

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 23 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460291

研究課題名(和文) 受容体型ナトリウムポンプとVSORチャネルを起点とする新規抗癌メカニズムの解明

研究課題名(英文) Novel anti-cancer mechanism of the targeting of the association between receptor-type sodium pump and VSOR channels

研究代表者

藤井 拓人 (FUJII, Takuto)

富山大学・大学院医学薬学研究部(薬学)・助教

研究者番号：50567980

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：ナトリウムポンプ(Na,K-ATPase)の阻害剤である強心配糖体は、近年抗癌治療への有用性が示唆されている。しかし、その作用機序の全容は解明されていない。本研究により、癌細胞の膜マイクロドメインにおいて、非イオン輸送体型(受容体型)Na,K-ATPaseと容積感受性外向整流性(VSOR)チャネルが機能複合体を形成していること、低濃度(nMレベル)のウアバインが、NADPH oxidase依存的な活性酸素種の産生を介して、この癌細胞特異的クロストークを活性化することで増殖抑制効果を引き起こすことを見出した。

研究成果の概要(英文)：Cardiac glycosides, specific Na,K-ATPase inhibitors, has been suggested to be a valuable anti-cancer drugs. However, the molecular mechanisms for anti-cancer effects of the drugs has not been fully understood. In this study, we have clarified that non-pumping (receptor type) Na,K-ATPase is functionally coupled with volume-sensitive outwardly rectifying (VSOR) anion channels in membrane microdomains of human cancer cells. Submicromolar ouabain activates the cancer cells-specific crosstalk between Na,K-ATPase and VSOR channels in membrane microdomains mediated by NADPH oxidase-dependent reactive oxygen species generation. The activation of VSOR channels elicits anti-proliferative effects in cancer cells.

研究分野：分子生理学

キーワード：癌 ナトリウムポンプ 生理学 細胞・組織 イオンチャネル

1. 研究開始当初の背景

ナトリウムポンプ (Na⁺,K⁺-ATPase) は、ほぼ全ての細胞の原形質膜に発現し、膜電位の形成に寄与するカチオンポンプである。Na⁺,K⁺-ATPase の特異的阻害剤である強心配糖体を服用していた乳癌患者の、癌の悪性度や再発率が低いという疫学調査が報告されて以来、様々な研究が行われ、強心配糖体は癌細胞特異的に増殖抑制を誘導することが示唆されている。また、転移癌細胞の細胞死を誘導する薬物スクリーニングにおいて、強心配糖体が最も効果的であることが報告され、Na⁺,K⁺-ATPase は、癌制御における新しい治療ターゲットとして注目されている。しかし、強心配糖体による抗癌作用の分子メカニズムの全容は解明されていない。

申請者は、様々な癌細胞において、イオン輸送を阻害しない低濃度のウアバインが、容積感受性外向き整流性 (VSOR) アニオンチャンネルを活性化 (EC₅₀=38 nM) させること、VSOR チャンネルの特異的阻害剤である DCPIB が、ウアバインによる抗癌作用 (ミトコンドリア活性および細胞増殖能の抑制) を消失させることを見出した。ウアバインによる VSOR チャンネル活性化は非癌細胞では起こらないことから、癌特異的な VSOR チャンネル活性化機構が存在している可能性が考えられた。

2. 研究の目的

本研究は、VSOR チャンネルが癌制御機構の起動分子として機能するものと考え、癌細胞と非癌細胞、細胞膜マイクロドメインと非マイクロドメインにおける VSOR チャンネル構成因子や調節因子の差異に着目した研究を遂行し、癌細胞特異的な Na⁺,K⁺-ATPase VSOR チャンネルクロストークの分子メカニズムおよびその抗癌メカニズムを明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 細胞培養および遺伝子導入

癌細胞として、ヒト大腸癌由来 HT-29 細胞およびヒト肝細胞癌由来 HepG2 細胞、非癌細胞としてヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞を用いた。遺伝子導入は、ヌクレオフェクション法により行った。

(2) 電気生理学的解析

HT-29 細胞および HEK293 細胞にホールセルパッチクランプ法を適用し、等張条件におけるウアバイン処理および低浸透圧刺激による細胞膨張時に活性化される Cl⁻ 電流を測定した。

ピペット溶液の組成は、110 mM CsCl, 2 mM MgSO₄, 1 mM Na₂ATP, 1 mM EGTA, 10 mM HEPES, 15 mM Na-HEPES, 50 mM mannitol (pH 7.3)、等張条件(305 mosmol/kg H₂O)のバス溶液の組成は、110 mM CsCl, 5 mM MgSO₄, 7 mM Tris, 12 mM HEPES, 75 mM mannitol (pH

7.4)を用いた。Mannitol の量を減らし低張溶液を作製した (270 mosmol/kg H₂O)。

(3) 細胞増殖能の評価

細胞を 24-well プレートに 1 × 10⁵ 個播種し、24 時間後に薬物を処理し、増殖した細胞数をカウントし、細胞増殖能を評価した。

(4) ミトコンドリア酵素活性の測定

細胞のミトコンドリア酵素活性は、MTT cell proliferation assay kit を用いて測定した。

(5) 膜マイクロドメインの単離

膜マイクロドメインは、HT-29 細胞を 1% CHAPS 処理した後、sucrose 不連続密度勾配遠心において detergent-resistant membranes (DRM)として分画した。

4. 研究成果

(1) ヒト大腸癌 HT-29 細胞に、10 mM methyl-β-cyclodextrin (MβCD)を処理し膜マイクロドメインを破壊したところ、ウアバインによる VSOR アニオンチャンネル電流の活性化は有意に阻害された (図 1A)。また、MβCD 処理により、ウアバインによる細胞増殖抑制効果 (図 1C) およびミトコンドリア酵素活性 (図 1D) の抑制効果が有意に減弱した。他方、低浸透圧刺激により細胞膨張を引き起こした際に活性化される VSOR チャンネル電流は、MβCD 処理により阻害されなかった (図 1B)。また、興味深いことに、MβCD 処理により、Na⁺,K⁺-ATPase の ⁸⁶Rb⁺ 輸送活性は有意に上昇した。従って、ウアバインによる VSOR チャンネル活性化および抗癌作用には、膜マイクロドメインに存在する非イオン輸送型 (受容体型) Na⁺,K⁺-ATPase が関与していることが示唆された。

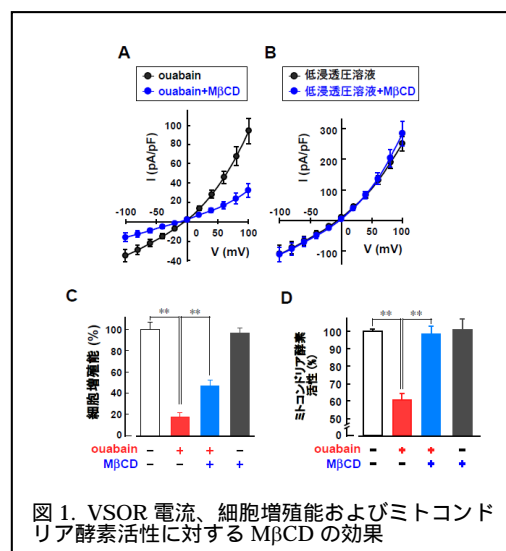


図 1. VSOR 電流、細胞増殖能およびミトコンドリア酵素活性に対する MβCD の効果

膜マイクロドメインにおける VSOR チャンネルの分布を検討するため、最近 VSOR チャンネルの重要な構成分子の一つとして報告された leucine rich repeat containing 8 family, member A (LRRC8A)に着目し、抗 LRRC8A 抗

体を作製した。抗体の特異性は、クローニングしたヒト LRRC8A 発現 HK293 細胞および siRNA によるノックダウン HT-29 細胞を用いて確認した。HT-29 細胞において、 Na^+, K^+ -ATPase の場合と同様に、LRRC8A の一部（約 20%）が膜マイクロドメインに分布していた（図 2）。この割合は、ウアバイン処理により活性化される VSOR 電流が、低浸透圧処理による細胞膨張時に活性される VSOR 電流（最大活性）の約 30%に近似していた。

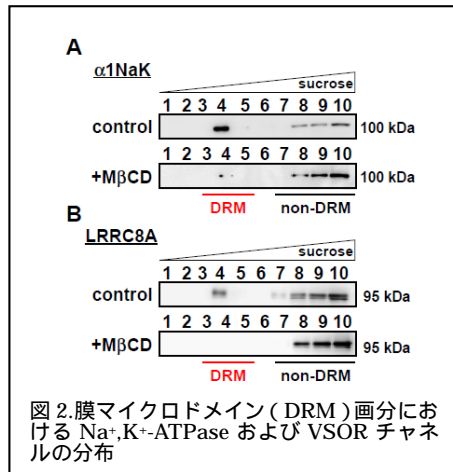


図 2. 膜マイクロドメイン (DRM) 画分における Na^+, K^+ -ATPase および VSOR チャネルの分布

次に、HT-29 細胞より膜マイクロドメイン画分と非マイクロドメイン画分を単離し、LRRC8A の特異的抗体を用いた免疫沈降実験を行った。 Na^+, K^+ -ATPase と LRRC8A の免疫共沈降は、膜マイクロドメインサンプルにおいてのみ観察された。また、LRRC8A ノックダウン HT-29 細胞において、ウアバインによる VSOR チャネル活性化および細胞増殖抑制は消失した。さらに、LRRC8A ノックダウン細胞では、 Na^+, K^+ -ATPase のイオン輸送能が変化しないにもかかわらず発現量は減少した。

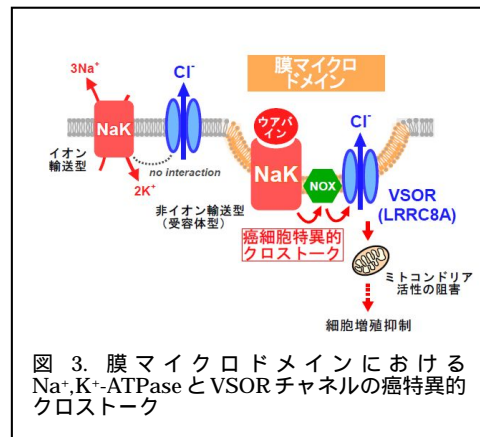
他方、非癌細胞として用いた HEK293 細胞では、LRRC8A をノックダウンしてもウアバインによる VSOR チャネルの活性化および抗癌作用は見られなかった。

(2) 次に、膜マイクロドメインにおける Na^+, K^+ -ATPase と VSOR チャネルとのクロストークに關与するシグナルについて検討した。近年膜マイクロドメインにおける NADPH oxidase (NOX) の発現が報告されている。HT-29 細胞に NOX 阻害剤 (20 μM VAS2870, 5 mM apocynin) を処理することでウアバイン誘導性の VSOR チャネル電流の活性化、ミトコンドリア活性阻害および増殖抑制効果は阻害された。また、 H_2DCFDA を用いて細胞内活性酸素種 (ROS) レベルを測定したところ、ウアバイン処理により ROS 産生が亢進し、NOX 阻害剤によりその亢進が抑制された。興味深いことに、これらの現象は、非癌細胞においては観察されなかった。

他方、これまで様々な細胞の膜マイクロド

メインにおいて、 Na^+, K^+ -ATPase と Src キナーゼの機能共役が報告されている。しかし、HT-29 細胞において、ウアバインによる増殖抑制およびミトコンドリア活性抑制効果に対して Src キナーゼ阻害剤 PP2 (10 μM) は有意な効果を示さなかった。

以上 (1) と (2) の結果を総括すると、本研究により、癌細胞の膜マイクロドメインにおいて受容体型 Na^+, K^+ -ATPase と VSOR チャネルは癌細胞特異的な機能複合体を形成していることが明らかとなった。低濃度ウアバインが膜マイクロドメインの Na^+, K^+ -ATPase に作用することで、Src キナーゼを介した従来のシグナルではなく、NADPH オキシダーゼによる活性酸素種 (ROS) 産生を介して VSOR チャネルが活性化され細胞増殖が抑制されるという新規の抗癌メカニズムが示唆された (図 3)。本成果をまとめた論文を現在投稿中である。



(3) また、本研究過程において、低濃度ウアバインが、肝細胞癌 HepG2 細胞において、グルコーストランスポーター GLUT1 の原形質膜での発現レベルを減少させることでグルコース取込み量を顕著に抑制することを見出した。この機構には、 Na^+, K^+ -ATPase とその下流のカルシウム カルモジュリンシグナル経路を介した GLUT1 のエンドサイトーシスの活性化が關与していることが示唆された。

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)

酒井 秀紀、藤井拓人、胃酸分泌における塩素イオントランスポーター複合体の關与、日本臨牀、査読無、Vol. 74、2016、pp. 1402-1405.

Fujii T., Watanabe M., Shimizu T., Takeshima H., Kushiro K., Takai M., Sakai H. Positive regulation of the enzymatic activity of gastric H^+, K^+ -ATPase by sialylation of its β -subunit. Biochim. Biophys. Acta. 査読有, 1858, 2016,

1228-1235. doi: 0.1016/j.bbamem.2016.02.029.

Fujii T., Takahashi Y., Takeshima H., Saitoh C., Shimizu T., Takeguchi N., Sakai H. Inhibition of gastric H^+,K^+ -ATPase by 4-(2-butyl-6,7-dichloro-2-cyclopentylindan-1-on-5-yl)oxybutyric acid (DCPIB), an inhibitor of volume-regulated anion channel. *Eur. J. Pharmacol.* 査読有, 765, 2015, 34-41. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.08.011.

Shimizu T., Ohtake H., Fujii T., Tabuchi Y., Sakai H. Volume-sensitive outwardly rectifying Cl^- channels contribute to butyrate-triggered apoptosis of murine colonic epithelial MCE301 cells. *J. Physiol. Sci.* 査読有, 65, 2015, 151-157. doi: 10.1007/s12576-014-0352-5.

藤井拓人, 酒井秀紀. 胃酸分泌細胞におけるポンプとトランスポーターの分子機能連関. *京都府立医科大学雑誌*, 査読無, Vol. 124, 2015, pp. 231-240.

酒井秀紀, 藤井拓人. 酸分泌活動に伴うプロトンポンプとイオン輸送体との共役. *Progress in Medicine*, 査読無, Vol. 35, 2015, pp. 1259-1263.

Higuchi T., Shimizu T., Fujii T., Nilius B., Sakai H. Gating modulation by heat of the polycystin transient receptor potential channel PKD2L1 (TRPP3). *Pflügers Arch.* 査読有, 466, 2014, 1933-1940. doi: 10.1007/s00424-013-1439-1.

[学会発表](計 40 件)

Shimizu T., Higuchi T., Fujii T., Nilius B., Sakai H. The outer pore region of the mouse PKD2L1 channel contributes to voltage-dependent inactivation. 第 94 回日本生理学会大会; 2017.3 28-30. 浜松. アクトシティ浜松.

Fujii T., Saito Y., Shimizu T., Sakai H. Properties of the autism-associated cation pump ATP13A4. 第 94 回日本生理学会大会; 2017. 3 28-30. 浜松. アクトシティ浜松.

藤井拓人, 斎藤祐輝, 清水貴浩, 永森收志, 金井好克, 酒井秀紀. マウス ATP13A4 のカチオン輸送機能の解析. 日本薬学会第 137 年会; 2017. 3. 24-27. 仙台. 仙台国際センター, 東北大学.

鳥羽俊弘, 清水貴浩, 藤井拓人, 酒井秀紀. PKD2L1 チャンネルに対する香辛料成分の効果. 日本薬学会北陸支部第 128 回例会; 2016. 11. 27. 金沢. 金沢大学.

井上貴斗, 阿波加隼也, 藤田恭輔, 清水貴浩, 藤井拓人, 田淵圭章, Ursula Seidler, 酒井秀紀. SLC26A7 Cl^- チャンネルは胃酸分泌細胞の細胞防御機構に関与する. 日本薬学会北陸支部第 128 回例会; 2016. 11. 27. 金沢. 金沢大学.

鍋島彰太, 清水貴浩, 藤井拓人, 小澤茂喜, 酒井秀紀. TMEM16F のイオンチャンネル開閉によるリン脂質スクランブラーゼ機能の制御. 日本薬学会北陸支部第 128 回例会; 2016. 11. 27. 金沢. 金沢大学.

藤井拓人, 清水貴浩, 竹島浩, 久代京一郎, 高井まどか, 酒井秀紀. 胃プロトンポンプ β サブユニット糖鎖のシアル化/脱シアル化. 2016 年度生理研研究会「上皮膜輸送調節蛋白の異常と病態生理学の融合」; 2016. 11. 24-25. 岡崎. 生理学研究所.

清水貴浩, 鍋島彰太, 藤井拓人, 小澤茂喜, 家原貴大, 酒井秀紀. TMEM16F におけるイオンチャンネル機能とリン脂質スクランブラーゼ機能の相関性. 2016 年度生理研研究会「上皮膜輸送調節蛋白の異常と病態生理学の融合」; 2016. 11. 24-25. 岡崎. 生理学研究所.

渡部翠, 藤井拓人, 清水貴浩, 久代京一郎, 竹島浩, 高井まどか, 酒井秀紀. H^+,K^+ -ATPase β -subunit のシアル酸はプロトンポンプ活性を正に制御する. 第 38 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム; 2016. 11. 17-18. 名古屋. 名古屋市立大学.

大野智恵, 藤井拓人, 竹島浩, 齋藤知里, 清水貴浩, 酒井秀紀. 容積感受性アニオンチャンネル阻害剤 DCPIB による胃プロトンポンプ活性阻害. 第 38 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム. 2016. 11. 17-18. 名古屋. 名古屋市立大学.

藤井拓人, 清水貴浩, 竹島浩, 久代京一郎, 高井まどか, 酒井秀紀. 胃プロトンポンプ β 鎖のシアル酸修飾によるポンプ活性制御. 第 63 回中部日本生理学会大会. 2016. 11. 4-5. 岡崎. 岡崎コンファレンスセンター.

清水貴浩, 鍋島彰太, 藤井拓人, 小澤茂喜, 家原貴大, 酒井秀紀. TMEM16F が有するイオンチャンネル機能/リン脂質スクランブラーゼ機能. 第 63 回中部日本生理学会大会; 2016. 11. 4-5. 岡崎. 岡崎コンファレンスセンター.

Shimizu T., Ohtake H., Fujii T., Tabuchi Y., Sakai H. Butyrate induces apoptosis via activation of volume-sensitive outwardly rectifying anion channels in mouse colonic epithelial MCE301 cells. The First International Symposium on Toyama-Asia-Africa Pharmaceutical Network (1st TAA-Pharm Symposium); 2016. 9. 12-13. 富山. 富山国際会議場.

Fujii T., Shimizu T., Takeshima H., Sakai H. Cardiac glycoside ouabain exerts anti-cancer activity by activation of volume-regulated anion channel. The First International Symposium on Toyama-Asia-Africa Pharmaceutical Network (1st TAA-Pharm Symposium); 2016. 9. 12-13. 富山. 富山国際会議場.

藤井拓人, 清水貴浩, 高井まどか, 高橋康史, 酒井秀紀. 胃酸分泌細胞の頂端膜界面の構造と機能. 平成 28 年度生理研研究会「生体界面研究会」; 2016. 7. 4-5. 岡崎. 生理学研究所.

藤井拓人, 井口真由美, 清水貴浩, 酒井秀紀. 強心配糖体は GLUT1 のトラフィック制御によりヒト肝癌細胞のグルコース取

込みを抑制する.第 93 回日本生理学会大会. 2016. 3. 22-24. 札幌. 札幌コンベンションセンター.

清水貴浩,大竹宏尚, 藤井拓人,岡田泰伸, 酒井秀紀. 細胞骨格による容積感受性アニオンチャネルの制御が抗癌剤耐性に寄与する. 第 93 回日本生理学会大会. 2016. 3. 22-24. 札幌. 札幌コンベンションセンター.

酒井秀紀, 藤井拓人, 久代京一郎, 高井まどか. 胃酸分泌細胞の生体界面において H,K-ATPase β 鎖のシアル化はプロトンポンプ活性を正に制御する.第 93 回日本生理学会大会. 2016. 3. 22-24. 札幌. 札幌コンベンションセンター.

Fujii T., Shimizu T., Takeshima H., Sakai H. Activation of volume-regulated anion channel by nanomolar concentrations of ouabain in human cancer cells. 8th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies (FAOPS) Congress ; 2015. 11. 22-25. Bangkok, Thailand . Centara Grand and Bangkok Cnvention centre.

Shimizu T., Ohtake H., Fujii T., Tabuchi Y., Sakai H. Properties of volume-sensitive anion channel in butyrate-triggered apoptosis of murine colonic epithelial cells. 8th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies (FAOPS) Congress ; 2015. 11. 22-25. Bangkok, Thailand .Centara Grand and Bangkok Cnvention centre.

②① 藤井拓人, 井口真由美, 清水貴浩, 酒井秀紀. 強心配糖体による癌細胞のグルコース取込み抑制機構. 第 37 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム ; 2015. 11. 19-20. 熊本. 熊本大学.

②② 桧物拓也, 藤井拓人, 清水貴浩, 酒井秀紀. 小胞コート蛋白質に着目した胃細管小胞の多様性解析. 日本薬学会北陸支部第 127 回例会 ; 2015. 11. 15. 富山. 富山大学.

②③ 井口真由美, 藤井拓人, 清水貴浩, 酒井秀紀. 肝癌細胞のグルコース輸送機能の強心配糖体による抑制. 日本薬学会北陸支部第 127 回例会 ; 2015. 11. 15. 富山. 富山大学.

②④ 山本翔太, 藤井拓人, 清水貴浩, 田淵圭章, 竹島浩, 酒井秀紀. ナトリウムポンプと容積感受性アニオンチャネルによる癌細胞増殖抑制機構. 日本薬学会北陸支部第 127 回例会 ; 2015. 11. 15. 富山. 富山大学.

②⑤ 斎藤祐輝, 藤井拓人, 清水貴浩, 酒井秀紀. オーフアンイオンポンプ ATP13A の局在と機能. 日本薬学会北陸支部第 127 回例会 ; 2015. 11. 15. 富山. 富山大学.

②⑥ 藤井拓人, 井口真由美, 清水貴浩, 酒井秀紀. 強心配糖体による癌細胞グルコース輸送体の局在変化と機能抑制. 平成 27 年度生理研研究会「生体ホメオスタシスの gateway としての上皮膜輸送ホメオスタシス機構」 ; 2015. 9. 15-16. 岡崎. 生理学研究所.

②⑦ 酒井秀紀, 藤井拓人, 清水貴浩. 胃細胞の分泌膜界面の構成と機能. 平成 27 年度生理研研究会「第 3 回生体界面研究会」 ; 2015.

7. 16-17. 岡崎. 生理学研究所.

②⑧ 藤井拓人, 山本翔太, 清水貴浩, 竹島浩, 酒井秀紀. 強心配糖体による癌細胞特異的増殖抑制メカニズムにおける LRRC8A の機能. 日本薬学会第 135 年会 ; 2015. 3. 25-28. 神戸. デザインクリエイティブセンター神戸.

②⑨ 清水貴浩, 大竹宏尚, 藤井拓人, 田淵圭章, 酒井秀紀. 容積感受性アニオンチャネルは酪酸によるアポトーシス誘導に寄与する. 日本薬学会第 135 年会 ; 2015. 3. 25-28. 神戸. デザインクリエイティブセンター神戸.

③⑩ Sakai H., Fujii T., Shimizu T. Localization and function of ion-transporting proteins involved in gastric acid secretion. 第 92 回日本生理学会大会 ; 2015. 3. 21-23. 神戸. 神戸国際会議場.

③⑪ Shimizu T., Ohtake H., Fujii T., Tabuchi Y., Sakai H. Volume-sensitive anion channel regulates butyrate-induced apoptosis. 第 92 回日本生理学会大会 ; 2015. 3. 21-23. 神戸. 神戸国際会議場・展示場.

③⑫ Fujii T., Yamamoto S., Funayama K., Shimizu T., Takeshima H., Sakai H. Cancer cell-specific crosstalk between Na⁺,K⁺-ATPase and volume-sensitive anion channel in membrane microdomains exerts anti-proliferative activity. 第 92 回日本生理学会大会 ; 2015. 3. 21-23. 神戸. 神戸国際会議場・展示場.

③⑬ 榊原陽香, 藤井拓人, 清水貴浩, 酒井秀紀. カプサイシンによる TRPV1 チャネル外向き電流の性質. 日本薬学会北陸支部第 126 回例会 ; 2014. 11. 16. 金沢. 金沢大学.

③⑭ 荒木美帆, 清水貴浩, 藤井拓人, 酒井秀紀. マウス ANO5 のチャネル機能. 日本薬学会北陸支部第 126 回例会 ; 2014. 11. 16. 金沢. 金沢大学.

③⑮ 富井寿詠, 清水貴浩, 藤井拓人, 岡田泰伸, 酒井秀紀. 容積感受性 Cl⁻チャネル関連タンパク質の探索. 日本薬学会北陸支部第 126 回例会 ; 2014. 11. 16. 金沢. 金沢大学.

③⑯ 佐藤文, 藤井拓人, 清水貴浩, 酒井秀紀. 大腸粘膜細胞の管腔側ムスカリン受容体を介する Cl⁻分泌促進機構. 日本薬学会北陸支部第 126 回例会 ; 2014. 11. 16. 金沢. 金沢大学.

③⑰ 小澤茂喜, 清水貴浩, 藤井拓人, 家原貴大, 岡田泰伸, 酒井秀紀. TMEM16F におけるチャネル機能とリン脂質スクランブル機能. 日本薬学会北陸支部第 126 回例会 ; 2014. 11. 16. 金沢. 金沢大学.

③⑱ 阿波加隼也, 藤田恭輔, 清水貴浩, 藤井拓人, 酒井秀紀. 胃酸分泌細胞における SLC26A7 が関与する新規細胞防御機能. 日本薬学会北陸支部第 126 回例会 ; 2014. 11. 16. 金沢. 金沢大学.

③⑲ 藤井拓人, 山本翔太, 清水貴浩, 竹島浩, 酒井秀紀. 癌細胞膜マイクロドメインにおけるナトリウムポンプと容積感受性アニオンチャネルとの機能連関. 第 61 回中部日本生理学会大会 ; 2014. 11. 7-8. 名古屋. 名古屋市

立大学.

④ 清水貴浩, 大竹宏尚, 尾野純也, 藤井拓人, 岡田泰伸, 酒井秀紀. 容積感受性アニオンチャネルの活性化におけるアクチンフィラメントの役割. 第 61 回中部日本生理学会大会; 2014. 11. 7-8. 名古屋. 名古屋市立大学.

〔図書〕(計 1 件)

Sakai H., Fujii T., Takeguchi N. Proton-Potassium (H^+/K^+) ATPases: Properties and Roles in Health and Diseases. Met. Ions Life Sci. Springer, 16, 2016, 459-483.doi: 10.1007/978-3-319-21756-7_13.

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等
<http://www.pha.u-toyama.ac.jp/phaphy1/index-j.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤井 拓人 (FUJII, Takuto)
富山大学・大学院医学薬学研究部(薬学)・
助教
研究者番号: 50567980

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号:

(4) 研究協力者

()