。この活性酸素は主に細胞膜上の NADPH oxidase 2 (Nox2) 由来であることがわかった。機械伸展刺激は Nox2 タンパク質を TRPC3 タンパク質と細胞膜上で相互作用させることにより、Nox2 を ER-associated degradation (ERAD) を介する分解経路から解除させ、結果的に Nox2 タンパク質量と ROS 生成を増大させることがわかった。TRPC3 欠損マウスでは、圧負荷による心臓の線維化 (硬化) と心機能低下が有意に改善されることも明らかとなった (Sci. Rep., 2016a, 2016b)。

・運動負荷および疾患モデルマウスを用いたメカノ作動性分子の役割解析 (西田・田中・島内)

自由運動させたマウスに下肢虚血を行ったところ、下肢虚血後の末梢循環障害が著しく改善した。TRPC6 欠損マウスに下肢虚血を行ったところ、運動負荷を与えたマウスと同様に、有意な末梢血流量の改善効果が認められ、TRPC3 欠損マウスでは認められなかった。TRPC6 欠損マウスでは、下肢虚血後の CD31 陽性心性血管数は野生型と差がなかったものの、SMA 陽性成熟血管の数が有意に増加していた。さらに、運動負荷マウスでは下肢虚血後の末梢成熟血管において TRPC6 タンパク質の著しいリン酸化が観察された。TRPC6 がリン酸化によってチャンネル活性が負に制御されることを考えると、自由運動が血管平滑筋細胞の TRPC6 チャンネル活性を負に制御することで下肢虚血後の血管成熟を促進し、末梢循環障害を軽減させる可能性が示された。

・運動負荷によるメカノ作動性チャンネル発現増加の意義の解明 (小田・下田・西田)

ストレプトゾトシン投与により高血糖負荷を加えたマウスの心臓・骨格筋では TRPC6 の mRNA やタンパク量が増加していた。一方、TRPC6 欠損マウスに高血糖負荷をかけたところ、野生型と比べて心機能が顕著に低下することが明らかとなった。TRPC6 は TRPC3-Nox2 複合体形成を負に制御することで圧負荷による心臓の線維化を抑制する方向に働いていることが示唆された (Sci. Rep., 2017)。一方、TRPC3-Nox2 複合体は圧負荷よりむしろ、抗がん剤投与や ATP 刺激によって誘発される心筋萎縮に伴って増加することも明らかになってきた (JCI insight, 2017; Sci. Rep., revised)。TRPC3 タンパク質の発現増加は TRPC6 と異なり Nox2 タンパク質との相互作用依存的であり、mRNA レベルでの増加は観察されなかった。以上の知見より、運動負荷や血糖負荷による TRPC6 発現増加は TRPC3-Nox2 複合体形成に対して阻害する方向に働き、心筋萎縮や間質の線維化 (硬化) を負に制御する可能性が示された。

・メカノ作動性分子の分子特性に着目した運動療法模倣薬のストラテジー構築 (西田・島内)

TRPC チャンネルや P2Y6 受容体を安定発現させた細胞株を用いて、これらの活性を負に制御しうる化合物のスクリーニングを行った。TRPC3/6 チャンネルに対して阻害活性をもつ化合物として、飽和脂肪酸構造をもつ C36I-1 がヒットした。P2Y6 受容体に対して阻害活性をもつ化合物として、イソチオシアネート鎖を有する食品由来成分 (スルフォラファン、アリルイソチオシアネート、イペリンなど) がヒットした。これら化合物をマウスに投与し、下肢虚血に対する治療効果を調べたところ、C36I-1 のみが下肢虚血後の末梢循環障害を有意に改善させることが分かった。興味深いことに、C36I-1 は代替動脈結紮 & 剥離後の血管新生が止まる下肢虚血 1 週間後から投与しても血管成熟が促進し、結果的に末梢血流量が増加することも明らかとなった。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 3 3 件)

1. Ihara H, Kakihana Y, Yamakage A, Kai K, Shibata T, **Nishida M**, Yamada KI, Uchida K. 2-Oxo-histidine-containing dipeptides are functional oxidation products. *J. Biol. Chem.* 294(4):1279-1289. pii: jbc.RA118.006111. (2019) doi: 10.1074/jbc.RA118.006111. (査読有)
2. Nishimura A, Shimauchi T, Tanaka T, Shimoda K, Toyama T, Kitajima N, Ishikawa T, Shindo N, Numaga-Tomita T, Yasuda S, Sato Y, Kuwahara K, Kumagai Y, Akaike T, Ide T, Ojida A, Mori Y, **Nishida M**. Hypoxia-induced interaction of filamin with Drp1 causes mitochondrial hyperfission-associated myocardial senescence. *Science Signal.* Nov 13;11(556). pii: eaat5185. (2018)doi: 10.1126/scisignal.aat5185. (査読有)
3. Parichatikanond W, Nishimura A, **Nishida M**, Mangmool S. Prolonged stimulation of β 2-adrenergic receptor with β 2-agonists impairs insulin actions in H9c2 cells. *J. Pharmacol. Sci.* Nov;138(3):184-191. (2018) doi: 10.1016/j.jphs.2018.09.007. (査読有)
4. Numaga-Tomita T, Oda S, Nishiyama K, Tanaka T, Nishimura A, **Nishida M**. TRPC channels in exercise-mimetic therapy. *Pflügers Archiv – Eur. J. Physiol.* Oct 8:507-517. (2018) DOI: 10.1007/s00424-018-2211-3. (査読有)

5. Sunggip C, Shimoda K, Oda S, Tanaka T, Nishiyama K, Mangmool S, Nishimura A, Numaga-Tomita A, **Nishida M**. TRPC5-eNOS axis negatively regulates ATP-induced cardiomyocyte hypertrophy. *Front. Pharmacol.* May 22;9:523. (2018) doi: 10.3389/fphar.2018.00523. (査読有)
6. Masuda K, Tsutsuki H, Kasamatsu S, Ida T, Takata T, Sugiura K, **Nishida M**, Watanabe Y, Sawa T, Akaike T, Ihara H. Involvement of nitric oxide/reactive oxygen species signaling via 8-nitro-cGMP formation in 1-methyl-4-phenylpyridinium ion-induced neurotoxicity in PC12 cells and rat cerebellar granule neurons. *Biochem Biophys Res Commun.* Jan 15;495(3):2165-2170. (2018) doi: 10.1016/j.bbrc.2017.12.088. (査読有)
7. Ihara H, Kasamatsu S, Kitamura A, Nishimura A, Tsutsuki H, Ida T, Ishizaki K, Toyama T, Yoshida E, Hamid HA, Jung M, Matsunaga T, Fujii S, Sawa T, **Nishida M**, Kumagai Y, Akaike T. Exposure to Electrophiles Impairs Reactive Persulfide-dependent Redox Signaling in Neuronal Cells. *Chem. Res. Toxicol.* Sep 18;30(9):1673-1684 (2017). doi: 10.1021/acs.chemrestox.7b00120. (査読有)
8. Numaga-Tomita T, Oda S, Shimauchi T, Nishimura A, Mangmool S, **Nishida M**. TRPC3 channels in cardiac fibrosis. *Front Cardiovasc Med.* Sep 7;4:56 (2017). doi: 10.3389/fcvm.2017.00056. (査読有)
9. Oda S, Numaga-Tomita T, Kitajima N, Toyama T, Harada E, Shimauchi T, Nishimura A, Ishikawa T, Kumagai Y, Birnbaumer L, **Nishida M**. TRPC6 counteracts TRPC3-Nox2 protein complex leading to attenuation of hyperglycemia-induced heart failure in mice. *Sci. Rep.* Aug 8;7(1):7511 (2017). doi: 10.1038/s41598-017-07903-4. (査読有)
10. 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.* Aug 3;2(15). pii: 93358 (2017). doi: 10.1172/jci.insight.93358. (査読有)
11. Akaike T, Ida T, Wei F-Y, **Nishida M**, Kumagai Y, Alam MM, Ihara H, Sawa T, Matsunaga T, Kasamatsu S, Nishimura A, Morita M, Tomizawa K, Nishimura A, Watanabe S, Inaba K, Shima H, Tanuma N, Jung M, Fujii S, Watanabe Y, Ohmuraya M, Nagy P, Feelisch M, Fukuto JM, Motohashi H. Cysteinyl-tRNA synthetase governs cysteine polysulfidation and mitochondrial bioenergetics. *Nature Commun.* 8(1):1177 (2017). doi: 10.1038/s41467-017-01311-y. (査読有)
12. Phosri S, Arieyawong A, Boonrukchai K, Parichatikanond W, Nishimura A, **Nishida M**, Mangmool S. Stimulation of adenosine A_{2B} receptor inhibits endothelin-1-induced cardiac fibroblast proliferation and α -smooth muscle actin synthesis through the cAMP/Epac/PI3K/Akt-signaling pathway. *Front. Pharmacol.* Jun 30;8:428 (2017). doi: 10.3389/fphar.2017.00428. (査読有)
13. Nishimura A, Sunggip C, Oda S, Numaga-Tomita T, Tsuda M, **Nishida M**. Purinergic P2Y receptors: Molecular diversity and implications for treatment of cardiovascular diseases. *Pharmacol Ther.* Jun 22. pii: S0163-7258(17)30158-4 (2017). doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.06.010. (査読有)
14. Yamaguchi Y, Iribe G, **Nishida M** and Naruse K. Role of TRPC3 and TRPC6 channels in the myocardial response to stretch: Linking physiology and pathophysiology. *Prog Biophys Mol Biol.* Jun 20. pii: S0079-6107(17)30023-8 (2017). doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2017.06.010. (査読有)
15. Sunggip C, Nishimura A, Shimoda K, Numaga-Tomita T, Tsuda M, **Nishida M**. Purinergic P2Y6 receptors: A new therapeutic target of age-dependent hypertension. *Pharmacol Res.* Jun;120:51-59 (2017). doi: 10.1016/j.phrs.2017.03.013. (査読有)
16. Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K, Fujishima A, Oka S, Tsutamoto T, Kinoshita H, Nakao K, Cho K, Inazumi H, Okamoto H, **Nishida M**, Kato T, Fukushima H, Yamashita JK, Wijnen WJ, Creemers EE, Kangawa K, Minamino N, Nakao K, Kimura T. MiR30-GALNT1/2 Axis-Mediated Glycosylation Contributes to the Increased Secretion of Inactive Human Prohormone for Brain Natriuretic Peptide (proBNP) From Failing Hearts. *J Am Heart Assoc.* Feb 10;6(2), pii: e003601 (2017). doi: 10.1161/JAHA.116.003601. (査読有)
17. Yamaguchi Y, Iribe G, Kaneko T, Takahashi K, Numaga-Tomita T, **Nishida M**, Birnbaumer L, Naruse K. TRPC3 participates in angiotensin II type 1 receptor-dependent stress-induced slow

- increase in intracellular Ca^{2+} concentration in mouse cardiomyocytes. *J. Physiol. Sci.* 68(2):153-164(2017). doi: 10.1007/s12576-016-0519-3. (査読有)
18. Guan Y., Nakano D., Zhang Y., Li L., Liu W., **Nishida M.**, Kuwabara T., Morishita A., Hitomi H., Mori K., Mukoyama M., Masaki T., Hirano K. and Nishiyama A. A protease-activated receptor-1 antagonist protects against podocyte injury in a mouse model of nephropathy. *J. Pharmacol. Sci.* pii: S1347-8613(17)30128-7 (2017). doi: 10.1016/j.jphs.2017.09.002. (査読有)
 19. Numaga-Tomita T, **Nishida M***, Putney JW Jr. and Mori Y*. TRPC3 amplifies B cell receptor-induced ERK signaling via protein kinase D-dependent Rap1 activation. *Biochem J.* Jan 15;473(2):201-10 (2016). doi: 10.1042/BJ20150596. (*corresponding author) (査読有)
 20. Mangmool S, Denkaew T, Phosri S, Pinthong D, Parichatikanond W, Shimauchi T, **Nishida M.** Sustained β AR stimulation mediates cardiac insulin resistance in a PKA-dependent manner. *Mol Endocrinol.* 30(1), 118-132 (2016). doi: 10.1210/me.2015-1201. (査読有)
 21. 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(3), 348-63 (2016). doi: 10.1124/mol.115.102863. (査読有)
 22. Nishimura A, Sunggip C, Tozaki-Saitoh H, Shimauchi T, Numaga-Tomita T, Hirano K, Ide T, Boeynaems J-M, Kurose H, Tsuda M, Robaye B, Inoue K, **Nishida M***. The purinergic P2Y6 receptor heterodimerizes with the angiotensin AT1 receptor to promote angiotensin II-induced hypertension. *Science Signal.* 9(411), ra7 (2016). doi: 10.1126/scisignal.aac9187. (査読有)
 23. Hagimori M, Murakami T, Shimizu K, **Nishida M.** Ohshima T, Mukai T. Synthesis of radioiodinated probes to evaluate the biodistribution of a potent TRPC3 inhibitor. *Med. Chem. Comm.* 7(5), 1003-1006 (2016). DOI: 10.1039/c6md00023a. (査読有)
 24. Unoki T, Abiko Y, Toyama T, Uehara T, Tsuboi K, **Nishida M.** Kaji T, Kumagai Y. Methylmercury, an environmental electrophile capable of activation and disruption of the Akt/CREB/Bcl-2 signal transduction pathway in SH-SY5Y cells. *Sci Rep.* Jun 30;6:28944 (2016). doi: 10.1038/srep28944. (査読有)
 25. 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. and **Nishida M***. TRPC3 positively regulates reactive oxygen species driving maladaptive cardiac remodeling. *Sci. Rep.* 6, 37001 (2016). doi: 10.1038/srep37001. (査読有)
 26. 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. and **Nishida M***. TRPC3-GEF-H1 axis mediates pressure overload-induced cardiac fibrosis. *Sci. Rep.* 6, 39383 (2016). doi: 10.1038/srep39383. (査読有)
 27. **西田基宏**, 西村明幸, **西山和宏** (2018) 心臓リモデリングを制御するGタンパク質 / 受容体シグナリング 日本臨牀増刊「心不全(第2版) 上巻 - 最新の基礎・臨床研究の進歩 - 」76(9). (査読無)
 28. 小田紗矢香, 富田拓郎, **西田基宏** (2018) 運動模倣薬の新たなストラテジー YAKUGAKU ZASSHI 138(10): 1257-1262. (査読無)
 29. 小田紗矢香, 下田翔, 富田拓郎, **西田基宏** (2018) アントラサイクリンによる心筋傷害のメカニズム UPDATE 循環器内科 83(6): 554-559. (査読無)
 30. **西田基宏**, **西山和宏**, 田中智弘 心臓リモデリングにおけるTRPCチャネルの役割とその治療応用 心臓 49(12): 1213-1218 (2017). (査読無)
 31. **西田基宏** プリン作動性シグナルの心血管系における役割 日本薬理学雑誌 149, 84 - 90, 2017. (査読無)
 32. 島内司, 西村明幸, 石川達也, **西田基宏** ミトコンドリア分裂を主眼とした既承認薬のエコファーマ 日本薬理学雑誌 149, 269-273, 2017. (査読無)
 33. 西村明幸, **西田基宏** プリン作動性P2Y6受容体はアンジオテンシンAT1受容体とヘテロ二量体

化を形成してアンジオテンシン II 誘発性高血圧を促進する Japanese Scientists in Science Signaling 2016「シグナリングに載った日本人研究者」 2017 Issue (Science Signaling AAAS, Cosmo Bio Co. Inc.). (査読無)

〔学会発表〕(計 102 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 2 件)

名称：ベンゾイソオキサゾール化合物
発明者：永田龍、森泰生、西田基宏、森誠之、富田拓郎
権利者：大阪大学、京都大学、自然科学研究機構
種類：特許
番号：特願 2018 - 086929
出願年：2018 年 4 月 27 日
国内外の別： 国内

名称：Drp1 重合阻害剤
発明者：西田基宏、石川達也
権利者：自然科学研究機構
種類：特許
番号：特願 2016 - 560298
出願年：2015 年 11 月 20 日
国内外の別： 国内

〔その他〕

ホームページ等 <http://www.nips.ac.jp/circulation/>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：西山 和宏
ローマ字氏名：Kazuhiro Nishiyama
所属研究機関名：九州大学
部局名：薬学研究院
職名：特任助教
研究者番号(8桁)：60810116

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：富田 拓郎
ローマ字氏名：Takuro Numaga-Tomita

研究協力者氏名：西村 明幸
ローマ字氏名：Akiyuki Nishimura

研究協力者氏名：島内 司
ローマ字氏名：Tsukasa Shimauchi

研究協力者氏名：小田 紗矢香
ローマ字氏名：Sayaka Oda

研究協力者氏名：田中 智弘
ローマ字氏名：Tomohiro Tanaka

研究協力者氏名：下田 翔
ローマ字氏名：Kakeru Shimoda