

機関番号：24402

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20590213

研究課題名 (和文) 膜電位依存性プロトンチャネルの温度感受性リクルートメント機構の解明

研究課題名 (英文) Temperature-sensitive recruitment of voltage-gated proton channels

研究代表者

久野 みゆき (KUNO MIYUKI)

大阪市立大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：00145773

研究成果の概要 (和文)：高い温度依存性は電位依存性プロトン ( $H^+$ ) チャネルの特性である。ホールセル  $H^+$ 電流の温度依存性は、低温度 ( $< 30^\circ C$ ) 領域での high  $Q_{10}$ 相と高温度領域での low  $Q_{10}$ 相に分けられる。私達は low  $Q_{10}$ 相がチャネルポアの  $H^+$ 透過過程とポアへのアクセス抵抗によること、high  $Q_{10}$ 相は、これに active channel のリクルートメント過程が加わった現象であることを証明した。 $H^+$ チャネルの温度感受性リクルートメント機構にアクチン骨格構造、膜ラフト構造が寄与することが示唆された。

研究成果の概要 (英文)：Voltage-gated proton channels ( $H^+$  channels) are highly sensitive to temperature. The temperature-sensitivity of whole-cell  $H^+$  currents consisted of two phases, a high  $Q_{10}$  phase over the lower temperature ranges ( $< \sim 30^\circ C$ ) and a low  $Q_{10}$  phase at higher temperatures. We revealed the low  $Q_{10}$  phase represented the process of  $H^+$  permeation through the channel pore and the access resistance to the pore, and the high  $Q_{10}$  phase, recruitment of active channels in addition to the permeation process. Actin cytoskeletal network and lipid raft structure are suggested to underlie the temperature-sensitive recruitment of  $H^+$  channels.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	800,000	240,000	1,040,000
2009 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：生理学

科研費の分科・細目：

キーワード：プロトンチャネル、温度感受性、リクルートメント、マイクログリア、シグナル伝達、生理学

## 1. 研究開始当初の背景

膜電位依存性プロトンチャネル ( $H^+$ チャネル) は、脱分極で開口し、プロトン ( $H^+$ ) を細胞内から細胞外へと選択的に排出するチャネルである。 $H^+$ の膜輸送速度が他の  $H^+$ 輸送体 (ポンプやトランスポータ) の数十倍も大きいことから、一旦開口すると短時間に大

量の  $H^+$ を細胞膜を介して移動させ近傍の pH 環境を大きく変えるポテンシャルを持っている。 $H^+$ チャネルは食細胞、ニューロン、筋、上皮細胞、卵母細胞、マスト細胞、破骨細胞など多様な細胞で発現しているが、どのような条件で活性化され、どのような機能を果たしているのかについて、実は余りよくわかつ

ていない。私達は、マスト細胞、マイクログリア、破骨細胞など異なる機能を持つ細胞で、 $H^+$ チャネルの性質や活性調節機構を調べてきたが、同一細胞、同一実験条件下でも記録中に電流振幅が大きく可逆的に変動することをしばしば経験した。単一チャネル電流が測定できないほど小さい (fA レベル) ことを考慮すると相当数のチャネルが短時間に active-silent 変換を行っていることになる。中でも比較的シンプルな物理的的刺激である温度に対する  $H^+$ チャネルの応答は示唆に富むものであった。電流振幅は、heating / cooling 刺激によって一般のイオンチャネルでは例を見ないほど大きく可逆的に変動する。温度が 10 度上昇した時の変化率 ( $Q_{10}$  値) の大きさに基づき私達が "high  $Q_{10}$  応答" と呼んできたこの現象は、 $H^+$ 透過の活性化エネルギーが大きいことを反映していると考えられてきたが、 $Q_{10}$  の値は一定せず、同一細胞でもしばしば変化し、単一の物理化学的現象を表しているとは考え難かった。私達は原則に立ち返り、温度測定法からもう一度検証し直した。チャネルは、機能的に2つのステージ、開口刺激 ( $H^+$ チャネルの場合は脱分極) があれば  $H^+$ 透過が起こる状態にあるチャネル (active channel) と開口刺激に応答しない状態にあるチャネル (silent channel) に分けられる。 $H^+$ チャネルの温度依存性の謎を解くためには、実測される  $H^+$ 電流のデータから、 $H^+$ 透過過程と active チャネル数の変化を分離することが第一歩である。さらに予備実験を進める中で、 $H^+$ チャネルの "high  $Q_{10}$  応答" が、active channel の動員 (リクルートメント) によって起こることが推測された。

細胞膜に存在するチャネルのリクルートメントの実態として、細胞膜マイクロドメインや細胞骨格との干渉、細胞内小胞融合 (exocytosis / endocytosis)、チャネル分子のクラスター形成、活性調節分子の会合・解離などいくつかの可能性が浮上してくる。あるいは柔軟でダイナミックに active channel 数をコントロールする  $H^+$ チャネル特有の仕組みが存在するのかもしれない。本研究の過程で得られるさまざまな情報は、私達の長期目標である "プロトンシングナリング" の研究進展に大いに役立つと期待している。

## 2. 研究の目的

2つの  $Q_{10}$  phase を分離し、"high  $Q_{10}$  応答" を手がかりにして、電位依存性  $H^+$ チャネルの active-silent 変換を保証する温度感受性リクルートメント機構を明らかにすること。

## 3. 研究の方法

Native に膜電位依存性  $H^+$ チャネルを発現している細胞 (マイクログリア、破骨細胞、

RAW264 細胞) を用い、さまざまな条件下で、パッチクランプ法によるリアルタイムの機能解析を行った。急速な温度変化と正確な温度測定のために温度ジャンプ法、アクセス抵抗の推定に浸透圧ジャンプ法、 $H^+$ 透過過程の抽出に  $\Delta I/\Delta T$  法を考案した。サイトーシスや pH 測定には、膜容量や  $H^+$ チャネル逆転電位など電気生理学的手法に加えて、蛍光プローブ・分子生物学的ツールを利用した組織学的検討を行った。

## 4. 研究成果

(1)  $H^+$ イオン透過過程 (チャネルおよびアクセス抵抗) の温度依存性。

数ミリ秒以内に数~10度の温度変化 ( $\Delta T$ ) を与えられる方法 (温度ジャンプ法) を開発し、ホールセル電流の変化成分 ( $\Delta I$ ) より open channel conductance の  $Q_{10}$  値の直接測定に成功した ( $\Delta I/\Delta T$  法)。更に高浸透圧 (1-3 osmol) に短時間 (0.25 ~ 1 s) 暴露させる浸透圧ジャンプ法を確立し、アクセス抵抗を見積もる方法を考案した。こうして初めて、 $H^+$ イオンの流れをチャネル自身 ( $R_{Ch}$ ) とアクセス抵抗 ( $R_{ac}$ ) を通る過程に区別することができるようになった。 $Q_{10}$  値を用いて表したそれぞれの過程の温度依存性は大きく異なり、 $H^+$ がチャネル自身を通るときエネルギー障壁 (活性化エネルギー 64 kJ/mol に相当) は一般的なチャネルに比べ遥かに高いことが明らかになった。アクセス抵抗自体の温度依存性は低い、 $H^+$ 透過過程への寄与は予想以上に大きく、室温で  $R_{Ch} : R_{ac} = 2 : 1$  であった。高温領域では、チャネル電流が急速に増加することによって ( $R_{Ch} < R_{ac}$ )、アクセス抵抗が  $H^+$ 透過の律速段階となり、その結果として  $Q_{10}$  値が減少することがわかった。これまで観察されてきた low  $Q_{10}$  相は、アクセス抵抗がチャネル抵抗を凌駕した結果だったのである (Moriyama et al., 2008, Eur. J. Physiol.; Kuno et al., 2009, JGP; 久野、2010、日本生理学雑誌サイエンストピックス)

プロトンチャネルには一般のチャネルで共通して見られるポアに相当する構造物がないことが報告されている。私達の研究で明らかになった透過過程の高い温度依存性と  $H^+$ 透過に影響を与える大きなアクセス抵抗の存在は、プロトンチャネルのユニークなイオン透過メカニズムを解き明かす上で重要な手がかりである。また、通常観察しているホールセル電流が大きなアクセス抵抗の影響下で記録されているという事実に気づかされた意義は大きい。アクセス抵抗は " $H^+$  flux " という機能を左右する不可避の要素である。

(2) high  $Q_{10}$  phase についての検討。

温度ジャンプ法で得られた  $Q_{10}$  値を温

度 (T) に対してプロットした透過過程の  $Q_{10}$ -T 曲線は細胞条件に寄らず一定であった。そこで、「実測される定常  $H^+$  電流量の  $Q_{10}$ -T 曲線が透過過程の曲線と一致すれば、active channel 数の温度による変化は無い」と仮定した。定常  $H^+$  電流量の  $Q_{10}$ -T 曲線は細胞によって異なり、high  $Q_{10}$  相に対応する  $30^{\circ}C$  以下ではイオン透過過程の曲線から大きく乖離する場合も多く、温度による active channel 数の変化があると推測された。

アクチン細胞骨格の影響：  $H^+$ チャネルのリクルートメントの要因のひとつであるアクチン細胞骨格再構成を阻害する phalloidin や cytochalasin D で細胞を処理したり、細胞を膨化させ active チャネルを十分増加させた上で温度変化を与えると、high  $Q_{10}$  相が見られなくなった。以上の結果から、単一チャネル電流の測定が困難な  $H^+$ チャネルにおいて  $Q_{10}$ -T 法はリクルートメントの評価法として有用であることがわかった。

ラフト動態の影響： コレステロール添加/除去によるラフト動態がリクルートメントに関与するかどうかを検討した。マイクログリアの細胞膜コレステロール量は methyl  $\beta$ -cycro dextran (M $\beta$ CD) 添加後 (1 hr, 室温) 約 1/4 と減少し、水溶性コレステロール添加後約 4 倍に増加した。コレステロール添加後、 $H^+$ チャネルの定常電流値は徐々に減少したが、M $\beta$ CD では増加と減少の両方の変化が見られ、ラフトとチャネル活性の関係は一元的ではなかった。M $\beta$ CD 存在下で  $Q_{10}$  値は high  $Q_{10}$  と low  $Q_{10}$  の中間に分布し、ラフト動態が温度依存性リクルートメントになんらかの影響を及ぼしていることが推測された。しかし、単一の機構ではなく複合要因が働いていると考えられ、メカニズムの解明には更なる条件の絞込みが必要な段階である。

サイトーシスの影響： 様々なチャネルで膜動態 (サイトーシス) の関わるリクルートメント機構が知られている。私達は、細胞外 Ca 濃度の上昇によって、 $H^+$ 分泌細胞である破骨細胞膜のエンドサイトーシスが起これ、その際に細胞膜に存在するプロトンポンプ、空胞型 Vacuolar-ATPase (V-ATPase) の内包化が起こることを明らかにした (Sakai et al., 2010, Am. J. Physiol)。この高 Ca 刺激によるエンドサイトーシスには、ダイナミンが必要で、phospholipase C など細胞内代謝過程が関与していた。V-ATPase は  $H^+$ を選択的に輸送する起電性  $H^+$ ポンプであり、破骨細胞の細胞膜には  $H^+$ チャネルが共存する。高 Ca 刺激によって  $H^+$ チャネル電流量は減少したが、ダイナミン阻害剤

(dynasore, dynamin inhibitory peptide) によって抑制されず、エンドサイトーシスとの直接の関連は検出できなかった。Ca 刺激以外のサイトーシスとの関連を調べるために、破骨細胞分化前の RAW264 で zymosan bioparticle の貪食過程を調べた。Zymosan を投与すると数分~数時間にかけてファゴゾーム様小胞が形成され、小胞内が徐々に酸性化された。V-ATPase の特異的ブロッカー (バフィロマイシン) で酸性化は抑制され小胞膜に V-ATPase が存在することがわかった。クランプ下の細胞では bioparticle の取り込みが起こらなかったため、zymosan を多数取り込んだ後でホールセルクランプを行うと、 $H^+$ チャネル活性が少ない傾向にあった。但し、これが  $H^+$ チャネルの内包化によるものかどうかは検討中である。

以上の結果の一部は、日本生理学会 (2009-2011 年)、国際生理学会 (IUPS, 2009 年)、米国生物物理学会 (2009-2011)、米国骨代謝学会 (2008-10)、生理研研究会 (2008-10) などで発表した。

(3) 今後の課題として見えてきたもの：

(1) (2) で示された未解決な問題を解明していくことは直接の課題であるが、この研究を通じて、本質的に重要なポイントが浮かびあがってきた。第 1 に、 $H^+$ チャネルの機能研究を行う上では、チャネルの  $H^+$ 透過過程と active チャネル数を分離することが欠かせない。単一チャネル電流を安定して実測できない現状において、この問題の解決は容易ではない。溶液交換に数秒以上要する Bath 灌流法では二つのパラメータの効果を区別できず、電流変化からリクルートメントによる変化を抽出できない。両者を区別するには温度ジャンプ法のような急速溶液交換システムが有用と考え、U-tube 法を構築中である。現在、平均 50-100 ms 以内に細胞周囲の溶液交換ができるようになった。第 2 にアクセス抵抗が無視できないほど大きいことである。毎回の電流記録でアクセス抵抗を抽出することができないことを考えると、シミュレーション法の確立が望まれる。共同研究を通じて試みたい。第 3 は細胞における  $H^+$ チャネルの局在である。 $H^+$ チャネルが細胞内小胞 (特にファゴゾーム膜) に発現していることが報告されているが、従来のホールセルクランプ法では細胞膜における現象しか捉えられない。小胞膜での働きを定量的に同定できる新しい手法を開発したい。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 6 件)

- ① 酒井啓、森浦芳枝、納富拓也、川脇順子、大西景子、久野みゆき (2011) 破骨細胞の初期 Ca-sensing 応答のシグナリング機構。

- 日本生理学雑誌 (表紙) 73 (1) 査読無
- ② Sakai, H., Moriura, Y., Notomi, T., Kawawaki, J., Ohnishi, K. and Kuno, M. (2010) Phospholipase C-dependent  $Ca^{2+}$ -sensing pathways leading to endocytosis and inhibition of the plasma membrane vacuolar  $H^+$ -ATPase in osteoclasts. *Am. J. Physiol.(Cell Physiol)* 299, C570-C578 査読有
- ③ 久野みゆき (2010) 電位依存性プロトンチャネルのイオン透過の温度依存性。サイエンストピックス 67, 日本生理学雑誌 72 (6), p153 査読無
- ④ Kuno, M., Ando, H., Morihata, H., Sakai, H., Mori, H., Sawada, M. and Oiki, S. (2009) Temperature dependence of proton permeation through a voltage-gated proton channel. *J. Gen. Physiol.* 134 (3), 191-205. 査読有
- ⑤ 老木成稔、安藤博之、久野みゆき、清水啓史、岩本真幸 (2008) K チャネルのイオン透過機構：新しい流動電位測定法によって明らかになったイオン-水流速比。生物物理 48 (4), 246-252 査読無
- ⑥ Morihata, H. Kawawaki, J., Okina, M., Sakai, H., Notomi, T., Sawada, M. and Kuno, M. (2008) Early and late activation of the voltage-gated proton channel during lactic acidosis through pH-dependent and -independent mechanisms. *Pflugers Archiv - Eur. J. Physiol.* 455(5), 829-38 査読有

[学会発表] (計 31 件)

- ① 酒井啓, 森浦芳枝、川脇順子、橋本志野、久野みゆき。破骨細胞に共存する空胞型  $H^+$ -ATPase と電位依存性プロトンチャネルの相互作用。第 88 回日本生理学会大会 (2011) 3/28-30, 横浜 (東日本大震災のため誌上開催)
- ② 海住太郎、久野みゆき。Zyosan を投与した RAW-264 細胞および RAW 由来破骨細胞における電位依存性プロトンチャネルの活性化およびファゴゾームの pH 変動。第 88 回日本生理学会大会 (2011) 3/28-30, 横浜 (東日本大震災のため誌上開催)
- ③ Sakai, H., Moriura, Y., Kawawaki, J., Hashimoto, S. and Kuno, M. Vacuolar  $H^+$ -ATPases and voltage-gated proton channels: two electrogenic, proton-selective membrane transport mechanisms co-existed in osteoclasts. 55<sup>th</sup> Annual Meeting (2011) 3/5-3/10, Baltimore, MD
- ④ 久野みゆき。プロトンチャネル。同志社大学生命医科学特別講義 (2010) 11/25, 京田辺。

- ⑤ Notomi, T., Kuno, M., Ezura, Y. and Noda, M. Genetic conversion of osteoclast precursor to be responsible to light-controlled cation channel activation enhances differentiation upon modulation of their membrane potential 32<sup>th</sup> ASBMR Annual Meeting (2010) 10/15-20, Toronto, Canada
- ⑥ 久野みゆき、酒井啓、森浦芳枝、川脇順子、橋本志野。破骨細胞膜に共存する空胞型  $H^+$ -ATPase と電位依存性プロトンチャネルによるプロトンシグナリング機構 平成 22 年度生理学研究所研究会 (2010) 9/30-10/1, 岡崎
- ⑦ 羽阪めぐみ, 森隆, 松浦正, 久野みゆき, 西川精宣, 浅田章: 全身麻酔薬がミクログリア P2X4 受容体に及ぼす影響: 日本麻酔科学会第 57 回学術集会 (2010) 6/4, 福岡
- ⑧ 松浦正, 森隆, 羽阪めぐみ, 久野みゆき, 西川精宣, 浅田章: リドカインによるミクログリアプロトンチャネル抑制機序についての検討: 日本麻酔科学会第 57 回学術集会 (2010), 6/4, 福岡
- ⑨ 酒井啓、森浦芳枝、納富拓也、川脇順子、大西景子、久野みゆき。破骨細胞の初期  $Ca$ -sensing 応答のシグナリング機構。第 87 回日本生理学会大会 (2010) 5/19-21, 盛岡
- ⑩ 久野みゆき。破骨細胞膜のプロトンポンプ ( $V$ -ATPase) とプロトンチャネル: 役割と制御機構 Roles and regulatory mechanisms of proton pumps and proton channels in the plasma membrane of osteoclasts. 第 83 回日本薬理学会年会シンポジウム (2010) 3/18, 大阪 (招待講演)
- ⑪ Hasaka, M., Mori, T., Matsuura, T., Nishikawa, K., Kuno, M. and Asada, A. Effects of general anesthetics on P2X4 receptors in microglia: IARS 2010 Annual Meeting (2010) 3/20, Honolulu, Hawaii.
- ⑫ Kuno, M., Ando, H., Morihata, H., Sakai, H., Mori, H. & Oiki, S. Temperature dependence of proton permeation through a voltage-gated proton channel in microglia. 54<sup>th</sup> Annual Meeting of American Biophysical Society (2010) 2/20-2/24, San Francisco, California.
- ⑬ 久野みゆき、酒井啓、森浦芳枝、川脇順子、大西景子。破骨細胞において細胞外  $Ca^{2+}$  による誘発されるエンドサイトーシス機構。平成 21 年度生理学研究所研究会 (2009) 10/1-2, 岡崎
- ⑭ Notomi, T., Tanaka, S., Amano, H., Nakamura, T., Noda, M., Skerry, T.M.,

- and Kuno, M. Pacemaker channel HCN1 affects osteoclast function in vitro and bone remodeling in vivo. 31<sup>th</sup> ASBMR Annual Meeting (2009) 9/11-15, Denver, Colorado (Plenary Poster Award).
- ⑮ 久野みゆき, 安藤博之, 森畑宏一, 酒井啓, 森啓之, 老木成稔. 電位依存性プロトンチャンネルの温度依存性を決定する諸因子. 平成 21 年度生理学研究所研究会 (2009) 9/3-4, 岡崎
- ⑯ 松浦正, 羽阪めぐみ, 久野みゆき, 西川精宣, 浅田章: リドカインによるミクログリアのプロトンチャンネル抑制作用: 日本麻酔科学会第 56 回学術集会 (2009) 8/16, 神戸 (最優秀演題賞).
- ⑰ Sakai, H., Notomi, T., Moriura, Y., Kawawaki, J. & Kuno, M. Ca<sup>2+</sup>-stimulated inhibition of the plasma membrane vacuolar H<sup>+</sup>-ATPase in murine osteoclasts in association with facilitated endocytosis. 36<sup>th</sup> International Congress of Physiological Sciences (2009) 7/27-8/1, Kyoto.
- ⑱ Kuno, M., Ando, H., Morihata, H., Sakai, H., Mori, H., Shimizu, H., Iwamoto, I. & Oiki, S. Temperature-dependence of proton permeation through a voltage-gated proton channel in microglia. 36<sup>th</sup> International Congress of Physiological Sciences (2009) 7/27-8/1, Kyoto.
- ⑲ Matsuura, T., Mori, T., Kuno, M., Hasaka, M., Kawawaki, J., Nishikawa, K., Sawada, M & Asada, A. Lidocaine inhibits voltage-gated proton channels in rat microglia. 36<sup>th</sup> International Congress of Physiological Sciences (2009) 7/27-8/1, Kyoto.
- ⑳ Notomi, T., Tanaka, S., Amano, H., Nakamura, T. and Kuno, M. Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide modulated channels (HCN), HCN1 and HCN3, control bone remodeling. 36<sup>th</sup> International Congress of Physiological Sciences (2009) 7/27-8/1, Kyoto.
- 21 納富拓也, 田中伸哉, 天野均, 中村利孝, 野田政樹, 久野みゆき. ペースメーカーチャンネル(HCN1)の破骨細胞機能と骨代謝機構への関与. 第 27 回日本骨代謝学会学術集会 (2009) 7/23-25, 大阪.
- 22 納富拓也, 田中伸哉, 天野均, 中村利孝, 野田政樹, 久野みゆき. ペースメーカーチャンネル(HCN1)の欠損は高代謝回転による骨量減少を引き起こす. 第 29 回骨形態計測学会 (2009) 5/28-30, 大阪
- 23 Sakai, H., Notomi, T., Moriura, Y., Kawawaki, J. and Kuno, M. Constitutive and Ca<sup>2+</sup>-stimulated turnover of the plasma membrane vacuolar H<sup>+</sup>-ATPase (V-ATPase) in murine osteoclasts. 53<sup>th</sup> Annual Meeting of American Biophysical Society (2009) 2/28-3/4, Boston.
- 24 久野みゆき, 安藤博之, 森畑宏一, 酒井啓, 森啓之, 清水啓史, 岩本真幸, 老木成稔. 電位依存性プロトンチャンネルのプロトン透過の温度依存性. 第 46 回生物物理学会年会 (2008) 12/3-5, 福岡
- 25 酒井啓, 納富拓也, 久野みゆき. 細胞外 Ca に応答する破骨細胞膜 V-ATPase のリサイクリング機構. 第 26 回日本骨代謝学会学術集会 (2008) 10/29-31, 大阪
- 26 納富拓也, 田中伸哉, 天野均, 中村利孝, 久野みゆき. ペースメーカーチャンネル(HCN1)による骨代謝調節機構. 第 26 回日本骨代謝学会学術集会平成 20 年 (2008) 10/29-31, 大阪
- 27 久野みゆき, 納富拓也, 川脇順子, 森浦芳枝, 酒井啓. 細胞膜プロトンポンプの turnover 制御機構. 平成 20 年度生理学研究所研究会 (2008) 10/2-3, 岡崎
- 28 Sakai, H., Notomi, T. Moriura, Y., Kawawaki, J. and Kuno, M. Endocytotic process underlying calcium-induced inhibition of plasma membrane vacuolar-type H<sup>+</sup>-ATPase in murine osteoclasts. 30<sup>th</sup> ASBMR Annual Meeting (2008) 9/11-16, Montreal, Quebec.
- 29 Notomi, T., Kuno, M., Amano, H. and Skerry, T.M. The pacemaker channel, HCN, controls functions of osteoclasts. 30<sup>th</sup> ASBMR Annual Meeting (2008) 9/11-16, Montreal, Quebec.
- 30 久野みゆき, 安藤博之, 森畑宏一, 酒井啓, 森啓之, 清水啓史, 岩本真幸, 老木成稔. 電位依存性プロトンチャンネルにおけるプロトン透過の温度依存性 (Q<sub>10</sub> 値). 平成 20 年度生理学研究所研究会 (2008) 9/4-5, 岡崎
- 31 久野みゆき. 破骨細胞のプロトンシグナリング機構と多様な調節メカニズム. 京都府立医科大学セミナー (2008) 6/11, 京都

[その他]

ホームページ:

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/molcelphysiol/>

生理学会 Web site:

<http://physiology.jp/exec/page/stopics67/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

久野 みゆき (KUNO MIYUKI)

大阪市立大学・大学院医学研究科・准教授  
研究者番号：00145773

(2)研究分担者

酒井 啓 (SAKAI HIROMU)  
大阪市立大学・大学院医学研究科・研究員  
研究者番号：90382192

(3)連携研究者

無し。