

令和元年5月22日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08285

研究課題名(和文)炎症慢性化によるイオンチャネル発現・活性変動の機序解明とその創薬への応用

研究課題名(英文) Molecular mechanisms underlying alternation of ion channel expression and function by chronic inflammation

研究代表者

大矢 進(OHYA, Susumu)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：70275147

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：2種類のK⁺チャネル(K2P5.1とKCa3.1)が炎症性腸疾患(IBD)の病態に関与している。本研究により、pre-mRNAスプライシング阻害薬が、活性化T細胞におけるK2P5.1の発現過程に異常をきたし、K2P5.1活性を消失させること、クラスIヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)阻害薬により、CD4陽性T細胞におけるKCa3.1発現・活性が抑制されること、KCa3.1活性化薬が、Smadシグナルを抑制することで制御性T細胞のIL-10発現・産生を抑制することを見出した。IBD病態におけるK⁺チャネルの役割に関する理解が深まった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の学術的意義は、自己免疫疾患、アトピー性疾患、癌等の多様な疾患に共通する基盤病態である慢性炎症における創薬標的分子としてのイオンチャネル(特に、K⁺チャネル)の潜在性を明らかにした点である。T細胞に機能発現するK⁺チャネルのヒストン脱アセチル化酵素阻害薬やpre-mRNAスプライシング阻害薬による発現制御メカニズムとK⁺チャネルによる抗炎症性サイトカインIL-10の発現・産生メカニズムを解明した。本研究により、K⁺チャネル及びその発現調節分子を標的とした自己免疫疾患、アトピー性疾患、癌等の慢性炎症疾患における創薬の新領域の開拓に繋がれば、社会的な意義がある。

研究成果の概要(英文)：Upregulated K2P5.1 and KCa3.1 K⁺ channels are implicated in the pathogenesis of inflammatory bowel disease (IBD). Dysregulated K2P5.1 splicing by the pre-mRNA splicing inhibitor in activated CD4⁺ T cells disappeared. K2P5.1 activity in CD4⁺ T cells. It may be effective against K2P5.1-related autoimmune diseases. Histone deacetylase (HDAC) inhibitors selective for class I HDAC, HDAC2 and HDAC3 suppressed the upregulation of KCa3.1 and its increased activity in CD4⁺ T cells of IBD model mice, suggesting that epigenetic modification of KCa3.1 contributes to enhanced inflammatory cytokine production and T cell activation. Interleukin-10 (IL-10) facilitating escape from cancer immune surveillance is negatively regulated by KCa3.1 activation by blocking the nuclear accumulation of phosphorylated Smad2 through calmodulin kinase II signaling suggesting that KCa3.1 activators are a possible therapeutic option to suppress the tumor-promoting activities of IL-10.

研究分野：分子薬理学

キーワード：イオンチャネル 慢性炎症 カリウムチャネル エピジェネティクス pre-mRNAスプライシング 炎症
性腸疾患 T細胞 サイトカイン

1. 研究開始当初の背景

(1) イオンチャネルは、細胞内カルシウムシグナルを直接または間接的に制御することにより、免疫系細胞やがん細胞の増殖、浸潤、アポトーシス及びサイトカイン産生等に重要な役割を果たす。自己免疫疾患・がんの予防薬及び治療薬の開発戦略の中で、炎症慢性化のシグナルネットワーク制御機構の解明が注目されているが、炎症慢性化過程の細胞機能変動において、炎症性・抗炎症性リンパ球、マクロファージに機能発現するイオンチャネルがどのような病態生理学的役割を果たしているのかは明らかにされていない。

(2) 我々は、アレルギー性皮膚炎 (delayed type hypersensitivity, DTH) および急性炎症性腸疾患 (Inflammatory Bowel Disease, IBD) モデルマウスの CD4 陽性 (CD4⁺) T 細胞において、カルシウム活性化カリウムチャネル K_{Ca}3.1 発現・活性が亢進すること、K_{Ca}3.1 阻害剤投与により炎症性サイトカイン発現が減少し、DTH 及び IBD 症状が改善することを見出した (Ohya *et al.*, 2014)。最近、K_{Ca}3.1 阻害剤を *in vivo* 投与した慢性 IBD モデルマウスにおいて、IBD 症状改善に加えて、制御性 T 細胞 (CD4⁺CD25⁺) における抗炎症性サイトカイン Interleukin (IL)-10 発現が顕著に増加することを見出した。IL-10 の転写には転写因子 E4BP4 (Motomura *et al.*, 2010) やシグナル伝達分子 SMAD2/3 (Szajnik *et al.*, 2011) が関与している。IL-10 補充療法を目指した IL-10 産生促進剤の開発が注目されている。

(3) 我々は、急性 IBD モデルマウスの炎症性 CD4 陽性 T 細胞において背景カリウムチャネル K_{2P}5.1 発現・活性が亢進すること、K_{2P}5.1 欠損マウスを用いた IBD モデルでは、IBD 症状が軽減することを見出した (Nakakura *et al.*, 2015)。多発性硬化症や関節リウマチの患者から採集した末梢血中の CD4 陽性 T 細胞において、K_{2P}5.1 発現と病態の重症度が正の相関を示すことが報告されており (Bittner *et al.*, 2011; Bittner *et al.*, 2010)、K_{2P}5.1 活性制御は自己免疫疾患の治療標的として注目されている。

(4) 我々は、数種類のイオンチャネルスプライシング変異体をこれまでに単離している。例えば、K_{Ca}3.1 の N 末端欠損スプライシング体 (K_{Ca}3.1B) は完全長 K_{Ca}3.1 (K_{Ca}3.1A) の細胞膜移行を阻害し (Ohya *et al.*, 2011)、T 細胞の不活性化機構に関与する。また、K_{2P}5.1 の N 末端欠損スプライシング体 (K_{2P}5.1B) も同様に、完全長 K_{2P}5.1 (K_{2P}5.1A) の細胞膜移行を阻害する (Endo *et al.*, 2015)。しかしながら、K⁺チャネル活性制御におけるスプライシング阻害剤の効果についてはこれまで明らかにされていない。

(5) 炎症性疾患においてヒストン脱アセチル化酵素 HDAC を介したエピゲネティクス制御が疾患の発症・悪化に関与することが報告されている (Turgeon *et al.*, 2013)。我々は最近、乳がん細胞における K_{Ca}3.1 遺伝子発現制御に class I HDAC が関与することを報告した (Ohya *et al.*, 2016)。そこで、IBD モデルマウスの炎症性 CD4 陽性 T 細胞における K_{Ca}3.1 発現・活性亢進における HDAC の役割について検討した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、自己免疫疾患、アトピー性疾患、がん等の多様な疾患に共通する基盤病態である慢性炎症に焦点を当て、炎症慢性化過程におけるイオンチャネル発現・活性変動の病態生理学的意義を明らかにし、慢性炎症関連疾患を克服するための新規イオンチャネル創薬戦略を考案、実証することである。イオンチャネル創薬研究の新領域を開拓する。

3. 研究の方法

(1) IBD モデルマウスの作成: 6-7 週齢の雄性 C57BL/J マウスに 5% (wt/vol) デキストラン硫酸ナトリウム 5,000 (DSS) 含有水を 7 日間自由飲水させた (急性モデル)。また、8-9 週齢雌性 C57BL/J マウスに 3% (wt/vol) DSS 50,000 含有水を 7 日間自由飲水させた後、水を 5 日間自由飲水させた (慢性モデル)。頸椎脱臼によりマウスを安楽死させた後、下痢、血便レベルをスコア化するとともに、脾臓を摘出して実験に使用した (Nakakura *et al.*, 2015)。

(2) マウス CD4⁺、CD4⁺CD25⁺、CD4⁺CD25⁺ T 細胞の単離: マウス脾臓細胞または腸間膜リンパ節細胞を生理溶液に懸濁した後、Dynabeads FlowComp Mouse CD4 Isolation kit または Dynabeads FlowComp Mouse CD4⁺CD25⁺ Treg Cells kit を用いて CD4⁺、CD4⁺CD25⁺、CD4⁺CD25⁺ T 細胞を単離した。フローサイトメーターにより確認した後、得られた細胞を発現解析、機能解析に用いた。

(3) 活性化マウス CD4⁺細胞の調製: concanavalin A (5 µg/mL) 含有 RPMI 1640 培地にてマウス脾臓を懸濁し、得られた脾細胞を concanavalin A (5 µg/mL)、IL-2 (10 U/mL) 含有 RPMI 1640 培地にて 37°C、5% CO₂ 条件下で 48 時間培養した。薬物処理をする際には培養開始 30 時間後に薬物を添加した。(2) の方法で、CD4⁺ T 細胞を単離した。

(4) 膜電位感受性蛍光指示薬 DiBAC₄(3)による膜電位の測定: 浜松フォトニクス社の ORCA-Flash2.8 digital camera を搭載した蛍光イメージング装置を用いて、膜電位感受性蛍光指示薬 DiBAC₄(3)の蛍光変化を膜電位変化として計測した (Nakakura *et al.*, 2015)。データ収集、解析には HC Image System を用いた。

(5) リアルタイム PCR 実験: 単離した CD4 陽性 T 細胞から RNA を抽出し、ReverTra Ace™ (東洋紡) とランダムヘキサマーを用いて cDNA を合成した。Applied Biosystems 社のリアルタイム PCR システム 7500Fast を用いて SYBER Green 法により定量的 PCR 実験を行った。単一の PCR 産物が生成していることを解離曲線にて確認した。

(6) 酵母 two-hybrid アッセイ: Clontech 社の Matchmaker Yeast two-Hybrid System を用い、ヒト K_{2P}5.1 の C 末端細胞内領域を bait として K_{2P}5.1 の相互作用タンパク質を同定した。

(7) ELISA アッセイによる IL-10 定量解析: Abcam 社の Human IL-10 ELISA Kit を用いて、培地中に分泌された IL-10 量を定量解析した。添付の実験マニュアルに従って、実験した。

(8) 共焦点レーザー顕微鏡を用いたリン酸化 SMAD2/3 の核内移行の可視化解析: 薬物刺激後に HuT-78 細胞を固定・細胞膜透過処理し、一次抗体として抗 phospho-SMAD2 抗体、抗 phospho-SMAD3 抗体、二次抗体として Alexa Fluor 488 抗体を用いて染色した。核は、DAPI にて染色した。Zeiss 社の共焦点レーザー顕微鏡 LSM810 を使用して、細胞質・核内のリン酸化 SMAD 発現分布を可視化し、蛍光画像を取得した後、ImageJ を用いて蛍光強度を定量解析した。

全ての実験は、学内の動物実験委員会、遺伝子組換え委員会において承認された実験計画に従い、実施された。

4. 研究成果

(1) マウス脾臓由来 CD4⁺ T 細胞における pre-mRNA スプライシング阻害薬による K_{2P}5.1 K⁺チャンネル発現・活性抑制

マウス脾臓から単離した CD4⁺ T 細胞を 48 時間 concanavalin A 刺激したところ、K_{2P}5.1 発現が増加し、アルカリ pH 誘発性過分極反応 (K_{2P}5.1 活性) が上昇した。この細胞を pre-mRNA スプライシング阻害薬 pladienolide B (1 μM) で 18 時間処置したところ、機能型 K_{2P}5.1A 発現が顕著に抑制され、K_{2P}5.1 活性が有意に低下した (Tagishi *et al.*, 2016)。本研究により、pre-mRNA スプライシング阻害による T 細胞の新規 K_{2P}5.1 活性抑制機構が見出され、K_{2P}5.1 関連疾患における pre-mRNA スプライシング阻害薬の有用性が示唆された。B 細胞において、低酸素誘発因子 HIF-1α を介した K_{2P}5.1 転写・活性の上昇が報告されている (Shin *et al.*, 2014)。IBD モデルマウス由来脾臓から単離した CD4⁺ T 細胞や concanavalin A により活性化した CD4⁺ T 細胞では HIF-1α の発現が亢進しており、T 細胞でも HIF-1α シグナルにより K_{2P}5.1 転写が活性化されている可能性がある。

(2) 酵母 two-hybrid 法による K_{2P}5.1 相互作用タンパクの分子同定

ヒト K_{2P}5.1 の C 末端細胞内ドメインを bait として酵母 two-hybrid 法により K_{2P}5.1 相互作用分子を探索したところ、膜 4 回貫通型テトラスパニン CD81 を同定した。また、免疫沈降法により、リンパ組織における K_{2P}5.1 と CD81 のタンパク-タンパク相互作用を確認した。siRNA により CD81 発現を抑制したところ、K_{2P}5.1 活性は顕著に低下した。CD81 が K_{2P}5.1 のプロテアソーム系を介した分解や細胞膜トラフィッキングに関与している可能性は低いことが示唆された。現在、CD81 による K_{2P}5.1 活性調節の分子メカニズムを解明している。

(3) IBD モデルマウスの CD4⁺ T 細胞における K_{Ca}3.1 K⁺チャンネル発現・活性亢進メカニズムの解明

IBD モデルマウスの脾臓から単離した CD4⁺ T 細胞では、class I ヒストン脱アセチル化酵素の HDAC2 と HDAC3 の発現が亢進していた。そこで、IBD モデルマウスから単離した CD4⁺ T 細胞を汎 HDAC 阻害薬 vorinostat で 12 時間処置したところ、K_{Ca}3.1 発現・活性がいずれも有意に低下した。次に、選択的 HDAC2 及び HDAC3 阻害薬でそれぞれ処置したところ、いずれも K_{Ca}3.1 転写が抑制された。特に、HDAC3 阻害により顕著に K_{Ca}3.1 転写が抑制された (Matsui *et al.*, 2018)。K_{Ca}3.1 の転写因子として Activating Protein-1 (AP-1, Fos/Jun 複合体) と RE-1 Silencing Transcription Factor (REST) が知られている。IBD モデルマウス CD4⁺ T 細胞におけるこれらの発現は、正常マウスの CD4⁺ T 細胞と同程度であった。また、IBD モデルマウスの CD4⁺ T 細胞では HIF-1α 発現が亢進しており、HIF-1α の下流シグナル分子として class III HDAC の SIRT1 が報告されている。しかし、K_{Ca}3.1 発現は SIRT1 阻害薬の処置により変化しなかった。以上の結果より、自己免疫疾患や組織線維症における炎症慢性化に伴う K_{Ca}3.1 の発現・活性亢進にヒストン脱アセチル化酵素を介したエピジェネティクス制御が関与する可能性がある。

(4) ヒトTリンパ腫 HuT-78 細胞における K_{Ca}3.1 による IL-10 発現・産生制御

HuT-78 細胞は、K_{Ca}3.1 が機能発現する IL-10 高産生性の細胞株である。HuT-78 細胞に K_{Ca}3.1 活性化薬 SKA-31 及び DCEBIO (それぞれ 1 μM) を 6 時間処置したところ、IL-10 転写が有意に抑制され、処置 24 時間後の IL-10 分泌量も有意に減少した。IL-10 転写因子 E4BP4、GATA3、cMAF、Blimp1 発現は、K_{Ca}3.1 活性化薬処置により変化しなかった。次に、K_{Ca}3.1 活性化薬の SMAD2 と SMAD3 のリン酸化への影響を検討したところ、K_{Ca}3.1 活性化薬により、リン酸化 SMAD2 (P-SMAD2) のタンパク発現が有意に抑制された。この結果と一致して、K_{Ca}3.1 活性化薬により P-SMAD2 の核内移行が有意に抑制された。K_{Ca}3.1 活性化薬による P-SMAD2 タンパクの核内移行の抑制は、カルモジュリンキナーゼ II (CaMKII) 阻害薬 KN-62 の前投与により回復し、それに伴い K_{Ca}3.1 活性化薬による IL-10 転写・産生能も回復した (Matsui *et al.*, 2019)。これまでの研究において、亜慢性 IBD モデルに K_{Ca}3.1 阻害薬 TRAM-34 (1mg/kg 体重) を皮下投与したところ、IBD 症状の緩解期において制御性 T 細胞における IL-10 発現が有意に増加することを見出した。以上の結果より、K_{Ca}3.1 阻害薬による IL-10 発現亢進に CaMKII-SMAD2/3 シグナルが関与している可能性がある。また、本研究成果は、がん浸潤性の制御性 T 細胞によるがん免疫監視機構からの逃避の回復に K_{Ca}3.1 活性化薬が有効である可能性を示した。

< 引用文献 >

- Ohya S *et al.* *Am J Physiol Gastrointest liver Physiol.* 2014;306:G873-G885.
Motomura Y *et al.* *Nat Immunol.* 2011;12:450-459.
Szajnik M *et al.* *PLoS One.* 2010;5:e11469.
Nakakura S *et al.* *Front Physiol.* 2015;6:299.
Bittner S *et al.* *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R21.
Bittner S *et al.* *Ann Neurol.* 2010;68:58-69.
Ohya S *et al.* *J Biol Chem.* 2011;286:16940-16952.
Endo K *et al.* *Biochem Pharmacol.* 2015;98:440-452.
Turgeon N *et al.* *PLoS One.* 2013;8:e73785.
Ohya S *et al.* *Pharmacol Res Perspect.* 2016;4:e00228.
Tagishi K *et al.* *J Pharmacol Sci.* 2016;132:205-209.
Shin DH *et al.* *J Immunol.* 2014;193:4924-4933.

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 1 1 件)

- Miki Matsui, Junko Kajikuri, Hiroaki Kito, Kyoko Endo, Yuki Hasegawa, Shinya Murate, Susumu Ohya
Inhibition of interleukin 10 transcription through SMAD2/3 signaling pathway by Ca²⁺-activated K⁺ channel K_{Ca}3.1 activation in human lymphoma HuT-78 cells
Molecular Pharmacology, 95, 294-302 (2019). (査読有).
doi: 10.1124/mol.118.114405.
- Miki Matsui, Kyoko Terasawa, Junko Kajikuri, Hiroaki Kito, Kyoko Endo, Pattaporn Jaikhan, Takayoshi Suzuki, Susumu Ohya
Histone deacetylases enhance Ca²⁺-activated K⁺ channel K_{Ca}3.1 expression in murine inflammatory CD4⁺ T cells
International Journal of Molecular Sciences, 19, E2942 (2018). (査読有).
doi: 10.3390/ijms19102942.
- Mayu Fujimoto, Hiroaki Kito, Junko Kajikuri, Susumu Ohya
Transcriptional repression of HER2 by ClC-3 Cl⁻/H⁺ transporter inhibition in human breast cancer cells
Cancer Science, 109, 2781-2791 (2018). (査読有).
doi: 10.1111/cas.13715.
- Susumu Ohya, Hiroaki Kito
Ca²⁺-activated K⁺ channel as K_{Ca}3.1 as a therapeutic target for immune disorders
Biological and Pharmaceutical Bulletin, 41, 1158-1163 (2018). (査読有).
doi: 10.1248/bpb.b18-00078
- Anowara Khatun, Motoki Shimosawa, Hiroaki Kito, Mayu Kawaguchi, Mayu Fujimoto, Moe Ri, Junko Kajikuri, Satomi Niwa, Susumu Ohya
Transcriptional repression and protein degradation of Ca²⁺-activated K⁺ channel K_{Ca}1.1 by androgen receptor inhibition in human breast cancer cells
Frontiers in Physiology, 9, 312 (2018). (査読有).

- doi: 10.3389/fphys.2018.00312.
Mayu Fujimoto, Takahiro Inoue, Hiroaki Kito, Satomi Niwa, Takayoshi Suzuki, Katsuhiko Muraki, Susumu Ohya
Transcriptional repression of HER2 by ANO1 Cl⁻ channel inhibition in human breast cancer cells with resistance to trastuzumab
Biochemical and Biophysical Research Communications, 482, 188-194 (2017). (査読有).
doi: 10.1016/j.bbrc.2016.11.033.
- Vincenzo Barrese, Pilar Ciudad, Shuk Yin Yeung, José Ramón López-López, Alister McNeish, Susumu Ohya, María Teresa Pérez-García, Iain Greenwood
Proliferative role of Kv11 channels in murine arteries
Frontiers in Physiology, 8, 500 (2017). (査読有).
doi: 10.3389/fphys.2017.00500.
- Kazunobu Ogiwara, Susumu Ohya, Yoshiaki Suzuki, Hisao Yamamura, Yuji Imaizumi
Upregulation of voltage-gated, delayed rectifier K_v2.1 K⁺ channel in renal arterial myocytes of Dahl salt-sensitive rat
Biological and Pharmaceutical Bulletin, 40, 1468-1474 (2017). (査読有).
doi: 10.1248/bpb.b17-00289.
- Kazutaka Tagishi, Ayaka Shimizu, Kyoko Endo, Hiroaki Kito, Satomi Niwa, Masanori Fujii, Susumu Ohya
Defective splicing of the background K⁺ channel K_{2P}5.1 by the pre-mRNA splicing inhibitor, pladienolide B in lectin-activated mice splenic CD4⁺ T cells
Journal of Pharmacological Sciences, 132, 205-209 (2016). (査読有).
doi: 10.1016/j.jphs.2016.10.007.
- Yoshiaki Suzuki, Susumu Ohya, Hisao Yamamura, Wayne R. Giles, Yuji Imaizumi
A new splice variant of large-conductance Ca²⁺-activated K⁺ (BK) channel α subunit alters human chondrocyte function
Journal of Biological Chemistry. 291, 24247-24260 (2016). (査読有).
doi: 10.1074/jbc.M116.743302.
- Anowara Khatun, Mayu Fujimoto, Hiroaki Kito, Satomi Niwa, Takayoshi Suzuki, Susumu Ohya
Down-regulation of Ca²⁺-activated K⁺ channel K_{Ca}1.1 in human breast cancer cells treated with the vitamin D receptor agonists
International Journal of Molecular Sciences, 17, 2083 (2016). (査読有).
doi: 10.3390/ijms17122083.

[学会発表](計43件)

Susumu Ohya, Miki Matsui, Junko Kajikuri, Hiroaki Kito, Kyoko Endo, Yuki Hasegawa, Shinya Murate
Inhibition of IL-10 transcription by K_{Ca}3.1 K⁺ channel activation in human T-cell lymphoma

9th FAOPS Congress (FAOPS2019). 2019年3月29日.

遠藤京子, 鬼頭宏彰, 松井未来, 梶栗潤子, 大矢進
炎症性腸疾患モデルマウスのCD4陽性T細胞におけるHIF-1 α を介したK_{2P}5.1 K⁺チャネル転写制御

第92回日本薬理学会年会. 2019年3月15日.

大矢進【シンポジウム】

がん創薬標的としてのカルシウム活性化カリウムチャネル

第92回日本薬理学会年会. 2019年3月14日.

Kyoko Endo, Natsumi Kurokawa, Kazutaka Tagishi, Ayaka Shimizu, Hiroaki Kito, Masanori Fujii, Susumu Ohya
Suppressive effect on two-pore domain K⁺ channel K_{2P}5.1 activity caused by pre-mRNA splicing inhibition in T lymphocytes

The 49th NIPS International Symposium. 2018年12月6日.

大矢進, 梶栗潤子, 鬼頭宏彰

ヒトT細胞リンパ腫HuT-78細胞におけるK⁺チャネル活性化剤によるIL-10転写抑制

第77回日本癌学会学術集会. 2018年9月27日.

Susumu Ohya, Mayu Fujimoto, Hiroaki Kito, Takahiro Inoue

Transcriptional repression of HER2 by Cl⁻ channel blockade in human breast cancer cells

The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology. 2018年7月4日.

Kyoko Endo, Natsumi Kurokawa, Kazutaka Tagishi, Ayaka Shimizu, Hiroaki Kito,

Masanori Fujii, Susumu Ohya

Decrease in two-pore domain K⁺ channel K_{2P}5.1 activity caused by pre-mRNA splicing inhibition in T lymphocytes

The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology. 2018年7月4日.

Miki Matsui, Kyoko Terasawa, Hiroaki Kito, Masanori Fujii, Susumu Ohya

Post-transcriptional regulation of Ca²⁺-activated K⁺ channel K_{Ca}3.1 by histone deacetylase in CD4⁺ cells of the inflammatory bowel disease model mice

The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology. 2018年7月4日.

Miki Matsui, Susumu Ohya

The role of Ca²⁺-activated K⁺ channel K_{Ca}3.1 in mesenteric lymph node CD4⁺ T cells of chemically-induced murine inflammatory bowel disease model

日本免疫学会. 2017年12月14日.

遠藤京子, 黒川なつ美, たぎし和隆, 清水彩夏, 鬼頭宏彰, 丹羽里実, 藤井正徳, 大矢進
two-pore型カリウムチャンネル K_{2P}5.1 スプライスバリエーションの同定と活性化 T リンパ球における pre-mRNA スプライシング阻害剤による K_{2P}5.1 活性抑制

ConBio 2017. 2017年12月7日.

遠藤京子, 川田希帆, 大和優介, 佐藤寿史, 鬼頭宏彰, 大矢進

pH感受性カリウムチャンネル K_{2P}5.1 結合タンパク CD81 の同定と CD81 による K_{2P}5.1 機能制御

生体機能と創薬シンポジウム 2017. 2017年8月25日.

大矢進【シンポジウム】

炎症性疾患の創薬標的としてのカリウムチャンネル

生体機能と創薬シンポジウム 2017. 2017年8月24日.

松井未来, 寺澤杏子, 村岸沙也加, 村瀬実希, 鬼頭宏彰, 丹羽里実, 鈴木孝禎, 大矢進
マウスCD4陽性T細胞におけるヒストン脱アセチル化酵素阻害によるCa²⁺活性化K⁺チャンネルK_{Ca}3.1転写抑制

第90回日本薬理学会年会. 2017年3月17日.

遠藤京子, たぎし和隆, 清水彩夏, 鬼頭宏彰, 丹羽里実, 大矢進

マウス活性化CD4陽性細胞におけるpre-mRNAスプライシング阻害剤pladienolide Bによるtwo-pore型K⁺チャンネルK_{2P}5.1発現・活性抑制

第90回日本薬理学会年会. 2017年3月17日.

大矢進【ワークショップ】

炎症性腸疾患モデルのT細胞機能におけるカリウムチャンネルの病態生理学的役割

第90回日本薬理学会年会. 2017年3月16日.

〔その他〕

ホームページ

<http://www.med.nagoya-cu.ac.jp/pharma.dir/index.html>

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：鬼頭 宏彰

ローマ字氏名：KITO, Hiroaki

所属研究機関名：名古屋市立大学

部局名：大学院医学研究科

職名：助教

研究者番号(8桁)：40749181

(2)研究協力者

研究協力者氏名：村木 克彦

ローマ字氏名：MURAKI, Katsuhiko

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。