

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 23 日現在

機関番号：37111

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21590246

研究課題名（和文）心血管 Ca²⁺流入チャネル TRPC6 蛋白質の活性化モード制御機構の解明研究課題名（英文）On the mechanism of modal regulation of cardiovascular Ca²⁺ entry channel TRPC6

研究代表者

井上 隆司 (INOUE RYUJI)

福岡大学・医学部・教授

研究者番号：30232573

研究成果の概要（和文）：

TRPC6 蛋白質は受容体・機械刺激によって活性化される Ca²⁺流入チャネルである。その過剰な活性化は、高血圧等の心血管病態形成の重要な要因である。本研究の結果から、(1)受容体・機械刺激による活性化過程が TRPC6 チャネル N 末端のアンキリン様配列とアクチン細胞骨格との物理的相互作用を介して生じ、その近傍のアミノ酸残基の点変異で過剰な活性化が起こること、(2)蛋白キナーゼ G によるリン酸化がこの相互作用を減弱させることで TRPC6 過剰活性化による病態を改善する可能性があることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：

The canonical transient receptor potential protein 6 (TRPC6) is a Ca²⁺ entry channel activated by synergistic operation of receptor-mediated and mechanosensitive signaling pathways. Its excessive activity contributes to the pathogenesis of cardiovascular diseases. The results of the present study suggest that the synergy between receptor and mechanical stimulations on TRPC6 channel activation likely occurs through physical interaction and functional coupling between TRPC6 channel N-terminal ankyrin-like domains and actin cytoskeleton. Further, this synergy is exaggerated by pathogenic mutations in amino acid residues adjacent to these domains, and counteracted by protein kinase G-mediated phosphorylation of TRPC6 N-terminus, by strengthening and disrupting the N-terminus domain - actin cytoskeleton interaction, respectively.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
21 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
22 年度	900,000	270,000	1,170,000
23 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・生理学一般

キーワード：Ca²⁺チャネル、TRP 蛋白質、リン酸化、受容体・機械刺激、形質転換、活性化モード、細胞骨格、蛋白質間相互作用

1. 研究開始当初の背景

全身の血圧の制御や局所における血流の調節は、内臓諸臓器の機能を適正に保つため

に必要な不可欠である。その破綻は、高血圧、動脈硬化、血管攣縮などの種々の血管機能異常を招来する。近年、ショウジョウバエの

transient receptor potential (TRP)蛋白質の哺乳動物ホモログが多数クローニングされ、種々の物理化学刺激で活性化される電位非依存性Ca²⁺流入チャネル群として注目を集めている。その中に、TRPC6、TRPC5、TRPC3、TRPC1等、血管機能調節とその異常に密接に関わるCa²⁺チャネルが存在することが、我々の研究を含む世界の幾つかのグループの研究から明らかとなってきた(総説; Inoue *et al.*, *Circ Res.* 99: 119-131, 2006)。

中でもTRPC6蛋白質は心血管系全般に亘って高い発現を示し、交感神経興奮血管作動性ホルモンによる血圧上昇や、血圧変化に対する自動血流制御などの短期的な調節のみならず、神経体液因子、増殖因子の長期的な作用、虚血、圧負荷等の長期的なストレスによって引き起こされる血管増殖性変化にも関与していることが強く示唆されている。また、高血圧モデルラット、遺伝子改変マウス、高血圧患者等から得られた資料を用いた解析から、TRPC6やそのホモログの発現量の異常が、本態性高血圧症、特発性肺高血圧症、動脈硬化を始めとする増殖性閉塞性血管病変の発症や進行過程においても重要な鍵を握っていることが判明しつつある(総説; 井上ら、蛋白質・核酸・酵素 53, 844-853, 2008)。

TRPC6チャネルは、他のTRPサブファミリーと同様、刺激の種類や細胞環境の違いによって、様々なモードで活性化される性質(polymodality)を有する。すなわち、(1)神経体液因子受容体(PLC共役型)の刺激による活性化(受容体作動性Ca²⁺流入チャネル; ROCC)、(2)細胞内Ca²⁺ストアの枯涸による活性化(ストア作動性Ca²⁺流入チャネル; SOCC)、(3)自発活性(spontaneously active Ca²⁺ entry channel; SCC)、(4)機械刺激による活性化(機械刺激感受性Ca²⁺流入チャネル; MSCC)の4つのモードが報告されている。これらの異なる活性化モードは、各々異なる生理機能と密接に結びついている証拠がある。例えば、ROCC・MSCCモードは、VSMCの収縮状態の調節と、またSOCC・SCCモードはVSMCの増殖状態の調節と密接に関連していることが、過去のアンチセンスオリゴDNAやsiRNAを用いたTRPC6蛋白質発現のknockdownによって示されている。

我々は、最近、これらの異なるモードの分子機構を調べる過程で、(a)生理的強度の機械刺激ではTRPC6チャネルの直接活性化は起こらないが、閾値付近の弱い受容体刺激は機械刺激感受性を新たに誘導し、惹起される反応を著しく増強する(数十倍~数百倍; 受容体刺激・機械刺激共働による増幅)、(b)そこには、PLCとPLA₂の同時的な活性化によって産生される2つの脂質メディエーター、ジアシルグリセロール(DAG)と20-HETEが密接に関わる、(c)同様の機序

がVSMCモデルA7r5細胞におけるCa²⁺動員や腸管膜動脈の筋原性収縮反応においても重要な生理的意義を持っていることが明らかとなった(Inoue *et al.*, *Circ Res.* 104:1399-1409, 2009)。

更に予備実験の結果から、細胞骨格との相互作用に重要なアンキリン様リピートを有するTRPC6-N端(Thr69)のPKGによるリン酸化は、受容体刺激・機械刺激によるこのチャネルの活性化を著しく抑制することや、遷延するPKGの活性化は自発電流を誘発することを見出だした。これらの事実は、TRPC6チャネルの異なる活性化モードは互いに独立ではなく、それぞれのモードの作動強度やバランスの制御(少なくともROCC、SCC、MSCC)には膜脂質、アクチン細胞骨格、TRPC6チャネルのリン酸化状態の動的相互作用が密接に関与していることを示していることが示唆される。

2. 研究の目的

受容体刺激・機械刺激共働によるTRPC6チャネル活性化の増幅機構と、TRPC6チャネルの異なる活性化モード間の移行を引き起こす機構について、DAG、20-HETE産生に関わる膜脂質代謝、細胞骨格のダイナミクス、TRPC6チャネルのリン酸化間の動的相互作用に焦点を当て、その分子基盤を解明することを目的として、以下の研究を行った。

3. 研究の方法

(1)機械刺激感受性に関わる分子群のノックダウンや変異体による解析、(2)TRPC7/TRPC6キメラ体、TRPC6チャネル変異体・欠失体等を用いた解析、(3)細胞骨格-TRPC6チャネル活性相関の検討及び細胞骨格系と相互作用のある蛋白質の解析を行い、上記機構において決定的な役割をもつ分子構造的基盤を検討した。

実験手法としては、機能解析には、(a)主に遺伝子発現系を用い、パッチクランプ法による電流測定、デジタル蛍光イメージング法による細胞内Ca²⁺動態の解析を行った。(b)蛋白質間相互作用の解析には、免疫沈降法、yeast two hybrid (Y2H)法を適用し、(c)細胞内蛋白質分布や共局在の解析には、免疫組織化学法による解析を遂行した。

4. 研究成果

(1)予備実験の結果から、機械刺激感受性が殆どないことが判明しているTRPC7(アミノ酸レベルでTRPC6と80%以上の相同性あり)とTRPC6蛋白質のキメラを、N端、細胞膜貫通部、C端の2領域に関して作成し、低浸透圧、細胞膜膨隆作用のある2,4,6トリニトロフェノール(TNP)に対する感受性を調べた。その結果、TRPC6の膜貫通領域に機械刺激感

受性部位が存在することが明らかとなった。これに対して、TRPC3チャンネルにおいてDAGとの結合親和性が報告されている TRP_2 領域を欠失させた TRPC6 チャンネル変異体では、受容体刺激に対する活性が変化したものの、機械刺激感受性の有意な変化は見られなかった。

(2)アクチン細胞骨格の関与を調べるため、サイトカラシン D で処理 (>20 分) して、アクチン線維を破壊すると、TRPC6 チャンネルの機械刺激感受性の低下と、自発活性の出現が観察された。免疫沈降実験によって、TRPC6 とアクチン骨格の間には、物理的かつ機能的な相互作用があることが確認できた。

(3) TRPC6 の N 端にある 2 つのアンキリンリピート(ANK1: アミノ酸残基 104-126 番間; ANK2:132-153 番間)の欠失体は、特に N 端遠位側にある ANK2 の欠損によって、機械刺激応答の減少が観察された。しかしこの欠失による膜発現の減少は見られなかった。これに対して、TRPC6 の N 端のみを、野生株の TRPC6 と共発現すると、ドミネガ効果による膜発現の抑制、チャンネル活性化の著しい抑制が生じた。このことから、ANK2 部位は機械刺激受容伝達に必須であること、ANK2 以外の N 端領域に、膜移行を促進する配列が存在する (TRP_2 領域もその一つである可能性が高い) ことが考えられた。

(3)アンキリンリピートの近傍に同定されている、3 つの FSGS 変異 (P111Q, M131T, N142S) が受容体・機械刺激に及ぼす影響を検討した。すべての場合で自発活性が増強し、機械刺激に対する応答性の著しい変化が観察された。このうち、過剰応答性の度合いがもっと強い M131T 変異 (ANK2 隣接領域) の場合は、サイトカラシン D でアクチン骨格を破壊すると、その受容体刺激・機械刺激感受性の著しい低下が観察された。以上のことから、アンキリンリピート近傍の領域とアクチン細胞骨格の相互作用が、機械刺激受容伝達に必須であるのみならず、受容体刺激の伝達にも何らかの形で関与しており、この領域の点アミノ酸変異のみで、この情報伝達が著しい影響を受けることが明らかとなった。

C6-mutant	spontaneous	receptor	mechanical
P111Q	↑↑	↑↑	↓↓
M131T	↑↑	↑↑ or ↓↓	↑↑ or ↓↓
N142S	↑↑	↑↑	↓↓
wt + cytD	↑↑	↓↓	↓↓
M131T + cytD	↑→	↓↓	↓↓

(4)TRPC6-N 端の PKG リン酸化部位 (T69) のリン酸化によって、受容体刺激のみならず機械刺激による活性化も著しい減弱を示した。これに対して、同部位の変異体 (T69A、

T69E) を作成して PKG 活性化刺激を与えても、受容体刺激・機械刺激に対する応答性には、有意な変化が見られなかった。また、免疫沈降法で TRPC6 野生型、T69A 及び T69E 変異体とアクチン骨格との相互作用を調べると、野生型では、受容体・機械刺激による相互作用の増強効果が、PKG の T69 リン酸化作用によって著しく減弱するのに対し、T69A 変異では、PKG 活性化に関わらず、常に強固な相互作用が見られること、同様の傾向が T69E でも確認できることが判明した。以上より、T69 の PKG によるリン酸化は、アクチン細胞骨格との相互作用を弱めることによって、機械刺激受容伝達 (及び受容体刺激応答性) を阻害していることが、強く示唆された。

(5)PKG による TRPC6-N 端のリン酸化が、どのような分子基盤によるのか検討するため、Y2H 法を用いて、TRPC6-N 端と PKG1 型 (PKG1 α , PKG1 β) との相互作用を検討した。系統的な N 端断片を用いることによって、(a)PKG1 α と TRPC6 の結合には、TRPC6N 端のアミノ酸配列 1-90 番間(T69 を含む)が必要で cGMP 依存的に起こること、(b)これに対して PKG1 β と TRPC6 の結合は、cGMP 非依存的で、PKG-N 端 (1 - <100) のロイシンジッパー領域を介して、TRPC-N 端 1-90 番間を介して恒常的に起こり得ることが判明した。以上のことは、細胞内 cGMP 濃度の上昇に伴って、PKG1 α が TRPC6-N 端のアンキリン様領域より N 端側に結合し T69 にリン酸化を起し得ること、また、そのスプライズバリエント PKG1 β の発現が何らかの原因で増加すると、TRPC6-N 端に構成的に結合し、TRPC6 のリン酸化をし続ける (すなわち過リン酸化) 可能性を示している。PKG1 β を活性化するのに必要な cGMP の Km 値は、PKG1 α のそれより 10 倍以上高い。従って、細胞内 cGMP 濃度上昇が遷延した場合 (炎症時に iNOS が誘導され、グアニル酸シクラーゼの活性化シグナルである NO が過剰に産生され続ける場合など) には、TRPC6 チャンネルの T69 以外のアミノ酸残基 (S322 等) もリン酸化されるようになり、TRPC6 チャンネルの受容体非依存的な活性化 (自発活性) が誘導される可能性も考えられる。

(6)正常および高血圧モデルラットにリポソームを用いたアンチセンスオリゴ DNA の導入 (DOTAP; Roche 等) やアテロコラーゲンによる in vivo siRNA 導入法 (AteloGene) を試みた。しかし、現在までのところ、安定した発現抑制が得られていない。今後更に適正な条件設定の検討を続ける予定である。

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 17 件)

1. Kawarabayashi Y, Hai L, Honda A, Horiuchi S, Tsujioka H, Inoue R. Critical Role of TRPC1-mediated Ca^{2+} entry in Decidualization of Human Endometrial Stromal Cells. *Mol Endocrinol*,26(5): 846-858, 2012 (DOI: 10.1210/me2011-1259) 査読有
2. Imai Y, Itsuki K, Okamura Y, Inoue R, Mori MX. A Self-limiting Regulation of vasoconstrictor-activated TRPC3/C6/C7 Channels Coupled with PI(4,5)P₂-Diacylglycerol Signaling. *Journal of Physiology (Lond)*. 590.5: 1101-1119, 2012 (DOI:10.1113/jphysiol.2011.2213589) 査読有
3. Hald BO, Jacobsen JCB, Braunstein TH, Inoue R, Ito Y, Sørensen PG, Holstein-Rathlou NH, Jensen LJ. BKCa and KV channels limit conducted vasomotor responses in rat mesenteric terminal arterioles. *Pflügers Archiv Eur J Physiol*. 463(2):279-95, 2011 (DOI: 10.1007/s00424-011-1049-8)査読有
4. Hai L, Kawarabayashi Y, Imai Y, Honda A, Inoue R. Counteracting effect of TRPC1-associated Ca^{2+} influx on TNF α -induced COX-2-dependent prostaglandin E₂ production in human colonic myofibroblasts. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology* 301(2):G356-67, 2011 (10.1152/ajpgi.00354.2010)査読有
5. Mori MX, Imai Y, Itsuki K, Inoue R. Quantitative measurement of intracellular Ca^{2+} and calmodulin binding to target molecules using Fura-2 and CFP/YFP based FRET imaging in living cells. *Biochemistry* 50(21):4685-96, 2011 (DOI: 10.1021/bi200287x) 査読有
6. Nishioka K, Nishida M, Ariyoshi M, Jian Z, Saiki S, Hirano M, Nakaya M, Sato Y, Kita S, Iwamoto T, Hirano K, Inoue R, Kurose H. Cilostazol Suppresses Angiotensin II-Induced Vasoconstriction via Protein Kinase A-Mediated Phosphorylation of the Transient Receptor Potential Canonical 6 Channel. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 31:2278-2286, 2011 (DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.221010) 査読有
7. Sugihara M, Morita H, Matsuda M, Umebayashi H, Kajioka S, Ito S, Nishida M, Inoue R, Futatsuki T, Yamazaki J, Mori Y, Inoue R, Ito Y, Abe K, Hirata M. Dual signaling pathways of arterial constriction by extracellular UTP in the rat. *J Pharmacol Sci*. 115(3):293-308, 2011 (DOI: 10.1254/jphs.10281FP)査読有
8. Inoue R, Shi J, Jian Z, Imai Y. Regulation of cardiovascular TRP channel functions along the NO-cGMP-PKG axis. *Exp Rev Clin Pharmacol* 3(3): 347-360, 2010 (DOI 10.1586/ecp.10.15)査読有
9. Kinoshita H, Kuwahara K, Nishida M, Zhong J, Rong X, Kiyonaka S, Kuwabara Y, Kurose H, Inoue R, et al. Inhibition of TRPC6 Channel Activity contributes to the Anti-hypertrophic Effects of Natriuretic Peptides-guanylyl cyclase-A signaling in the heart. *Circ Res* 106 (12): 1849-1860, 2010 (doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.208314)査読有
10. Nishida M, Watanabe K, Satob Y, Nakaya M, Kitajima N, Ide T, Inoue R, Kurose H. Phosphorylation of TRPC6 channels at Thr⁶⁹ is required for anti-hypertrophic effects of phosphodiesterase 5 inhibition. *Journal of Biological Chemistry* 285(17): 13244-13253, 2010 (DOI: 10.1074/jbc.M109.074104)査読有
11. Numaga T, Nishida M, Kiyonaka S, Kato K, Katano M, Mori E, Kurosaki T, Inoue R, Hikida M, Putney JWJr, Mori Y. Ca^{2+} Influx and protein scaffolding via TRPC3 sustain PKC β and ERK activation in B cells. *J Cell Sci*. 123(6): 927-938, 2010 (doi: 10.1242/jcs.061051)査読有
12. Inoue R, Jian Z, Kawarabayashi Y. Mechanosensitive TRP channels in cardiovascular pathophysiology. *Pharmacol Ther*. 123, 371-385, 2009 (dx.doi.org /10.1016/j.pharmthera.2009.05.009) 査読有
13. Inoue R, Jensen LJ, Jian Z, Shi J, Hai L, Lurie AI, Henriksen FH, Salmonsson M, Morita H, Kawarabayashi Y, Mori M, Mori Y, Ito Y. Synergistic activation of vascular TRPC6 channel by receptor and mechanical stimulation via PLC/diacylglycerol and PLA₂/ ω -hydroxylase/20-HETE pathways. *Circ Res*. 104:1399-1409, 2009 (DOI: CIRCRESAHA.108.193227)査読有
14. Hatae J, Takami N, Lin H, Honda A, Inoue R. 17 β -estradiol-induced enhancement of estrogen receptor biosynthesis via MAPK pathway in mouse skeletal muscle myoblasts. *J Physiol Scis*, 59(3):181-90, 2009 (DOI: 10.1007/s12576-009-0023-0)査読有
15. 井上隆司, 森誠之, 瓦林靖広, 菅忠. 受容体・機械刺激協働による心血管 Ca^{2+} 流入チャネルTRPC6の活性化増幅機構. 日本薬理学会誌 134, 116-121, 2009.査読無
16. 井上隆司, 海琳, 波多江純眞. 血圧調節

とTRPチャネル。日本自律神経学会誌、第46巻、第3号、198-206頁、2009年。査読無

17. 井上隆司、瓦林精広、森誠之。心血管TRPチャネルを巡る病態生理の新展開。日本心電図学会誌(*Jpn. J. Electrocardiology*)、29, Suppl.5, S-5-9 – S-5-19, 2009。査読有

[学会発表] (計 36 件)

1. 本田啓、井上隆司。I型 cGMP 依存性キナーゼのロイシンジッパー領域を介した TRPC6 との相互作用の解析。第 89 回日本生理学会大会, 2012 年 3 月 29-30 日(松本)
2. Imai Y, Itsuki K, Okamura Y, Inoue R, Mori MX. A self-limiting regulation of TRPC3/C6/C7 channels coupled with PIP2-DAG signaling. Biophysical Society 56th Annual Meeting, 25-29 Feb. 2012 (San Diego, CA, USA)
3. 井上隆司。膜脂質とリン酸化による TRPCチャネルを介した Ca 情報伝達制御機構。蔵王カンファレンス(招待講演), 2012 年 1 月 27 日(山形)
4. 井上隆司。心血管病態における TRPチャネルの役割。横浜市立大学医学部セミナー(招待講演)、2011 年 12 月 22 日(東京)
5. Inoue R, Hu Y, Duan Y, Imai Y, Itsuki K. Mechanosensitive TRP channels in cardiovascular function and disease. International Symposium on Mechanobiology (5th Shanghai International Conference on Biophysics and Molecular biology). 5. Nov. 2011(Shanghai, China)
6. 齋郷平、今井裕子、岡村康司、井上隆司、森誠之。TRPC3/C6/C7 チャネルにおける PIP2 に対するサブタイプ特異的感受性と不活性化相関。生理研研究会「心血管イオンチャネル・トランスポーター研究の新展開」, 2011 年 11 月 30 日(岡崎)
7. 今井裕子、齋郷平、岡村康司、井上隆司、森誠之。PIP2 の枯渇による TRPC6 抑制機構の作用基盤とその生理的意義。第 62 回西日本生理学会, 2011 年 10 月 14-15 日(佐賀)
8. 齋郷平、今井裕子、岡村康司、森誠之、井上隆司。PIP2-DAG シグナルによる TRPC3/6/7 チャネル制御キネティクスの差異。第 62 回西日本生理学会, 2011 年 10 月 14-15 日(佐賀)
9. Imai Y, Mori M, Itsuki K, Inoue R. Autonomic regulation of TRPC3/C6/C7-channels coupled with PI(4, 5)P2-DAG signaling. The 7th FAOPS (Congress of the Federation of Asian and Oceanian Physiological Societies), 11-14 Sep, 2011(Taiwan)
10. 井上隆司。心血管系における受容体・機械刺激活性化 Ca²⁺流入の分子病態生理学的意義。第 28 回日本医学会総会 5-S-6 シンポジウム, 平成 23 年 4 月 9 日(東京)
11. 今井裕子、齋郷平、森誠之、岡村康司、井上隆司。PI (4,5)P2-PLC-DAG シグナルと連繋した TRPC3/6/7 チャネルの自律的制御機構。第 88 回日本生理学会大会, 2011 年 3 月 28-30 日(横浜)
12. 本田啓、菅忠、倉原(海)琳、井上隆司。I 型 cGMP 依存性キナーゼはサブタイプ特異的な方法で TRPC6 の N 末領域と相互作用する。第 88 回日本生理学会大会, 2011 年 3 月 28-30 日(横浜)
13. 井上隆司、今井裕子、齋郷平、市川純、森誠之。膜脂質メッセンジャーを介した受容体・機械刺激 Ca²⁺応答の統合制御機構。第 88 回日本生理学会大会(シンポジウム:細胞内脂質メディエーターの細胞機能疾患), 2011 年 3 月 29 日(横浜)
14. 本田啓、井上隆司。I 型 cGMP 依存性キナーゼの C 末領域は基質結合に対する cGMP 依存性に寄与している。日本農芸化学会 2011 年度大会, 2011 年 3 月 26-28 日(京都)
15. 市川純、井上隆司。cGMP/PKG 系の活性化は家族性単状分節性糸球体硬化症と関連した TRPC6 チャネル変異体の機能亢進を抑制する。第 84 回日本薬理学会年会, 2011 年 3 月 22-24 日(横浜)
16. 市川純、井上隆司。単状分節性糸球体硬化症の原因遺伝子となる TRPC6 チャネル変異体は受容体刺激に対し過剰な応答を示す。第 63 回日本薬理学会西南部会, 2010 年 11 月 26 日(鹿児島)
17. Honda A, Inoue R. Analysis of the interaction between TRPC6 and PKG type I by site directed mutagenesis. The 9th Japan-Korea Joint Symposium on Brain Sciences, and Cardiac and Smooth Muscles, 2010 年 11 月 25-27 日(鹿児島)
18. Ichikawa J, Inoue R. Functional elucidation of TRPC6 channel mutations associated with familial focal segmental glomerulosclerosis (FSGS). The 9th Japan-Korea Joint Symposium on Brain Sciences, and Cardiac and Smooth Muscles, 2010 年 11 月 26 日(鹿児島)
19. Mori M, Imai Y, Itsuki K, Inoue R. Quantitative semi-simultaneous imaging of Ca²⁺ and Ca²⁺-dependent calmodulin interactions by FRET interaction by FRET. The 9th Japan-Korea Joint Symposium on Brain Sciences, and Cardiac and Smooth Muscles, 2010 年 11 月 26 日(鹿児島)
20. 市川純、井上隆司。単状分節性糸球体硬化症の原因遺伝子となる TRPC6 チャネル変異体の機能解析とアクチン骨格の関連。第 20 回日本循環薬理学会, 2010 年 11 月 11-12 日(札幌)
21. 今井裕子、森誠之、岡村康司、井上隆司。ホスホイノシチド代謝と連動した TRPC6 チャネルの自律的制御。第 61 回西日本生理学会, 2010 年 10 月 15-16 日(長崎)
22. 市川純、井上隆司。単状分節性糸球体硬化症の原因遺伝子としての TRPC6 チャネル変異体の機能解析。第 61 回西日本生理学会, 2010 年 10 月 15-16 日(長崎)
23. 本田啓、菅忠、井上隆司。TRPC6 チャネル N 末領域に存在する I 型 PKG との相互作用部位の探索。第 61 回西日本生理学会,

- 2010年10月15-16日(長崎)
24. 井上隆司. 心血管 Ca チャネル TRPC6 の機能と制御 – 受容体・機械刺激応答性のリン酸化を介した統合的制御機構 – 第 13 回札幌高血圧セミナー(招待講演), 2010年7月9日(札幌)
25. Imai Y, Mori M, Okamura Y, Inoue R. Regulation of TRPC channels by phosphoinositides (PIPs) and calmodulin. 第87回日本生理学会大会シンポジウム、平成22年5月21日、盛岡。
26. Honda A, Jian Z, Hai L, Takahashi S, Inoue R. YTRPC6 N-terminal 136 amino acid region contributes to the interaction with PKG type 1. 第87回日本生理学会大会 口演、平成22年5月20日、盛岡。
27. Imai Y, Mori M, Okamura Y, Inoue R. Acute dephosphorylation of PIPs leads to transient inactivation of the TRPC6 channel. 第87回日本生理学会大会、平成22年5月20日、盛岡。
28. Mori M, Imai Y, Inoue R. Semi-simultaneous imaging from linkage to basal Ca^{2+} and ion channel regulations through calmodulin. 第87回日本生理学会大会シンポジウム、平成22年5月19日、盛岡。
29. Jian Z, Inoue R. PKG-mediated phosphorylation as a molecular switch for mechanical and receptor-mediated activation of vascular Ca^{2+} entry channel TRPC6. Annual Meeting of Tokyo Biochemical Research Foundation. 14. December. 2009 (東京)
30. 海琳、菅忠、高橋眞一、本田啓、森誠之、井上隆司。NO/cGMP/PKGによる血管受容体作動性TRPC6チャネルの活性化調節分子機構。口演、第19回日本循環薬理学会、2009年11月27日、京都
31. 井上隆司、菅忠、瓦林靖広、本田啓。PKGリン酸化を介したTRPC6チャネル活性化モードの短長期制御機構。第60回西日本生理学会、口演、2009年11月6日、福岡。
32. 森誠之、今井裕子、井上隆司。細胞内カルシウムと Ca^{2+} チャネル-Calmodulin作用の準同時的イメージング。第60回西日本生理学会、口演、2009年11月6日、福岡。
33. Nishioka K, Ariyoshi M, Inoue R, Nakaya M, Nishida M, Kurose H. Involvement of transient receptor potential (TRP) channels in vasodilation by cilostazol. The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS2009), Poster presentation, 31 July, 2009, Kyoto.
34. Mori MX, Inoue R. Fundamental molecular mechanism of TRPC6 channel with calmodulin interaction. The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS2009), Poster presentation, 30 July, 2009, Kyoto.
35. Honda A, Jian Z, Hai L, Takahashi S, Inoue R. PKG type I negatively regulates TRPC6 by phosphorylation through interaction with TRPC6 N terminal domain. The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS2009), Poster presentation, 28 July, 2009, Kyoto.
36. 井上隆司、菅忠、瓦林靖広、本田啓。PKGリン酸化による血管作動性 Ca^{2+} チャネルTRPC6チャネル活性化モード転換機構。第51回平滑筋学会。口演、7月23日、2009年、名古屋

[図書] (計3件)

1. Inoue R, Hu Y, Duan Y, Itsuki K. Lipid-mediated mechanisms involved in the mechanical activation of TRPC6 and TRPV4 channels in the vascular tone regulation. In: "Mechanosensitivity in Cells and Tissues. Volume, No 6. -Mechanically Gated Channels and their regulation-" Springer Verlag, Germany, eds. A. Kamkin & Kiseleva, in press 2012.
2. Inoue R, Duan Y, Hu Y, Ichikawa J. The pathophysiological implications of TRP channels in cardiac arrhythmia. In: "Cardiac Arrhythmias – New Considerations-". Ed.. Francisco R. Breijo-Marquez. InTech Review-Open Access Publisher, ISBN 978-953-51-0126-0, 2012.
3. Inoue R, Shi J. TRP channels and blood pressure regulation. In: TRP channel in health and disease: Implications for Diagnosis and Therapy. ed., A. Szallasi., Nova Science Publishers, 2011, pp.171-196, ISBN: 978-1-61668-337-5.

[その他]

ホームページ等

<http://www.med.fukuoka-u.ac.jp/physiol/index-j.htm>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

井上 隆司 (INOUE RYUJI)
福岡大学・医学部・教授
研究者番号：30232573

(2) 研究分担者：なし

(3) 連携研究者：なし