

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月22日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590098

研究課題名（和文）

新規カルシウム活性化カリウムチャネル機能不全体が発現調節と疾患での役割

研究課題名（英文）

Regulation of the dominant-negative-isoform of Ca^{2+} -activated K^+ channel $\text{K}_{\text{Ca}3.1}$ and its role in various diseases

研究代表者

大矢 進 (OHYA SUSUMU)

名古屋市立大学・大学院薬学研究科・准教授

研究者番号：70275147

研究成果の概要（和文）：研究代表者は、（1）カルシウム活性化カリウムチャネル（ $\text{K}_{\text{Ca}3.1}$ ）のN末端欠損体 $\text{K}_{\text{Ca}3.1\text{-sp}}$ ($\text{K}_{\text{Ca}3.1\text{b}}$) が正常 $\text{K}_{\text{Ca}3.1\text{a}}$ の細胞膜移行を阻害するドミナントネガティブ体として機能すること、（2） $\text{K}_{\text{Ca}3.1\text{-sp}}$ が T リンパ球の細胞増殖の抑制機能に重要な役割を果たしていること、（3）アレルギー性疾患、炎症性疾患における T リンパ球 $\text{K}_{\text{Ca}3.1}$ 発現調節に転写抑制因子 REST が関与することを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：The novel spliced variant of intermediate-conductance Ca^{2+} -activated K^+ channel $\text{K}_{\text{Ca}3.1}$ ($\text{K}_{\text{Ca}3.1\text{-sp}}/\text{K}_{\text{Ca}3.1\text{b}}$) has been identified from the human immune tissues, which were lacking the N-terminal domains of the original $\text{K}_{\text{Ca}3.1\text{a}}$ as a result of alternative splicing. The cellular distribution of CFP-tagged $\text{K}_{\text{Ca}3.1\text{a}}$ and/or YFP-tagged $\text{K}_{\text{Ca}3.1\text{-sp}}$ isoforms showed that $\text{K}_{\text{Ca}3.1\text{-sp}}$ suppressed the localization of $\text{K}_{\text{Ca}3.1\text{a}}$ to the plasma membrane, and co-expression of $\text{K}_{\text{Ca}3.1\text{-sp}}$ with $\text{K}_{\text{Ca}3.1\text{a}}$ suppressed IK_{Ca} channel activity of $\text{K}_{\text{Ca}3.1\text{a}}$ in a dominant-negative manner. In addition, the up-regulation and over-expression of $\text{K}_{\text{Ca}3.1\text{-sp}}$ suppressed thymocyte growth by down-regulation of IL-2 transcripts. These suggest that the N-terminal domain of $\text{K}_{\text{Ca}3.1}$ is critical for channel trafficking to the plasma membrane, and that the fine tuning of IK_{Ca} channel activity modulated through alternative splicing may be related to the control in physiological and pathophysiological conditions in T-lymphocytes.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・生物系薬学

キーワード：薬理学、イオンチャネル、T リンパ球、アレルギー性疾患、炎症性疾患、転写調節

1. 研究開始当初の背景

イオンチャンネルは、自己免疫疾患、炎症性疾患、代謝・内分泌疾患、骨関連疾患、神経性疾患、癌の創薬標的として注目されており、イオンチャンネル創薬の市場は年々大幅に拡大している。中コンダクタンスカルシウム活性化カリウムチャンネル (IK_{Ca} チャンネル) は各種細胞における細胞増殖に重要な役割を果たしており、その活性・発現は T リンパ球の活性化、血管新生、癌ステージの進行に伴いダイナミックに調節されている。そのため、 IK_{Ca} チャンネルは、免疫抑制剤、自己免疫疾患治療薬、制癌剤の創薬標的として注目を浴びている。1980 年代中盤以降、米国の Chandy と Cahalan の研究グループは、*Nature* をはじめとする一流学術雑誌に T リンパ球イオンチャンネル研究に関する多数の研究成果を報告した。 IK_{Ca} チャンネルは、2000 年以降に免疫抑制剤、自己免疫疾患の創薬標的として注目された。最近では、 IK_{Ca} チャンネルは動脈硬化や癌の創薬標的としての注目も高まっている。

研究代表者は、 IK_{Ca} チャンネルをコードする $K_{Ca3.1}$ のスプライスバリエーション ($K_{Ca3.1-sp}/K_{Ca3.1b}$) を哺乳類 (ヒトを含む) 免疫系臓器からクローニングし、 $K_{Ca3.1-sp}$ が胸腺、脾臓に比較的高発現し、特に、リンパ節に高発現することを見出した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、遺伝子工学、電気生理学、免疫化学、バイオイメージングの手法を組合せて、T リンパ球をはじめとする各種細胞における (1) $K_{Ca3.1-sp}$ の生理的意義、(2) $K_{Ca3.1-sp}$ の発現調節機構、(3) $K_{Ca3.1-sp}$ の病態生理学的意義 を明らかにすることである。また、(4) IK_{Ca} チャンネル阻害薬スクリーニング系の構築を目指す。

3. 研究の方法

(1) RNA 抽出、cDNA 合成、リアルタイム PCR

動物、ヒト組織をホモジナイザーにより粉砕した後、RNA を抽出した。また、逆転写反応プロトコールに従い、cDNA を合成した。PCR 検出システムを用いて SYBR Green 法を適用して定量的 PCR 実験を行った。単一 PCR 産物が生成していることを「解離曲線」にて確認した。また、PCR プライマーによる PCR 反応増幅効率に関しては、用いたすべてのプライマーに対して「検量線」を作成し、増幅効率に有意差がないことを確認した。 β -アク

チン転写物の発現量を内在性標準として、対象となる転写物の発現量を β -アクチンに対する比として算出した。(本研究で用いた PCR プライマーの配列情報については省略。)

(2) タンパク質発現解析

各種組織より膜タンパクを抽出したタンパク試料を SDS-PAGE により分画化し、ウェスタンブロット解析した。ECL Western Blotting kit, Image Reader を用いて可視化した。

T 細胞の細胞免疫染色では、一次抗体として抗 CD3, 4, 8 抗体、抗 $K_{Ca3.1}$ 抗体を用い、二次抗体として Alexa Fluor 標識抗体を用い、FACSscan flow cytometer により可視化解析した。また、共焦点レーザー顕微鏡を用いて、CFP または YFP 融合 $K_{Ca3.1}$ バリエーションの細胞内局在を可視化解析した。

(3) 膜電位感受性色素を利用した T 細胞膜電位変化の測定

耳介リンパ節、腸管リンパ節細胞から単離した T 細胞に膜電位感受性色素 DiBAC₄(3) を細胞に取り込ませ、イオノマイシンと $K_{Ca3.1}$ 活性化薬 DCEBIO により $K_{Ca3.1}$ を最大限に活性化した後、 $K_{Ca3.1}$ 阻害薬 TRAM-34 を投与した際の蛍光強度変化 (脱分極反応) により $K_{Ca3.1}$ 活性を評価した。

(4) GFP 変異体融合 $K_{Ca3.1}$ 遺伝子導入と MTT 法による細胞増殖測定

CFP 融合 $K_{Ca3.1a}$ 及び YFP 融合 $K_{Ca3.1-sp}$ プラスミドのマウス胸腺細胞への遺伝子導入は、リポフェクションにより行った。また、細胞増殖は、MTT法を用いてマルチウェルプレートリーダーにて測定した。

(5) オキサゾロン (Ox) 誘発性接触過敏症 (DTH) モデルマウスとデキストラン硫酸ナトリウム (DSS) 誘発性炎症性腸疾患 (IBD) モデルマウスの作成

Ox 誘発性 DTH モデルの作成：オキサゾロン-アセトン溶液 (0.5 % オキサゾロン) 100 μ l を Balb/c マウスの腹部に塗布し (感作) し、7 日後に同様の溶液を耳介に塗布し (惹起)、24 時間後に DTH を発症していることを耳介肥厚の計測により確認した。DSS 誘発性 IBD モデルの作製：C57BL/6 マウスに 5 % DSS 溶液を 7 日間自由飲水させた。薬物は全て皮下投与した。

※全ての実験は、学内の動物実験委員会、遺伝子組換え委員会において承認された実験計画に従い、実施された。

4. 研究成果

(1) 中コンダクタンスカルシウム活性化カリウムチャンネルK_{Ca}3.1のN末端欠損体の生理機能の解明

研究代表者がクローニングしたK_{Ca}3.1のN末端欠損アイソフォームの組織発現分布を検討したところ、K_{Ca}3.1b 胸腺、脾臓、リンパ節などの免疫系臓器に発現しており、特に、リンパ節では細胞内タンパク画分に高発現していた (発表論文 6)。また、CFP 融合hK_{Ca}3.1aとYFP融合hK_{Ca}3.1-sp (hK_{Ca}3.1b, c, d)をHEK293細胞に一過性発現させ、細胞内局在を検討したところ、hK_{Ca}3.1a 単独発現細胞ではCFPシグナルは細胞膜においてのみ観察されたが、hK_{Ca}3.1-spと共発現させるとhK_{Ca}3.1aの細胞膜移行は有意に抑制された (図1) (発表論文 6)。同様に、hK_{Ca}3.1aとhK_{Ca}3.1-spをアフリカツメガエル卵母細胞翻訳系に共発現させた際のI_{KCa}チャンネル電流は、hK_{Ca}3.1aに対するhK_{Ca}3.1-spの割合を増加させると、段階的かつ有意に抑制された (発表論文 6)。この結果は、K_{Ca}3.1-spがK_{Ca}3.1aのドミナントネガティブ体として機能することを示唆した。

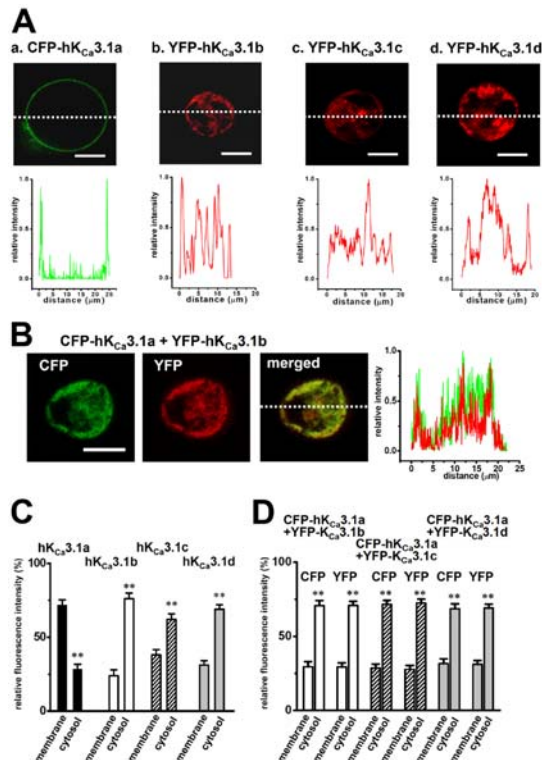


図1. K_{Ca}3.1-sp (K_{Ca}3.1b) によるK_{Ca}3.1aの細胞膜移行抑制効果

次に、K_{Ca}3.1bの生理的役割について検討した。マウス胸腺細胞を単離する際にコンカナバリンA (Con-A) を添加せずに1時間程度

放置すると、K_{Ca}3.1b発現が急激に上昇し、その後Con-Aを添加して培養(2日間)すると細胞増殖が有意に抑制された (図2A) (発表論文 6)。また、K_{Ca}3.1阻害薬TRAM-34 (1 μM)を培地に付加した場合やK_{Ca}3.1bをトランスフェクションにより強制発現させた場合にも同様な結果が得られた (図2B, C) (発表論文 6)。一方、フローサイトメーターを用いて、CD4, CD8発現を解析したところ、K_{Ca}3.1b発現増大、K_{Ca}3.1活性阻害により、CD4⁺/CD8⁺ダブルポジティブ細胞の割合が減少し、CD4⁺/CD8⁻ダブルネガティブ細胞の割合が有意に上昇した (図2D) (発表論文 6)。

以上は、K_{Ca}3.1-sp (K_{Ca}3.1b)が免疫応答の減弱やストレス適応力の減弱に寄与する可能性を示した。

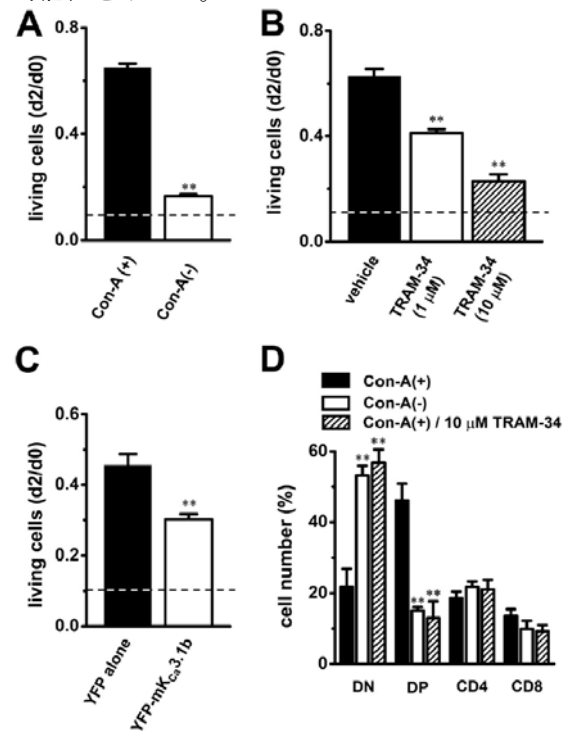


図2. K_{Ca}3.1-sp (K_{Ca}3.1b)によるマウス胸腺細胞増殖抑制とCD4/CD8サブセット割合増加

(2) 接触過敏症モデルマウスの耳介リンパ節重量増大と耳介リンパ節由来T細胞におけるK_{Ca}3.1活性・発現調節

本研究では、Ox誘発性DTHモデルにおける耳介リンパ節重量増大に着目し、アレルギー性疾患におけるK_{Ca}3.1の病態生理学的役割について検討した。K_{Ca}3.1 mRNA、タンパク発現を検討したところ、DTHモデルの耳介リンパ節においてK_{Ca}3.1の有意な発現増大が観察された。次に、耳介リンパ節から単離したCD4陽性T細胞を用いてK_{Ca}3.1活性検討

したところ、DTH 群において有意な脱分極反応が観察され、コントロール群では脱分極反応がほとんど観察されなかった。以上より、DTH モデルの耳介リンパ節 CD4 陽性 T 細胞において、K_{Ca}3.1 発現上昇により、細胞膜が過分極し、細胞内への Ca²⁺流入が増大することにより、T 細胞の増殖が促進されていることが示唆された。

尚、詳細な記述は省略するが、DSS 誘発性炎症性腸疾患モデルマウスの腸間膜リンパ節細胞においても、有意な CD4 陽性 T 細胞増殖と K_{Ca}3.1 発現上昇が観察された。

(3) K_{Ca}3.1 転写制御の分子機構解明

K_{Ca}3.1 の転写活性化因子として activator protein-1 (AP-1) と転写抑制因子として RE-1 Silencing Transcription factor (REST) が報告されている。DTH モデル耳介リンパ節における REST 及び AP-1 構成分子群の発現解析の結果、REST の発現が有意に減少しており、T 細胞の K_{Ca}3.1 発現調節に REST が関与する可能性をはじめて示した。

(4) K_{Ca}3.1 阻害薬による DTH 症状の抑制と K_{Ca}3.1 活性・発現調節

次に、DTH モデルの耳介リンパ節由来 T 細胞の増殖に対する K_{Ca}3.1 阻害薬の効果について検討した。惹起直前に TRAM-34 を皮下注射 (10 mg/kg, s.c.) したところ、耳介肥厚がデキサメタゾンやタクロリムスを投与したときと同程度抑制されるとともに、耳介リンパ節重量、耳介リンパ節における K_{Ca}3.1 活性・発現が有意に減少した。また、REST は、これと逆相関してコントロール群と同様なレベルまで有意に発現増大した。K_{Ca}3.1 活性阻害による K_{Ca}3.1、REST 発現調節機構の解明にはエピジェネティック、miRNA による発現調節を含めてさらなる検討が必要である。

尚、DSS 誘発性炎症性腸疾患モデルマウスでも K_{Ca}3.1 阻害薬により病態症状が改善されるとともに、CD4 陽性 T 細胞における K_{Ca}3.1、REST 発現がコントロールと同程度に回復した。

(5) まとめ

本研究において、K_{Ca}3.1-sp の生理学的意義を明らかにした。K_{Ca}3.1-sp の病態生理学的意義の解明に関しては今後の課題である。但し、接触過敏症や炎症性腸疾患モデルマウスのリンパ節 CD4 陽性 T 細胞において、K_{Ca}3.1 活性・発現増大が異常増殖に寄与することを明らかにした。最近、K_{Ca}3.1 機能・発現調節分子が次々と発見されているが、K_{Ca}3.1 機

能・発現調節のより詳細な分子機構解明については今後のさらなる研究が必要である。

本研究成果は、K_{Ca}3.1 及びその機能・発現調節分子が接触過敏症や炎症性腸疾患のようなアレルギー性疾患、炎症性疾患の治療標的分子として非常に有望である可能性を示した。

(6) 展望

本研究により、K_{Ca}3.1 がアレルギー性皮膚炎、炎症性腸疾患の潜在的な治療標的であることを示唆する基礎的知見を挙げた。現在、K_{Ca}3.1 阻害剤 Senicapoc が遅延性喘息に有効であることが前臨床試験により実証され、アレルギー性喘息に対する Senicapoc の臨床試験が開始される場所である。また、K_{Ca}3.1 ノックアウトを用いて IBD モデルを作成したところ、下痢の発症が改善され、オーストラリア人とニュージーランド人のゲノム解析の結果より K_{Ca}3.1 の一塩基多型 (SNP) とクローン病発症との間に有意な相関性が認められている。したがって、K_{Ca}3.1 阻害剤の IBD に対する前臨床試験、臨床試験への展開が期待される。今後、K_{Ca}3.1 機能・発現調節の分子機構をさらに詳細に解明することにより、直接的、間接的 K_{Ca}3.1 阻害剤の開発が期待できる。

研究代表者は細胞死を指標とした電位依存性 K⁺チャネル阻害薬の簡便なスクリーニング法を確立した (発表論文 1) が、K_{Ca}3.1 阻害剤スクリーニングへの応用には至らなかった。将来的には、本研究成果を基盤として、K_{Ca}3.1 阻害剤の簡便かつ高効率なスクリーニング系開発の実現に向けてさらに研究を進展させたい。

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 16 件)

① Masato Fujii, Susumu Ohya, Hisao Yamamura, Yuji Imaizumi: Development of recombinant cell line co-expressing mutated Nav1.5, K_{ir}2.1, and hERG for the safety assay of drug candidates

J. Biomol. Screen., in press.

DOI: 10.1177/1087057112442102

② Satomi Niwa, Susumu Ohya, Yoshiyuki Kojima, Shoichi Sasaki, Hisao Yamamura, Motomu Sakuragi, Kenjiro Kohri, Yuji Imaizumi: Down-regulation of the large-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel,

K_{Ca}1.1 in prostate of benign prostatic hyperplasia model rats

Biol. Pharm. Bull., in press.

DOI: 10.1248/bpb.35.737

- ③ Hong-Nian Liu, Susumu Ohya, Yuji Nishizawa, Kenta Sawamura, Satoshi Iino, Mohsin Md Syed, Kazunori Goto, Yuji Imaizumi, Shinsuke Nakayama: Serotonin augments gut pacemaker activity via 5-HT₃ receptors
PLoS ONE, 6, e24928 (2011).
DOI:10.1371/journal.pone.0024928
- ④ Barry Kyle, Eamonn Bradley, Susumu Ohya, Gerard P Sergeant, Noel G McHale, Keith D Thornbury, Mark A Hollywood: K_v2.1 encodes the delayed rectifier current in freshly dispersed smooth muscle cells from rabbit urethra
Am. J. Physiol. Cell Physiol., 301, C1186-C1200 (2011).
DOI: 10.1152/ajpcell.00455.2010
- ⑤ Susumu Ohya, Satomi Niwa, Yoshiyuki Kojima, Shoichi Sasaki, Motomu Sakuragi, Kenjiro Kohri, Yuji Imaizumi: Intermediate-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel, K_{Ca}3.1, as a novel therapeutic target of benign prostatic hyperplasia
J. Pharmacol. Exp. Ther., 338, 528-536 (2011).
DOI: 10.1124/jpet.111.182782
- ⑥ Susumu Ohya, Satomi Niwa, Ayano Yanagi, Yuka Fukuyo, Hisao Yamamura, Yuji Imaizumi: Involvement of dominant-negative spliced variants of the intermediate-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel, K_{Ca}3.1 in immune function of lymphoid cells
J. Biol. Chem., 286, 16940-16952 (2011).
DOI: 10.1074/jbc.M110.184192
- ⑦ Daiju Yamazaki, Seiji Yamamoto, Susumu Ohya, Hisao Yamamura, Kiyofumi Asai, Yuji Imaizumi: Contribution of K_{ir}2 potassium channels to ATP-induced cell death in brain capillary endothelial cells and reconstituted HEK293 cell model
Am. J. Physiol. Cell Physiol., 300, C75-C86 (2011).
DOI: 10.1152/ajpcell.00135.2010
- ⑧ Susumu Ohya, Tomohiro Fujimori, Takuya Kimura, Hisao Yamamura, Yuji Imaizumi: Novel spliced variants of large-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel β₂ subunit in human and rodent pancreas
J. Pharmacol. Sci., 114, 198-205 (2010).
DOI: 10.1254/jphs.10159FP
- ⑨ Kenji Funabashi, Susumu Ohya, Hisao Yamamura, Noriyuki Hatano, Katsuhiko Muraki, Wayne R Giles, Yuji Imaizumi: Accelerated Ca²⁺ entry by membrane hyperpolarization due to Ca²⁺-activated K⁺ channel activation in response to histamine in chondrocytes

Am. J. Physiol. Cell Physiol., 298, C786-C797 (2010).

DOI: 10.1152/ajpcell.00469.2009

[学会発表] (計 105 件)

- ① 大矢 進, 福与由香, 松井未来, 山村寿男, 今泉祐治: 炎症性大腸炎モデルにおける T リンパ球 Ca²⁺活性化 K⁺チャネル (K_{Ca}3.1) の役割
日本薬学会 第 132 年会. 2012 年 3 月 30 日 (札幌)
- ② 大矢 進, 堀場さゆり, 仲村恵梨奈, 松井未来, 山村寿男, 今泉祐治: 接触過敏症モデルマウスの耳介リンパ節 T リンパ球における Ca²⁺活性化 K⁺チャネル K_{Ca}3.1 の役割
第 85 回日本薬理学会年会. 2012 年 3 月 15 日 (京都)
- ③ 丹羽里実, 大矢 進, 小島祥敬, 佐々木昌一, 山村寿男, 桜木 求, 郡 健二郎, 今泉祐治: 前立腺肥大症モデルラットの移植生殖洞における大コンダクタンスカルシウム活性化カリウムチャネル発現
第 85 回日本薬理学会年会. 2012 年 3 月 15 日 (京都)
- ④ 藤井将人, 大矢 進, 山村寿男, 今泉祐治: 一発の活動電位発生により細胞死を起こす遺伝子改変導入細胞を用いた電位依存性 K⁺チャネルスクリーニング法の開発
第 85 回日本薬理学会年会. 2012 年 3 月 15 日 (京都)
- ⑤ Susumu Ohya, Satomi Niwa, Ayano Yanagi, Yuka Fukuyo, Hisao Yamamura, Yuji Imaizumi: Dominant-negative spliced variant of the intermediate-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel, K_{Ca}3.1 in lymphoid cells.
Biophysical Society -56th Annual Meeting- 2012. 2. 29. (San Diego, CA, USA)
- ⑥ 福与由香, 大矢 進, 山村寿男, 今泉祐治: 炎症性腸疾患モデルの腸間膜リンパ節 T リンパ球におけるカルシウム活性化カリウムチャネル機能・発現解析
第 120 回日本薬理学会近畿部会. 2011 年 11 月 11 日 (京都)
- ⑦ 藤井将人, 大矢 進, 山村寿男, 今泉祐治: 変遺伝子発現細胞を用いた細胞死測定による新規イオンチャネル標的創薬スクリーニング系の開発
日本薬学会 第 131 年会. 2011 年 3 月 30 日 (静岡)
- ⑧ 大矢 進, 福与由香, 山村寿男, 今泉祐治: マウス胸腺細胞増殖・分化における Ca²⁺活性化 K⁺チャネルの役割
日本薬学会 第 131 年会. 2011 年 3 月 30 日 (静岡)

- ⑨ 大矢 進, 福与由香, 山村寿男, 今泉祐治 :
マウス胸腺細胞における Ca^{2+} 活性化 K^+ チャネル $\text{K}_{\text{Ca}3.1}$ 機能阻害体の生理的役割
第 84 回日本薬理学会年会. 2011 年 3 月 24 日 (横浜)
- ⑩ 藤井将人, 大矢 進, 山村寿男, 今泉祐治 :
一回の活動電位発生による細胞死を用いた新規イオンチャネル創薬スクリーニング系の開発
第 84 回日本薬理学会年会. 2011 年 3 月 22 日 (横浜)
- ⑪ 大矢 進, 仲村恵梨奈, 山村寿男, 今泉祐治 :
免疫系における中コンダクタンス Ca^{2+} 活性化 K^+ チャネルの役割
第 38 回 薬物活性シンポジウム. 2010 年 11 月 12 日 (札幌)
- ⑫ 丹羽里実, 大矢 進, 小島祥敬, 佐々木昌一, 櫻木 求, 郡健二郎, 今泉祐治 :
前立腺肥大症におけるカルシウム活性化カリウムチャネル阻害薬の効果
第 17 回日本排尿機能学会. 2010 年 9 月 30 日 (甲府)
- ⑬ 大矢 進, 丹羽里実, 小島祥敬, 佐々木昌一, 櫻木 求, 郡健二郎, 今泉祐治 :
前立腺肥大症の創薬標的としてのカルシウム活性化カリウムチャネル—前立腺間質肥大症モデルを用いた検討—
第 52 回日本平滑筋学会総会. 2010 年 7 月 1 日 (仙台)
- ⑭ 大矢 進, 山村寿男, 今泉祐治 :
免疫系における Ca^{2+} 活性化 K^+ チャネルの役割と創薬への応用
日本薬学会 130 年会. 2010 年 3 月 29 日 (岡山)
- ⑮ 大矢 進, 丹羽里実, 小島祥敬, 佐々木昌一, 櫻木 求, 郡 健二郎, 今泉祐治 :
前立腺肥大症創薬標的分子としての中コンダクタンスカルシウム活性化カリウムチャネル
日本薬学会 130 年会. 2010 年 3 月 28 日 (岡山)
- ⑯ 大矢 進, 仲村恵梨奈, 山村寿男, 今泉祐治 :
過敏症モデルマウスの耳介リンパ節における中コンダクタンスカルシウム活性化カリウムチャネルに関する分子薬理学的研究
第 83 回日本薬理学会. 2010 年 3 月 17 日 (大阪)
- ⑰ Susumu Ohya, Satomi Niwa, Ayano Yanagi, Erina Nakamura, Hisao Yamamura, Yuji Imaizumi:
Role of the intermediate-conductance Ca^{2+} -activated K^+ channel, $\text{K}_{\text{Ca}3.1}$ spliced isoform
XXXVI International Congress of

Physiological Sciences. 2009年7月29日
(Kyoto, Japan)

- ⑱ Susumu Ohya, Akitoshi Ohno, Hisao Yamamura, Yuji Imaizumi:
Hormonal regulation of ion channel expression in smooth muscles

International Symposium - Post-genomic Advances in the Physiology of Smooth Muscle. 2009 年 7 月 25 日 (Nagoya, Japan)

- ⑲ 仲村恵梨奈, 丹羽里実, 柳 文乃, 山村寿男, 大矢 進, 今泉祐治 :
接触過敏症モデル耳介リンパ節におけるカルシウム活性化カリウムチャネル活性制御の機序解明と創薬への応用

日本薬学会東海支部会. 2009 年 7 月 11 日
(名古屋)

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称 : イオンチャネルに作用する化合物のスクリーニング用材料及びその利用

発明者 : 今泉祐治, 藤井将人, 大矢 進, 山村寿男

権利者 : 公立大学法人 名古屋市立大学、(株) チャネロサーチテクノロジー

種類 : 特許

番号 : 特願 2010-147255

出願年月日 : 2010 年 4 月 21 日

国内外の別 : 国内

[その他]

ホームページ :

<http://www.phar.nagoya-cu.ac.jp/hp/ysg/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大矢 進 (OHYA SUSUMU)

名古屋市立大学・大学院薬学研究科・准教授

研究者番号 : 70275147