

令和 5 年 5 月 13 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03381

研究課題名（和文）オルガネラ間カルシウムネットワークによる平滑筋リモデリング疾患成立機構の解明

研究課題名（英文）Involvement of inter-organelle Ca²⁺ network in development of diseases caused by smooth muscle remodeling

研究代表者

鈴木 良明（Suzuki, Yoshiaki）

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（薬学）・講師

研究者番号：80707555

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,400,000円

研究成果の概要（和文）：Ca²⁺は、細胞増殖や分化、細胞死など様々な生体現象に関与する。Ca²⁺チャネルとその下流分子はCa²⁺マイクロドメインを形成することで、刺激特異的な情報伝達を形成する。血管平滑筋細胞（VSMC）は血管中膜の構成細胞であり、血管径を変化させて血流を制御する。VSMCにおけるCa²⁺マイクロドメインの実体およびその意義については不明な点が多い。本研究では、caveolin-1やjunctophilin-2, mitofusin-2などの足場タンパク質がシグナル分子を集積させてCa²⁺マイクロドメインを形成し、血管張力や細胞増殖、リモデリング発生などに関わ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

VSMCはCa²⁺シグナルを介した収縮・弛緩により血管径を制御し、全身の血流を適切に維持する。一方、VSMCの異常は高血圧や動脈硬化などの血管リモデリング疾患につながる。我々は、caveolin-1やjunctophilin-2がCa²⁺濃度や収縮性を制御する機構、mitofusin-2がCa²⁺シグナルを介したATP産生と細胞増殖を引き起こす機構、caveolin-1がCa²⁺シグナルを炎症性の遺伝子に変換して血管リモデリングを誘発する機構を発見した。本研究成果は、VSMCによる血流制御機構の理解と血管リモデリング疾患の発症機序の解明およびその治療法の創出に結びつくこと期待される。

研究成果の概要（英文）：Ca²⁺ is involved in various biological processes such as cell proliferation, differentiation, and cell death. Ca²⁺ channels and their downstream molecules form Ca²⁺ microdomains to form stimulus-specific signaling. Vascular smooth muscle cells (VSMCs) form the tunica media of blood vessels and regulate blood flow by changing the diameter of blood vessels. The identity and significance of Ca²⁺ microdomains in VSMCs remain largely unknown. In this study, we clarified that scaffolding proteins such as caveolin-1, junctophilin-2, and mitofusin-2 accumulate signal molecules to form Ca²⁺ microdomains, and are involved in vascular tension, cell proliferation, and remodeling.

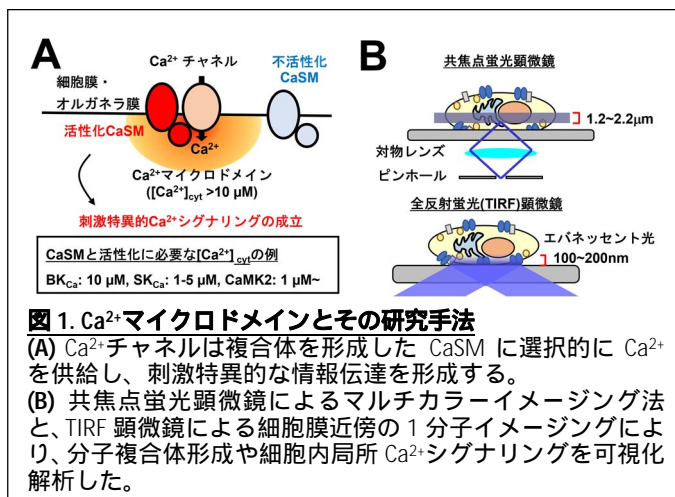
研究分野：薬理学

キーワード：カルシウムシグナル 血管平滑筋 リモデリング カベオリン ミトフュージン ジャンクトフィリン CaMKK2 血管マクロファージ

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

Ca²⁺は Ca²⁺結合モチーフを持つ Ca²⁺感受性分子 (CaSM) を活性化して、細胞増殖や分化、代謝、細胞死など様々な生体現象を引き起こす。それ故、細胞質内 Ca²⁺濃度 ([Ca²⁺]_{cyt}) は 100 nM と定常的に低く保たれている。それに対して、CaSM の十分な活性化には、一般的に数 μM 以上の [Ca²⁺]_{cyt} が必要である。そこで、Ca²⁺チャネルは CaSM と複合体を形成することで、標的の CaSM に対して選択的に高濃度の Ca²⁺ ([Ca²⁺]_{cyt} > 10 μM) を供給し、刺激特異的な情報伝達を形成する。この反応の足場となる細胞内微小領域は、「Ca²⁺マイクロドメイン」と呼ばれる (Parekh, *J Physiol*, 2008、**図 1A**)。



(1) 血管平滑筋細胞における PM-SR 間 Ca²⁺マイクロドメインの形成

血管平滑筋細胞 (VSMC) では、筋小胞体 (SR) 膜上のリアノジン受容体 (RyR) からの自発的な Ca²⁺遊離 (Ca²⁺ sparks) が、細胞膜 (PM) 上の大コンダクタンス Ca²⁺活性化 K⁺ (BK) チャネルを活性化して自発一過性外向き電流 (STOCs) を誘導することで、血管張力が安定化することが知られている (Ca²⁺ sparks-STOCs 連関, Ohi, *J Physiol*, 2001)。しかし、局所的かつ一過性の Ca²⁺ sparks が空間的に離れた BK チャネルを選択的に活性化する機構は不明であった。我々は、全反射蛍光 (TIRF) 顕微鏡を用いた蛍光イメージング技術 (Yamamura, *J Pharmacol Sci*, 2015、**図 1B**) により、カベオラ構成分子 caveolin (cav)-1 が、BK チャネルをカベオラに集積させて Ca²⁺ sparks-STOCs 連関を促進すること、電位依存性 Ca²⁺チャネル (Cav1.2) と BK チャネル分子複合体を形成すること、を明らかにした (Suzuki, *J Biol Chem*, 2013)。しかし、具体的にどのようなメカニズムで PM と SR が近接化するかは不明であった。本研究では、心筋細胞において T 管と SR の架橋分子として知られる **junctophilin (JP)-2** が、VSMC における PM-SR 間の Ca²⁺マイクロドメイン形成に関与すると仮定した。

(2) 血管平滑筋細胞におけるミトコンドリア - SR 間の Ca²⁺ネットワークの形成

VSMC は収縮型 (C-VSMC) から増殖型 (P-VSMC) へ転換・増殖することで、動脈硬化症や肺高血圧症、慢性閉塞性肺疾患など平滑筋リモデリングを基礎とする疾患を起こす。従って P-VSMC の増殖機構の解明は、これらの有効な治療戦略となるが、詳細な解明には至っていない。興味深いことに P-VSMC では、Cav1.2 チャネルの発現が消失するのに対して、電位非依存性 Ca²⁺チャネル (たとえば Ca²⁺遊離活性化 Ca²⁺ (CRAC) チャネルや TRP チャネルなど) が増加し、これらを介した Ca²⁺流入が細胞増殖を起こす (House ら *Pflugers Arch*, 2008)。[Ca²⁺]_{cyt} 上昇は下流の Ca²⁺感受性キナーゼやホスファターゼを活性化させて細胞周期の回転を起こし、細胞増殖を促進すると考えられる (House ら, *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007)。また、細胞増殖に重要な ATP の産生や関連遺伝子の発現には、ミトコンドリアや核質内 Ca²⁺濃度上昇が必要となる。細胞増殖は数時間～数日に及ぶ細胞活動であるため、細胞質へ流入した“Ca²⁺”は様々な過程を経て、細胞増殖を促進すると予想されるが、Ca²⁺マイクロドメインがどのように関与するかは不明である。我々は、PM だけでなく、ミトコンドリアや SR、核などの複数のオルガネラの Ca²⁺マイクロドメインが Ca²⁺シグナルの機能的ネットワーク (Ca²⁺ネットワーク) を構築することで、代謝や転写因子の活性化、細胞周期の回転等を起こすのではないかと考えた。本研究では、ミトコンドリアと SR の物理的連結に重要とされる mitofusin2 (Mfn2) が、ミトコンドリア - SR 間の Ca²⁺ネットワークおよび平滑筋増殖に関与すると仮定した。

(3) 血管平滑筋と E-T coupling の関連

Ca²⁺チャネルの活性化に伴う [Ca²⁺]_{cyt} 上昇は転写を誘導する。この現象は、興奮転写連関 (Excitation-transcription coupling, E-T coupling) と呼ばれ、シナプスの可塑性や記憶の分子機構の 1 つに位置付けられる (Bading, *Nat Rev Neurosci*, 2013)。血管平滑筋でも E-T coupling の存在が知られていたが、具体的な分子機構・誘導される遺伝子・生理的な意義については不明であった。本研究では、カベオラ内に形成された Ca²⁺マイクロドメインが E-T coupling に関与すると仮定した。

2. 研究の目的

本研究では前項の 3 つの項目に対応して以下の 3 点の解明を目的とした。

- 1). Junctophin-2 の PM-SR 間 Ca^{2+} マイクロドメインの形成に対する役割
- 2). Mitofusin-2 のミトコンドリア - SR 間 Ca^{2+} ネットワークの形成に対する役割
- 3). 血管平滑筋におけるカベオラ内 Ca^{2+} マイクロドメインと E-T coupling の関連

3. 研究の方法

【細胞】

実験には、C57BL/6 マウス（野生型、cav1-KO マウス）および Wistar/ST ラットを用いた。急性単離 VSMC は、マウス大動脈、腸間膜動脈から酵素処理により単離した。初代培養 VSMC は、マウスあるいはラット大動脈から VSMC を単離して 10% ウシ胎児血清（FBS）と抗生物質（ペニシリンとストレプトマイシン）を含む DMEM 培地にて培養して用いた。遺伝子導入には Lipofectamine 2000、アデノウイルスベクター、パキユロウイルスベクターを用いた。siRNA の導入には、Lipofectamine RNAiMAX を用いた。腸間膜動脈に siRNA を導入する際には reversible permeabilization 法を用いた。その後、M199 培地中で器官培養した。

【機能解析】

- **Ca^{2+} 濃度測定**：細胞質内の Ca^{2+} 濃度変化 ($[\text{Ca}^{2+}]_{\text{cyt}}$) の測定には、fluo4-AM を用いた。ミトコンドリアの Ca^{2+} 濃度 ($[\text{Ca}^{2+}]_{\text{mito}}$) 変化の測定には rhod-2 を用いた。SR 内の Ca^{2+} 濃度 ($[\text{Ca}^{2+}]_{\text{SR}}$) 変化には R-CEPIA1er を用いた。標的タンパク質近傍の Ca^{2+} 濃度測定には GGECO1.1 を用いた。蛍光シグナルの測定には共焦点レーザー顕微鏡（Nikon A1R）あるいは TIRF 顕微鏡を用いて観察した。
- **膜電位測定**：ミトコンドリアの膜電位測定には tetramethylrhodamine ethyl ester (TMRE) を用いた。
- **ATP 測定**：FRET 型 ATP プロブである mitATeam を用いた。
- **細胞増殖測定**：ハイコンテツツイメージアナライザー（Operetta）を使用して、Hoechst にて核染色した細胞の数を測定した。
- **膜電流・膜電位測定**：ホールセルパッチクランプ法による電位固定法あるいは電流固定法により、それぞれ膜電流と膜電位を計測した。
- **血管径測定**：pressure myograph 法により 60 mmHg を加えた際の血管径を計測した。

【発現解析】

- **遺伝子発現解析**：AGPC 法により total RNA を抽出し、逆転写後に定量的 PCR 法により解析した。また、RNAseq 解析により網羅的に変動した遺伝子を解析した。
- **タンパク質発現解析**：E-T coupling の評価は、転写因子 CREB のリン酸化レベルを免疫染色あるいは ELISA 法で解析した。各種タンパク質の発現量をウェスタンブロッティングにより定量解析した。タンパク質間相互作用の解析には、共免疫沈降法を用いた。

【イメージングによる細胞内局在やオルガネラ形態の解析】

細胞内の分子局在の解析には免疫染色法あるいは蛍光タンパク質による目的タンパク質の標識法を用いた。蛍光は共焦点顕微鏡や TIRF 顕微鏡により観察した。また、40nm 以内の近接化を検出するため、proximity ligation assay (PLA) 法を用いた。ミトコンドリアの形態および SR との距離の計測には電子顕微鏡解析を用いた。

【疾患モデル】

マウスの腸間膜動脈を結紮することで任意の腸間膜動脈に圧負荷をかけるモデルを作製した。その血管を用いて、免疫染色と HE 染色により、リン酸化 CREB 量、マクロファージの浸潤、中膜肥厚を定量解析した。

4. 研究成果

（1）Junctophin-2 の PM-SR 間 Ca^{2+} マイクロドメインの形成に対する役割

共免疫沈降法、免疫染色法、PLA、カルシウムイメージング法により、JP-2 が cav1 と結合することで、SR 上の RyR (Ca^{2+} spark sites) とカベオラ内の BK チャネルを近接化させることを明らかにした。さらにパッチクランプ法により STOCs を測定したところ、JP2 をノックダウンした VSMC において、STOCs の減弱が観察された。また、BK チャネルの STOC 活性による血管弛緩作用も JP2 ノックダウンにより減少した (Saeki, Suzuki, *J Biol Chem*, 2019, 図 2)。

以上より、cav1 や JP2 が足場となり、細胞膜内・細胞膜 SR 膜間で Ca^{2+} マイクロドメインを形成することで、 Ca^{2+} sparks が過分極に変換されて VSMC を弛緩させるというユニークな概念を提唱した (図 2)。

（2）Mitofusin-2 のミトコンドリア - SR 間 Ca^{2+} ネットワークの形成に対する役割

ラット大動脈平滑筋細胞に対して、siMfn2 を導入し Mfn2 をノックダウンした結果、ミトコンドリアの断片化およびミトコンドリア-SR 間の相互作用の減少が観察された。さらに、Mfn2 のノックダウンにより、バソプレシン刺激時の IP_3R 受容体 (IP_3R) を介した $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{cyt}}$ 上昇の減衰速度の低下とミトコンドリアへの Ca^{2+} 取り込み量の減少が生じた。また、Mfn2 をノックダウンした平滑筋細胞において電位勾配 ($\Delta\Phi_m$) が減少し、ATP 濃度も低下していた。細胞増殖速

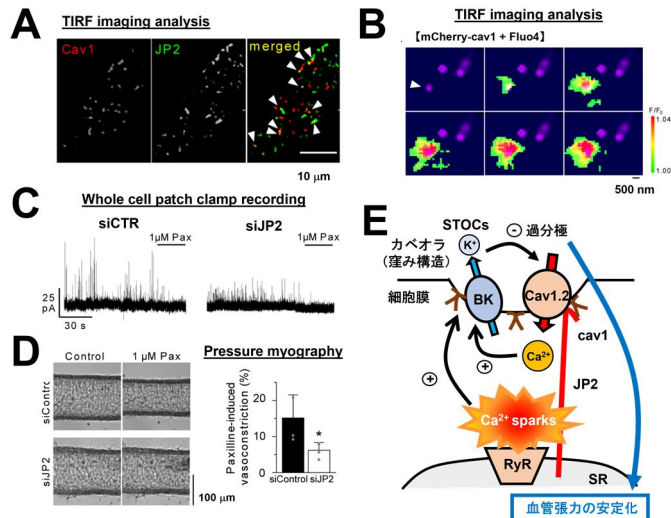


図 2. cav1-JP2 複合体により形成されるカベオラ - SR 間 Ca^{2+} マイクロドメインの機能説明

(A) TIRF 顕微鏡により、cav1-JP2 複合体を検出した。(B) mCherry-cav1 を発現した VSMCs に Fluo4-AM を負荷し、TIRF 顕微鏡によりカベオラ近傍で生じる Ca^{2+} sparks を可視化した。cav1 と RyR が JP2 を介して近接化することで、カベオラ直下で Ca^{2+} sparks が発生することを発見した(白矢頭)。(C) VSMCs の JP2 をノックダウンし、ホールセルパッチクランプ法により STOCs を測定した。JP2 のノックダウンにより STOCs は有意に減少した。(D) 腸間膜動脈に BK チャネル阻害薬 Paxilline (Pax) を処置すると、STOCs の消失による膜脱分極と Cav1.2 からの Ca^{2+} 流入による筋収縮(血管径の減少)が生じた。JP2 をノックダウンした腸間膜動脈では Pax による血管収縮は減弱した (Saeki, Suzuki, *J Biol Chem*, 2019)。(E) cav1 は JP2 を介して SR および RyR をカベオラに近接化させる。さらに BK チャネルや Cav1.2 をカベオラ内に集積させ、 Ca^{2+} マイクロドメインを形成することで、 Ca^{2+} シグナルを過分極信号に変換して筋張力を制御する。

度を測定したところ、Mfn2 ノックダウン群において有意に低下していた。また、Mfn2 ノックダウン細胞に human Mfn2 を過剰発現させたところ、 $\Delta\Phi_m$ や細胞増殖が回復した。

ミトコンドリアへの Ca^{2+} 取り込みを担う mitochondrial calcium uniporter (MCU) は Ca^{2+} 感受性が低い ($K_d = 10-20 \mu M$) ため、SR 上の IP_3R のごく近傍に局在する必要がある。本研究で得られた結果から、Mfn-2 が VSMC において SR-ミトコンドリア近接構造を形成して、そこに IP_3R と MCU を含む Ca^{2+} マイクロドメインを生み出すと考えられる。Mfn2 は Ca^{2+} ネットワークの構築と ATP 産生を介して血管平滑筋細胞増殖に関与し、循環器疾患発症メカニズムの一端を担う可能性がある。(Inagaki, Suzuki, *Am J Physiol Cell Physiol*, 2022、図 3)

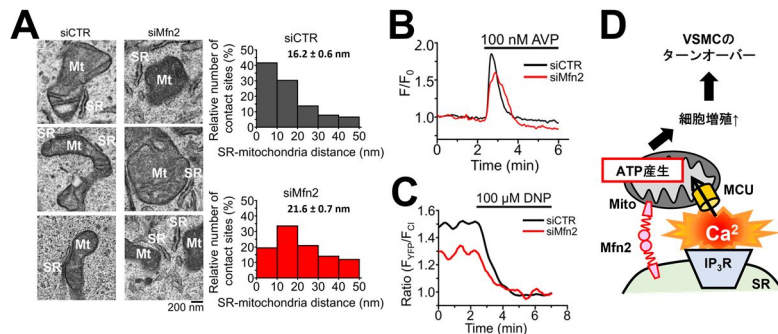


図 3. Mfn2 により形成される SR-ミトコンドリア間 Ca^{2+} マイクロドメインの機能説明

(A) 電子顕微鏡により SR-ミトコンドリア間の距離を計測した。Mfn2 は SR-ミトコンドリア間の近接化を促進した。(B) Rhod2 により Mito 内 Ca^{2+} 濃度を計測した。Mfn2 はバソプレシン (AVP) 刺激後の Mito への Ca^{2+} 取り込みを促進した。(C) Mito 局在型 ATP プローブ (mitoATeam) により ATP 濃度を測定した。Mfn2 は ATP 産生を促進した。(D) Mfn2 による SR-ミトコンドリア間の近接化と Ca^{2+} マイクロドメイン形成は、ATP 産生と細胞増殖を促進して、VSMC のターンオーバーに寄与する (Inagaki, Suzuki, *Am J Physiol Cell Physiol*, 2022)。

(3) 血管平滑筋におけるカベオラ内 Ca^{2+} マイクロドメインと E-T coupling の関連

我々は各種蛍光イメージング解析により、カベオラ内に Cav1.2 Ca^{2+}/CaM -dependent kinase kinase (CaMKK)-2 CaMK1 α 分子複合体が形成されることを発見した (Suzuki, *PNAS*, 2022、図 4A, B)。カベオラ内に形成された Ca^{2+} マイクロドメイン内では、Cav1.2 から流入した Ca^{2+} が CaMKK2 と CaMK1 α を活性化し、さらに CaMK1 α は CaMKK2 により直接活性化された (Suzuki, *BPB*, 2022、図 5)。核に移行した CaMK1 α は CREB をリン酸化して、ケモカインや白血球接着分子など免疫細胞の遊走・浸潤を引き起こす遺伝子群を誘導した。in vivo で動脈に E-T coupling を誘導すると血管壁へのマクロファージ集積と血管リモデリング(中膜肥厚)が観察された (図 4C~E)。これまでに、アテローム性動脈硬化症をはじめとした血管リモデリング形成には、マクロファージの遊走が必要であるという「炎症説」が提唱されている

(Ross, *N Eng J Med*, 1999)。従来の炎症説では、免疫細胞の遊走を引き起こす具体的な機構は不明であったが、鈴木講師の研究により血管障害後のマクロファージ集積機構の1つが明らかになった (図 4F)。

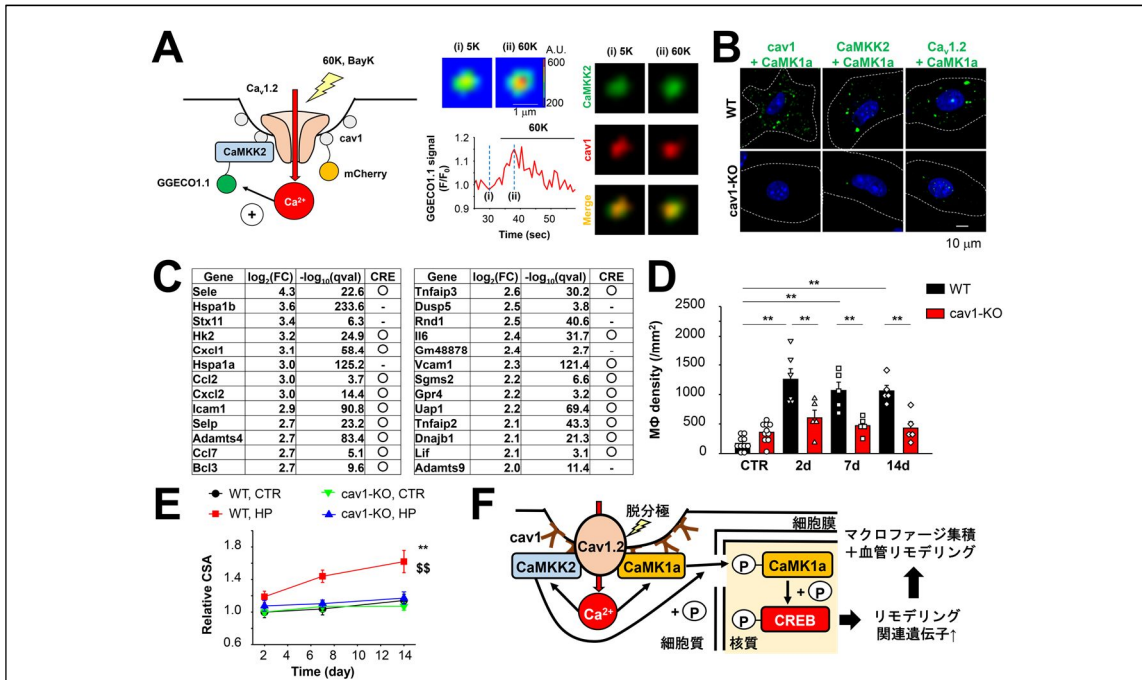


図 4. カベオラ内 Ca²⁺マイクロドメインを基盤とした E-T coupling による血管リモデリング形成機構の解明

(A) CaMKK2 に GGECO1.1 を、cav1 に mCherry を融合させ、VSMC のカベオラ内で Cav1.2 から流入した Ca²⁺ が CaMKK2 を直接活性化するか検証した。(B) Proximity ligation assay (PLA) により、CaMK1α は cav1、CaMKK2、Cav1.2 と分子複合体を形成することが明らかになった。(C) RNAseq により、脱分極刺激によりマウス腸間膜動脈で誘導される遺伝子を調べた結果、ケモカインや白血球接着分子などが検出された。多くの遺伝子は CREB 結合領域 (CRE) を有していた。(D & E) in vivo で腸間膜動脈に E-T coupling を誘導したところ、マクロファージ (Mφ) の集積と中膜肥厚が検出された。一方、cav1-KO マウスではこれらの変化は減少した。(F) カベオラ内の Cav1.2-CaMKK2-CaMK1α 複合体は E-T coupling により Ca²⁺ シグナルを転写に変換して血管リモデリングを誘導する (Suzuki, PNAS, 2022)。

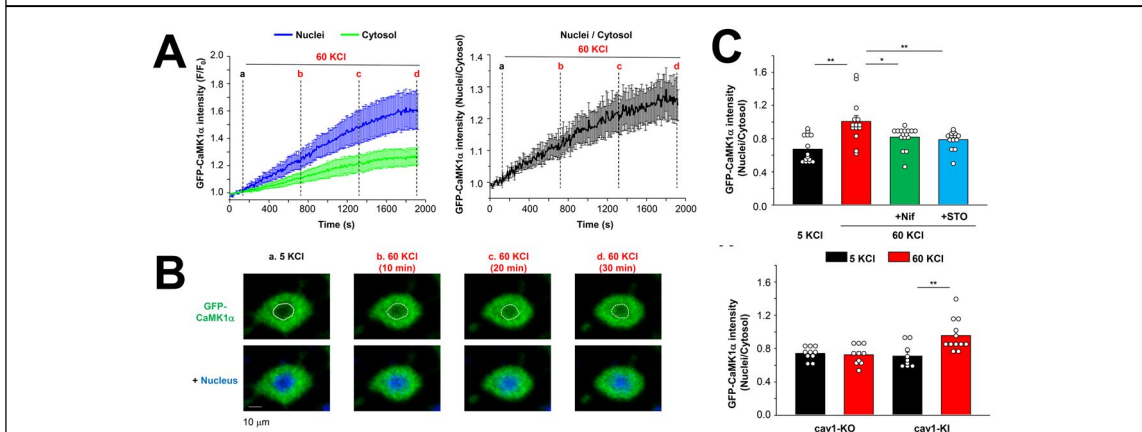


図 5. Cav1.2、CaMKK2、カベオラ依存的な CaMK1α核移行メカニズムの解明

(A) マウス VSMC に GFP-CaMK1α を発現させ、脱分極刺激後の細胞内 (細胞質と核) 局在をリアルタイムで解析した。(B) 脱分極刺激後の GFP-CaMK1α の経時変化画像。(C) GFP-CaMK1α の核移行は Cav1.2 阻害薬 nifedipine や CaMKK2 阻害薬 STO609 により抑制された。また、cav1-KO 由来の VSMC では GFP-CaMK1α の核移行は生じなかったが、cav1 遺伝子のノックインにより回復した (Suzuki, BPB, 2022)。

以上の蛍光イメージング技術を駆使した本研究から、cav1 などの足場タンパク質によって形成される Ca²⁺チャネル分子複合体は、Ca²⁺マイクロドメインを作り出し、多様な VSMC 機能の分子基盤となることが証明された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Suzuki Takahisa, Yasumoto Miki, Suzuki Yoshiaki, Asai Kiyofumi, Imaizumi Yuji, Yamamura Hisao	4. 巻 98
2. 論文標題 TMEM16A Ca ²⁺ -Activated Cl ⁻ Channel Regulates the Proliferation and Migration of Brain Capillary Endothelial Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Pharmacology	6. 最初と最後の頁 61～71
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1124/mol.119.118844	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 Suzuki Yoshiaki, Yamamura Hisao, Imaizumi Yuji, Clark Robert B., Giles Wayne R.	4. 巻 9
2. 論文標題 K ⁺ and Ca ²⁺ Channels Regulate Ca ²⁺ Signaling in Chondrocytes: An Illustrated Review	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 1577～1577
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cells9071577	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 該当する
1. 著者名 Noda Sayuri, Suzuki Yoshiaki, Yamamura Hisao, Imaizumi Yuji	4. 巻 43
2. 論文標題 Single Molecule Fluorescence Imaging Reveals the Stoichiometry of BK ₁ Subunit in Living HEK293 Cell Expression System	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1118～1122
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/bpb.b20-00125	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 Yamada Satoshi, Suzuki Yoshiaki, Bernotiene Eiva, Giles Wayne R., Imaizumi Yuji, Yamamura Hisao	4. 巻 537
2. 論文標題 Swelling-activated ClC-3 activity regulates prostaglandin E2 release in human OUMS-27 chondrocytes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 29～35
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2020.12.068	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 Noda S, Chikazawa K, Suzuki Y, Imaizumi Y, Yamamura H.	4. 巻 525(4)
2. 論文標題 Involvement of the $\alpha 1$ subunit of the large-conductance Ca^{2+} -activated K^{+} channel in the proliferation of human somatostatinoma cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 1032-1037
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.02.176	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 Yamamura H, Suzuki Y, Asai K, Imaizumi Y, Yamamura H.	4. 巻 523(1)
2. 論文標題 Oxidative stress facilitates cell death by inhibiting Orai1-mediated Ca^{2+} entry in brain capillary endothelial cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 153-158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.12.035	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 Noda S, Suzuki Y, Yamamura H, Giles WR, Imaizumi Y.	4. 巻 318(2)
2. 論文標題 Roles of LRRRC26 as an auxiliary $\alpha 1$ -subunit of large-conductance Ca^{2+} -activated K^{+} channels in bronchial smooth muscle cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.	6. 最初と最後の頁 L366-L375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajplung.00331.2019	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 Saeki T, Suzuki Y, Yamamura H, Takeshima H, Imaizumi Y.	4. 巻 294(35)
2. 論文標題 A junctophilin-caveolin interaction enables efficient coupling between ryanodine receptors and BKCa channels in the Ca^{2+} microdomain of vascular smooth muscle.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Biol Chem.	6. 最初と最後の頁 13093-13105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA119.008342	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 Suzuki Yoshiaki, Kurata Tomo, Koide Tsukasa, Okada Itsuki, Nakajima Nanami, Imaizumi Yuji, Yamamura Hisao	4. 巻 45
2. 論文標題 Local Ca ²⁺ Signals within Caveolae Cause Nuclear Translocation of CaMK1 in Mouse Vascular Smooth Muscle Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1354 ~ 1363
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b22-00319	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 Inagaki Sou, Suzuki Yoshiaki, Kawasaki Keisuke, Kondo Rubii, Imaizumi Yuji, Yamamura Hisao	4. 巻 323
2. 論文標題 Mitofusin 2 positively regulates Ca ²⁺ signaling by tethering the sarcoplasmic reticulum and mitochondria in rat aortic smooth muscle cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Cell Physiology	6. 最初と最後の頁 C295 ~ C305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpcell.00274.2021	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 Suzuki Yoshiaki, Ozawa Takumi, Kurata Tomo, Nakajima Nanami, Zamponi Gerald W., Giles Wayne R., Imaizumi Yuji, Yamamura Hisao	4. 巻 119
2. 論文標題 A molecular complex of Cav1.2/CaMKK2/CaMK1a in caveolae is responsible for vascular remodeling via excitation?transcription coupling	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci USA	6. 最初と最後の頁 e2117435119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2117435119	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 該当する

1. 著者名 Inagaki Sou, Suzuki Yoshiaki, Kawasaki Keisuke, Kondo Rubii, Imaizumi Yuji, Yamamura Hisao	4. 巻 645
2. 論文標題 Mitofusin 1 and 2 differentially regulate mitochondrial function underlying Ca ²⁺ signaling and proliferation in rat aortic smooth muscle cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 137 ~ 146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2023.01.044	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 -

〔学会発表〕 計24件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 黒瀬梨沙、鈴木良明、今泉祐治、山村寿男
2. 発表標題 軟骨細胞内Ca ²⁺ シグナルの変形性関節症の病態形成に対する寄与
3. 学会等名 第138回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 片山大樹、前田和輝、鈴木良明、山村寿男
2. 発表標題 Kir2.1チャネルによるマウス骨髄由来マクロファージの活性制御機構の解明
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2020、
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鈴木良明、小澤拓海、中島七海、今泉祐治、山村寿男
2. 発表標題 血管平滑筋における興奮転写連関の役割の解明
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 稲垣奏、鈴木良明、今泉祐治、山村寿男
2. 発表標題 ラット大動脈平滑筋細胞のSRとミトコンドリアの機能連関におけるMitofusin2の関与
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柴原映美菜、鈴木良明、佐伯尚紀、今泉祐治、山村寿男
2. 発表標題 大動脈平滑筋細胞の増殖に対するジャンクトフィリン2の役割の解明
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Risa Kurose, Yoshiaki Suzuki, Yuji Imaizumi, Hisao Yamamura
2. 発表標題 Ca ²⁺ release-activated Ca ²⁺ channels are involved in osteoarthritic marker induction by interleukin-1 in mouse chondrocytes
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 片山大樹、前田和輝、鈴木良明、山村寿男
2. 発表標題 マウス骨髄由来マクロファージの遊走におけるKir2.1チャネルの関与
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木良明、小澤拓海、中島七海、今泉祐治、山村寿男
2. 発表標題 興奮転写連関の血管平滑筋病変に対する役割の解明
3. 学会等名 第141回日本薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 稲垣奏、鈴木良明、今泉祐治、山村寿男
2. 発表標題 大動脈平滑筋Mitofusin2は小胞体-ミトコンドリア間Ca ²⁺ マイクロドメインを制御する
3. 学会等名 日本薬学会 第65回東海支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 黒瀬梨沙、鈴木良明、今泉祐治、山村寿男
2. 発表標題 軟骨細胞内Ca ²⁺ シグナルの変形性関節症病態に対する寄与
3. 学会等名 日本薬学会 第65回東海支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 稲垣奏、鈴木良明、今泉祐治、山村寿男
2. 発表標題 大動脈平滑筋細胞の筋小胞体-ミトコンドリアCa ²⁺ シグナルにおけるMitofusin2の機能
3. 学会等名 第61回平滑筋学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野田さゆり、鈴木良明、山村寿男、今泉祐治
2. 発表標題 BKCaチャンネル修飾サブユニット 1の気管支喘息形成への関与
3. 学会等名 第61回平滑筋学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木良明、佐伯尚紀、山村寿男、今泉祐治
2. 発表標題 蛍光イメージング技術を応用した画像解析法による平滑筋Ca ²⁺ マイクロドメイン研究
3. 学会等名 第61回平滑筋学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 澤井優輝、鈴木良明、今泉祐治、山村寿男
2. 発表標題 カベオリン1はP2X7受容体の機能を調節し、マクロファージのATPシグナルを制御する
3. 学会等名 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山村英斗、鈴木良明、浅井清文、今泉祐治、山村寿男
2. 発表標題 酸化ストレス下脳微小血管内皮細胞の細胞死に対するストア作動性Ca ²⁺ 流入の寄与
3. 学会等名 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野田さゆり、鈴木良明、山村寿男、今泉祐治
2. 発表標題 BKCaチャンネル修飾サブユニット 1の気管支喘息形成への関与
3. 学会等名 第63回平滑筋学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 楯野真也、鈴木良明、今泉祐治、山村寿男
2. 発表標題 マウス軟骨細胞におけるIL-1 誘発性TEA感受性K ⁺ 電流の減少
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 澤井優輝、鈴木良明、今泉祐治、山村寿男
2. 発表標題 カベオリン1とP2X7受容体によるマクロファージATPシグナルの制御
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野田さゆり、近澤佳南、鈴木良明、山村寿男、今泉祐治
2. 発表標題 膵神経内分泌腫瘍由来QGP-1細胞におけるBKCaチャネルの機能解析
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hideto Yamamura, Yoshiaki Suzuki, Kiyofumi Asai, Yuji Imaizumi, Hisao Yamamura
2. 発表標題 The suppression of Orai1-mediated Ca ²⁺ entry causes oxidative stress-induced cell death in brain capillary endothelial cells
3. 学会等名 the 50th NIPS International Symposium MIRACLES In Cardiovascular Physiology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sayuri Noda, Yoshiaki Suzuki, Hisao Yamamura, Wayne R. Giles, Yuji Imaizumi
2. 発表標題 LRRC26 regulates BK channel function in bronchial smooth muscle cells
3. 学会等名 the 50th NIPS International Symposium MIRACLES In Cardiovascular Physiology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shinya Tateno, Yoshiaki Suzuki, Yuji Imaizumi, Hisao Yamamura
2. 発表標題 IL-1b decreases TEA-sensitive potassium channels in mouse articular chondrocytes
3. 学会等名 the 50th NIPS International Symposium MIRACLES In Cardiovascular Physiology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuki Sawai, Yoshiaki Suzuki, Yuji Imaizumi, Hisao Yamamura
2. 発表標題 Inhibitory regulation of P2X7-mediated ATP signaling by caveolin-1 in pro-inflammatory macrophages
3. 学会等名 the 50th NIPS International Symposium MIRACLES In Cardiovascular Physiology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshiaki Suzuki, Takumi Ozawa, Yuji Imaizumi, Hisao Yamamura
2. 発表標題 Obligatory roles of Caveolae in excitation-transcription coupling in vascular smooth muscle cells.
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

名古屋市立大学 研究者データベース
<https://nrd.nagoya-cu.ac.jp/profile/ja.29528664bde1947f.html>
名古屋市立大学 大学院薬学研究科 細胞分子薬効解析学分野 オリジナルサイト
<https://sites.google.com/view/yakusa893>
Researchmap
<https://researchmap.jp/yoshisuz>

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
研究協力者	山村 寿男 (Yamamura Hisao)		
研究協力者	今泉 祐治 (Imaizumi Yuji)		
研究協力者	ジャイルズ ウェイン (Giles Wayne)		
研究協力者	ザンポーニー ジャーランド (Zamponi Gerald)		
研究協力者	ベルノティエン エイバ (BERNOTIENE EIVA)		

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			
カナダ	University of Calgary			
リトアニア	Innovative Medicine Center			