

令和 5 年 6 月 17 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03404

研究課題名(和文) 新規リアノジン受容体作用薬を利用したサブタイプ特異的チャネル制御の分子機構

研究課題名(英文) Molecular basis of subtype-specific channel regulation using novel ryanodine receptor modulators

研究代表者

村山 尚 (Murayama, Takashi)

順天堂大学・医学部・先任准教授

研究者番号：10230012

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：リアノジン受容体(RyR)のサブタイプ特異的制御機構を理解するため、サブタイプ選択的薬物の同定と作用機構の評価、並びにRyR作動機構の分子基盤の解明を行った。小胞体内Ca²⁺濃度測定スクリーニング法により新規のRyR1およびRyR2選択的阻害薬を同定した。これらの結合ドメインをRyR1/RyR2キメラを用いて決定し、結合部位のアミノ酸残基を同定した。また、RyR2のCa²⁺によるチャネル開口の作動機構をクライオ電子顕微鏡法と変異体機能解析により原子レベルで明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では新規のRyR1およびRyR2選択的阻害薬を同定することに成功した。これらは機能解析および構造解析の両方に利用でき、サブタイプ特異的制御機構を解明する有用なツールになることが期待される。さらに、クライオ電子顕微鏡法と疾患変異体の網羅的機能解析を組み合わせることで、RyR2のCa²⁺によるチャネル開口機構を世界で初めて原子レベルで明らかにした。これはIP3受容体や他のリガンド作動性チャネルの動作原理にも応用可能な、イオンチャネル研究における大きな一歩である。今後の研究によりサブタイプ特異的動作機構の解明及び治療薬開発が大きく加速することが期待される。

研究成果の概要(英文)：To understand the subtype-specific regulation of the ryanodine receptor (RyR), we identified subtype-selective drugs and evaluated their mechanisms of action. We also elucidated the molecular basis of the RyR channel opening mechanism. Novel RyR1- and RyR2-selective inhibitors were identified by an ER Ca²⁺-based screening method. Their binding domains were determined using RyR1/RyR2 chimeras and the amino acid residues in the binding sites were identified. In addition, the mechanism of channel opening of RyR2 by Ca²⁺ was elucidated at the atomic level by cryo-EM and mutant functional analysis.

研究分野：生理学

キーワード：リアノジン受容体 カルシウムチャネル 興奮収縮連関 小胞体 サブタイプ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

リアノジン受容体 (RyR) は小胞体膜に存在する総分子量が 2 MDa を超える超巨大 Ca^{2+} 遊離チャネルで、細胞内 Ca^{2+} 調節機構に重要な役割を果たしている。RyR は細胞質の Ca^{2+} によって開口する Ca^{2+} 誘発性 Ca^{2+} 遊離 (CICR) 活性を有し、細胞質のイオンや低分子物質、カルモジュリンや FKBP12 等の多くのタンパク質によって複雑に調節されている。RyR は約 5,000 アミノ酸のサブユニットが 4 量体を形成した巨大タンパク質で、C 末端の約 500 アミノ酸がチャネルドメインを、残りの部分が細胞質ドメインを形成している (Ogawa et al., *J Muscle Res Cell Motil*, 2020) (図 1)。

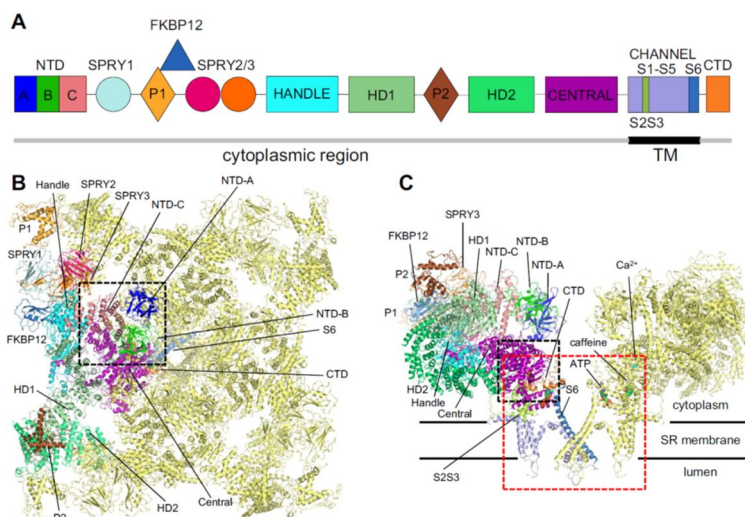


図 1. RyR の構造. A. ドメイン構造。15 のドメインからなり、N 末が細胞質領域を、C 末がチャネルを形成する。B, C. クライオ電子顕微鏡法によって得られた高分解能構造。B. 細胞質側から見た図。C. 小胞体膜と平行に見た図。Ogawa et al., 2020 より引用。

RyR には局在と生理的役割が異なる 3 種類のサブタイプ (RyR1、RyR2、RyR3) が存在する。RyR1 は骨格筋の、RyR2 は心筋の興奮収縮連関に重要な役割を果たしている。RyR3 は中枢から末梢まで広く分布して中枢機能に参与している。これらのサブタイプは制御機構も異なり、RyR1 のみが CICR に加えてジヒドロピリジン受容体との相互作用を介して開口する脱分極誘発性 Ca^{2+} 遊離 (DICR) モードを有する。また、CICR 活性は RyR2>RyR3>RyR1 の順である (Murayama & Kurebayashi, *Prog Biophys Mol Biol*, 105: 134-44, 2011)。

サブタイプを機能的に区別するものとして薬物がある。RyR の阻害薬としてはテトラカインやルテニウムレッドが、作動薬としてはカフェインや 4-chloro-m-cresol が知られているが、サブタイプを明確に区別する薬物は知られていなかった。そのため、サブタイプ選択性を与える分子基盤については長い間謎のままであった。

2. 研究の目的

最近、われわれは小胞体内 Ca^{2+} 濃度測定を利用したスクリーニング法を開発し、RyR1 および RyR2 に対する新規作用薬 (作動薬、阻害薬) を多数見出した (Murayama et al., *Mol Pharmacol*, 94: 722-730, 2018)。この中にはサブタイプ選択的作用薬も含まれる可能性があり、これをツールとして使用することでサブタイプ選択的分子機構に迫れるのではないかとこの着想を得た。

本研究では、(1) 一連の RyR1/RyR2 作用薬を用いて各 RyR サブタイプに対する作用評価を行い、サブタイプ選択的薬物を選び出す。(2) サブタイプ選択的薬物の動作原理を知るため、RyR チャネルの共通の開口機構である CICR の動作原理について RyR2 を用いて構造解析を行う。(3) サブタイプ選択的薬物の RyR 分子上の結合部位を同定して、チャネル作動機構における薬物の作用を分子レベルで予測する。これらを通じて、サブタイプ選択的なチャネルの動作原理を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) RyR1/RyR2 作用薬の評価: 小胞体内 Ca^{2+} 濃度スクリーニングで得られた RyR1/RyR2 作用薬について、各サブタイプを発現する HEK293 細胞を用いて Ca^{2+} イメージングと $[^3\text{H}]$ リアノジン結合法によりチャネル活性に対する評価を行なった。

(2) RyR2 チャネルの作動機構解析: RyR2 を安定発現する HEK293 細胞を大量培養し、マイクロゾームを調製した。これを界面活性剤で可溶化後、SBP-tag-FKBP12.6 を添加した。両者を結合させた後、StrepTrap カラムで SBP-FKBP12.6-RyR2 複合体を精製した。精製標品を EGTA (閉状態) および Ca^{2+} (開状態) 存在下でクライオ電子顕微鏡用サンプルを調製した。クライオ電子顕微鏡で

画像を取得後、ソフトウェアで解析し、高分解能構造を得た。

構造解析から予想されたチャネルの作動機構に関与すると考えられる相互作用アミノ酸をアラニン置換した変異体を HEK293 細胞に発現して、Ca²⁺イメージングと[³H]リアノジン結合法によりチャネル活性に対する評価を行なった。相互作用アミノ酸に見出された疾患変異についても同様な方法で評価した。

(3) サブタイプ選択的薬物の結合部位の同定: サブタイプ選択的薬物の結合部位は RyR1/RyR2 キメラチャネルを用いて評価した。さまざまなキメラチャネルを作製して薬物の応答性を評価して領域の絞込みを行った。また、薬物存在下でクライオ電子顕微鏡撮影を行い、結合部位を評価した。

4. 研究成果

(1) RyR1/RyR2 作用薬の評価: スクリーニングにより 4 種類の RyR1 阻害薬が見出された。このうち、RyR1 選択的阻害薬はオキシソリン酸と既存薬のダントロレンであった。オキシソリン酸は新規 RyR1 阻害薬であったため、これを構造展開した。その結果、親和性が 70 倍程度増大した強力な RyR1 阻害薬 (Cpd1) を得ることに成功した (Mori et al., Eur J Med Chem, 179: 837-848, 2019)。RyR2 作用薬については 4 種類の RyR2 阻害薬が見出された。阻害薬はいずれも RyR2 選択的であった。これらの 4 化合物については、現在、論文投稿中である。

(2) RyR2 チャネルの作動機構解析: マウス RyR2 を HEK293 細胞に発現、精製してクライオ電子顕微鏡観察を行った。その結果、閉状態と開状態の高分解能構造を得ることに成功した (Kobayashi et al., Nat Commun, 13: 2821, 2022) (図 2)。チャネルが開く際には Ca²⁺ 結合部位である CTD ドメインが U-motif と共に回転し、S2-S3 リンカードメインを動かすことで膜貫通セグメント (S1-S4) が変位することがわかった。そして、最終的に S4-S5 リンカーが外側に移動して S6 セグメントが倒れることでゲートが開くという一連の作動機構が明らかとなった。

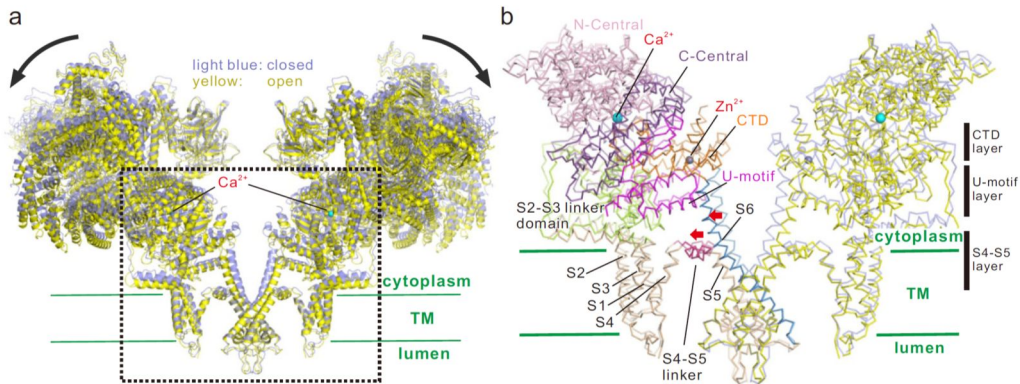


図 2. a. RyR2 チャネルの閉状態 (グレー) および開状態 (黄色) の構造。b. a 図の四角部分の拡大図。Kobayashi et al, 2022 より引用。

これらの動きに対する各ドメイン間の相互作用の重要性を調べるため、相互作用部位と予想されるアミノ酸にアラニン変異を導入して、機能解析を行った。その結果、U-motif/S2-S3 リンカー相互作用のアミノ酸はアラニン置換により活性が低下した (図 3)。

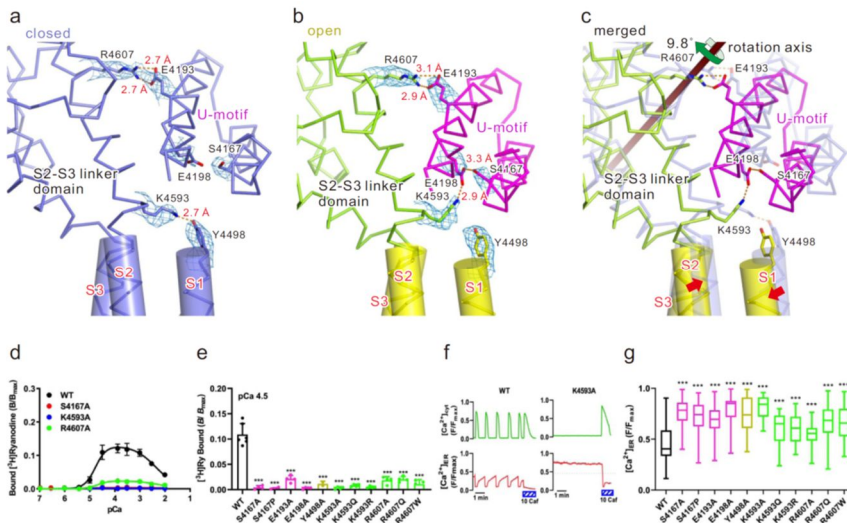


図 3. U-motif/S2-S3 ドメイン相互作用。a-c. いくつかの相互作用アミノ酸が見られる。d-g. アラニン置換および疾患変異体の機能解析結果。Kobayashi et al, 2022 より引用。

さまざまな相互作用領域で検討を行なった結果、ポア近傍の相互作用アミノ酸はアラニン置換および疾患変異により活性化 (Gain-of-function) するのに対して、周囲の相互作用は活性低下 (Loss-of-function) を起こすことが明らかとなった (図 4a)。以上の結果に基づき、RyR2 チャネルの開口モデルを提唱した (図 4b-d)。

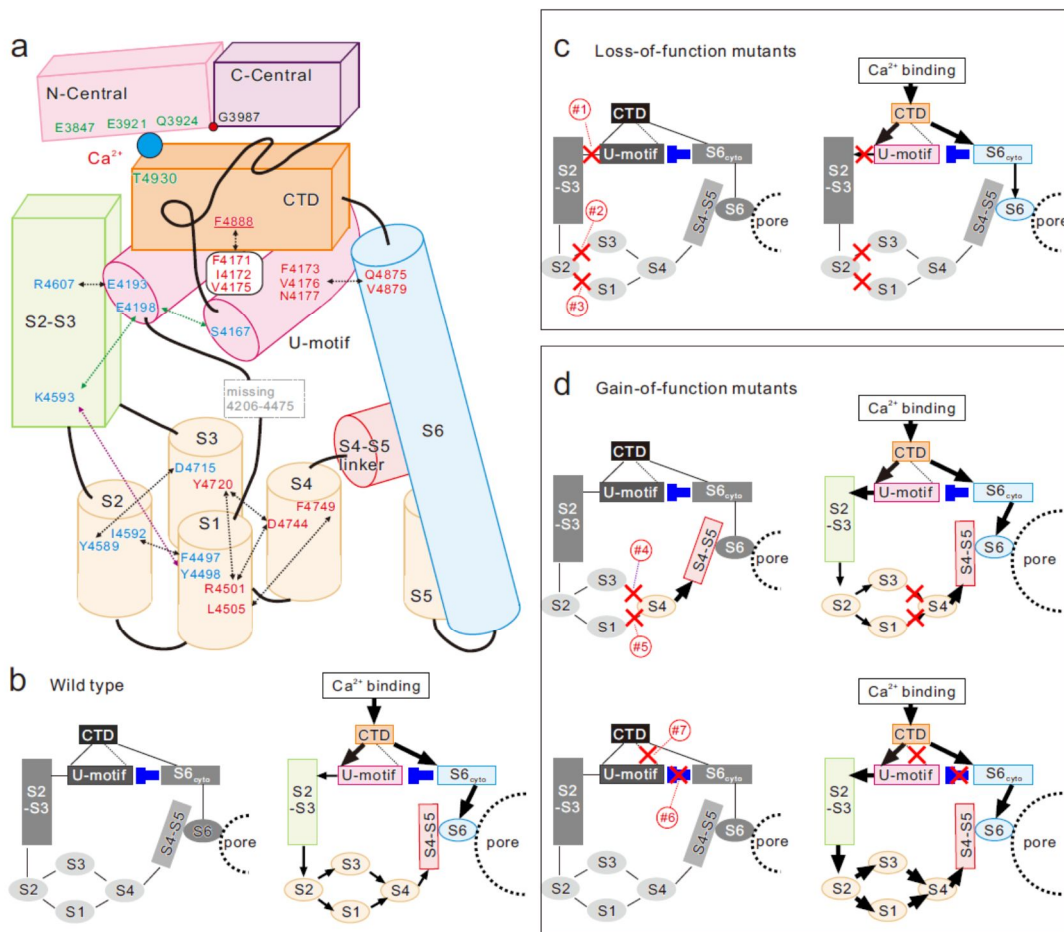


図 4. RyR2 構造モデルと同定された相互作用。a. 赤い文字はアラニン置換により活性化した残基、青い文字は活性低下した残基。S6 近傍には赤字が多く、周囲に青字が多いことが分かる。b-d. 野生型および疾患変異型 RyR2 の開口モデル。Kobayashi et al, 2022 より引用。

(3) サブタイプ選択的薬物の結合部位の同定：RyR1/RyR2 キメラを利用して RyR1 選択的阻害薬であるダントロレンの結合部位の絞り込みを行った。その結果、結合部位は P1 ドメインに絞り込まれた。クライオ電子顕微鏡観察で得られている P1 ドメインとダントロレンの *in silico* 結合シミュレーションを行い、相互作用に関わるアミノ酸残基を予想した。その残基をアラニン置換して発現させて機能解析を行ったところ、ダントロレンの作用は完全に消失した。以上より、ダントロレンは P1 ドメインに結合して作用することが分かった。本結果については、現在、論文投稿準備中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件 / うち国際共著 6件 / うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Itoh Hideki, Murayama Takashi, Kurebayashi Nagomi, Ohno Seiko, Kobayashi Takuya, Fujii Yusuke, Watanabe Masaya, Ogawa Haruo, Anzai Toshihisa, Horie Minoru	4. 巻 69
2. 論文標題 Sudden death after inappropriate shocks of implantable cardioverter defibrillator in a catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia case with a novel RyR2 mutation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Electrocardiology	6. 最初と最後の頁 111 ~ 118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jelectrocard.2021.09.015	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 Kobayashi Takuya, Kurebayashi Nagomi, Murayama Takashi	4. 巻 22
2. 論文標題 The Ryanodine Receptor as a Sensor for Intracellular Environments in Muscles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 10795 ~ 10795
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms221910795	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 Hirose Sayako, Murayama Takashi, Tetsuo Naoyuki, Hoshiai Minako, Kise Hiroaki, Yoshinaga Masao, Aoki Hisaaki, Fukuyama Megumi, Wuriyanghai Yimin, Wada Yuko, Kato Koichi, Makiyama Takeru, Kimura Takeshi, Sakurai Takashi, Horie Minoru, Kurebayashi Nagomi, Ohno Seiko	4. 巻 24
2. 論文標題 Loss-of-function mutations in cardiac ryanodine receptor channel cause various types of arrhythmias including long QT syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 EP Europace	6. 最初と最後の頁 497 ~ 510
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/europace/euab250	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 Yamazawa T, Kobayashi T, Kurebayashi N, Konishi M, Noguchi S, Inoue T, Inoue YU., Nishino I, Mori S, Iinuma H, Manaka N, Kagechika H, Uryash A, Adams J, Lopez JR., Liu X, Diggle C, Allen PD., Kakizawa S, Ikeda K, Lin B, Ikemi Y, Nunomura K, Nakagawa S, Sakurai T, Murayama T	4. 巻 12
2. 論文標題 A novel RyR1-selective inhibitor prevents and rescues sudden death in mouse models of malignant hyperthermia and heat stroke	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 4293
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-24644-1	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 Hu Yifan, Iyer Kavita, Nayak Ashok, Kurebayashi Nagomi, Murayama Takashi, Samsó Montserrat	4. 巻 11
2. 論文標題 Purification of Recombinant Wild Type and Mutant Ryanodine Receptors Expressed in HEK293 Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BIO-PROTOCOL	6. 最初と最後の頁 e4112
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21769/BioProtoc.4112	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 Ishida Ryosuke, Mori Shuichi, Murayama Takashi, Nakamichi Ayaka, Chai Xikun, Kurebayashi Nagomi, Iinuma Hiroto, Kagechika Hiroyuki	4. 巻 74
2. 論文標題 Development of a water-soluble ryanodine receptor 1 inhibitor	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bioorganic and Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 117027 ~ 117027
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2022.117027	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 Iyer Kavita A., Hu Yifan, Klose Thomas, Murayama Takashi, Samsó Montserrat	4. 巻 119
2. 論文標題 Molecular mechanism of the severe MH/CCD mutation Y522S in skeletal ryanodine receptor (RyR1) by cryo-EM	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2122140119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2122140119	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 Kobayashi Takuya, Tsutsumi Akihisa, Kurebayashi Nagomi, Saito Kei, Kodama Masami, Sakurai Takashi, Kikkawa Masahide, Murayama Takashi, Ogawa Haruo	4. 巻 13
2. 論文標題 Molecular basis for gating of cardiac ryanodine receptor explains the mechanisms for gain- and loss-of function mutations	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2821
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-30429-x	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 Kurebayashi Nagomi, Murayama Takashi, Ota Ryosaku, Suzuki Junji, Kanemaru Kazunori, Kobayashi Takuya, Ohno Seiko, Horie Minoru, Iino Masamitsu, Yamashita Fumiyoshi, Sakurai Takashi	4. 巻 154
2. 論文標題 Cytosolic Ca ²⁺ -dependent Ca ²⁺ release activity primarily determines the ER Ca ²⁺ level in cells expressing the CPVT-linked mutant RYR2	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of General Physiology	6. 最初と最後の頁 e202112869
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1085/jgp.202112869	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 Ma Ruifang, Haji-Ghassemi Omid, Ma Dan, Jiang Heng, Lin Liyun, Yao Li, Samurkas Arthur, Li Yuxin, Wang Yiwen, Cao Peng, Wu Shian, Zhang Yan, Murayama Takashi, Moussian Bernard, Van Petegem Filip, Yuchi Zhiguang	4. 巻 16
2. 論文標題 Structural basis for diamide modulation of ryanodine receptor	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 1246 ~ 1254
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41589-020-0627-5	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 Iyer Kavita A., Hu Yifan, Nayak Ashok R., Kurebayashi Nagomi, Murayama Takashi, Samsó Montserrat	4. 巻 6
2. 論文標題 Structural mechanism of two gain-of-function cardiac and skeletal RyR mutations at an equivalent site by cryo-EM	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 0-0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.abb2964	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 Saito Kei, Murayama Takashi, Hata Tomone, Kobayashi Takuya, Shibata Keitaro, Kazuno Saiko, Fujimura Tsutomu, Sakurai Takashi, Toyoshima Yoko Y.	4. 巻 31
2. 論文標題 Conformational diversity of dynactin sidearm and domain organization of its subunit p150	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Biology of the Cell	6. 最初と最後の頁 1218 ~ 1231
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1091/mbc.E20-01-0031	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 Murayama Takashi, Kurebayashi Nagomi	4. 巻 87
2. 論文標題 Assays for Modulators of Ryanodine Receptor (RyR)/Ca ²⁺ Release Channel Activity for Drug Discovery for Skeletal Muscle and Heart Diseases	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Current Protocols in Pharmacology	6. 最初と最後の頁 0-0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cpph.71	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 Mori Shuichi, Iinuma Hiroto, Manaka Noriaki, Ishigami-Yuasa Mari, Murayama Takashi, Nishijima Yoshiaki, Sakurai Akiko, Arai Ryota, Kurebayashi Nagomi, Sakurai Takashi, Kagechika Hiroyuki	4. 巻 179
2. 論文標題 Structural development of a type-1 ryanodine receptor (RyR1) Ca ²⁺ -release channel inhibitor guided by endoplasmic reticulum Ca ²⁺ assay	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 837 ~ 848
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejmech.2019.06.076	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 Nozaki Yoshihiro, Kato Yoshiaki, Uike Kiyoshi, Yamamura Kenichiro, Kikuchi Masahiro, Yasuda Maki, Ohno Seiko, Horie Minoru, Murayama Takashi, Kurebayashi Nagomi, Horigome Hitoshi	4. 巻 84
2. 論文標題 Co-Phenotype of Left Ventricular Non-Compaction Cardiomyopathy and Atypical Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia in Association With R169Q, a Ryanodine Receptor Type 2 Missense Mutation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 226 ~ 234
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-19-0720	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 Zhou Xinyu, Park Ki Ho, Yamazaki Daiju, Lin Pei-hui, Nishi Miyuki, Ma Zhiwei, Qiu Liming, Murayama Takashi, Zou Xiaoqin, Takeshima Hiroshi, Zhou Jingsong, Ma Jianjie	4. 巻 126
2. 論文標題 TRIC-A Channel Maintains Store Calcium Handling by Interacting With Type 2 Ryanodine Receptor in Cardiac Muscle	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circulation Research	6. 最初と最後の頁 417 ~ 435
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCRESAHA.119.316241	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 Yamazawa Toshiko, Ogawa Haruo, Murayama Takashi, Yamaguchi Maki, Oyamada Hideto, Suzuki Junji, Kurebayashi Nagomi, Kanemaru Kazunori, Oguchi Katsuji, Sakurai Takashi, Iino Masamitsu	4. 巻 152
2. 論文標題 Insights into channel modulation mechanism of RYR1 mutants using Ca ²⁺ imaging and molecular dynamics	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of General Physiology	6. 最初と最後の頁 0-0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1085/jgp.201812235	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 Ogawa Haruo, Kurebayashi Nagomi, Yamazawa Toshiko, Murayama Takashi	4. 巻 0
2. 論文標題 Regulatory mechanisms of ryanodine receptor/Ca ²⁺ release channel revealed by recent advancements in structural studies	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Muscle Research and Cell Motility	6. 最初と最後の頁 0-0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10974-020-09575-6	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 Kurebayashi Nagomi, Murayama Takashi	4. 巻 155
2. 論文標題 RyR2 mutation-linked arrhythmogenic diseases and its therapeutic strategies	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Folia Pharmacologica Japonica	6. 最初と最後の頁 225 ~ 229
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1254/fpj.20017	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 -

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 村山 尚、呉林 なごみ、小林 琢也、小川 治夫、児玉 昌美、森 修一、影近 弘之、櫻井 隆 .
2. 発表標題 新規1型リアノジン受容体 (RyR1) 阻害薬の結合部位の探索 .
3. 学会等名 第143回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松川 紘之、村山 尚、小林 琢也、呉林 なごみ、山澤 徳志子、湯浅 磨里、森 修一、影近 弘之、櫻井 隆 .
2. 発表標題 小胞体内Ca ²⁺ 濃度測定により新たに同定されたRyR1選択的阻害剤の性質の検討 .
3. 学会等名 第6回日本筋学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 村山 尚、呉林 なごみ、小林 琢也、小川 治夫、児玉 昌美、森 修一、影近 弘之、櫻井 隆 .
2. 発表標題 新規1型リアノジン受容体 (RyR1) 阻害剤の結合部位の同定 .
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 村山 尚
2. 発表標題 1型リアノジン受容体チャネル複合体関連筋疾患の発症機構と治療戦略 .
3. 学会等名 第126回日本解剖学会・第98回日本生理学会合同大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村山 尚、山澤 徳志子、小林 琢也、呉林 なごみ、野口 悟、井上 高良、井上 由紀子、森 修一、飯沼 大翔、間中 紀暁、湯浅 磨里、影近 弘之、西野 一三、櫻井 隆 .
2. 発表標題 悪性高熱症モデルマウスを用いた新規RyR1阻害薬の治療効果の検討 .
3. 学会等名 第5回日本筋学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村山 尚
2. 発表標題 リアノジン受容体チャネル制御機構への構造・機能学的アプローチ.
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Murayama T, Yamazawa T, Kobayashi T, Kurebayashi N, Noguchi S, Nishino N, Mori S, Kagechika H, Lopez JR, Allen PD, Sakurai T.
2. 発表標題 Therapeutic effects of a novel RyR1 inhibitor on malignant hyperthermia model mice.
3. 学会等名 Biophysical Society 64th Annual Meeting
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Matsukawa H, Murayama T, Kobayashi T, Kurebayashi N, Yamazawa T, Ishigami-Yuasa M, Mori S, Kagechika H, Sakurai T.
2. 発表標題 Characterization of novel RyR1-selective inhibitors identified by high-throughput screening using ER Ca ²⁺ measurement.
3. 学会等名 Biophysical Society 64th Annual Meeting
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 村山 尚, 山澤 徳志子, 小林 琢也, 呉林 なごみ, 野口 悟, 西野 一三, 森 修一, 影近 弘之, Jose R. Lopez, Paul D. Allen, 櫻井 隆.
2. 発表標題 新規RyR1抑制薬の悪性高熱症モデルマウスに対する効果.
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

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 2型リアノジン受容体活性抑制剤	発明者 國廣なごみ、村山 尚、影近弘之、森修 一、湯浅磨里、飯沼	権利者 学校法人順天 堂、国立大学法 人東京医科歯科
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2021/005044	出願年 2021年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 2型リアノジン受容体活性抑制剤	発明者 國廣なごみ、村山 尚、影近弘之、森修 一、湯浅磨里、飯沼	権利者 学校法人順天 堂、国立大学法 人東京医科歯科
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-020656	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
研究 分担者	呉林 なごみ (Kurebayashi Nagomi) (50133335)	順天堂大学・医学部・客員准教授 (32620)	
研究 分担者	小林 琢也 (Kobayashi Takuya) (60468585)	順天堂大学・医学部・助教 (32620)	
研究 分担者	小川 治夫 (Ogawa Haruo) (40292726)	京都大学・薬学研究科・准教授 (14301)	
研究 分担者	井上 華 (Inoue-Shirota Hana) (20390700)	東京医科大学・医学部・講師 (32645)	
研究 分担者	富田 拓郎(沼賀拓郎) (Numaga-Tomita Takuro) (60705060)	信州大学・学術研究院医学系・准教授 (13601)	

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	Virginia Commonwealth University	Mount Sinai Medical Center		
英国	University of Leeds			
中国	天津大学			