

令和 4 年 5 月 2 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07125

研究課題名(和文)肺高血圧症に関与するカルシウム関連イオンチャネルの機能解析と創薬

研究課題名(英文)Functional analyses of calcium-related ion channels in pulmonary hypertension

研究代表者

山村 寿男 (Yamamura, Hisao)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院(薬学)・教授

研究者番号：80398362

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：肺動脈性肺高血圧症は循環器・呼吸器系の難病である。その主な病因は、肺血管の攣縮とリモデリングであるが、その病態形成機構は未解明な部分が多い。本研究課題において、肺動脈性肺高血圧症では、カルシウム活性化クロライドチャネル、電位依存性クロライドチャネル、2ポアドメイン型カリウムチャネルが発現変化することが明らかになった。本研究成果は、肺動脈性肺高血圧症の病態機構の解明や標的創薬につながると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肺動脈性肺高血圧症は致死性の難病である。近年の治療薬開発によって、5年生存率は改善されているが、根治治療には至っていない。そのため、新しい作用メカニズムを有する治療薬の開発が期待されている。本研究課題では、肺動脈性肺高血圧症に関与する複数のイオンチャネルを見出すことに成功した。本研究成果は、肺動脈性肺高血圧症の病態形成メカニズムの解明や新規治療薬の開発につながる知見だと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Pulmonary arterial hypertension is an intractable disease of the circulatory and respiratory systems. The main pathogenesis is pulmonary vasoconstriction and vascular remodeling, but the molecular mechanism is largely unknown. In the present study, we demonstrated that the up-/down-regulation of calcium-activated chloride channels, voltage-dependent chloride channels, and 2-pore-domain potassium channels is involved in the development of pulmonary arterial hypertension. Our findings may lead to elucidate the pathological mechanism of pulmonary arterial hypertension and develop novel drugs targeting ion channels.

研究分野：薬理学

キーワード：肺高血圧症 イオンチャネル カルシウム カリウム クロライド 肺動脈 平滑筋 リモデリング

1. 研究開始当初の背景

肺高血圧症とは、様々な要因により慢性的に肺動脈圧が上昇する病態の総称である。肺高血圧症治療ガイドライン (2017年改訂版) では、安静時の平均肺動脈圧が 25 mmHg 以上の場合を肺高血圧症と定義している (Fukuda et al., Circ J, 2019)。肺高血圧症は、その発症原因により 5 群に分類されている。肺高血圧症臨床分類の第 1 群「肺動脈性肺高血圧症 (PAH)」は、肺血管の障害によって形成される。第 2 群「左心性心疾患に伴う肺高血圧症」は、左室の収縮・拡張不全や弁膜症などで起こる。第 3 群「肺疾患および/または低酸素血症に伴う肺高血圧症」は、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、間質性肺疾患、睡眠呼吸障害、高所における慢性低酸素暴露などに合併する。第 4 群「慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH)」は、器質化血栓によって肺動脈が慢性的に閉塞する。第 5 群は「詳細不明な多因子のメカニズムに伴う肺高血圧症」である。

肺高血圧症分類の第 1 群であり、最も典型的な臨床像を示す PAH は循環器・呼吸器系の難病 (指定難病 86) である。PAH の主な原因は、肺血管の攣縮 (過収縮) とリモデリング (肥厚、線維化) の亢進である。これらの病態形成による肺動脈圧の上昇は、動脈壁全体を硬化させ、肺血流量を低下させる。最終的には、右室肥大から右心不全に陥る。PAH 発症の詳細な分子機構は不明であるが、その病態形成には共通して細胞内  $Ca^{2+}$  濃度 ( $[Ca^{2+}]_{cyt}$ ) の過度で持続的な上昇が関与する (Morrell et al., J Am Coll Cardiol, 2009)。

肺血管の中膜を構成する肺動脈平滑筋細胞 (PASMCs) において、筋収縮・弛緩、細胞増殖・分化・死などの細胞機能を制御する最も重要なシグナルは、 $[Ca^{2+}]_{cyt}$  変動である。 $[Ca^{2+}]_{cyt}$  上昇は、細胞外からの  $Ca^{2+}$  流入と細胞内  $Ca^{2+}$  貯蔵部位からの  $Ca^{2+}$  遊離によって起こる。主な  $Ca^{2+}$  流入経路は、電位依存性  $Ca^{2+}$  チャネル (VDCC)、受容体作動性  $Ca^{2+}$  (ROC) チャネル、ストア作動性  $Ca^{2+}$  (SOC) チャネルである (図 1)。VDCC は、脱分極によって開口し、細胞内へ  $Ca^{2+}$  を流入させる。ROC チャネルは、エンドセリンやセロトニン、血小板由来成長因子 (PDGF) や上皮成長因子 (EGF) などの受容体シグナルの下流で  $Ca^{2+}$  流入経路として機能する。SOC チャネルは、筋小胞体 (SR) 内の  $Ca^{2+}$  枯渇によって活性化され、細胞外からの  $Ca^{2+}$  流入を促進する。生理的範囲内での  $[Ca^{2+}]_{cyt}$  上昇は、PASMCs の収縮や増殖に働く。しかし、過度で持続的な  $[Ca^{2+}]_{cyt}$  増加は、PASMCs の過収縮や過剰な増殖を惹起する。その結果、PAH の原因である肺血管攣縮やリモデリングを導く。

これまでに、PAH の病態形成に関与する  $Ca^{2+}$  チャネルとして、TRP チャネル (TRPC1、TRPC3、TRPC4、TRPC6、TRPV4) や Orai/STIM チャネル (Orai1、STIM1、STIM2) などが報告されている (Olschewski et al., Pharmacol Ther, 2014)。これまでに我々も、PAH 患者由来 PASMCs において、TRP チャネル (TRPC6、TRPV1、TRPV4、TRPM7) (Song et al., Am J Physiol Cell Physiol, 2014; Tang et al., Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2016; Song et al., Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2017)、Orai/STIM チャネル (Orai1、Orai2、STIM2) (Smith et al., Am J Respir Cell Mol Biol, 2015)、大コンダクタンス  $Ca^{2+}$  活性化  $K^+$  ( $BK_{Ca}$ ) チャネル (Babicheva et al., Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2020)、 $Ca^{2+}$  感受性受容体 (CaSR) (Yamamura et al., Circ Res, 2012; Yamamura et al., Circ Res, 2013) などの  $Ca^{2+}$  透過性および  $Ca^{2+}$  感受性チャネルや受容体の発現機能変化を明らかにしてきた。

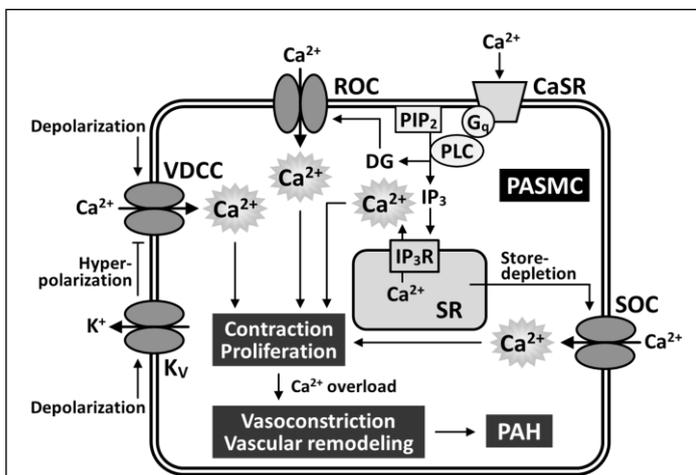


図 1. PASMCs に発現する  $Ca^{2+}$ チャネル

PASMCs において、VDCC は脱分極により活性化し、 $Ca^{2+}$  を流入させる。CaSR が刺激されると、IP<sub>3</sub> とジアシルグリセロール (DG) が産生される。DG は TRPC6 などで構成される ROC チャネルを活性化し、 $Ca^{2+}$  流入を促進する。IP<sub>3</sub> は SR の IP<sub>3</sub> 受容体 (IP<sub>3</sub>R) を活性化し、 $Ca^{2+}$  遊離を促進する。SR 内の  $Ca^{2+}$  が枯渇すると、Orai/STIM などで構成される SOC チャネルを介して  $Ca^{2+}$  流入が促進される。 $[Ca^{2+}]_{cyt}$  増加は、PASMCs の収縮や増殖を起こす。しかし、 $Ca^{2+}$  チャネルの発現機能変化により過度の  $[Ca^{2+}]_{cyt}$  上昇が持続すると、PASMCs の攣縮とリモデリングが誘発され、PAH につながる。

2. 研究の目的

本研究課題では、PAH で特異的に発現変動するイオンチャネルを同定し、機能解析し、PAH の発症および病態形成メカニズムを解明することを目指した。

### 3. 研究の方法

#### (1) 細胞培養

正常ヒト由来 PSMCs の細胞株は Lonza から購入した。特発性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH) 患者由来 PSMCs から樹立した細胞株も用いた (Yuan et al., *Circulation*, 1998; Yu et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004)。PSMCs は、10%ウシ胎児血清 (FBS)、50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  D-バリン、20  $\mu\text{g}/\text{ml}$  血管内皮細胞増殖サプリメント (ECGS)、100 U/ml ペニシリン G、100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  ストレプトマイシンを添加した Medium 199 培地中、37°C で培養した。

#### (2) 発現解析

PSMCs から総 RNA を抽出し、逆転写酵素反応を経て、cDNA を合成した。定量的リアルタイム PCR 解析は、LightCycler 96 リアルタイム PCR システムを用いて行った。サイバーグリーンアッセイ法を用いて、サイクル毎の蛍光強度を測定し、相対的な mRNA 発現量を内在性標準として用いた  $\beta$ -actin の mRNA 発現量で規格化した。本実験で用いたリアルタイム PCR 用のプライマー配列を以下に示した：TMEM16A (NM\_018043, 2710-2828)、TMEM16B (NM\_001278596, 2187-2327)、TMEM16C (NM\_031418, 1293-1442)、TMEM16D (NM\_178826, 2285-2404)、TMEM16E (NM\_213599, 1102-1222)、TMEM16F (NM\_001025356, 1194-1285)、TMEM16G (NM\_001370694, 1779-1878)、TMEM16H (NM\_020959, 1267-1368)、TMEM16J (NM\_001012302, 59-203)、TMEM16K (NM\_018075, 775-904)、C1C1 (NM\_000083, 1196-1316)、C1C2 (NM\_004366, 1010-1126)、C1C3 (NM\_001243372, 2532-2660)、C1C4 (NM\_001830, 378-486)、C1C5 (NM\_001127899, 885-979)、C1C6 (NM\_001286, 546-645)、C1C7 (NM\_001287, 801-901)、C1CKa (NM\_004070, 2345-2445)、C1CKb (NM\_000085, 1649-1780)、KCNK1 (NM\_002245, 300-409)、KCNK2 (NM\_001017424, 653-792)、KCNK3 (NM\_002246, 262-335)、KCNK4 (NM\_033310, 767-886)、KCNK5 (NM\_003740, 582-731)、KCNK6 (NM\_004823, 695-841)、KCNK7 (NM\_033347, 499-639)、KCNK9 (NM\_001282534, 835-965)、KCNK10 (NM\_021161, 1372-1510)、KCNK12 (NM\_022055, 752-882)、KCNK13 (NM\_022054, 728-854)、KCNK15 (NM\_022358, 774-994)、KCNK16 (NM\_001135105, 144-288)、KCNK17 (NM\_031460, 311-430)、KCNK18 (NM\_181840, 323-461)、 $\beta$ -actin (NM\_001101, 422-522)。

#### (3) イオンチャネル電流測定

PSMCs にホールセルパッチクランプ法を適用し、イオンチャネル電流を測定した。細胞外液として用いた HEPES 緩衝溶液の組成は、137 mM NaCl、5.9 mM KCl、2.2 mM  $\text{CaCl}_2$ 、1.2 mM  $\text{MgCl}_2$ 、14 mM glucose、10 mM HEPES (pH 7.4)。 $\text{Ca}^{2+}$ 活性化  $\text{Cl}^-$  ( $\text{Cl}_{\text{ca}}$ ) チャネル電流測定時の細胞内液の組成は、120 mM CsCl、20 mM tetraethylammonium (TEA)-Cl、2.8 mM  $\text{MgCl}_2$ 、2 mM  $\text{ATPNa}_2$ 、10 mM HEPES、4.3 mM  $\text{CaCl}_2$ 、5 mM EGTA (pCa 6.0, pH 7.2)。電位依存性  $\text{Cl}^-$  チャネル電流測定時の細胞内液の組成は、62 mM CsCl、58 mM Cs-aspartate、20 mM TEA-Cl、4 mM  $\text{MgCl}_2$ 、2 mM  $\text{ATPNa}_2$ 、10 mM HEPES、5 mM EGTA (pH 7.2)。2 ポアドメイン型  $\text{K}^+$  ( $\text{K}_{\text{DP}}$ ) チャネル電流測定時の細胞内液の組成は、140 mM KCl、4 mM  $\text{MgCl}_2$ 、2 mM  $\text{ATPNa}_2$ 、10 mM HEPES、5 mM EGTA (pH 7.2)。実験は室温 (23 $\pm$ 2°C) で行った。

#### (4) 細胞増殖アッセイ

PSMCs (5 $\times$ 10<sup>3</sup> cells/well) を 96 穴プレートに播種し、37°C で 6 時間培養した。その後、薬物を添加し、48 時間培養した。細胞増殖率の測定には、MTT 法を基礎とした Cell Counting Kit-8 を用いた。吸光度 (450 nm) は、Multiskan JX を用いて測定した。

#### (5) 統計解析

実験より得られたデータは、平均値 $\pm$ 標準誤差 (mean $\pm$ S. E.) で表した。2 群間の有意差検定には、Student の t 検定を用いた。

### 4. 研究成果

#### (1) PAH 患者由来 PSMCs における $\text{Cl}_{\text{ca}}$ チャネル TMEM16A の発現機能解析

まず、 $\text{Cl}_{\text{ca}}$  チャネルを構成する TMEM16 分子に着目した。リアルタイム PCR 法による mRNA 発現解析の結果、正常ヒト由来 PSMCs には、TMEM16 ファミリー (TMEM16A~K、ただし I は除く) の 10 種類の遺伝子のうち、TMEM16A、TMEM16F、TMEM16K の高発現が認められた。

正常ヒト由来 PSMCs にホールセルパッチクランプ法を適用し、電位固定下で  $\text{Cl}_{\text{ca}}$  チャネル電流を測定した。 $\text{K}^+$ 電流を抑制するため、細胞内液の  $\text{K}^+$ を 120 mM  $\text{Cs}^+$ および 20 mM TEA に置換した。また、 $\text{Cl}_{\text{ca}}$  チャネルを活性化するため、細胞内液の  $\text{Ca}^{2+}$ 濃度は pCa 6.0 (1  $\mu\text{M}$ ) に固定した。脱分極刺激は、保持電位 -60 mV から -80~+100 mV に +20 mV 間隔で 500 ミリ秒間を 15 秒毎に行なった。+20 mV より高い脱分極刺激によって、時間依存的な外向き電流が観察された。脱分極後の -60 mV への再分極によって、特徴的な内向き末尾電流も観察された。

正常ヒト (対照群) と IPAH 患者由来の PSMCs において、TMEM16A チャネルの mRNA 発現量をリアルタイム PCR 法で比較解析した。その結果、IPAH 患者由来 PSMCs では、TMEM16A の発現量が対照群と比較して減少していた。

正常ヒトおよび IPAH 患者由来の PSMCs にホールセルパッチクランプ法を適用し、 $Cl_{Ca}$  チャンネル活性を比較解析した。正常ヒト由来 PSMCs においては、脱分極によって活性化する外向き  $Cl_{Ca}$  チャンネル電流に続き、再分極によって活性化する内向き  $Cl_{Ca}$  チャンネル電流が惹起された (図 2)。一方、IPAH 患者由来 PSMCs では、脱分極刺激および再分極で発生する  $Cl_{Ca}$  チャンネル電流の減少が認められた。

本研究で明らかになった IPAH 患者由来 PSMCs における  $Cl_{Ca}$  チャンネル TMEM16A の発現変化は、PAH 病態機構の解明や標的創薬につながると考えられる。

(2) PAH 患者由来 PSMCs における電位依存性  $Cl^-$  チャンネル C1C2 の発現亢進

次に、電位依存性  $Cl^-$  チャンネルを構成する C1C 分子に着目した。正常ヒトおよび IPAH 患者由来 PSMCs において、C1C ファミリーの発現プロファイルを定量的リアルタイム PCR 法によって解析した。その結果、正常ヒト由来 PSMCs には、C1C2、C1C3、C1C5、C1C6、C1C7 の発現が mRNA レベルで認められた。IPAH 患者由来 PSMCs でも同様に、C1C2、C1C3、C1C5、C1C6、C1C7 の発現が検出された。興味深いことに、正常ヒト由来 PSMCs と比較して、IPAH 患者由来 PSMCs では、C1C2 の発現が増加していることが分かった。

IPAH 患者由来 PSMCs に機能発現する電位依存性  $Cl^-$  チャンネル電流について、ホールセルパッチクランプ法を適用して解析した。電位依存性  $Cl^-$  チャンネル電流を検出するために、パッチ電極内に 120 mM  $Cs^+$  と 20 mM TEA を添加して、 $K^+$  チャンネル電流を遮断した。また、電極内に 5 mM EGTA も添加し、 $Cl_{Ca}$  チャンネル電流も抑制した。PSMCs は、保持電位 0 mV から -140 ~ +100 mV に 1 秒間、脱分極または過分極させた。IPAH 患者由来 PSMCs において、過分極刺激に伴って内向き電流が、また、脱分極刺激に伴って外向き電流が観察された (図 3)。電流-電圧関係から、IPAH 患者由来 PSMCs で観察された電流が、内向き整流性をもつことが分かった。また、その内向きおよび外向き電流は、100  $\mu M$  ニフルミ酸によって抑制されることも分かった。

正常ヒトおよび IPAH 患者由来 PSMCs の増殖率を MTT 法によってアッセイした。正常ヒト由来 PSMCs の増殖率と比較して、IPAH 患者由来 PSMCs の播種後 24 時間における細胞増殖率は顕著に高かった。また、IPAH 患者由来 PSMCs の播種後 48 時間における細胞増殖率も、正常ヒト由来 PSMCs の増殖率よりも有意に高かった。

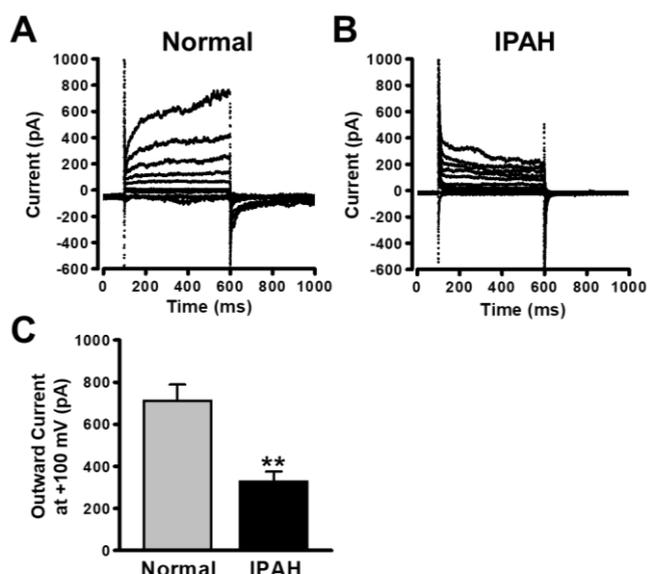


図 2. IPAH 患者由来 PSMCs における  $Cl_{Ca}$  チャンネル活性

(A) 正常ヒト由来 PSMCs (Normal、対照群) における  $Cl_{Ca}$  チャンネル電流。(B) IPAH 患者由来 PSMCs における  $Cl_{Ca}$  チャンネル電流。(C) 正常ヒトと IPAH 患者由来の PSMCs において、+100 mV への脱分極刺激時の外向き  $Cl_{Ca}$  チャンネル電流値を比較した。IPAH 患者由来 PSMCs の  $Cl_{Ca}$  チャンネル活性は、対照群と比べて有意に減弱していた (\*\* $p < 0.01$ )。

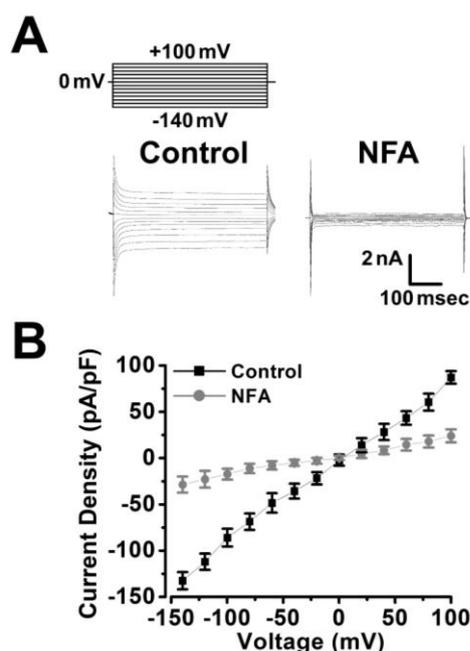


図 3. IPAH 患者由来 PSMCs におけるニフルミ酸感受性  $Cl^-$  チャンネル電流

(A) IPAH 患者由来 PSMCs において、過分極刺激に伴って内向き電流が、脱分極刺激に伴って外向き電流が観察された。その内向きおよび外向き電流は、 $Cl^-$  チャンネル阻害薬である 100  $\mu M$  ニフルミ酸 (NFA) によって抑制された。(B) IPAH 患者由来 PSMCs で認められた電位依存性  $Cl^-$  チャンネル電流の電流-電圧関係を示した。IPAH 患者由来 PSMCs で観察された電流には、内向き整流性があった。その電流は、100  $\mu M$  ニフルミ酸によって抑制された。

また、IPAH 患者由来 PSMCs の播種後 48 時間における細胞増殖率も、正常ヒト由来 PSMCs の増殖率よりも有意に高かった。

IPAH 患者由来 PSMCs の過剰な増殖に対する電位依存性 Cl<sup>-</sup>チャンネル阻害薬の効果を MTT 法で検討した。IPAH 患者由来 PSMCs の増殖は、100 μM および 300 μM ニフルミ酸によって、濃度依存的に減少した。一方、他の Cl<sup>-</sup>チャンネル阻害薬である 100 μM DIDS や 100 μM 9-AC は、IPAH 患者由来 PSMCs の増殖を抑制しなかった。Cl<sub>Ca</sub>チャンネル阻害薬である 10 μM T16A<sub>inh</sub>-A01 も細胞増殖に影響を与えなかった。

本研究成果は、PAH の発症および病態機構の解明や、電位依存性 Cl<sup>-</sup>チャンネルである ClC2 を分子標的とした新規 PAH 治療薬のイオンチャンネル創薬につながることを期待される。

### (3) PAH 患者由来 PSMCs における K<sub>2P</sub> チャンネル KCNK1 と KCNK2 の発現変動

最後に、PSMCs の [Ca<sup>2+</sup>]<sub>cyt</sub> を膜電位により間接的に調節する K<sub>2P</sub> チャンネルに着目した。正常ヒト (対照群) および IPAH 患者由来 PSMCs において、K<sub>2P</sub> チャンネルファミリー (KCNK1~18、ただし KCNK8、11、14 は除く) の mRNA 発現量をリアルタイム PCR 法で解析した。正常ヒト由来 PSMCs において、KCNK2 (TREK1)、KCNK3 (TASK1)、KCNK6 (TWIK2) チャンネルの発現が認められた。IPAH 患者由来 PSMCs では、KCNK1 (TWIK1) と KCNK2 (TREK1) チャンネルの発現量が、対照群と比較して増加していた。一方、KCNK3 (TASK1) と KCNK6 (TWIK2) チャンネルの発現量は、対照群よりも減少していた。

正常ヒト (対照群) および IPAH 患者由来 PSMCs にホールセルパッチクランプ法を適用し、電位固定下で K<sub>2P</sub> チャンネル電流を記録した。電位依存性 K<sup>+</sup>チャンネルや BK<sub>Ca</sub> チャンネルを抑制するため、灌流溶液に 10 mM TEA を添加した。また、細胞内液には 5 mM EGTA を添加し、[Ca<sup>2+</sup>]<sub>cyt</sub> を低く維持した。脱分極刺激は、保持電位 -80 mV から -100 ~ +100 mV のランプ波を 120 ミリ秒間、5 秒毎に行った。正常ヒト由来 PSMCs においては、電位非依存性の電流が観察された (図 4)。その電流の逆転電位は、K<sup>+</sup>の平衡電位である -80 mV 付近だった。一方、IPAH 患者由来 PSMCs においても対照群と同様の電流が観察されたが、一部の細胞では、+20 mV よりも脱分極側の電位で外向き整流性電流や、-80 mV よりも過分極側の電位で内向き整流性電流が認められた。それらの電流の逆転電位も、-80 mV 付近だった。

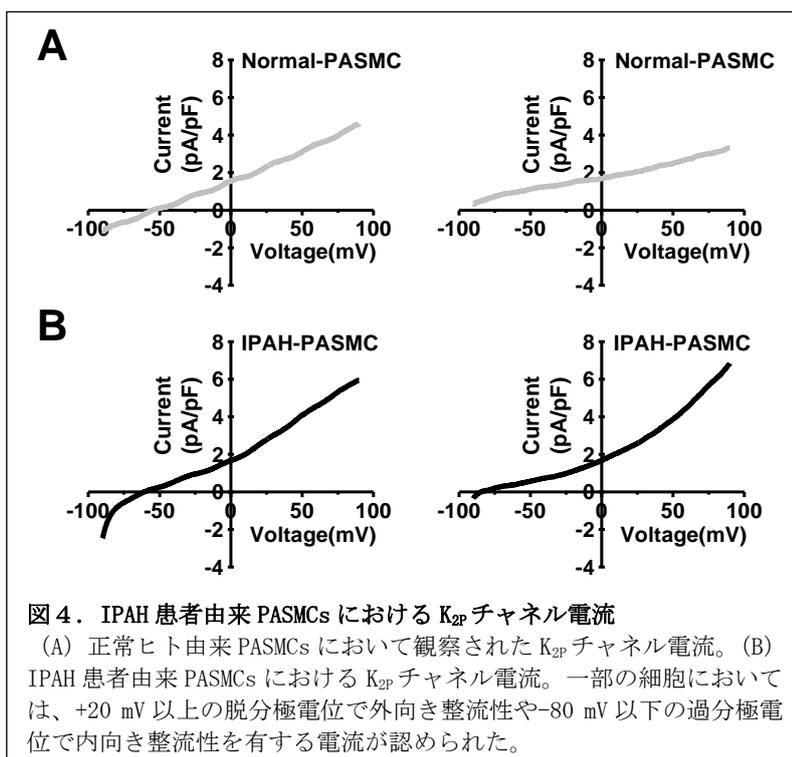


図 4. IPAH 患者由来 PSMCs における K<sub>2P</sub> チャンネル電流

(A) 正常ヒト由来 PSMCs において観察された K<sub>2P</sub> チャンネル電流。(B) IPAH 患者由来 PSMCs における K<sub>2P</sub> チャンネル電流。一部の細胞においては、+20 mV 以上の脱分極電位で外向き整流性や -80 mV 以下の過分極電位で内向き整流性を有する電流が認められた。

IPAH 患者由来 PSMCs で観察される過剰な増殖に対する K<sub>2P</sub> チャンネル阻害薬の効果を MTT 法で測定した。IPAH 患者由来 PSMCs は、48 時間の培養によって、1.5 倍程度にまで増殖した。K<sub>2P</sub> チャンネル阻害薬である 300 μM キニーネ存在下で同様に 48 時間培養した結果、その過剰な細胞増殖は抑制された。

本研究成果は、K<sub>2P</sub> チャンネルである KCNK1 (TWIK1) と KCNK2 (TREK1) が、PSMCs の過剰な増殖による PAH リモデリングに関与すること、さらに、K<sub>2P</sub> チャンネル阻害薬が PAH 治療薬の標的分子になり得ることを示唆するものである。

### (4) まとめ

PAH の発症や病態機構に関与する分子が複数報告されているが、全容解明には至っていない。近年、選択的 PAH 治療薬として、プロスタサイクリン (PGI<sub>2</sub>) 製剤、エンドセリン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ 5 型 (PDE5) 阻害薬、可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) 刺激薬、PGI<sub>2</sub> 受容体 (IP 受容体) 刺激薬が導入されたため、5 年生存率は 70% 程度まで改善している (Fukuda et al., Circ J, 2019)。しかし、単剤では十分な治療効果が得られない症例や既存薬に抵抗性を示す症例も多いため、作用機構の異なる 2 剤さらには 3 剤を用いた併用療法が広く行われている。そのため、新規作用メカニズムを有する PAH 治療薬の開発が期待されている。本研究では、IPAH 患者由来 PSMCs において、Cl<sub>Ca</sub>チャンネルである TMEM16A、電位依存性 Cl<sup>-</sup>チャンネルである ClC2、K<sub>2P</sub> チャンネルである KCNK1 (TWIK1) と KCNK2 (TREK1) の発現変動を見出した。本研究成果は、PAH 病態機構の解明および標的創薬 (イオンチャンネル創薬) につながると思われる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 20件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 8件）

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 <sup>+</sup> and Ca <sup>2+</sup> Channels Regulate Ca <sup>2+</sup> 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 <sub>1</sub> 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 CIC-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 Kawasaki Keisuke, Suzuki Yoshiaki, Yamamura Hisao, Imaizumi Yuji	4. 巻 513
2. 論文標題 Rapid Na <sup>+</sup> accumulation by a sustained action potential impairs mitochondria function and induces apoptosis in HEK293 cells expressing non-inactivating Na <sup>+</sup> channels	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 269 ~ 274
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.03.129	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 Kawasaki Keisuke, Suzuki Yoshiaki, Yamamura Hisao, Imaizumi Yuji	4. 巻 24
2. 論文標題 Development of a Novel Cell-Based Assay System for High-Throughput Screening of Compounds Acting on Background Two-Pore Domain K <sup>+</sup> Channels	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 SLAS Discovery	6. 最初と最後の頁 641 ~ 652
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/2472555219829745	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 Minakata Toshiya, Inagaki Akira, Yamamura Aya, Yamamura Hisao, Sekiya Shinji, Murakami Shingo	4. 巻 12
2. 論文標題 Calcium-Sensing Receptor Is Functionally Expressed in the Cochlear Perilymphatic Compartment and Essential for Hearing	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Molecular Neuroscience	6. 最初と最後の頁 175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnmol.2019.00175	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 Saeki Takanori, Suzuki Yoshiaki, Yamamura Hisao, Takeshima Hiroshi, Imaizumi Yuji	4. 巻 294
2. 論文標題 A junctophilin-caveolin interaction enables efficient coupling between ryanodine receptors and BKCa channels in the Ca <sup>2+</sup> microdomain of vascular smooth muscle	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	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 山村寿男, 山村彩	4. 巻 70
2. 論文標題 肺動脈性肺高血圧症の新規創薬標的分子	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 化学工業	6. 最初と最後の頁 721-726
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Babicheva Aleksandra, Ayon Ramon J., Zhao Tengting, Ek Vitorin Jose F., Pohl Nicole M., Yamamura Aya, Yamamura Hisao, Quinton Brooke A., Ba Manqing, Wu Linda, Ravellette Keeley S., Rahimi Shamin, Balistriieri Francesca, Harrington Angela, Vanderpool Rebecca R., Thistlethwaite Patricia A., Makino Ayako, Yuan Jason X.-J.	4. 巻 318
2. 論文標題 MicroRNA-mediated downregulation of K <sup>+</sup> channels in pulmonary arterial hypertension	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology	6. 最初と最後の頁 L10 ~ L26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajplung.00010.2019	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 Noda Sayuri, Suzuki Yoshiaki, Yamamura Hisao, Giles Wayne R., Imaizumi Yuji	4. 巻 318
2. 論文標題 Roles of LRRRC26 as an auxiliary $\beta$ 1-subunit of large-conductance Ca <sup>2+</sup> -activated K <sup>+</sup> channels in bronchial smooth muscle cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology	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 Yamamura Hideto, Suzuki Yoshiaki, Asai Kiyofumi, Imaizumi Yuji, Yamamura Hisao	4. 巻 523
2. 論文標題 Oxidative stress facilitates cell death by inhibiting Orai1-mediated Ca <sup>2+</sup> entry in brain capillary endothelial cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	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 Sayuri, Chikazawa Kana, Suzuki Yoshiaki, Imaizumi Yuji, Yamamura Hisao	4. 巻 525
2. 論文標題 Involvement of the $\beta$ 1 subunit of the large-conductance Ca <sup>2+</sup> -activated K <sup>+</sup> channel in the proliferation of human somatostatinoma cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	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 Suzuki Takahisa, Yasumoto Miki, Suzuki Yoshiaki, Asai Kiyofumi, Imaizumi Yuji, Yamamura Hisao	4. 巻 98
2. 論文標題 TMEM16A Ca <sup>2+</sup> -Activated Cl <sup>-</sup> 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 山村寿男、鈴木良明、山村彩	4. 巻 155
2. 論文標題 肺動脈性肺高血圧症におけるTRPC6チャネルの病態生理学的役割	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本薬理学雑誌	6. 最初と最後の頁 230 ~ 235
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1254/fpj20001	査読の有無 無
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 Hashimoto Daiki, Hirashima Tsuyoshi, Yamamura Hisao, Kataoka Tomoya, Fujimoto Kota, Hyuga Taiju, Yoshiki Atsushi, Kimura Kazunori, Kuroki Shunsuke, Tachibana Makoto, Suzuki Kentaro, Yamamoto Nobuhiko, Morioka Shin, Sasaki Takehiko, Yamada Gen	4. 巻 104
2. 論文標題 Dynamic erectile responses of a novel penile organ model utilizing TPDM	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biology of Reproduction	6. 最初と最後の頁 875 ~ 886
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/biolre/iaab011	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 Takahisa, Suzuki Yoshiaki, Asai Kiyofumi, Imaizumi Yuji, Yamamura Hisao	4. 巻 146
2. 論文標題 Hypoxia increases the proliferation of brain capillary endothelial cells via upregulation of TMEM16A Ca <sup>2+</sup> -activated Cl <sup>-</sup> channels	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 65 ~ 69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2021.03.002	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 山村寿男、平井聖司、鈴木貴久、鈴木良明、今泉祐治	4. 巻 42
2. 論文標題 肺動脈性肺高血圧症の病態形成機構に関するクロライドチャネルの機能解析	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 臨床薬理の進歩	6. 最初と最後の頁 160 ~ 167
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Kawade Akiko, Yamamura Aya, Fujiwara Moe, Kobayashi Saki, Mori Shiho, Horii Chihiro, Hiraku Akari, Suzumura Sayo, Tsukamoto Kikuo, Ohara Naoki, Kondo Rubii, Suzuki Yoshiaki, Yamamura Hisao	4. 巻 147
2. 論文標題 Comparative analysis of age in monocrotaline-induced pulmonary hypertensive rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 81 ~ 85
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2021.05.012	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 Kondo Rubii, Deguchi Akari, Kawata Naoki, Suzuki Yoshiaki, Yamamura Hisao	4. 巻 148
2. 論文標題 Involvement of TREK1 channels in the proliferation of human hepatic stellate LX-2 cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 286 ~ 294
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2022.01.003	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 Kondo Rubii, Furukawa Nami, Deguchi Akari, Kawata Naoki, Suzuki Yoshiaki, Imaizumi Yuji, Yamamura Hisao	4. 巻 13
2. 論文標題 Downregulation of Ca <sup>2+</sup> -Activated Cl <sup>-</sup> Channel TMEM16A Mediated by Angiotensin II in Cirrhotic Portal Hypertensive Mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	6. 最初と最後の頁 831311
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2022.831311	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, Ozawa Takumi, Kurata Tomo, Nakajima Nanami, Zamponi Gerald W., Giles Wayne R., Imaizumi Yuji, Yamamura Hisao	4. 巻 in press
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 Proceedings of the National Academy of Sciences U S A	6. 最初と最後の頁 in press
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 Kondo Rubii, Kawata Naoki, Suzuki Yoshiaki, Yamamura Hisao	4. 巻 in press
2. 論文標題 Ca2+ Signaling and Proliferation via Ca2+-Sensing Receptors in Human Hepatic Stellate LX-2 Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b22-00103	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 Miyaki Riko, Yamamura Aya, Kawade Akiko, Fujiwara Moe, Kondo Rubii, Suzuki Yoshiaki, Yamamura Hisao	4. 巻 in press
2. 論文標題 SKF96365 activates calcium-sensing receptors in pulmonary arterial smooth muscle cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.03.121	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71件(うち招待講演 2件/うち国際学会 6件)

1. 発表者名 川出有希子、山村彩、鈴木良明、山村寿男
2. 発表標題 肺高血圧症ラットの週齢差による病態変化
3. 学会等名 第67回中部日本生理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤原萌園、山村彩、鈴木良明、山村寿男
2. 発表標題 フィンゴリモドは肺動脈平滑筋細胞の異常増殖を抑制し、肺高血圧症を改善する
3. 学会等名 第67回中部日本生理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山村寿男、三島寛貴、水谷浩也、村松真、萩原由実子、鈴木良明、今泉祐治
2. 発表標題 ラット松果体に発現する小コンダクタンズカルシウム活性化カリウムチャネルの機能解析
3. 学会等名 第67回中部日本生理学会
4. 発表年 2020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 <sup>2+</sup> 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 三島寛貴、鈴木良明、山村寿男
2. 発表標題 ラット松果体に発現する電位依存性Kv4.2チャネルの機能解析
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チャン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 出口朱理、鈴木良明、山村寿男
2. 発表標題 ヒト肝星細胞におけるTREK-1チャンネルの発現機能解析
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2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鈴木貴久、安本美貴、鈴木良明、今泉祐治、山村寿男
2. 発表標題 Ca <sup>2+</sup> 活性化Cl <sup>-</sup> チャンネルTMEM16AのBBBバリア機能に対する寄与の解明
3. 学会等名 第30回日本循環薬理学会
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 藤原萌園、山村彩、鈴木良明、山村寿男
2. 発表標題 フィンゴリモドはモノクロタリン誘発性肺高血圧症ラットの病態を改善する
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 島菜摘、山村彩、鈴木良明、山村寿男
2. 発表標題 肺動脈性肺高血圧症に關与する2ポアドメイン型K <sup>+</sup> チャネルの機能解析
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 石田昌、鈴木良明、山村寿男
2. 発表標題 松脂由来化合物によるラット肺動脈平滑筋の弛緩作用
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 鈴木貴久、鈴木良明、浅井清文、今泉祐治、山村寿男
2. 発表標題 低酸素ストレスは、Ca <sup>2+</sup> 活性化Cl <sup>-</sup> チャネルTMEM16Aの発現上昇を介して脳微小血管内皮細胞の細胞増殖を亢進させる
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 黒瀬梨沙、鈴木良明、今泉祐治、山村寿男
2. 発表標題 Ca <sup>2+</sup> 遊離活性化Ca <sup>2+</sup> チャネルはマウス軟骨細胞においてインターロイキン1 による変形性関節症マーカーの誘導に関与する
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 川出有希子、山村彩、鈴木良明、山村寿男
2. 発表標題 モノクローリン誘発性肺高血圧症ラットにおけるCa <sup>2+</sup> 感受性受容体とTRPC6チャネルの発現変化解析
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 出口朱理、近藤るびい、鈴木良明、山村寿男
2. 発表標題 ヒト肝星細胞におけるTREK-1チャネルの機能発現
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 三島寛貴、鈴木良明、山村寿男
2. 発表標題 メラトニンによる電位依存性Kv4.2チャネルの阻害機構の解明
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 近藤るびい、鈴木良明、山村寿男
2. 発表標題 CRACチャネル阻害薬は肝星細胞の活性化を抑制する
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 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤原萌園、山村彩、鈴木良明、山村寿男
2. 発表標題 モノクローリン誘発性肺高血圧症ラットにおけるフィンゴリモドの病態改善効果
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021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受容体の機能調節を介してマクロファージのATPシグナルを制御する
3. 学会等名 第135回日本薬理学会近畿部会
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Mitofusin2は小胞体-ミトコンドリア間Ca <sup>2+</sup> -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 三島寛貴、鈴木良明、山村寿男
2. 発表標題 電位依存性カリウムチャネルKv4.3に対するメラトニンの作用の解明
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 <sup>2+</sup> 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 <sup>2+</sup> 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 川出有希子、山村彩、鈴木良明、山村寿男
2. 発表標題 肺高血圧症モデルラットにおける週齢差の解析
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 藤原萌園、山村彩、鈴木良明、山村寿男
2. 発表標題 肺動脈性肺高血圧症の肺血管リモデリングに対するフィンゴリモドの抑制効果
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 鈴木貴久、安本美貴、鈴木良明、今泉祐治、山村寿男
2. 発表標題 TMEM16Aは、脳微小血管内皮細胞における細胞増殖及び細胞遊走に關与する
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川出有希子、山村彩、鈴木良明、山村寿男
2. 発表標題 肺高血圧症モデルラットの週齡差と病態形成の關連について
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム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 <sup>2+</sup> 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 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 <sup>+</sup> 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 臍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 鈴木貴久、安本美貴、鈴木良明、今泉祐治、山村寿男
2. 発表標題 TMEM16Aの脳微小血管内皮細胞における細胞増殖及び細胞遊走への関与
3. 学会等名 第29回日本循環薬理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hisao Yamamura
2. 発表標題 Pathophysiological significance of TRPC6 channels in pulmonary arterial hypertension
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 Hideto Yamamura, Yoshiaki Suzuki, Kiyofumi Asai, Yuji Imaizumi, Hisao Yamamura
2. 発表標題 The suppression of Orai1-mediated Ca <sup>2+</sup> 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 Taten, 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 Takahisa Suzuki, Miki Yasumoto, Yoshiaki Suzuki, Kiyohumi Asai, Yuji Imaizumi, Hisao Yamamura
2. 発表標題 Contribution of TMEM16A Ca <sup>2+</sup> -activated Cl <sup>-</sup> channel to cell proliferation and migration 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 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 鈴木貴久、安本美貴、鈴木良明、浅井清文、今泉祐治、山村寿男
2. 発表標題 脳微小血管内皮細胞の細胞増殖及び細胞遊走にはCa <sup>2+</sup> 活性化Cl <sup>-</sup> チャネルが関与する。
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山村英斗、安本美貴、鈴木良明、浅井清文、今泉祐治、山村寿男
2. 発表標題 脳微小血管内皮細胞における酸化ストレスは、Orai1を介したCa <sup>2+</sup> 流入を介して細胞死を引き起こす。
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 野田さゆり、鈴木良明、今泉祐治、山村寿男
2. 発表標題 膵神経内分泌腫瘍由来QGP-1細胞における大コンダクタンスCa <sup>2+</sup> 活性化K <sup>+</sup> (BK)チャネルの機能解析
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 近藤るびい、鈴木良明、山村寿男
2. 発表標題 BKCaチャネル阻害薬は肝星細胞の増殖を抑制する
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020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 Caveolin-1は炎症性マクロファージにおいてP2X7受容体を介したATPシグナルを制御する。
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤原萌園、山村彩、鈴木良明、山村寿男
2. 発表標題 肺動脈性肺高血圧症に対するフィンゴリモドの薬効評価
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤原萌園、山村彩、鈴木良明、山村寿男
2. 発表標題 フィンゴリモドは肺動脈性肺高血圧症リモデリングを抑制する
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 安藤駿佑、三島寛貴、鈴木良明、山村寿男
2. 発表標題 メラトニンのラット松果体における制御機能解析
3. 学会等名 第139回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川田成紀、近藤るびい、古川奈美、鈴木良明、今泉祐治、山村寿男
2. 発表標題 門脈圧亢進症マウスの門脈自発収縮に対するTMEM16Aチャネルの関与
3. 学会等名 第67回日本薬学会東海支部総会・大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木良明、小澤拓海、今泉祐治、山村寿男
2. 発表標題 血管平滑筋におけるカベオラを足場とした興奮-転写連関の役割の解明
3. 学会等名 第63回日本平滑筋学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中島七海、鈴木良明、柴原映美菜、山村寿男
2. 発表標題 ラット大動脈平滑筋のSOCE及び増殖機構におけるジャンクトフィリン2の役割の解明
3. 学会等名 第63回日本平滑筋学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮木理子、山村彩、鈴木良明、山村寿男
2. 発表標題 肺動脈平滑筋細胞のCa <sup>2+</sup> 動態に対するSKF96365の薬理作用
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川出有希子、山村彩、鈴木良明、山村寿男
2. 発表標題 モノクロタリン誘発性高血圧症ラットの週齡差による病態変化解析
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤原萌園、山村彩、鈴木良明、山村寿男
2. 発表標題 肺高血圧症に対するフィンゴリモドの薬効解析
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2021
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 CaMKK2/CaMK1経路を介した血管リモデリング形成
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近藤るびい、川田成紀、鈴木良明、山村寿男
2. 発表標題 CRACチャネル阻害薬はTGF- $\beta$ 1刺激による肝星細胞の活性化を抑制する
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2021
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 血管平滑筋のカベオラ局在型Cav1.2/CaMKK2/CaMK1a複合体は興奮転写連関を介した血管リモデリングに関与する
3. 学会等名 次世代を担う若手のための創薬・医療薬理シンポジウム2021
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筋小胞体-ミトコンドリアCa <sup>2+</sup> 機能連関におけるミトフュージン2の役割
3. 学会等名 次世代を担う若手のための創薬・医療薬理シンポジウム2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山村寿男
2. 発表標題 肺高血圧症におけるカルシウム関連イオンチャネルと標的創薬
3. 学会等名 第145回日本薬理学会関東部会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮木理子、山村彩、鈴木良明、山村寿男
2. 発表標題 肺動脈平滑筋細胞におけるSKF96365のCa <sup>2+</sup> 感受性受容体の活性化作用
3. 学会等名 生理研心血管研究会「比較統合生理学的観点からの循環生理の解析」
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山村寿男
2. 発表標題 新規肺高血圧症治療薬を目指したイオンチャネル創薬
3. 学会等名 名市大創薬基盤研スクリーニングフェア（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤原萌園、山村彩、近藤るびい、鈴木良明、山村寿男
2. 発表標題 肺高血圧症ラットにおける多発性硬化症治療薬フィンゴリモドの薬効評価
3. 学会等名 日本平滑筋学会若手の会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鈴木良明、小澤拓海、今泉祐治、山村寿男
2. 発表標題 カベオラ局在型分子複合体の血管平滑筋機能に対する多様な役割
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 近藤るびい、出口朱理、川田成紀、鈴木良明、山村寿男
2. 発表標題 ヒト肝星細胞株LX-2におけるTREK1チャネルの機能解析
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川田成紀、近藤るびい、鈴木良明、山村寿男
2. 発表標題 マウス肝星細胞のイオンチャネル電流解析
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鈴木良明、今泉祐治、山村寿男
2. 発表標題 Cav1.2/CaMKK2/CaMK1a経路を介した興奮転写連関は血管リモデリング形成に関与する
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 肺動脈性肺高血圧症等の治療剤及びその利用	発明者 山村寿男、鈴木良明、澤井優輝、藤原萌園、山村彩	権利者 公立大学法人名古屋市立大学、学校法人愛知医
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-070003	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

<p>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 ホームページ  <a href="http://www.phar.nagoya-cu.ac.jp/hp/ysg/index.html">http://www.phar.nagoya-cu.ac.jp/hp/ysg/index.html</a></p> <p>名古屋市立大学 研究者データベース  <a href="https://nrd.nagoya-cu.ac.jp/profile/ja.3d4f0adfd6db6129.html">https://nrd.nagoya-cu.ac.jp/profile/ja.3d4f0adfd6db6129.html</a></p>
---

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
---------	---------------------------	-----------------------	----

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	カリフォルニア大学サンディエゴ校	イリノイ大学シカゴ校	アリゾナ大学	
カナダ	カルガリー大学			
リトアニア	State Research Institute			