

研究成果報告

研究課題 免疫疾患、癌疾患におけるイオンチャネル機能、発現調節の意義解明に関する研究

研究期間 2014年4月1日～2017年3月31日

1)研究目的

イオンチャネルは、癌細胞における増殖、浸潤や免疫系細胞における増殖、分化、サイトカイン産生に関与している。本共同研究では、乳癌細胞 及び T 細胞におけるイオンチャネルの役割とその発現制御メカニズムを解明することを目的として、1) ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害剤やビタミン D 受容体アゴニストの乳癌細胞に機能発現するカリウムチャネル発現・活性に及ぼす影響や 2) 炎症性腸疾患 (IBD) におけるカリウム チャネル阻害による病態症状の改善効果について検討を行った。

2)実施内容

乳癌細胞株 YMB-1 細胞を用いて、カルシウム活性化カリウムチャネル $K_{Ca}3.1$ 発現・活性に対する各種 HDAC 阻害剤の効果を検討した。また、乳癌細胞株 MDA-MB-453 細胞を用いて、カルシウム活性化カリウムチャネル $K_{Ca}1.1$ 発現・活性に対するビタミン D 受容体 (VDR) アゴニスト (calcitriol 等) の効果を検討した。さらに、pH 感受性カリウムチャネル $K_{2p}5.1$ ノックアウトマウスを用いて IBD モデルを作成し、スコア化した下痢、血便、大腸炎症度について正常マウスと比較した。

3)研究成果

ヒト乳癌細胞増殖にカルシウム活性化カリウムチャネル $K_{Ca}3.1$ が関与し、 $K_{Ca}3.1$ が HDAC2 または HDAC3 により転写・活性調節されることを明らかにした。VDR アゴニストによる $K_{Ca}1.1$ 活性阻害にも HDAC2 を介した $K_{Ca}1.1$ 転写制御が関与していた。また、IBD における病態発症に炎症性 T 細胞の $K_{2p}5.1$ 活性亢進が関与していることや $K_{2p}5.1$ 阻害剤が IBD 治療薬として有効である可能性を明らかにした。本研究で得られた成果は、国内外の学会で発表するとともに、学術雑誌に掲載された。

4)研究組織

<本学>

研究代表者 大矢 進 (京都薬科大学・薬学部・教授)

研究分担者 藤井 正徳 (京都薬科大学・薬学部・准教授)

<共同研究先>

研究代表者 村木 克彦 (愛知学院大学・薬学部・教授)

研究分担者 波多野 紀行 (愛知学院大学・薬学部・講師)

成果発表

1)原著論文

1. Pathophysiological significance of the two-pore domain K^+ channel $K_{2p5.1}$ in splenic $CD4^+CD25^-$ T cell subset from a chemically-induced murine inflammatory bowel disease model. Sawa Nakakura, Miki Matsui, Aya Sato, Mizuki Ishii, Kyoko Endo, Sayaka Muragishi, Miki Murase, Hiroaki Kito, Hiroki Niguma, Natsumi Kurokawa, Masanori Fujii, Masatake Araki, Kimi Araki, Susumu Ohya. (査読有) *Frontiers in Physiology*. 6, 299 (2015).
2. Downregulation of the Ca^{2+} -activated K^+ channel $K_{Ca3.1}$ by histone deacetylase inhibition in human breast cancer cells. Susumu Ohya, Saki Kanatsuka, Noriyuki Hatano, Hiroaki Kito, Azusa Matsui, Mayu Fujimoto, Sayo Matsuba, Satomi Niwa, Peng Zhan, Takayoshi Suzuki, Katsuhiko Muraki. (査読有) *Pharmacology Research & Perspectives*. 4, e00228 (2016).
3. Recent advances in therapeutic strategies that focus on the regulation of ion channel expression. Susumu Ohya, Hiroaki Kito, Noriyuki Hatano, Katsuhiko Muraki. (査読有) *Pharmacology & Therapeutics*. 160, 11-43 (2016).
4. Down-regulation of Ca^{2+} -activated K^+ channel $K_{Ca1.1}$ in human breast cancer cells treated with the vitamin D receptor agonists. Khatun Anowara, Mayu Fujimoto, Hiroaki Kito, Satomi Niwa, Takayoshi Suzuki, Susumu Ohya. (査読有) *International Journal of Molecular Sciences*. 17, 2083 (2016).
5. Transcriptional repression of HER2 by ANO1 Cl^- channel inhibition in human breast cancer cells with resistance to trastuzumab. Mayu Fujimoto, Takahiro Inoue, Hiroaki Kito, Satomi Niwa, Takayoshi Suzuki, Katsuhiko Muraki, Susumu Ohya. (査読有) *Biochemical & Biophysical Research Communications*. 482, 188-194 (2017).

2)産業財産権 該当なし

3)招待講演

1. Susumu Ohya. Downregulation of Ca^{2+} -activated Cl^- channel TMEM16A by histone deacetylase inhibition in breast cancer cells.
World Congress on Breast Cancer. 2015. 8. 4. (Birmingham, UK)
2. Susumu Ohya. Current topics in cancer research
1st International Annual AS4QoL Meeting. 2015. 8. 8. (Kyoto, Japan)

4)学会発表

1. Sayo Matsuba, Satomi Niwa, Saki Kanatsuka, Yurika Nakazono, Katsuhiko Muraki, Noriyuki Hatano, Masanori Fujii, Peng Zhan, Takayoshi Suzuki, Susumu Ohya. Down-regulation of Ca^{2+} -activated Cl^- channel TMEM16A by the inhibition of histone deacetylase in TMEM16A-expressing breast cancer cells
The 45th NIPS International Symposium. 2014年11月27日 (Okazaki, Japan)

2. 松葉紗代, 中園裕利華, 金塚早紀, 鬼頭宏彰, 丹羽里実, 村木克彦, 波多野紀行, 藤井正徳, 鈴木孝禎, 大矢進. ヒト乳癌細胞株 YMB-1 における Ca^{2+} 活性化 Cl^- チャネル TMEM16A のエピジェネティック制御

第 88 回日本薬理学会年会. 2015 年 3 月 19 日 (名古屋)

3. 大矢進, 松葉紗代, 金塚早希, 中園裕利華, 丹羽里実, 村木克彦, 波多野紀行, 鬼頭宏彰, 藤井正徳, 鈴木孝禎. ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤による乳癌細胞 YMB-1 における Ca^{2+} 活性化 Cl^- チャネル TMEM16A の転写抑制

第 92 回日本生理学会. 2015 年 3 月 21 日 (神戸)

4. 大矢進. T リンパ球活性制御におけるカリウムチャネルの役割と病態

日本薬学会第 135 年会. 2015 年 3 月 27 日 (神戸)

5. 金塚早希, 中園裕利華, 松葉紗代, 波多野紀行, 鬼頭宏彰, 丹羽里実, 藤井正徳, 鈴木孝禎, 村木克彦, 大矢進. 乳癌細胞におけるヒストン脱アセチル化酵素阻害による Ca^{2+} 活性化 K^+ チャネル KCa3.1 転写及び活性調節

日本薬学会第 135 年会. 2015 年 3 月 28 日 (神戸)

6. 松井梓, 金塚早希, 波多野紀行, Anowara Khatun, 松葉紗代, 丹羽里実, 鬼頭宏彰, 藤井正徳, 村木克彦, 鈴木孝禎, 大矢進. ヒト乳癌細胞株 YMB-1 における HDAC 阻害剤及び活性化ビタミン D_3 によるイオンチャネル転写制御

第 65 回日本薬学会近畿支部大会. 2015 年 10 月 17 日 (大阪)

7. 金塚早希, 波多野紀行, 松井梓, 松葉紗代, Anowara Khatun, 足野晋平, 鬼頭宏彰, 丹羽里実, 藤井正徳, 鈴木孝禎, 村木克彦, 大矢進. 乳がん細胞におけるヒストン脱アセチル化酵素によるカルシウム活性化カリウムチャネル転写制御

第 128 回日本薬理学会近畿部会. 2015 年 11 月 20 日 (大阪)

8. 大塚悠伽, 高見章帆, 橋本みさき, 大矢進, 藤井正徳. 自動搔痒解析装置を用いたアトピー性皮膚炎モデルマウスの搔痒様行動の解析

第 129 回日本薬理学会近畿部会. 2016 年 6 月 24 日 (広島)

9. 橋本みさき, 橋本崇史, 大塚悠伽, 高見章帆, 大矢進, 藤井正徳. 新規アトピー性搔痒マウスモデルの開発

第 65 回日本アレルギー学会学術大会. 2016 年 6 月 18 日 (東京)

10. Anowara Khatun, 丹羽里実, 藤本万由, 鬼頭宏彰, 大矢進. Downregulation of Ca^{2+} -activated K^+ channel $\text{K}_{\text{Ca}1.1}$ by vitamin D in human breast cancer cells

第 130 回日本薬理学会近畿部会. 2016 年 11 月 19 日 (京都)

11. 大矢進. 炎症性腸疾患モデルの T 細胞機能におけるカリウムチャネルの病態生理学的役割

第 90 回日本薬理学会年会. 2017 年 3 月 16 日 (長崎)

12. 藤本万由, 井上隆浩, 鬼頭宏彰, 丹羽里実, 鈴木孝禎, 村木克彦, 大矢進. ヒト乳癌細胞における Ca^{2+} 活性化 Cl^- チャネル ANO1 阻害による HER2 転写抑制

第 90 回日本薬理学会年会. 2017 年 3 月 15 日 (長崎)

13. Anowara Khatun, 藤本万由, 丹羽里実, 鬼頭宏彰, 鈴木孝禎, 大矢進. 乳癌細胞におけるビタミン D 受容体を介したカルシウム活性化カリウムチャネル $\text{K}_{\text{Ca}1.1}$ 発現・活性制御

日本薬学会第 137 年会. 2017 年 3 月 27 日 (仙台)

14. 藤本万由, 井上隆浩, 鬼頭宏彰, 丹羽里実, 村木克彦, 大矢進. ヒト乳癌細胞増殖におけるクロライドチャネルの役割とクロライドチャネル阻害による HER2 転写抑制

第 131 回日本薬理学会近畿部会. 2017 年 6 月 30 日 (名古屋)

15. 大矢進. 炎症性疾患の創薬標的としてのカリウムチャネル

生体機能と創薬シンポジウム 2017. 2017 年 8 月 24 日 (京都)