

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 11 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460104

研究課題名(和文)カルシウム活性化クロライドチャンネルTMEM16の新規修飾サブユニットの同定

研究課題名(英文)Identification of regulatory factors for TMEM16A calcium-activated chloride channel

研究代表者

山村 寿男(YAMAMURA, Hisao)

名古屋市立大学・薬学研究科(研究院)・准教授

研究者番号：80398362

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：カルシウム活性化クロライド(CiCa)チャンネルとして同定されたTMEM16Aに注目し、血管平滑筋における生理的意義の解明を目指した。マウス門脈平滑筋細胞において、TMEM16Aが高発現し、二量体でCiCaチャンネルを形成していた。その活性はアクチン骨格との相互作用による影響を受けた。TMEM16AはTMEM16Bとヘテロ二量体でCiCaチャンネルを形成できることが示唆された。肝硬変由来の門脈圧亢進症モデルマウスにおいて、門脈平滑筋細胞でのTMEM16Aの発現および機能が低下していた。本研究成果は、血管におけるTMEM16Aチャンネルの生理機能と病態での役割を解明する上で重要な知見であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：The calcium-activated chloride (CiCa) channel plays substantial roles in the regulation of membrane excitability in vascular smooth muscles. Recently, TMEM16A-coding protein has been identified as the molecular entity responsible for CiCa channel in several types of vascular smooth muscles. In this study, the functional expression of TMEM16A and its regulatory factors was examined in murine portal vein smooth muscle cells. TMEM16A was abundantly expressed in portal vein myocytes and formed a dimeric CiCa channel. The activity of TMEM16A CiCa channel was modified by the interaction with actin cytoskeleton. TMEM16A was also interacted with TMEM16B to form a heteromeric CiCa channel. Finally, TMEM16A was downregulated in portal vein smooth muscle cells from hepatic cirrhosis-induced portal hypertensive mice. These results provide useful information for elucidating physiological and pathological significances of TMEM16A CiCa channels in vascular smooth muscles.

研究分野：薬理学

キーワード：クロライドチャンネル カルシウム TMEM16 血管 平滑筋 門脈 門脈圧亢進症 イオンチャンネル

1. 研究開始当初の背景

クロライド (Cl⁻) チャンネルは、平滑筋を始め心臓・神経・分泌細胞において、細胞膜興奮性の制御や静止膜電位の形成・陰イオンの輸送・浸透圧の感知や細胞容積の調節などの基本的な生理機能を担当する。このチャンネル群の一種であるカルシウム活性化クロライド (Cl_{Ca}) チャンネルは、細胞内カルシウム濃度 ([Ca²⁺]_{cyt}) の上昇により活性化され、筋細胞を脱分極すなわち収縮方向へ誘導する (Galiotta, *Biophys J*, 2009; Ferrera et al, *Physiology*, 2010; Huang et al, *Pharmacol Rev*, 2012)。血管組織において、Cl_{Ca} チャンネルは自発運動能を有する門脈や抵抗血管である腸間膜動脈などのごく一部の血管平滑筋細胞でのみ高発現し、機能的な役割を果たしていることは興味深い知見である (Kunzelmann, *Pflugers Arch*, 2011)。

長い間、Cl_{Ca} チャンネルの分子実体が不明であったため、その生理的・病理的意義の解明は、他のイオンチャンネルに比べ非常に遅れていた。近年、TMEM16 遺伝子ファミリー (図 1; Duran & Hartzell, *Acta Pharmacol Sin*, 2011) に属するタンパク質の一部 (TMEM16A と TMEM16B) が Cl_{Ca} チャンネル活性を有することが報告された (Yang et al, *Nature*, 2008; Caputo et al, *Science*, 2008; Schroeder et al, *Cell*, 2008)。

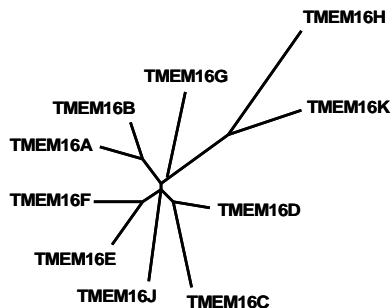


図1 TMEM16 遺伝子ファミリーの樹形図
TMEM16 ファミリーには、10 種類 (TMEM16A-K, I を除く) の遺伝子が含まれる。現在までに、TMEM16A および TMEM16B が、Cl_{Ca} チャンネル活性を有するタンパク質であることが報告されている。

TMEM16A チャンネル電流の電気生理学的・薬理学的特徴の幾つかが血管・気管・消化管由来の平滑筋細胞から単離された Cl_{Ca} チャンネル電流と類似していることから、この分子群が Cl_{Ca} チャンネルの分子候補として注目された (図 2; Hartzell et al, *J Physiol*, 2009)。しかしながら、両者の特性に関しては乖離している点も指摘されている。

我々の先行研究 (Yamamura et al, *Pulm Circ*, 2011) や他の研究グループ (Manoury et al, *J Physiol*, 2010; Davis et al, *Am J Physiol Cell Physiol*, 2010; Thomas-Gatewood et al, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011; Wang et al, *Circulation*, 2012) から報告された血管平滑筋細胞より単離した Cl_{Ca} チャンネル電流とその候補分子と想定されている TMEM16A 由来の Cl_{Ca} チャンネル活性を比較した場合、以下の示

す類似点と相違点が存在する。

[類似点]

- Cl_{Ca} チャンネルの活性化：活性化の時定数、電流 - 電圧関係、外向き整流性。
 - Cl⁻の透過性。
 - 細胞膜における TMEM16A タンパクの発現。
- [相違点 (培養細胞に再構築した TMEM16A チャンネルに対して)]
- Cl_{Ca} チャンネルの脱活性化：末尾電流の脱活性化が早い (脱活性化時定数が小さい)。
 - 薬物感受性：ニフルミ酸 (Cl_{Ca} チャンネルの阻害薬) の感受性が低い (IC₅₀ 値が大きい)。
 - 発現密度：Cl_{Ca} チャンネル電流の大きさと TMEM16A タンパクの発現量が相関しない。

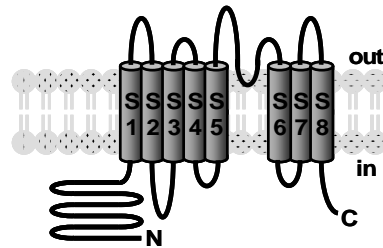


図2 TMEM16 チャンネルの推定構造
TMEM16 チャンネルは、N 末端および C 末端領域を細胞内に配し、8 回膜貫通型構造であると推定されている。第 5 (S5) と第 6 膜貫通 (S6) 領域の間が、イオン透過孔である推測されている。

2. 研究の目的

本研究課題では、門脈平滑筋における TMEM16 遺伝子ファミリーの発現分布を網羅的に解析し、門脈平滑筋特異的なサブタイプ構成を同定した。次に、門脈平滑筋細胞に発現する TMEM16 と分子間相互作用もしくは活性を制御する修飾因子を同定し、それらが TMEM16 チャンネル機能 (発現分布、電気生理学的特性、薬物応答性など) に及ぼす影響を詳細に解析した。さらに、門脈圧亢進症での TMEM16 の発現変化を解析し、その病態と TMEM16A チャンネル活性の関連について検討した。

3. 研究の方法

(1) 発現解析

マウス門脈平滑筋由来の総 RNA から逆転写 (RT) 法で cDNA を作製した。その cDNA をテンプレートにしてリアルタイム PCR を行い、TMEM16 ファミリーの発現を mRNA レベルで定量的に解析した。さらに、免疫抗体染色法を適用し、TMEM16 の細胞レベルでのタンパク質発現を共焦点蛍光顕微鏡で解析した。

(2) パッチクランプ法

マウス門脈から酵素処理によって、門脈平滑筋細胞を単離した。門脈平滑筋細胞の電流特性をホールセルパッチクランプ法により電気生理学的ならびに薬理的に解析した。

(3) 画像解析法

TMEM16 分子を蛍光標識 (CFP, YFP, GFP)

して、HEK293 細胞に発現させた。全反射蛍光 (TIRF) 顕微鏡下での蛍光共鳴エネルギー移動 (FRET) 解析や共焦点蛍光顕微鏡下でのタンパク質再構成 (BiFC) アッセイにより分子間相互作用を解析した。また、一分子レベルで GFP フォトブリーチングを行い、機能的イオンチャネル内の分子数を推定した。

(4) 門脈圧亢進症モデル動物の作製

麻酔下でマウスの胆管を結紮し、肝硬変由来の門脈圧亢進症モデル (BDL) マウスを作製した。結紮 4 週間後、脾腫により脾臓湿重量が正常時 (2.5 mg/BW) の 2 倍以上 (>5.0 mg/BW) になった場合、および門脈肥厚により門脈湿重量が正常時 (0.5 mg) の 2 倍以上 (>1.0 mg) になった場合を門脈圧亢進症と見なした。

(5) 等張性収縮実験

マウスから門脈平滑筋を摘出し、等張性トランスデューサーを用いて、等張性収縮を測定した。

4. 研究成果

(1) 門脈平滑筋細胞における TMEM16A の機能発現とその制御因子

血管平滑筋において、 Cl_{Ca} チャネルの活性化は、静止膜電位を脱分極側へシフトさせるため、血管筋緊張の増大をもたらす重要な要素である。近年、TMEM16 遺伝子ファミリーに属する TMEM16A が、様々な平滑筋に発現する Cl_{Ca} チャネルの分子実体として報告された。そこで、マウス門脈平滑筋細胞に発現する TMEM16 ファミリーの発現解析と機能解析を行った。その結果、門脈平滑筋において、TMEM16A の mRNA およびタンパク質発現が認められた (図 3)。

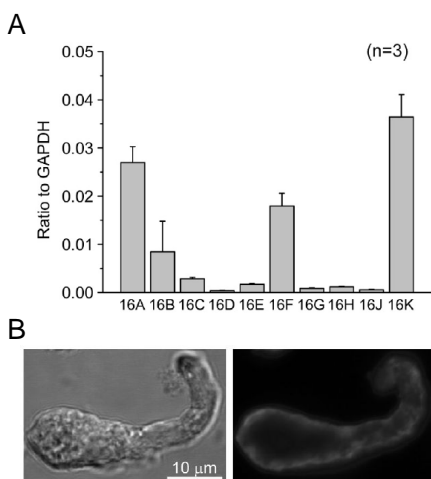


図3 門脈平滑筋における TMEM16A の発現解析 (A) マウス門脈平滑筋細胞に TMEM16A の mRNA が高発現していた [定量的 PCR 法]。 (B) マウス門脈平滑筋の細胞膜上に TMEM16A タンパク質が発現していた [免疫抗体染色法]。 [業績 17 より抜粋]

また、門脈平滑筋細胞で脱分極刺激によって活性化する外向き電流と再分極によって惹起される内向き末尾電流が観察された。こ

れらの電流は、 Cl_{Ca} チャネルの阻害薬によって抑制された。次に、門脈平滑筋から TMEM16A をクローニングしたところ、スプライスバリエーションの abc 体と acd 体が大部分を占めた。abc 体と acd 体を HEK293 細胞に発現させて、 Cl_{Ca} 電流を観察したところ、末尾電流の時定数は、門脈平滑筋細胞の時定数よりも大きかった。そこで、門脈平滑筋細胞をアクチン骨格の重合阻害剤で前処置したところ、その時定数は延長した (図 4)。

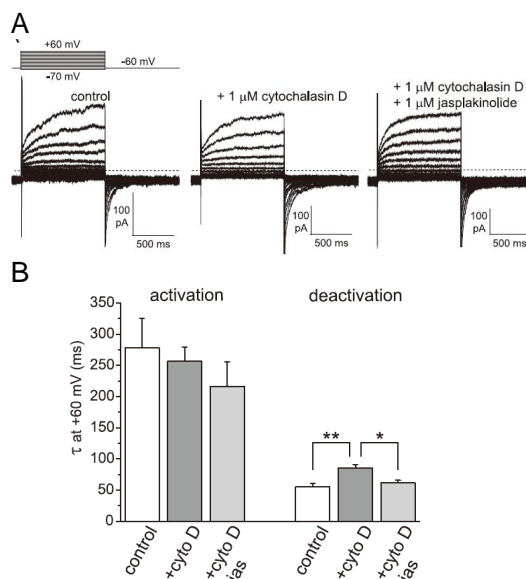


図4 門脈平滑筋細胞における Cl_{Ca} チャネル電流 (A) マウス門脈平滑筋細胞で観察された Cl_{Ca} 電流 (左図)。 Cl_{Ca} 電流に対するアクチン重合阻害薬 (サイトカリン D: 中図) と促進薬 (ジャスプラキノリド: 右図) の効果 [ホールセルパッチクランプ法]。 (B) Cl_{Ca} 電流の脱活性化は、細胞骨格 (アクチン) により制御されていた。 * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ 。 [業績 13 より抜粋]

さらに TIRF 顕微鏡を用いた FRET 解析や一分子レベルでの GFP フォトブリーチングによって、TMEM16A のスプライスバリエーション体は、ホモもしくはヘテロ二量体でチャネル 1 分子を構成することが示された (図 5)。

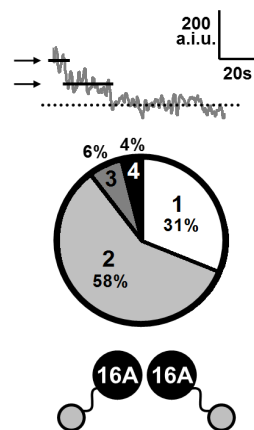


図5 TMEM16A の二量体形成

GFP 標識した TMEM16A 分子を一分子レベルでフォトブリーチングした (上段) 結果、二段階の GFP 消光が多数を占めた (中段)。この結果、TMEM16A は二量体 (ダイマー) で機能的 Cl_{Ca} チャネルを形成することが分かった (下段) [一分子イメージング]。 [業績 4 より抜粋]

以上より、マウス門脈平滑筋細胞では、主に TMEM16A(abc)と TMEM16A(acd)のホモもしくはヘテロ二量体で機能的 Cl_{Ca} チャネルを形成していることが明らかとなった。また、 Cl_{Ca} チャネル活性は、アクチン骨格によって制御されていることも示唆された。これらの成果は、血管平滑筋に機能発現する Cl_{Ca} チャネルの生理機能を解明する上で重要な知見になり得ると考えられる。

(2) 門脈圧亢進症における TMEM16A チャネルの発現亢進

門脈圧亢進症は門脈圧が上昇する疾患群の総称であるが、肝硬変の合併症として発症する 경우가大部分を占めている。門脈圧亢進症が進行すると食道静脈瘤、脾腫、腹水などの症状を呈する。門脈圧亢進症には、未だ根本的な予防法・治療法が確立されておらず、対症療法による治療が主である。また、門脈圧亢進症の病態の進行メカニズムについては未だに知見が乏しい。そこで、門脈圧亢進症モデルマウスの門脈を用いて、病態時の門脈平滑筋機能変化の分子基盤の解明を目指した。

胆汁性の肝硬変を起こす BDL マウスを使用した。リアルタイム PCR 法により BDL 群の門脈平滑筋では、 Cl_{Ca} チャネル分子である TMEM16A の mRNA 発現量が Sham 群と比較して減少していた。免疫抗体染色の結果、TMEM16A がタンパク質レベルでも減少していた。また、ホールセルパッチクランプ法による電流解析の結果、 Cl_{Ca} チャネルの電流密度が BDL 群から単離した門脈平滑筋細胞において有意に減少していた。さらに収縮実験において、両群ともに自発収縮が観察されたが、BDL 群では Sham 群と比較し収縮力減少と、収縮頻度増加の傾向が明らかとなった。

以上より、門脈圧亢進症では門脈平滑筋細胞における TMEM16A の発現および機能が低下した結果、自発収縮の発生機序に変化の生じた可能性が示唆された。平滑筋において、 Cl_{Ca} チャネル活性が減弱すると細胞膜が過分極し、細胞の興奮性が低下することが知られているため、TMEM16A の機能発現低下は門脈圧の上昇に対し抑制的に働いていると考えられる。本研究で得られた知見が門脈圧亢進症の病態進行の機序解明に役立つことが期待される。

(3) TMEM16A チャネルの活性を修飾する TMEM16B チャネル

門脈平滑筋細胞に豊富に発現している TMEM16A チャネルに対する他の TMEM16 ファミリー遺伝子の影響を解析した。ヒト・マウス・ラット由来の TMEM16A(細胞内 Ca^{2+} に対する感受性は高い、活性化および脱活性化は遅い)を発現させた HEK293 細胞に TMEM16B(細胞内 Ca^{2+} に対する感受性は低い、活性化および脱活性化は早い、 Cl_{Ca} チャネル活性を有する)を一過性に遺伝子導入し、

パッチクランプ法を用いて電気生理学的な解析を行った。共発現細胞の TMEM16A チャネル電流では、細胞内 Ca^{2+} 感受性が低下し、活性化および脱活性化が早くなった。その変化量は、TMEM16B の導入量に比例した。次に、TMEM16A と TMEM16B の相互作用を検出するため、TIRF 顕微鏡下での FRET 解析および共焦点蛍光顕微鏡下での BiFC アッセイを行った。その結果、TMEM16A は TMEM16B と相互作用し、ヘテロ二量体として機能的 Cl_{Ca} チャネルを形成できることが示唆された。

本研究成果は、TMEM16 チャネルの生理機能を解明する上で、非常に重要な知見であると考えられる。

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 28 件)

Tang H, Yamamura A, Yamamura H, Song S, Fraidenburg DR, Chen J, Gu Y, Pohl NM, Zhou T, Jiménez-Pérez L, Ayon RJ, Desai AA, Goltzman D, Rischard F, Khalpey Z, Black SM, Garcia JG, Makino A, Yuan JX. Pathogenic role of calcium-sensing receptors in the development and progression of pulmonary hypertension. **Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol**, in press (doi: 10.1152/ajplung.00050.2016). 【査読有】

Hirata T, Terai T, Yamamura H, Shimonishi M, Komatsu T, Hanaoka K, Ueno T, Imaizumi Y, Nagano T, Urano Y. Protein-coupled fluorescent probe to visualize potassium ion transition on cellular membranes. **Anal Chem**, 88(5):2693-700 (2016) (doi: 10.1021/acs.analchem.5b03970). 【査読有】

Mizutani H, Yamamura H, Muramatsu M, Hagihara Y, Suzuki Y, Imaizumi Y. Modulation of Ca^{2+} oscillation and melatonin secretion by BK_{Ca} channel activity in rat pinealocytes. **Am J Physiol Cell Physiol**, 310(9):C740-7 (2016) (doi: 10.1152/ajpcell.00342.2015). 【査読有】

Yamamura H, Suzuki Y, Imaizumi Y. New light on ion channel imaging by total internal reflection fluorescence (TIRF) microscopy. **J Pharmacol Sci**, 128(1):1-7 (2015) (doi: 10.1016/j.jphs.2015.04.004). 【総説】【査読有】

Kurita T, Yamamura H, Suzuki Y, Giles WR, Imaizumi Y. The Cl_{Ca} -7 chloride channel is downregulated by hypoosmotic stress in human chondrocytes. **Mol Pharmacol**, 88(1):113-20 (2015) (doi: 10.1124/mol.115.098160). 【査読有】

Inayama M, Suzuki Y, Yamada S, Kurita T, Yamamura H, Ohya S, Giles WR, Imaizumi Y. Orai1-Orai2 complex is involved in store-operated calcium entry in chondrocyte

cell lines. **Cell Calcium**, 57(5-6):337-47 (2015) (doi: 10.1016/j.ceca.2015.02.005).【査読有】

Kito H, Yamamura H, Suzuki Y, Yamamura H, Ohya S, Asai K, Imaizumi Y. Regulation of store-operated Ca^{2+} entry activity by cell cycle dependent up-regulation of Orai2 in brain capillary endothelial cells. **Biochem Biophys Res Commun**, 459(3):457-62 (2015) (doi: 10.1016/j.bbrc.2015.02.127).【査読有】

Smith KA, Voiriot G, Tang H, Fraidenburg DR, Song S, Yamamura H, Yamamura A, Guo Q, Wan J, Pohl NM, Tauseef M, Bodmer R, Ocorr K, Thistlethwaite PA, Haddad GG, Powell FL, Makino A, Mehta D, Yuan JX. Notch activation of Ca^{2+} signaling in the development of hypoxic pulmonary vasoconstriction and pulmonary hypertension. **Am J Respir Cell Mol Biol**, 53(3):355-67 (2015) (doi: 10.1165/rcmb.2014-0235OC).【査読有】

山村彩, 山村寿男. 肺動脈平滑筋における Ca^{2+} シグナルの異常. **東邦医学会雑誌**, 62(3):200-2 (2015) (http://rep.toho-u.ac.jp/modules/xoonips/download.php?file_id=2052).【総説】【査読無】

山村寿男, 栗田卓, 鈴木良明, 今泉祐治. 低浸透圧環境下で発現低下する軟骨細胞 CIC-7 クロライドチャネル. **臨床薬理の進歩**, 36:21-31 (2015).【総説】【査読無】

Song S, Yamamura A, Yamamura H, Ayon RJ, Smith KA, Tang H, Makino A, Yuan JX. Flow shear stress enhances intracellular Ca^{2+} signaling in pulmonary artery smooth muscle cells from patients with pulmonary arterial hypertension. **Am J Physiol Cell Physiol**, 307(4):C373-83 (2014) (doi: 10.1152/ajpcell.00115.2014).【査読有】

Kito H, Yamamura H, Suzuki Y, Ohya S, Asai K, Imaizumi Y. Membrane hyperpolarization induced by endoplasmic reticulum stress facilitates Ca^{2+} influx to regulate cell cycle progression in brain capillary endothelial cells. **J Pharmacol Sci**, 125(2):227-32 (2014) (doi: 10.1254/jphs.14002SC).【査読有】

Ohshiro J, Yamamura H, Suzuki Y, Imaizumi Y. Modulation of TMEM16A-channel activity as Ca^{2+} activated Cl^- conductance via the interaction with actin cytoskeleton in murine portal vein. **J Pharmacol Sci**, 125(1):107-11 (2014) (doi: 10.1254/jphs.14015SC).【査読有】

Mizutani H, Yamamura H, Muramatsu M, Kiyota K, Nishimura K, Suzuki Y, Ohya S, Imaizumi Y. Spontaneous and nicotine-induced Ca^{2+} oscillations mediated by Ca^{2+} influx in rat pinealocytes. **Am J Physiol Cell Physiol**, 306(11):C1008-16

(2014) (doi: 10.1152/ajpcell.00014.2014).【査読有】

Ohya S, Fukuyo Y, Kito H, Shibaoka R, Matsui M, Niguma H, Maeda Y, Yamamura H, Fujii M, Kimura K, Imaizumi Y. Upregulation of $K_{Ca}3.1$ K^+ channel in mesenteric lymph node $CD4^+$ T lymphocytes from a mouse model of dextran sodium sulfate-induced inflammatory bowel disease. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**, 306(10):G873-85 (2014) (doi: 10.1152/ajpgi.00156.2013).【査読有】

Yamamura H, Yamamura A, Ko EA, Pohl NM, Smith KA, Zeifman A, Powell FL, Thistlethwaite PA, Yuan JX. Activation of Notch signaling by short-term treatment with Jagged-1 enhances store-operated Ca^{2+} entry in human pulmonary arterial smooth muscle cells. **Am J Physiol Cell Physiol**, 306(9):C871-8 (2014) (doi: 10.1152/ajpcell.00221.2013).【査読有】

Ohshiro J, Yamamura H, Saeki T, Suzuki Y, Imaizumi Y. The multiple expression of Ca^{2+} -activated Cl^- channels via homo- and hetero-dimer formation of TMEM16A splicing variants in murine portal vein. **Biochem Biophys Res Commun**, 443(2):518-23 (2014) (doi: 10.1016/j.bbrc.2013.11.117).【査読有】

Guo Q, Huang JA, Yamamura A, Yamamura H, Zimmnicka AM, Fernandez R, Yuan JX. Inhibition of the Ca^{2+} -sensing receptor rescues pulmonary hypertension in rats and mice. **Hypertens Res**, 37(2):116-24 (2014) (doi: 10.1038/hr.2013.129).【査読有】

Suzuki Y, Yamamura H, Ohya S, Imaizumi Y. Caveolin-1 facilitates the direct coupling between large-conductance Ca^{2+} -activated K^+ (BK_{Ca}) and $Ca_v1.2$ Ca^{2+} channels and their clustering to regulate membrane excitability in vascular myocytes. **J Biol Chem**, 288(51):36750-61 (2013) (doi: 10.1074/jbc.M113.511485).【査読有】

Fujii M, Hayashi K, Ohya S, Yamamura H, Imaizumi Y. New screening system for selective blockers of voltage-gated K^+ channels using recombinant cell lines dying upon single action potential. **J Pharmacol Sci**, 123(2):147-158 (2013) (doi: 10.1254/jphs.13063FP).【査読有】

21 Ohba T, Sawada E, Suzuki Y, Yamamura H, Ohya S, Tsuda H, Imaizumi Y. Enhancement of Ca^{2+} influx and ciliary beating by membrane hyperpolarization due to ATP-sensitive K^+ channel opening in mouse airway epithelial cells. **J Pharmacol Exp Ther**, 347(1):145-53 (2013) (doi: 10.1124/jpet.113.205138).【査読有】

22 Yamamura H, Cole WC, Kita S, Hotta S, Murata H, Suzuki Y, Ohya S, Iwamoto T,

- Imaizumi Y. Overactive bladder mediated by accelerated Ca^{2+} influx mode of $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger in smooth muscle. **Am J Physiol Cell Physiol**, 305(3):C299-308 (2013) (doi: 10.1152/ajpcell.00065.2013). 【査読有】
- 23 Ohya S, Nakamura E, Horiba S, Kito H, Matsui M, Yamamura H, Imaizumi Y. Role of the $\text{K}_{\text{Ca}3.1}$ K^+ channel in auricular lymph node CD4^+ T-lymphocyte function of the delayed-type hypersensitivity model. **Br J Pharmacol**, 169(5):1011-23 (2013) (doi: 10.1111/bph.12215). 【査読有】
- 24 Ko EA, Wan J, Yamamura A, Zimnicka AM, Yamamura H, Yoo HY, Tang H, Smith KA, Sundivakkam PC, Zeifman A, Ayon RJ, Makino A, Yuan JX. Functional characterization of voltage-dependent Ca^{2+} channels in mouse pulmonary arterial smooth muscle cells: divergent effect of ROS. **Am J Physiol Cell Physiol**, 304(11):C1042-52 (2013) (doi: 10.1152/ajpcell.00304.2012). 【査読有】
- 25 山村寿男. PIP_2 によるイオンチャネルの直接的制御. **日薬理誌**, 142(6):320 (2013) (doi: 10.1254/fpj.142.320). 【査読無】
- 26 山村彩, 山村寿男, Yuan JX. 肺高血圧症における Ca^{2+} 感受性受容体の機能亢進. **薬学雑誌**, 133(12):1351-9 (2013) (doi: 10.1248/yakushi.13-00228-3). 【総説】 【査読有】
- 27 山村寿男. カルシウム活性化クロライドチャンネル: TMEM16. **日薬理誌**, 142(3):144 (2013) (doi: 10.1254/fpj.142.144). 【査読無】
- 28 山村寿男. “チャンネル機能”を視る: イメージングによるイオンチャンネル分子機能解析. **日薬理誌**, 142(2):79-84 (2013) (doi: 10.1254/fpj.142.79). 【総説】 【査読有】

〔学会発表〕(計 14 件)

山村寿男. 門脈圧亢進症モデルマウスの門脈平滑筋における TMEM16A チャンネルの発現低下. 日本薬学会第 136 年会, 2016 年 3 月 27 日, パシフィコ横浜 (横浜).

山村寿男. 小胞体 - ミトコンドリア機能連関と平滑筋カルシウムシグナリング. 第 89 回日本薬理学会年会, 2016 年 3 月 11 日, パシフィコ横浜 (横浜). 【シンポジウム講演】

山村寿男. 門脈圧亢進症モデルマウスの門脈平滑筋細胞における TMEM16A の発現解析. 第 57 回日本平滑筋学会総会, 2015 年 8 月 26 日, 山口大学 (宇部).

山村寿男. 肺動脈平滑筋における Ca^{2+} シグナルの異常. 第 146 回東邦大学医学例会, 2015 年 6 月 18 日, 東邦大学 (東京). 【招待講演】

山村寿男. マウス門脈平滑筋細胞に発現する TMEM16A チャンネルとアクチン骨格との相互作用. 日本薬学会第 135 年会, 2015 年 3 月 26 日, 兵庫医療大学 (神戸).

山村寿男. マウス門脈の Ca^{2+} 活性化 Cl^- チャンネル TMEM16A はアクチン骨格との相互作用で制御される. 第 88 回日本薬理学会年会, 2015 年 3 月 18 日, 名古屋国際会議場 (名古屋).

山村寿男. マウス門脈平滑筋細胞に機能発現する Ca^{2+} 活性化 Cl^- チャンネル TMEM16A. 第 24 回日本循環薬理学会, 2014 年 12 月 5 日, 山形テルサ (山形).

山村寿男. マウス門脈平滑筋細胞に発現する Ca^{2+} 活性化 Cl^- チャンネル TMEM16A の機能解析. 心血管膜輸送研究会 2014 心血管膜輸送分子の構造・機能・病態の統合的研究戦略, 2014 年 9 月 4 日, 生理学研究所 (岡崎).

山村寿男. マウス門脈平滑筋細胞の Ca^{2+} 活性化 Cl^- チャンネルを担う TMEM16A の機能発現. 第 56 回日本平滑筋学会総会, 2014 年 8 月 7 日, 新横浜プリンスホテル (横浜).

Yamamura H. Imaging analysis of functional molecules in pulmonary hypertension. XVGen DDU Seminar, 2014.6.17., Takeda Pharmaceutical Company Limited (Shonan). 【招待講演】

山村寿男. 平滑筋 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換体の生理機能と病態との関連. 第 9 回トランスポーター研究会年会, 2014 年 6 月 14 日, 名古屋市立大学 (名古屋). 【招待講演】

山村寿男. 平滑筋収縮制御機構における Ca^{2+} 活性化 Cl^- チャンネル (TMEM16A) の役割. 生理研研究会 2013 「心血管膜輸送分子の構造・機能・病態の統合的研究戦略」, 2013 年 11 月 28 日, 生理学研究所 (岡崎).

山村寿男. IP_3 産生により制御される細胞内 Ca^{2+} 動態のイメージング. 第 55 回日本平滑筋学会総会, 2013 年 8 月 7 日, 旭川市大雪クリスタルホール (旭川). 【シンポジウム講演】

Yamamura H. Overactive bladder mediated by accelerated Ca^{2+} influx mode of $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger in smooth muscle. IUPS 2013, 2013.7.23., Birmingham (UK).

〔その他〕

ホームページ等

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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山村 寿男 (YAMAMURA, Hisao)
名古屋市立大学・大学院薬学研究所・
准教授
研究者番号: 80398362

(2) 連携研究者

今泉 祐治 (IMAIZUMI, Yuji)
名古屋市立大学・大学院薬学研究所・
教授
研究者番号: 60117794