

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2012～2014

課題番号：24680041

研究課題名(和文)TRICチャンネルと小胞体カルシウム放出

研究課題名(英文)TRIC channels and calcium release from endo/sarcoplasmic reticulum

## 研究代表者

山崎 大樹(Yamazaki, Daiju)

京都大学・生理化学研究ユニット・特定講師

研究者番号：40467428

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 20,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、TRICチャンネル両サブタイプとRyR、IP3Rのいずれもが発現している平滑筋を用いて以下の3点について明らかにした。TRIC-A過剰発現によりCa<sup>2+</sup>スパークの発生を発端とした過分極シグナルが亢進し、恒常的な血管弛緩により低血圧を示すこと、血管平滑筋におけるTRIC-Aの発現量が血圧を制御する可能性を示唆、血管平滑筋におけるTRIC-Aの発現量変化は小胞体内のCa<sup>2+</sup>分布、つまりRyRやIP3Rを有する小胞体内のCa<sup>2+</sup>貯蔵量に影響を与える可能性を示唆。

研究成果の概要(英文)：In this study, it was revealed the following three points using smooth muscle cells having both TRIC channel subtypes and Ca<sup>2+</sup> release channels including ryanodine receptor (RyR) and inositol-1,4,5-trisphosphate receptor (IP3R). 1) Overexpression of TRIC-A enhanced hyperpolarization signaling which evoked by Ca<sup>2+</sup> spark, and showed hypotension induced by constitutively vascular relaxation. 2) It was suggested that TRIC-A expression level in vascular smooth muscle cells controlled blood pressure. 3) It was suggested that TRIC-A expression level in vascular smooth muscle cells also affected the amount of Ca<sup>2+</sup> contents in the endo/sarcoplasmic reticulum which distributed RyR and/or IP3R.

研究分野：生理学・薬理学

キーワード：TRICチャンネル 小胞体 カウンターイオン 平滑筋 カルシウムスパーク 過分極シグナル

## 1. 研究開始当初の背景

申請者のグループは、小胞体及び核膜に局在する新規分子として TRIC ( trimeric intracellular cation) チャンネルを 2007 年に同定した。TRIC チャンネルは分子量約 33kDa で三量体を形成する。また、電気生理学的解析から細胞内膜系において主に  $K^+$  透過性チャンネルとして機能することが示された。動物組織には TRIC-A 及び-B の 2 種類のサブタイプが独自パターンで分布しており、多くの細胞系で両者の共発現が観察される。申請者のグループでは遺伝子欠損マウスを用いた機能解析を精力的に行い、胎生致死を示す両サブタイプ完全欠損 (TRIC-DKO) マウス心筋細胞において RyR からの  $Ca^{2+}$  放出が減弱すること (Yazawa et al., *Nature*, 2007)、新生致死を示す TRIC-B 欠損マウス II 型肺胞上皮細胞での  $IP_3R$  からの  $Ca^{2+}$  放出が減弱すること (Yamazaki et al., *Development*, 2009)、さらには TRIC-A 欠損マウス骨格筋において RyR を介した  $Ca^{2+}$  放出 ( $Ca^{2+}$  スパーク) 頻度が減少すること (Zhao et al., *J. Biol. Chem.*, 2010) を明らかにした。以上より、TRIC チャンネルは小胞体からの  $Ca^{2+}$  放出と連動して機能するカウンターイオンチャンネルであることが強く示唆された (図 1)。

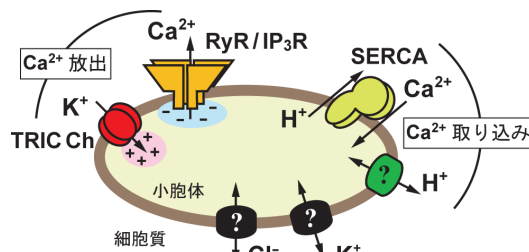


図 1 小胞体における TRIC チャンネル

平滑筋では TRIC チャンネル両サブタイプ、 $Ca^{2+}$  放出チャンネルである RyR 及び  $IP_3R$  のいずれもが発現している。最近、高血圧・徐脈を示す TRIC-A 欠損マウス血管平滑筋での解析においても TRIC チャンネルが小胞体からの  $Ca^{2+}$  放出に連動して機能するカウンターイオンチャンネルであることを強く支持する結果が得られた (Yamazaki et al., *Cell Metab*, 2011)。さらに、平滑筋細胞では TRIC-A 欠損により RyR を介した  $Ca^{2+}$  スパーク頻度が減少するとともに、 $IP_3R$  を介した  $Ca^{2+}$  放出が増大していることが明らかとなった。つまり TRIC チャンネル両サブタイプ及び 2 種類の  $Ca^{2+}$  放出チャンネルが同時に発現する平滑筋細胞において、TRIC-A 欠損により RyR からの  $Ca^{2+}$  放出が減少する一方で、 $IP_3R$  からの  $Ca^{2+}$  放出が増強するという興味深い現象が観察された。RyR と TRIC-A (骨格筋、心筋などの興奮性組織・細胞)、 $IP_3R$  と TRIC-B (肺胞上皮細胞を代表とす

る非興奮性組織・細胞) の発現パターンが類似していることを考慮すると、この現象は TRIC-A と RyR 及び TRIC-B と  $IP_3R$  が  $Ca^{2+}$  放出機能において選択的に協調して機能している可能性を示唆するものだと考えられる。さらに平滑筋特異的 TRIC-A トランスジェニック (TG) マウスを用いた解析により TRIC-A の大量発現が小胞体内の  $Ca^{2+}$  貯蔵量、 $IP_3R$  からの  $Ca^{2+}$  放出及びカフェインによる  $Ca^{2+}$  放出を減弱させたことから、TRIC-A が高発現することで  $Ca^{2+}$  スパークを大きく促進させる可能性が示唆された。このように (1) TRIC チャンネルと  $Ca^{2+}$  放出チャンネルの選択的機能協調性及び (2) TRIC チャンネルによる  $Ca^{2+}$  放出制御という 2 つの機構を解明することで小胞体  $Ca^{2+}$  放出メカニズムに新たな視点を提示することが可能になると考えた。

## 2. 研究の目的

申請者のグループにて見出された小胞体 TRIC チャンネルサブタイプは、 $Ca^{2+}$  放出と連動して機能するカウンターイオンチャンネルである。本研究では、(1) TRIC チャンネルと  $Ca^{2+}$  放出チャンネルであるリアノジン受容体及び  $IP_3$  受容体が選択的に連動して機能する (選択的機能協調性を有する) こと、及び (2) TRIC チャンネルの能動的  $Ca^{2+}$  放出制御というまったく新しい 2 つの機構について解明を目指す。具体的には、TRIC チャンネル両サブタイプとリアノジン受容体 (RyR)、イノシトール 3 リン酸受容体 ( $IP_3R$ ) のいずれもが発現している平滑筋を実験材料とし、細胞内  $Ca^{2+}$  動態を詳細に解析し、またそれに付随した細胞・組織機能を評価することで 2 つの機構を解明する。

## 3. 研究の方法

### 平滑筋特異的 TRIC トランスジェニックマウスの作製

平滑筋特異的  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA) プロモーターの下流に *Tric-a* あるいは *Tric-b* 遺伝子を挿入し、そのベクターを受精卵にインジェクションした。得られた新生仔の遺伝子型を遺伝子型判定用プライマーにて判断した。各個体から組織を摘出し、RNA を抽出後、cDNA に逆転写した。これらを鋳型として内因性 (EG) の *Tric-a* あるいは *Tric-b* が検出可能なプライマー、外因性 (TG) の *Tric-a* あるいは *Tric-b* が検出可能なプライマー及び両方 (EG/TG) を検出可能なプライマーを用いて RT-PCR を行った。さらに大動脈、腸間膜動脈、心臓、骨格筋サンプルを用いて TRIC-A についてウェスタンブロットを行い、タンパクレベルでの平滑筋特異的な過剰発現を確認した。

### 血圧測定

正常マウス及び遺伝子改変マウスの血圧測定は、圧センサーを麻酔下で頸動脈から挿入し、24 時間連続的に血圧を測定する血圧テ

レトリーと、マウスを保温カフに入れ安静後、尻尾で血圧を測定するテールカフ法を行った。血圧テレメトリーは5分置きに10秒間データ取得し、2時間の平均値として算出した。またテールカフ法では薬物投与前後の血圧を測定し、その差を算出した。

#### 組織学的観察

腸間膜動脈を腸管ごとマウスから切り離し、氷上で腸間膜動脈を腸から切り離した。第三分枝の1本の両端を切断し、冷却した固定液(2.5%グルタルアルデヒド)中で一定時間固定し、1% OsO<sub>4</sub>存在下にて後固定した。薄切切片(1 μm)をトルイジンブルー染色し、光学顕微鏡により観察するとともに血管径や表面積などのパラメーターについて解析した。また、80 nmの超薄切切片は電子顕微鏡観察に供した。

#### 血管平滑筋細胞の単離

腸間膜動脈を腸管ごと摘出し、腸管から腸間膜動脈を切り離した。切り離した腸間膜動脈から脂肪を除去し、1 mm程度の長さにした。それをCa<sup>2+</sup>、Mg<sup>2+</sup>-free Hank's液で37、30分間インキュベートし、次いでコラゲナーゼを含んだCa<sup>2+</sup>、Mg<sup>2+</sup>-free Hank's液で37、40分間インキュベートした。その後、組織片をKraft-Bruhe solutionに移し替え、先端を切ったチップを用いて激しくピペティングした。最後に組織塊をフィルターにて取り除き、実験に用いた。

#### Ca<sup>2+</sup>スパーク測定

単離血管平滑筋細胞に5 μM Fluo-4 AMを室温にて10分間負荷し、全反射顕微鏡にて細胞表面で生じるCa<sup>2+</sup>スパークを計測した。

#### STOCs測定

単離血管平滑筋細胞に抵抗値2-5MΩの電極を刺し、ホールセルパッチクランプ法にてSTOCsを測定した。

#### 膜電位測定

単離血管平滑筋をガラスボトムディッシュに撒き、200 nM OxonolVIを含んだ細胞外液で室温にて20分間灌流した。実験中は常にOxonolVIを細胞外液に添加した。測定は共焦点レーザー顕微鏡にて行った。また、腸間膜動脈第一分枝を摘出し脂肪除去後、血管を開いて内腔側を上にしてピンで固定した。Krebs溶液に95% O<sub>2</sub>、5% CO<sub>2</sub>混合ガスを通気し、37°Cで灌流した。3 M KClを満たした30-50 Mのガラス電極を用いて血管平滑筋細胞の静止膜電位を微小電極法にて測定した。

#### 細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度測定

腸間膜動脈第一分枝を摘出し、脂肪を除去した。血管を開き、ガーゼで内皮を除去後、5 μM Fura-PE3 AMを室温にて3時間負荷した。色素負荷後、ガラスボトムディッシュ上のピンに張り付け、一定時間細胞外液を灌流した後に、Ca<sup>2+</sup>イメージング装置にて測定した。

## 4. 研究成果

(1) TRICチャンネルとCa<sup>2+</sup>放出チャンネルであるリアノジン受容体及びIP<sub>3</sub>受容体が選択的に運動して機能する(選択的機能協調性を有すること、及び(2) TRICチャンネルの能動的Ca<sup>2+</sup>放出制御というまったく新しい2つの機構について説明を目指すことを目的として、平滑筋特異的TRIC-Aトランスジェニックマウスの解析を行った。

Tric-a欠損マウスはテレメトリー法及びテールカフ法において昼間の時間帯では高血圧を示した(Yamazaki et al., 2011)。2系列の平滑筋特異的Tric-a過剰発現マウスにおけるTRIC-Aの過剰発現が血圧に与える影響を検討するため、テレメトリー法にて血圧を測定した。その結果、昼間及び夜間のいずれの時間帯においても顕著な低血圧を示した(図2)。Tric-a欠損マウスは血管平滑筋における過分極シグナル障害により高血圧を示したことから、平滑筋特異的Tric-a過剰発現マウスでは過分極シグナルが亢進した結果、低血圧を示したと予想された。

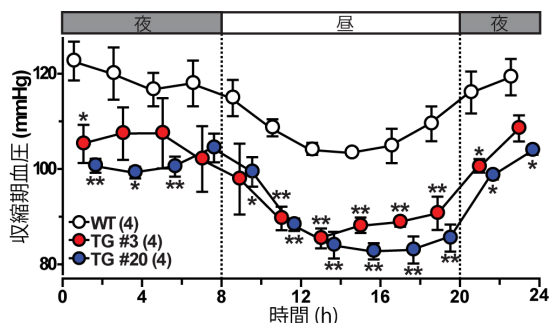


図2 テレメトリーによる血圧測定

平滑筋特異的Tric-a過剰発現マウスにおける低血圧が過分極シグナルの亢進によるものと予想されたことから、まず過分極シグナルの発端であるCa<sup>2+</sup>スパークについて検討した。Ca<sup>2+</sup>スパーク頻度はTric-a過剰発現平滑筋細胞にて顕著に増加した。一方で振幅の大きさには変化がなかった。また、Ca<sup>2+</sup>スパーク発生部位(スパークスポット)もTric-a過剰発現平滑筋細胞において顕著な増加が観察された。平滑筋におけるCa<sup>2+</sup>スパークの発生は細胞膜上に発現する大コンダクタンスCa<sup>2+</sup>活性化K<sup>+</sup>チャンネル(BKチャンネル)を活性化し、STOCsの発生を促進させることから次にSTOCsについてホールセルパッチクランプ法を用いて検討した。膜電位を-60 mVから-30 mVまで固定し、その間に発生するSTOCsについて野生型、TgA#3及びTgA#20について振幅の大きさと頻度について解析した結果、静止膜電位付近の-60 mVの固定電位ですでに野生型に比べてTgA#3及びTgA#20のいずれもが振幅の大きさ、頻度ともに顕著に増大していた。これはCa<sup>2+</sup>スパーク頻度の増大及びスパークスポットの増加と矛盾のない結果であり、Tric-a欠損血管平滑筋細胞と正反対の結果であった。さらに、STOCsにより平滑筋細胞の静止膜電位が調

節されることから膜電位感受性色素及び微小電極法の2種類の方法により静止膜電位について検討した。膜電位感受性色素を用いた結果から、*Tric-a* 過剰発現血管平滑筋細胞の静止膜電位は野生型平滑筋細胞に比べて顕著に過分極側にシフトしていることが示された。また、微小電極法により野生型、*Tric-a* 欠損及び *Tric-a* 過剰発現血管平滑筋細胞の静止膜電位を直接測定した結果、野生型では過去の報告にあるように  $-59.6 \pm 0.4$  mV と  $-60$  mV 前後の静止膜電位であったのに対して *Tric-a* 欠損平滑筋では  $-53.7 \pm 0.7$  mV で約 6 mV 脱分極し、*Tric-a* 過剰発現平滑筋では  $-64.8 \pm 1.0$  mV と約 5 mV 過分極していた。血管平滑筋における *Tric-a* 欠損細胞での静止膜電位の脱分極は過分極シグナルの破綻、*Tric-a* 過剰発現細胞での静止膜電位の過分極は過分極シグナルの亢進を意味する。以上の結果から、*Tric-a* 過剰発現血管平滑筋では TRIC-A の過剰発現により  $\text{Ca}^{2+}$  スパーク頻度が上昇し STOCs 活性が亢進することに伴い静止膜電位が過分極にシフトすることが明らかとなった。

次に静止膜電位の過分極シフトは細胞膜上の電位依存性 L 型  $\text{Ca}^{2+}$  チャネル (VDCC) の活性を抑制することが予想されるため、血管平滑筋細胞における細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度測定を行った。*Tric-a* 過剰発現平滑筋細胞における定常状態  $\text{Ca}^{2+}$  濃度は野生型に比べて顕著に低下していた。細胞外  $\text{Ca}^{2+}$  除去溶液の灌流により *Tric-a* 過剰発現平滑筋細胞の細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度は野生型と同程度まで低下したことから、*Tric-a* 過剰発現平滑筋細胞における定常状態  $\text{Ca}^{2+}$  レベルの低下は細胞外からの  $\text{Ca}^{2+}$  流入の減少によることが示唆された。さらに、VDCC 阻害薬であるベラパミルの添加及び活性化薬である BayK8644 の添加によって *Tric-a* 過剰発現平滑筋細胞の定常状態  $\text{Ca}^{2+}$  レベルは野生型と同程度に変化したことから *Tric-a* 過剰発現平滑筋細胞における定常状態  $\text{Ca}^{2+}$  レベルの低下は、VDCC を介した  $\text{Ca}^{2+}$  流入が減少したことによるものと示唆された。

上述したように筋細胞のうち平滑筋細胞だけは RyR 及び IP<sub>3</sub>R の2種類の  $\text{Ca}^{2+}$  放出チャネル、TRIC-A 及び-B の両サブタイプが同程度発現している。従って、平滑筋細胞は小胞体における  $\text{Ca}^{2+}$  放出チャネルの局在及びそれらを有する小胞体コンパートメント内  $\text{Ca}^{2+}$  動態の研究に最適な材料と言える。先行研究では、モルモット肺動脈において RyR 及び IP<sub>3</sub>R を有する小胞体と IP<sub>3</sub>R のみを有する小胞体の割合が 1:1 であると示されている。動物種や平滑筋の種類によって小胞体コンパートメントの存在比や  $\text{Ca}^{2+}$  放出チャネル発現量が変化することは言うまでもないが、小胞体  $\text{Ca}^{2+}$  貯蔵量が TRIC チャネルの発現量によって変化するかを *Tric-a* 欠損平滑筋及び *Tric-a* 過剰発現平滑筋を用いて検討した。小胞体  $\text{Ca}^{2+}$  ポンプ阻害薬である CPA (シクロピアゾン酸) の  $\text{Ca}^{2+}$  除去溶液中での適用は小胞

体  $\text{Ca}^{2+}$  貯蔵量の指標となる。*Tric-a* 欠損平滑筋では CPA による  $\text{Ca}^{2+}$  応答が野生型に比べて増大したのに対して、*Tric-a* 過剰発現平滑筋では野生型と同程度の  $\text{Ca}^{2+}$  応答であった。また、 $\alpha 1$  受容体アゴニストであるフェニレフリン (PE) は細胞内で IP<sub>3</sub> を産生させ、IP<sub>3</sub>R から  $\text{Ca}^{2+}$  を放出させる。*Tric-a* 欠損平滑筋における PE による  $\text{Ca}^{2+}$  応答は野生型に比べて顕著に増大した。一方で *Tric-a* 過剰発現平滑筋での PE による  $\text{Ca}^{2+}$  応答は野生型に比べて著しく低下した。さらに *Tric-a* 欠損平滑筋でのカフェインによる  $\text{Ca}^{2+}$  応答は野生型と同程度であったのに対して、*Tric-a* 過剰発現平滑筋では、顕著に増大した。以上より、*Tric-a* 欠損平滑筋では TRIC-A の欠損により小胞体全体の  $\text{Ca}^{2+}$  総量が増大し、これは IP<sub>3</sub> 感受性  $\text{Ca}^{2+}$  ストア内の  $\text{Ca}^{2+}$  貯蔵量の増大に依存する。一方で *Tric-a* 過剰発現平滑筋では TRIC-A が過剰に発現することで小胞体全体の  $\text{Ca}^{2+}$  総量は変化しないが IP<sub>3</sub> 感受性  $\text{Ca}^{2+}$  ストアから、カフェイン感受性  $\text{Ca}^{2+}$  ストアへと  $\text{Ca}^{2+}$  の移動が起こったと示唆された (図3)。

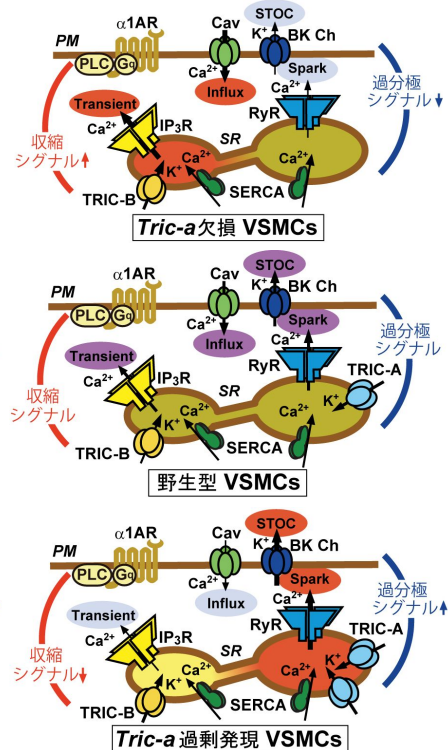


図3 平滑筋細胞におけるカルシウム制御

上記をまとめると、以下の3つの結論が導かれる。平滑筋特異的 *Tric-a* 過剰発現マウスでは血管平滑筋における TRIC-A 過剰発現により  $\text{Ca}^{2+}$  スパークの発生を発端とした過分極シグナルが亢進し、恒常的な血管弛緩により低血圧を示した。*Tric-a* 欠損マウスでの過分極シグナル破綻による高血圧と本研究結果を合わせて考察すると、血管平滑筋における TRIC-A の発現量が血圧を制御する可能性が示唆された。最後に、血管平滑筋における TRIC-A の発現量変化は小胞体内の  $\text{Ca}^{2+}$  分布、つまり RyR や IP<sub>3</sub>R を有する小胞体内

のCa<sup>2+</sup>貯蔵量に影響を与える可能性が示唆された(図3)。

血管平滑筋における TRIC-A の過剰発現により過分極シグナルが亢進し低血圧を示したことは、*Tric-a* 欠損マウスでの観察結果と正反対のものであった。つまりCa<sup>2+</sup>スパーク、STOCs、膜電位、定常状態Ca<sup>2+</sup>レベル及び血圧のいずれにおいても *Tric-a* 欠損血管平滑筋細胞で観察された結果のミラーイメージであったことから、血管平滑筋における TRIC-A の機能的役割はCa<sup>2+</sup>スパーク頻度を調節することで血管弛緩を促す過分極シグナルを制御し血圧を正常に維持することであると結論づけられる。また、平滑筋における TRIC-A の発現量が小胞体内のCa<sup>2+</sup>分布を変化させることについては、TRIC-A が存在しないことでIP<sub>3</sub>RからCa<sup>2+</sup>が放出されやすくなり、またTRIC-Aが過剰発現することでRyRからCa<sup>2+</sup>が放出されやすくなると考えられる。つまり小胞体内の各コンパートメントにおいて濃度勾配を生じ、Ca<sup>2+</sup>は小胞体内のより放出されやすいCa<sup>2+</sup>ストアへ移動しやすいのではないだろうか。

#### 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7件)

Yamazaki D. TRIC(trimeric intracellular cation)-A channels contribute to blood pressure maintenance in vascular smooth muscle. *Yakugaku Zasshi*. 2012;132(9):1037-43.

Venturi E, Sitsapesan R, Yamazaki D, Takeshima H. TRIC channels supporting efficient Ca<sup>2+</sup> release from intracellular stores. *Pflugers Arch*. 2013 Feb;465(2):187-95. doi: 10.1007/s00424-012-1197-5.

Venturi E, Matyjaszkiewicz A, Pitt SJ, Tsaneva-Atanasova K, Nishi M, Yamazaki D, Takeshima H, Sitsapesan R. TRIC-B channels display labile gating: evidence from the TRIC-A knockout mouse model. *Pflugers Arch*. 2013 Aug;465(8):1135-48. doi: 10.1007/s00424-013-1251-y.

Yamazaki D, Tao S, Takeshima H. TRIC channel and hypertension. *Clin Calcium*. 2013 Apr;23(4):543-50. doi: CliCa1304543550.

Tao S<sup>#</sup>, Yamazaki D<sup>#</sup>, Komazaki S, Zhao C, Iida T, Kakizawa S, Imaizumi Y, Takeshima H. Facilitated hyperpolarization signaling in vascular smooth muscle-overexpressing TRIC-A channels. *J Biol Chem*. 2013 May 31;288(22):15581-9. doi: 10.1074/jbc.M112.435396. #: equally contributed.

Zhou X, Lin P, Yamazaki D, Park KH, Komazaki S, Chen SR, Takeshima H, Ma J.

Trimeric intracellular cation channels and sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium homeostasis. *Circ Res*. 2014 Feb 14;114(4):706-16. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.301816.

Yamamoto S, Yamazaki T, Komazaki S, Yamashita T, Osaki M, Matsubayashi M, Kidoya H, Takakura N, Yamazaki D, Kakizawa S. Contribution of calumen to embryogenesis through participation in the endoplasmic reticulum-associated degradation activity. *Dev Biol*. 2014 Sep 1;393(1):33-43. doi: 10.1016/j.ydbio.2014.06.024.

[学会発表](計22件)

山崎大樹, TRICチャンネルによる血圧調節メカニズム, 第7回トランスポーター研究会, 2012年6月, 京都.

山崎大樹, 循環機能調節における小胞体カルシウムハンドリング, 京都大学学際融合教育研究推進センター生理化学研究ユニットシンポジウム, 2012年6月, 京都.

山崎大樹, 陶晟辰, 喜多紗斗美, 内藤大督, 西美幸, 今泉祐治, 岩本隆宏, 竹島浩, 血管平滑筋におけるTRIC-Aチャンネルによる血圧調節メカニズムの解明, 第62回日本薬学会近畿支部総会・大会, 2012年10月, 兵庫.

山崎大樹, 陶晟辰, 竹島浩, 平滑筋特異的TRIC-Aトランスジェニックマウスにおける過分極シグナルの亢進. 筋生理の集い, 2012年12月, 東京.

Xinyu Zhou, Ki Ho Park, Pei-hui Lin, Daiju Yamazaki, Zui Pan, S.R. Wayne Chen, Hiroshi Takeshima, Jianjie Ma. Co-expression of TRIC-A and cardiac ryanodine receptor affects store-overload induced calcium release in HEK293 cells. Biophysical Society, 57th Annual Meeting, February, 2013 (Philadelphia, PA, USA).

Chengzhu Zhao, Ki Ho Park, Daisuke Naitou, Chaohong Wang, Daiju Yamazaki, Miyuki Nishi, Jianjie Ma, Hiroshi Takeshima. The role of Ca<sup>2+</sup> handling in TRIC knockout neonatal cardiomyocytes. Biophysical Society, 57th Annual Meeting, February, 2013 (Philadelphia, PA, USA).

Shengchen Tao, Daiju Yamazaki, Miyuki Nishi, Jianjie Ma, Hiroshi Takeshima. Hypotension in SM-specific TRIC-A-transgenic mice. Biophysical Society, 57th Annual Meeting, February, 2013 (Philadelphia, PA, USA).

Elisa Venturi, Antoni Matyjaszkiewicz, Fiona O'Brien, Miyuki Nishi, Daiju Yamazaki, Hiroshi Takeshima, Rebecca Stisapesan. TRIC-B channels exhibit labile gating properties; evidence from TRIC-A knockout mice. Biophysical Society, 57th Annual

Meeting, February, 2013 (Philadelphia, PA, USA).

Antoni Matyjaszkiewicz, Elisa Venturi, Daiju Yamazaki, Miyuki Nishi, Krasimira Tsaneva-Atanasova, Hiroshi Takeshima, Rebecca Stisapesan. Voltage-dependent stochastic gating models of TRIC-B channels. Biophysical Society, 57th Annual Meeting, February, 2013 (Philadelphia, PA, USA).

山崎大樹、陶晟辰、竹島浩、TRIC-A は血管平滑筋においてSRのカルシウム分布を制御する、第86回日本薬理学会年会、2013年3月、福岡。

陶晟辰、山崎大樹、竹島浩、TRIC-A の過剰発現による過分極シグナルの亢進は血管を弛緩させる、第8回トランスポーター研究会、2013年6月、熊本。

陶晟辰、山崎大樹、駒崎伸二、趙成珠、飯田綱規、柿澤昌、今泉祐治、竹島浩、平滑筋特異的過剰発現マウスにおける低血圧発症メカニズムの解明、第123回日本薬理学会近畿部会、2013年7月、名古屋。

陶晟辰、山崎大樹、竹島浩、平滑筋特異的TRIC-A 過剰発現マウスにおける低血圧発症メカニズム、第63回日本薬学会近畿支部・大会、2013年10月、京都。

Bo Van, Miyuki Nishi, Shinji Komazaki, Ki Ho Park, Daiju Yamazaki, Jianjie Ma, Hiroshi Takeshima. The MBOAT family protein mitsugumin 56 contributes to postnatal maturation in the muscle sarcoplasmic reticulum. Biophysical Society, 58th Annual Meeting, February, 2014 (San Francisco, CA, USA).

Chengzhu Zhao, Daiju Yamazaki, Fumiyo Aoyama, Tsunaki Iida, Miyuki Nishi, Akira Sawaguchi, Hiroshi Takeshima. Impaired bone formation in Tric-b-knockout mice. Biophysical Society, 58th Annual Meeting, February, 2014 (San Francisco, CA, USA).

Fiona O'Brien, Elisa Venturi, Elena Galfre, Antoni Matyjaszkiewicz, Daiju Yamazaki, Miyuki Nishi, Hiroshi Takeshima, Rebecca Stisapesan. H<sup>+</sup> inhibits TRIC-B channels derived from mouse TRIC-A knockout tissue. Biophysical Society, 58th Annual Meeting, February, 2014 (San Francisco, CA, USA).

Daiju Yamazaki, SR counter-ion channels mediated blood pressure regulation, 第91回日本生理学会大会、2014年3月、鹿児島。

山崎大樹、陶晟辰、竹島浩、TRIC-A 過剰発現による血管弛緩メカニズム、日本薬学会第134年会、2014年3月、熊本。

山崎大樹、趙成珠、陶晟辰、王朝弘、西美幸、竹島浩、TRIC-A 欠損マウスにおけるイソプロテレノール誘発性心臓線維化、第87回日本薬理学会年会、2014年3月、仙台。

山崎大樹、陶晟辰、竹島浩、TRIC チャンネルによる小胞体 Ca<sup>2+</sup>分布。第56回日本平

滑筋学会総会、2014年8月、横浜。

②1 山崎大樹、血圧調節におけるカウンタートンチャンネルの機能的役割の解明、心血管膜輸送研究会 2014、2014年9月、岡崎・生理学研究所。

②2 山崎大樹、竹島浩、小胞体カウンタートンチャンネルによる細胞内カルシウム制御、第88回日本薬理学会年会、2015年3月、名古屋。

〔その他〕

ホームページ等

・京都大学薬学研究科生体分子認識学分野  
<http://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/biochem/news26.htm>

6. 研究組織

(1)研究代表者

山崎 大樹 (YAMAZAKI DAIJU)  
京都大学・生理化学研究ユニット・特定講師  
研究者番号：40467428

(2)研究分担者

なし

(3)研究連携者

なし