

機関番号：37111
 研究種目：基盤研究 (C)
 研究期間：2008～2010
 課題番号：20590270
 研究課題名 (和文) 上皮細胞カルシウム輸送体ファミリーの生理機能とその病態機序の解析
 研究課題名 (英文) Analysis of physiological function of calcium transporters
 in epithelial cells and its pathological mechanisms
 研究代表者
 岩本 隆宏 (IWAMOTO TAKAHIRO)
 福岡大学・医学部・教授
 研究者番号：20300973

研究成果の概要 (和文)：

NCX 遺伝子改変マウスおよび特異的 NCX 阻害薬を用い、上皮組織 (腎尿細管、血管内皮) における $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換輸送体 (NCX) の生理機能および病態学的役割について研究した。その研究成果として、NCX1 の機能抑制は腎虚血再灌流障害に保護的であるのに対して、NCX2 の機能抑制は逆に腎障害悪化傾向を示すことを見いだした。また、NCX1 の細胞内ドメインを bait 蛋白質として、マウス腎由来 cDNA ライブラリーを用いた酵母ツーハイブリッドスクリーニングを実施し、NCX1 と相互作用する新たなアダプター蛋白質 (scaffold 蛋白質) を同定した。

研究成果の概要 (英文)：

We studied the physiological function of $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger (NCX) in epithelial cells (renal tubular epithelium, vascular endothelium) and its pathological role, using genetically altered mice and NCX inhibitors. Suppression of NCX1 function (induced by heterozygous or isoform-specific inhibitor) mitigated the renal tubular injury after renal ischemic-reperfusion, whereas suppression of NCX2 function deteriorated the renal tubular injury. We also screened the protein associated with the intracellular domain of NCX1 (as a bait) by using yeast two-hybrid system, and then identified the new adapter protein (scaffold protein) bound to NCX1.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：細胞分子薬理学

科研費の分科・細目：基礎医学・薬理学一般

キーワード：イオン輸送、上皮細胞、腎機能、血管機能、薬理学

1. 研究開始当初の背景

上皮組織（腎尿細管、血管内皮など）は、種々臓器において体外・体内の境界部分に存在する一層の細胞群であり、体内環境を守るバリアー的役割を持つとともに、イオンや物質を輸送することにより生体の恒常性を維持する重要な役割を果している。一般的に、上皮細胞の輸送経路は細胞経路（cellular pathway）と細胞外経路（paracellular pathway）に分けられる。腎尿細管では、各尿細管セグメントに特異的なイオン輸送体およびイオンチャネルが頂上膜・基底膜側の特定の膜ドメインに局在・集積し、互いに機能的に共役することにより、セグメント特有のイオン輸送機構（細胞経路）を構成している。これまで、腎尿細管に発現する Na⁺輸送体の遺伝子異常やそれらの遺伝子改変マウスの研究が腎 Na⁺輸送機構の解明に貢献してきた。しかしながら、腎尿細管のイオン輸送機構の分子機序およびその制御系に関してはまだ未知の部分が多い。

2. 研究の目的

本研究では、生体における Na⁺/Ca²⁺交換輸送体（NCX）の機能的・病態学的役割を統合的に理解するために、生体の恒常性維持に重要な役割を担う上皮組織（腎尿細管、血管内皮）に焦点を当てる。標的組織の一つである腎尿細管は、上述のようにイオン輸送機構の発達した特殊細胞群である。NCX1 および NCX2 は遠位尿細管の基底膜側に高密度に発現していることが知られているが、その生理機能および病態学的意義、特に分子種特異的な役割および分子種間の機能連関については、ほとんど実験的証明がなされていない。そこで、本研究では、NCX 遺伝子改変マウスおよび分子種選択的 NCX 阻害薬（SEA0400、YM-244769）を用い、上皮組織（腎尿細管、血管内皮）における NCX 分子種の機能的・病態的役割を解明する。

3. 研究の方法

(1) NCX 分子種の上皮細胞膜局在の解析

NCX 分子種特異的抗体を用いて、正常マウスおよび遺伝子改変マウスの腎臓組織標本における各 NCX 分子種の局在を比較解析する。また、各マウスから遠位尿細管を単離・培養し、蛍光抗体法により各細胞における NCX 分子種の膜局在を解析する。

(2) NCX 遺伝子改変マウスの体液電解質代謝・心行動態の解析

独自に作製した NCX1 および NCX2 欠損マウスを用いる（ホモマウスは胎生致死なので、

ヘテロマウスを使用）。NCX ヘテロマウスの血液・尿中の電解質濃度（Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Cl⁻）、pH、浸透圧などを測定する。また腎機能の指標に、BUN、クレアチニン、尿量、尿中蛋白質・電解質排泄量を、心行動態の指標に、血圧・心拍数および心エコー（超音波診断装置、東芝）を測定する。

(3) 腎障害モデル実験

腎尿細管の構造破綻・保護機構に関する NCX 分子種の役割を調べるため、NCX ヘテロマウスを用いて、腎虚血再灌流障害のモデル実験を実施する。さらに、これら腎障害に対する分子種選択的 NCX 阻害薬の効果を調べる。

(4) NCX 結合蛋白質の同定

NCX1 の細胞内ドメインを bait 蛋白質として、マウス腎由来 cDNA ライブラリーを用いた酵母ツーハイブリッドスクリーニングを実施する。

4. 研究成果

NCX1 ヘテロマウスおよび NCX2 ヘテロマウスは、各標的分子種の発現が腎臓の遠位尿細管で半減していたが（図 1）、外奇形や成長障害などは示さなかった。しかし、興味深いことに、NCX2 ヘテロマウスでは週齢が進むと尿中蛋白排泄量が有意に増加し、軽度ではあるが腎尿細管障害が認められた（投稿準備中）。一方、NCX1 ヘテロマウスではこのような腎障害傾向は観察されなかった。さらに、腎障害モデル実験の結果から、NCX1 ヘテロマウスが虚血再灌流障害に保護的であるのに対して、NCX2 ヘテロマウスでは逆に悪化傾向を示すことを見いだした。これらの結果から、腎尿細管細胞における NCX1 と NCX2 の機能的差異（分子種特異性）が推定された。

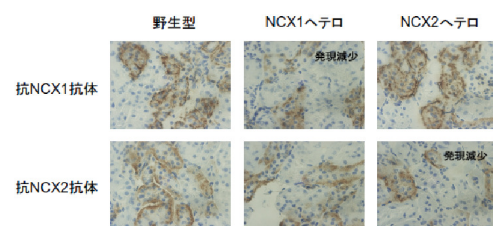


図 1 NCX1, NCX2 ヘテロマウス腎尿細管における NCX 輸送体の発現分布

NCX1 は遠位尿細管の基底膜側に限局して発現しているが、その局在機構の機序は不明である。そこで、その分子基盤を同定する目的で、NCX1 の細胞内ドメインを bait 蛋白質として、マウス腎由来 cDNA ライブラリーを用いた酵母ツーハイブリッドスクリーニングを実施した。その結果、NCX1 の細胞内ドメインと相互作用する新たなアダプター蛋白

質 (scaffold 蛋白質) を同定した (投稿準備中)。さらに、このアダプター蛋白質の GST (Glutathione-S-transferase) 融合蛋白質を作製し、NCX1 細胞内ドメインの His タグ融合蛋白質に対する GST-pull down assay を実施することにより、このアダプター蛋白質が NCX1 細胞内ドメインに直接結合することを明らかにした。

今後、この相互作用の分子機序を細胞・個体レベルで解析することにより、遠位尿管における NCX1 の基底膜側への局在機構およびその生理的・病態的意義の全容を解明したい。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 22 件)

1. Secondo A, Molinaro P, Pannaccione A, Esposito A, Cantile M, Lippiello P, Sirabella R, Iwamoto T, Renzo GD, Annunziato L: Nitric oxide stimulates NCX1 and NCX2 but inhibits NCX3 isoform by three distinct molecular determinants. *Mol Pharmacol*, 71: 558-568, 2011. 査読有
2. Zhang J, Chen L, Lingrel JB, Philipson KD, Iwamoto T, Blaustein MP: Knockout of Na⁺/Ca²⁺ exchanger in smooth muscle attenuates vasoconstriction and L-type Ca²⁺ channel current and lowers blood pressure. *Am J Physiol*. 298:H1472-H1483, 2010. 査読有
3. Murata H, Hotta S, Sawada E, Yamamura H, Ohya S, Kita S, Iwamoto T, Imaizumi Y: Cellular Ca²⁺ dynamics in urinary bladder smooth muscle from transgenic mice overexpressing Na⁺-Ca²⁺ exchanger. *J Pharmacol Sci*. 112:373-377, 2010. 査読有
4. Ichishima K, Yamamoto S, Iwamoto T, Ehara T: α 1-Adrenoceptor-mediated PIP2 depletion inhibits activation of volume-regulated anion channels in mouse ventricular myocytes. *Br J Pharmacol*. 61:193-206, 2010. 査読有
5. Yamamoto S, Iyoda T, Kita S, Yamada T, Iwamoto T: OSU-03012, a novel celecoxib derivative, induces cell swelling and shortens action potential duration in mouse ventricular cells. *Biomed Res*. 31:413-417, 2010. 査読有
6. Kita S, Iwamoto T: Mechanisms for linking high salt intake to vascular tone: Role of Na⁺ pump and Na⁺/Ca²⁺ exchanger coupling. *YAKUGAKU ZASSHI* 130:1399-1405, 2010. 査読有
7. 伊豫田拓也, 喜多紗斗美, 岩本隆宏: マクロファージと食塩感受性高血圧の意外な関係 *日本薬理学雑誌* 135:42, 2010. 査読有
8. 山本信太郎, 塩谷孝夫, 穎原嗣尚, 岩本隆宏: 心筋細胞を中心とした細胞の容積調節に関する評価法 *日本薬理学雑誌* 135:245-249, 2010. 査読有
9. Sakamoto K, Owada Y, Shikama Y, Wada I, Waguri S, Iwamoto T, Kimura J: Involvement of Na⁺/Ca²⁺ exchanger in migration and contraction of rat cultured tendon fibroblasts. *J Physiol*. 587:5345-5359, 2009. 査読有
10. Inokuchi Y, Shimazawa M, Nakajima Y, Komuro I, Matsuda T, Baba A, Kita S, Iwamoto T, Hara H: A Na⁺/Ca²⁺ exchanger isoform is involved in retinal cell death after N-methyl-D-aspartate injection and ischemia-reperfusion. *J Neurosci Res*. 87:906-917, 2009. 査読有
11. Maeda S, Sakamoto K, Matsuoka I, Iwamoto T, Kimura J: Lysophosphatidyl-choline increases Na⁺/Ca²⁺ exchanger expression via RhoB-geranyl geranylation in H9c2 cells. *J Pharmacol Sci*. 109:565-572, 2009. 査読有
12. Saito R, Kaneko E, Tanaka Y, Honda K, Matsuda T, Baba A, Komuro I, Kita S, Iwamoto T, Takano Y: Involvement of Na⁺/Ca²⁺ exchanger in pentylene tetrazol-induced convulsion by use of Na⁺/Ca²⁺ exchanger knockout mice. *Biol Pharm Bull*. 32:1928-1930, 2009. 査読有
13. Furuyama S, Uehara Y, Zhang B, Baba Y, Abe S, Iwamoto T, Miura S, Saku K: Genotypic effect of ABCG1 gene promoter-257T>G polymorphism on coronary artery disease severity in Japanese men. *J Atheroscler Thromb*. 16:194-200, 2009. 査読有
14. Blaustein MP, Zhang J, Chen L, Song H, Raina H, Kinsey SP, Izuka M, Iwamoto T, Kotlikoff MI, Lingrel JB, Philipson KD, Wier WG, Hamlyn JM: The pump, the exchanger, and endogenous ouabain: signaling mechanisms that link salt retention to hypertension. *Hypertension* 53:291-298, 2009. 査読有
15. Yamada T, Kita S, Iyoda T, Yamamoto S, Iwamoto T. The role of sodium, calcium,

- and magnesium transport in the distal tubule. Med Bull Fukuoka Univ, 36:257-262, 2009. 査読有
16. Yamamoto S, Yamada T, Iyoda T, Kita S, Iwamoto T: Role of Cl⁻ channels and transporters in the cardiac cell volume homeostasis. Med Bull Fukuoka Univ, 36:243-255, 2009. 査読有
 17. 伊豫田拓也, 喜多紗斗美, 山本信太郎, 小室一成, 西山成, 岩本隆宏: アルドステロンが誘導する心臓リモデリングにおける Na⁺/Ca²⁺交換輸送体 (NCX1) の役割. 血管 32:99-102, 2009. 査読有
 18. Mima M, Kawai C, Paku K, Tomoo K, Tomoo K, Ishida T, Sugiyama S, Matsumura H, Kitatani T, Yoshikawa HY, Maki S, Adachi H, Takano K, Murakami S, Inoue T, Mori Y, Kita S, Iwamoto T: Crystallization and preliminary X-ray crystallographic analysis of Ca²⁺-free primary Ca²⁺-sensor of Na⁺/Ca²⁺ exchanger. Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun. 64:1125-1127, 2008. 査読有
 19. Uehara Y, Yamada T, Baba Y, Miura S, Abe S, Kitajima K, Higuchi MA, Iwamoto T, Saku K: ATP-binding cassette transporter G4 is highly expressed in microglia in Alzheimer's brain. Brain Res. 1217:239-246, 2008. 査読有
 20. Kita S, Iyoda T, Iwamoto T: Cardiovascular Na⁺/Ca²⁺ Exchanger: Pathophysiologic roles and therapeutic potentials. Med Bull Fukuoka Univ. 35:211-218, 2008. 査読有
 21. 岩本隆宏, 喜多紗斗美, 伊豫田拓也: 心血管系 Na⁺/Ca²⁺交換体の構造・機能・病態生理 日本臨床生理学会雑誌 38:195-201, 2008. 査読無
 22. 岩本隆宏: 心筋 Na⁺/Ca²⁺交換体 (NCX1) の構造と機能 - 最近の進歩 - TRANSPORTSOME, 6:8-10, 2008. 査読無
- [学会発表] (計 45 件)
1. 喜多紗斗美, 岩本隆宏. Na⁺/Ca²⁺交換輸送体をめぐるトランスポートソーム. 第 84 回日本薬理学会年会 横浜, 2011 年 3 月 23 日
 2. 渡邊泰秀, 山下寛奈, 木村純子, 喜多紗斗美, 山田敏樹, 岩本隆宏. 新規 Benzyloxyphenyl 誘導体 YM-244769 の特異的な NCX 阻害特性. 第 40 回日本心臓血管作動物質学会 高松, 2011 年 2 月 4 日
 3. 渡邊泰秀, 山下寛奈, 木村純子, 喜多紗斗美, 山田敏樹, 岩本隆宏. 新規 Benzyloxyphenyl 誘導体 YM-244769 の特異的な NCX 阻害作用. 第 63 回日本薬理学会西南部会. 鹿児島, 2010 年 11 月 26 日
 4. 伊豫田拓也, 喜多紗斗美, 山本信太郎, 小室一成, 西山成, 岩本隆宏. アルドステロン誘発心臓リモデリングにおける NCX1 輸送体の役割. 第 38 回薬物活性シンポジウム. 札幌, 2010 年 11 月 12 日
 5. 松井雪子, 喜多紗斗美, 伊豫田拓也, 小室一成, 大慈弥裕之, 岩本隆宏. プロスタグランジン E1 の血管新生促進作用における NCX1 輸送体の役割について. 第 20 回日本循環薬理学会. 札幌, 2010 年 11 月 11 日
 6. 松井雪子, 喜多紗斗美, 伊豫田拓也, 桂木猛, 小室一成, 岩本隆宏, 大慈弥裕之. マウス下肢虚血モデルにおけるプロスタグランジン E1 製剤の血管新生促進作用と NCX1 輸送体. 第 52 回日本平滑筋学会総会. 仙台, 2010 年 7 月 2 日
 7. Kita S, Iyoda T, Yamamoto S, Iwamoto T. Role of functional coupling between TRPC3 and NCX1 in sympathetic vasoconstriction. 第 87 回日本生理学会. 岩手, 2010 年 5 月 21 日
 8. Kita S, Iyoda T, Yamamoto S, Adachi-Akahane S, Fukusaki K, Takamatsu H, Sato T, Nakayama H, Du C, Morimoto S, Arai Y, Iwamoto T. Cardiac-specific overexpression of NCX1.1 mutant induces dilated cardiomyopathy in mice. XX world congress of the ISHR. Kyoto, May 14, 2010
 9. Iyoda T, Kita S, Yamamoto S, Komuro I, Nishiyama A, Iwamoto T. Na⁺/Ca²⁺ exchanger and oxidative stress in aldosterone-induced cardiac remodeling. XX world congress of the ISHR. Kyoto, May 13, 2010
 10. 河井千佳, 美馬将司, 尹康子, 友尾幸司, 石田寿昌, 岩本隆宏. Na⁺/Ca²⁺ exchanger1 (NCX1) の Ca²⁺ binding domain1 (CBD1) の構造物理化学的研究及び一連尾 NCX1-CBD1 金属錯体の結晶化. 日本薬学会第 130 年会. 岡山, 2010 年 3 月 30 日
 11. 喜多紗斗美, 伊豫田拓也, 岩本隆宏: 交感神経性血管トーン調節における TRPC3/NCX1 共役系の役割. 日本薬学会第 130 年会. 岡山, 2010 年 3 月 28 日
 12. 喜多紗斗美, 伊豫田拓也, 岩本隆宏. Dominant negative mutation in phosphatidylinositol 4-phosphate 5-kinase improves cardiac remodeling

- in mice. 第83回日本薬理学会年会. 大阪, 2010年3月18日
13. 伊豫田拓也, 喜多紗斗美, 山本信太郎, 小室一成, 西山成, 岩本隆宏. The link between oxidative stress and $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger in aldosterone-induced cardiac remodeling. 第83回日本薬理学会年会. 大阪, 2010年3月17日
 14. 山本誠士, 村松昌, 東英梨月, 堂本光子, 喜多紗斗美, 岩本隆宏, 大澤毅, 高橋宏行, 渡邊泰秀, 小室一成, 高野健一, 新飯田俊平, 澁谷正史, 松田直之, 服部裕一. Pericyte recruitment of the $\text{Ncx1}^{-/-}$ mouse embryo brain inside vasculature. 第83回日本薬理学会年会. 大阪, 2010年3月16日
 15. 村田秀道, 堀田真吾, 山村寿男, 大矢進, 喜多紗斗美, 岩本隆宏, 今泉祐治. Roles of $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger reverse mode in the regulation of urinary bladder functions. 第83回日本薬理学会年会. 大阪, 2010年3月16日
 16. 山下寛奈, 木村順子, 山川知美, 岩本隆宏, 渡邊泰秀. Characterization of YM-244769, a new Na/Ca exchange blocker on Na/Ca exchange current. 第83回日本薬理学会年会. 大阪, 2010年3月18日
 17. Kita S, Iyoda T, Adachi-Akahane S, Nakayama H, Morimoto S, Arai Y, Iwamoto T. Cardiac-specific overexpression of NCX1.1-XIP mutant causes dilated cardiomyopathy in mice. Biophysical Society 54th Annual Meeting. San Francisco, Feb 23, 2010
 18. Iyoda T, Kita S, Komuro I, Nishiyama A, Iwamoto T. Role of $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger (NCX1) in Aldosterone-induced Cardiac Remodeling. Biophysical Society 54th Annual Meeting. San Francisco, Feb 23, 2010
 19. 伊豫田拓也, 喜多紗斗美, 小室一成, 西山成, 岩本隆宏: アルドステロンが誘発する心臓リモデリングにおける $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換輸送体の役割. 第32回日本分子生物学会年会. 横浜, 2009年12月9日
 20. 喜多紗斗美, 伊豫田拓也, 荒井勇二, 岩本隆宏: 心不全発症における NCX1 輸送体の Na^+ 依存性制御機構の役割. 第62回日本薬理学会西南部会. 松山, 2009年11月27日
 21. 伊豫田拓也, 喜多紗斗美, 小室一成, 西山成, 岩本隆宏: 心筋リモデリングに伴う酸化ストレス産生における NCX1 の役割. 第62回日本薬理学会西南部会. 松山, 2009年11月27日
 22. 伊豫田拓也, 喜多紗斗美, 小室一成, 西山成, 岩本隆宏: アルドステロン誘発性心肥大における $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換輸送体の役割. 平成21年度生理研研究会「イオンチャネル・トランスポーターと心血管機能: 細胞機能の分子機序とその統合的理解. 岡崎, 2009年11月25日
 23. 喜多紗斗美, 伊豫田拓也, 岩本隆宏: 血管トーン制御における $\text{TRPC3}/\text{NCX1}$ 共役系の役割. 第60回西日本生理学会. 福岡, 2009年11月6日
 24. 岩本隆宏: $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換体の循環器系創薬標的としての可能性. 創薬薬理フォーラム 第17回シンポジウム. 東京, 2009年9月10日
 25. 伊豫田拓也, 喜多紗斗美, 小室一成, 西山成, 岩本隆宏: アルドステロン誘導性心リモデリングにおける $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換体の関与. 第13回 Molecular Cardiovascular Conference. 北海道, 2009年9月4日
 26. Kita S, Iyoda T, Arai Y, Komuro I, Inoue R, Kato K, Kiyonaka S, Mori Y, Iwamoto T: Regulation of arterial tone by $\text{TRPC3}/\text{NCX1}$ coupling. XXXVI International Congress of Physiological Science. Kyoto, July 27, 2009
 27. Kita S, Iyoda T, Adachi-Akahane S, Fukusaki K, Takamatsu H, Sato T, Nakaya H, Du CK, Morimoto S, Arai Y, Iwamoto T: Cardiac-specific overexpression of NCX1.1 mutant induces dilated cardiomyopathy in mice. XXXVI International Congress of Physiological Science. Kyoto, July 27, 2009
 28. Iyoda T, Kita S, Komuro I, Nishiyama A, Iwamoto T: Role of NCX1 in aldosterone-induced cardiac remodeling. XXXVI International Congress of Physiological Science. Kyoto, July 27, 2009
 29. Kita S, Iyoda T, Iwamoto T: Role of functional coupling between TRPC3 and NCX1 in α 1-adrenoceptor-mediated vascular contraction. Satellite Symposium of the IUPS 2009. Post-Genomic Advances in the Physiology of Smooth Muscle. Nagoya, July 25, 2009
 30. 伊豫田拓也, 喜多紗斗美, 小室一成, 西山成, 岩本隆宏: Role of $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger in aldosterone-induced cardiac remodeling. 第32回心筋代謝研究会. 大阪, 2009年7月4日
 31. 岩本隆宏: $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換体の循環器系創薬標的としての可能性. 第2回 Bimonthly Symposium トランスポーターシンポジウム「トランスポーター研究の新たな展開 - トランスポーターを標的

- とした創薬への動向」．神戸，2009年6月2日
32. 岩本隆宏：遺伝子改変動物を用いた Ca^{2+} 膜輸送異常の病態生理学的解析．第 82 回日本薬理学会年会．横浜，2009年3月16日
 33. 喜多紗斗美，伊豫田拓也，岩本隆宏：ホスファチジルイノシトール 4-リン酸 5-キナーゼと心肥大．第 82 回日本薬理学会年会．横浜，2009年3月16日
 34. 坂本多穂，大和田有紀，和田郁夫，色摩弥生，和栗聡，岩本隆宏：ラット臍細胞における $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換輸送体の発現と機能．第 82 回日本薬理学会年会．横浜，2009年3月16日
 35. 伊豫田拓也，喜多紗斗美，伊豫田彩記，小室一成，西山成，岩本隆宏：アルドステロン誘導心臓リモデリングにおける NCX1 の役割．第 82 回日本薬理学会年会．横浜，2009年3月16日
 36. 森口茂樹，韓峰，塩田倫史，喜多紗斗美，小室一成，岩本隆宏，福永浩司： $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換体欠損マウスにおける認知機能障害にはカルシウム/カルモデュリン依存性プロテインキナーゼ II の活性低下が関与する．第 82 回日本薬理学会年会．横浜，2009年3月18日
 37. 喜多紗斗美，伊豫田拓也，荒井勇二，岩本隆宏：血管平滑筋 $\text{NCX1}/\text{TRPC3}$ 共役系の α 1 受容体刺激増幅機構としての役割．第 61 回日本薬理学会西南部会．米子，2008年11月28日
 38. 伊豫田拓也，喜多紗斗美，伊豫田彩記，小室一成，西山成，岩本隆宏：アルドステロンが誘発する心臓リモデリングにおける $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換輸送体の役割．第 61 回日本薬理学会西南部会．米子，2008年11月28日
 39. 伊豫田拓也，岩本隆宏：LPA 刺激が血管平滑筋細胞に誘導する組織因子発現と活性酸素を介したシグナル伝達機構．第 18 回日本循環薬理学会．千葉，2008年11月21日
 40. 岩本隆宏： Na/Ca 交換輸送体の創薬標的としての可能性：NCX 阻害薬および遺伝子改変動物から得られた知見．トランスポーターワークショップ in 鶴岡．鶴岡，2008年11月16日
 41. 喜多紗斗美，伊豫田拓也，岩本隆宏：心筋 PIP5 キナーゼ活性制御による心肥大・心不全の改善効果．トランスポーターワークショップ in 福岡．福岡，2008年11月2日
 42. 伊豫田拓也，喜多紗斗美，伊豫田彩記，小室一成，西山成，岩本隆宏：アルドステロン刺激が誘発する心臓リモデリングに対する $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換輸送体の関与．

トランスポーターワークショップ in 福岡．福岡，2008年11月2日

43. 伊豫田拓也，岩本隆宏：LPA 刺激が血管平滑筋細胞に誘導する組織因子発現シグナル伝達機構．トランスポーターワークショップ in 福岡．福岡，2008年11月2日
44. 伊豫田拓也，岩本隆宏：動脈硬化病巣形成に関わる活性酸素を介した MAPK シグナルクロストーク．生体機能と創薬シンポジウム 2008．東京，2008年9月6日
45. 伊豫田拓也，Cui MZ，岩本隆宏：LPA 刺激が誘導する、新しい活性酸素シグナル伝達系を介した血管平滑筋組織因子発現．第 50 回日本平滑筋学会．弘前，2008年7月3日

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.med.fukuoka-u.ac.jp/pharmacology/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岩本 隆宏 (IWAMOTO TAKAHIRO)
福岡大学・医学部・教授
研究者番号：20300973

(2) 研究分担者

伊豫田 拓也 (IYODA TAKUYA)
福岡大学・医学部・助教
研究者番号：80465715
(H22：連携研究者)