

平成29年度共同研究講座活動実績報告書

共同研究講座名：バイオイオノミクス講座

所 属 長：丸 中 良 典

1 共同研究講座の目的

組織間質液は各種ホルモン・サイトカインが細胞に働いて機能する場（環境）であり、とくに組織間質液イオン組成依存的に生体機能が制御されている。しかしながら、組織間質液のイオン環境に関しての情報はほとんどなく、その制御機構に関しても不明である。本共同研究講座において、癌組織を取り囲む組織間質液イオン組成測定法を開発するとともに、癌組織周囲イオン環境制御機構に関与するイオンチャネル・トランスポーターの分子実体とその調節機構を明らかにすることにより、イオンチャネル・トランスポーターを分子標的とする新規癌治療法の開発を行なう。

2 報告年度に係る取組状況

癌細胞は主として解糖系を用いて細胞機能を維持に必要なエネルギーを産生している。従って、癌細胞は正常細胞に比し、圧倒的に多くの水素イオン（プロトン）を産生している。癌細胞内にて産生されたこれら多くのプロトンは細胞外へと排出されなければならない。このために、癌細胞は正常細胞に比べてプロトンの細胞外への排出を担うイオンチャネルやイオン輸送体を高発現させ、かつ高機能を有する状態を維持する必要がある。このような癌細胞特有の生存条件から、本件研究においては、癌細胞特有あるいは高度に発現しているイオンチャネルおよびイオン輸送体の同定を試みた。さらに癌細胞の細胞外局所イオン環境測定法の確立をも目指し、研究を進めた。これらの研究成果はすでに多くの研究論文として国際学術雑誌に発表している。さらには、癌治療法としての新たな試みも行なった。癌細胞が浸透圧変化に対して如何なる反応をするか、特に正常細胞における反応との違いに着目した新規治療法の開発にも取り組んでおり、その研究成果も既に英文国際学術雑誌にも発表したところである。今後癌細胞とイオンチャネル・輸送体の機能連関の観点からの研究をさらに推進するための新たな研究手法も開発中である。

3 報告年度における著書、論文、学会発表、講演、研究助成等の実績

和文総説

- 1) 小木曾遥香、池内優紀子、細木誠之、田中早織、島本史夫、中張隆司、丸中良典.
マウス末梢気道線毛運動周波数の cAMP 調節 : Ca^{2+} 依存性 PDE1A の役割.
分子呼吸器病 21: 94-97, 2017

和文その他

- 1) 乾明夫、武田宏司、寺山靖夫、矢田俊彦、上園保仁、相良博典、櫻井孝、大澤匡弘、丸中良典、加島雅之、森永明倫、高橋隆二
特別座談会 : フレイルと人参養栄湯～健康長寿に向けて～
出席者) phil 漢方 65, 2017.7

英文総説

1) Marunaka Y

Actions of quercetin, a flavonoid, on ion transporters: its physiological roles
Annals of the New York Academy of Sciences 2017 1398(1):142-151, 2017.

2) Shiozaki A, Ichikawa D, Kosuga T, Marunaka Y, Otsuji E.

Regulation of osmolality for cancer treatment.

J Physiol Sci 67(3):353-360, 2017.

3) Marunaka Y, Marunaka R, Sun H, Yamamoto T, Kanamura N, Inui T, Taruno A.

Actions of quercetin, a polyphenol, on blood Pressure.

Molecules 22(2). pii: E209, 2017.

4) Marunaka Y.

The mechanistic links between insulin and cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

(CFTR) Cl⁻ channel

Int J Mol Sci 18(8):1767, 2017

5) Kuwahara A, Kuwahara Y, Inui T, **Marunaka Y Y**.

Regulation of ion transport in the intestine by free fatty acid receptor 2 and 3: possible involvement of the diffuse chemosensory system.

Int J Mol Sci. 19:735, 2018

英文原著

1) Puppulin P, Pezzotti G, Sun H, Hosogi S, Nakahari T, Inui T, Kumamoto Y, Tanaka H,

Marunaka Y

Raman micro-spectroscopy as a viable tool to monitor and estimate the ionic transport in epithelial cells

Scientific Reports 7(1):3395, 2017.

2) Kogiso H, Hosogi S, Ikeuchi Y, Tanaka S, Shimamoto C, Matsumura H, Nakano T, Sano K, Inui T, **Marunaka Y**, Nakahari T

A low [Ca²⁺]_i-induced enhancement of cAMP-activated ciliary beating by PDE1A inhibition in mouse airway cilia

Pflügers Archiv - Eur J Physiol 2017. doi: 10.1007/s00424-017-1988-9

3) Tanaka S, Miyazaki H, Shiozaki A, Ichikawa D, Otsuji E, **Marunaka Y**

Cytosolic Cl⁻ affects the anticancer activity of paclitaxel in the gastric cancer cell line, MKN28 cell.

Cell Physiol Biochem 42:68-80, 2017

4) Shiozaki A, Kudou M, Ichikawa D, Fujiwara H, Shimizu H, Ishimoto T, Arita T, Kosuga T, Konishi H, Komatsu S, Okamoto K, **Marunaka Y**, Otsuji E.

Esophageal cancer stem cells are suppressed by tranilast, a TRPV2 channel inhibitor.

J Gastroenterol 53(2):197-207, 2017

5) Sasamoto K, Marunaka R, Niisato N, Sun H, Taruno A, Pezzottia G, Yamamoto T, Kanamura N, Zhu W, Nishio K, Inui T, Eaton DC, **Marunaka Y**

Analysis of aprotinin, a protease Inhibitor, Action on the Trafficking of Epithelial Na⁺ Channels (ENaC) in Renal Epithelial Cells Using a Mathematical Model

Cell Physiol Biochem 41:1865-1880, 2017

6) Kudou M, Shiozaki A, Kosuga T, Shimizu H, Ichikawa D, Konishi H, Morimura R, Komatsu S, Ikoma H, Fujiwara H, Okamoto K, **Marunaka Y**, Otsuji E.

Heat shock exerts anticancer effects on liver cancer via autophagic degradation of aquaporin

Int J Oncol 50(5):1857-1867, 2017.

7) Shiozaki A, Kudou M, Ichikawa D, Shimizu H, Arita T, Kosuga T, Konishi H, Komatsu S, Fujiwara H, Okamoto K, Kishimoto M, **Marunaka Y**, Otsuji E.

Expression and role of anion exchanger 1 in esophageal squamous cell carcinoma

Oncotarget 8(11):17921-17935, 2017

8) Taruno A, **Marunaka Y**

Hypotonicity activates a voltage-dependent membrane conductance in N2a neuroblastoma cells.

Biochem Biophys Res Commun 484(2):331-335, 2017.

9) Taruno A, Kashio M, Sun H, Kobayashi K, Sano H, Nambu A, **Marunaka Y**

Adeno-associated virus-mediated gene transfer into taste cells in vivo

Chemical Senses 42(1):69-78, 2017 (selected for journal cover page)

10) Yoshimoto K, Nagao M, Watanabe Y, Yamaguchi T, Ueda S, Kitamura Y, Nishimura K, Inden M, **Marunaka Y**, Hattori H, Murakami K, Tokaji M, Ochi K.

Enhanced alcohol-drinking behavior associated with active ghrelinergic and serotonergic neurons in the lateral hypothalamus and amygdala.

Pharmacol Biochem Behavior 153:1-11, 2017

11) Ariyoshi Y, Shiozaki A, Ichikawa D, Shimizu H, Kosuga T, Konishi H, Komatsu S, Fujiwara H, Okamoto K, Kishimoto M, **Marunaka Y**, Otsuji E.

Na⁺/H⁺ exchanger 1 has tumor suppressive activity and prognostic value in esophageal squamous cell carcinoma.

Oncotarget 8(2):2209-2223, 2017

12) Pezzotti G, Adachi T, Gasparutti I, Vincini G, Zhu W, Boffelli M, Rondinella A, Marin E, Ichioka H, Yamamoto T, **Marunaka Y**, Kanamura N

Vibrational monitor of early demineralization in tooth enamel after in vitro exposure to phosphoric liquid

Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy 173:19-33, 2017

13) Taruno A, Sun H, Nakajo K, Murakami T, Ohsaki Y, Kido MA, Ono F, **Marunaka Y**
Post-translational palmitoylation controls the voltage gating and lipid raft association of CALHM1 channel

J Physiol (London) 595(18):6121-6145, 2017

14) Kosuga T, Shiozaki A, Kudou M, Yamazato Y, Ichikawa D, Komatsu S, Konishi K, Okamoto K, Shoda K, Arita T, Morimura R, Murayama Y, Kuriu Y, Ikoma H, Nakanishi M, Fujiwara H, **Marunaka Y**, Otsuji E.

Blockade of potassium ion transports enhances hypotonicity-induced cytotoxic effects in gastric cancer

Oncotarget 8(60):101394-101405, 2017

15) Nomura T, Taruno A, Shiraishi M, Nakahara T, Inui T, Sokabe M, Eaton DC, **Marunaka Y**.

Current-direction/amplitude-dependent single channel gating kinetics of mouse pannexin 1

channel: a new concept for gating kinetics

Scientific Reports Sep 5;7(1):10512, 2017

16) Kogiso H, Hosogi S, Ikeuchi Y, Tanaka S, Inui T, **Marunaka Y**, Nakahari T.

[Ca²⁺]_i modulation of cAMP-stimulated ciliary beat frequency via PDE1 in airway ciliary cells of mice.

Experimental Physiology 103(3):381-390, 2017

17) Matsumoto M, Zhang J, Zhang X, Liu J, Jiang JX, Yamaguchi K, Taruno A, Katsuyama M, Iwata K, Ibi M, Cui W, Matsuno K, **Marunaka Y**, Itoh Y, Torok NJ, Yabe-Nishimura C.

The NOX1 isoform of NADPH oxidase is involved in dysfunction of liver sinusoids in nonalcoholic fatty liver disease.

Free Radic Biol Med 115:412-420, 2017

18) Ikeuchi Y, Kogiso H, Hosogi S, Tanaka S, Shimamoto C, Inui T, Nakahari T, **Marunaka Y**.

Measurement of [Cl]_i unaffected by the cell volume change using MQAE-based two-photon microscopy in airway ciliary cells of mice.

J Physiol Sci 68(2):191-199, 2018

19) Kogiso H, Ikeuchi Y, Sumiya M, Hosogi S, Tanaka S, Shimamoto C, Inui T, **Marunaka Y**, Nakahari T.

Seihai-to (TJ-90)-induced activation of airway ciliary beatings of mice: Ca²⁺ modulation of cAMP-Stimulated Ciliary Beatings via PDE1.

Int J Mol Sci. 19:658, 2018

国際学会 特別講演、招聘講演、基調講演、教育講演など

1) Marunaka Y. (基調講演)

Flavonoid action on ion transporters and channels: its physiological roles.

**Phytochemical Society of Europe meeting 2nd International Symposium on
Phytochemicals in Medicine and Food** 2017.4.7-10; Fuzhou, China

国際学会 一般講演 (ポスター含む)

1) Hosogi S, Nakahari T, Marunaka Y.

Ambroxol-Stimulated Increases in CBA and CBF Via pHi Increase and [Cl⁻]_i Decrease in
Airway Ciliary Cells of Mice

American thoracic society 2017 international conference, 2017.5.19-24; Washington, D.C.,
USA

国内学会

特別講演

1) 丸中良典

癌細胞増殖・糖尿病発症・神経突起伸長における水素イオンとクロライドイオンの果た
す役割および制御機構

第 22 回関東・全身ハイパーサーミア合同学術研究会. 2018.3.24; 東京

シンポジウム

1) Taruno A, Ma Z, Ohmoto M, Matsumoto I, Tordoff MG, Foskett JK, Marunaka Y

A CALHM1/CALHM3 heteromeric channel mediates purinergic neurotransmission of sweet,
bitter, and umami tastes.

The 95th Annual Meeting, The Physiological Society of Japan, 2018.3.28-30, Takamatsu

国内学会 一般講演（ポスター含む）

1) 小木曾遥香、池内優紀子、角谷昌子、細木誠之、中張隆司、丸中良典.

清肺湯による気道線毛運動活性化機構.

第 16 回肺サーファクタント分子病態研究会. 2017.6.3; 札幌

2) 宮崎裕明、田中幸恵、丸中良典.

細胞内クロライドイオンが paclitaxel の増殖抑制効果に及ぼす影響

2017 年度生理学研究所研究会. 『体内環境の維持機構における上皮輸送の多角的・統合的理解』 2017.9.7-8; 岡崎

3) 樽野陽幸、孫 紅昕、中條浩一、村上達郎、大崎康吉、城戸瑞穂、小野富三人、丸中良典.

パルミトイル化が CALHM1 チャネルのゲーティングと脂質ラフト局在を制御する
日本味と匂学会第 51 回大会. 2017.9.25-27; 神戸

4) 池内優紀子、小木曾遥香、細木誠之、田中早織、中張隆司、丸中良典

マウス気道線毛細胞におけるカルボシステインによる Cl^- を介した CBA の調節

第 110 回近畿生理談話会. 2017.11.18; 神戸

5) 乾 隆昭、村上賢太郎、細木誠之、中張 隆司、安田 誠、平野 滋、丸中良典

細胞内 Cl^- 濃度依存的ヒト鼻粘膜線毛運動

第 110 回近畿生理談話会. 2017.11.18; 神戸

6) 小木曾遥香、池内優紀子、細木誠之、田中早織、Raveau M、山川和弘、中張隆司、丸中良典

ダウン症モデルマウスの末梢気道線毛運動周波数における PDE1 活性の亢進

第 110 回近畿生理談話会. 2017.11.18; 神戸

7) Okui M, Sun H, Taruno A, Marunaka Y.

Palmitoylation of CALHM3 positively controls activity of the CALHM1/3 channel

第 110 回近畿生理談話会. 2017.11.18 ; 神戸

8) Puppulin L, Sun H, Marunaka Y.

The cytosolic ionic concentration gradients in the cytosolic space of aldosterone-treated renal epithelial cells detected by Raman Spectroscopy

第 110 回近畿生理談話会. 2017.11.18 ; 神戸

9) Puppulin Leonardo, Sun Hongxin, Tanaka Hideo, Marunaka Yoshinori.

High resolution imaging of proton extrusion in MNK-28 gastric cancer cells by Surface Enhanced Raman Spectroscopy.

第 95 回日本生理学会大会. 2018.3.28-30. 高松

10) 桑原裕子、加藤郁夫、桑原厚和、丸中良典

Xenin はラット回腸において非コリン作働性ニューロンを介して陰イオン分泌を引き起こす

第 95 回日本生理学会大会. 2018.3.28-30. 高松

11) 小木曾 遥香, 池内 優紀子, 細木 誠之, 田中 早織, 中張 隆司, 丸中 良典

清肺湯 (TJ-90) によるマウス末梢気道線毛運動の活性化機構

第 95 回日本生理学会大会. 2018.3.28-30. 高松

12) 孫紅昕, 樽野陽幸, 丸中良典

CALHM1 ゲーティングと脂質ラフト局在のパルミトイル化による制御

第 95 回日本生理学会大会. 2018.3.28-30. 高松

13) 細木誠之, 小木曾遥香, 池内優紀子, 中張隆司, 丸中良典

アンブロキソールの細胞内 pH と Cl^- を介した気道腺毛運動活性化機構

第 95 回日本生理学会大会. 2018.3.27-30. 高松

14) 乾隆昭, 村上賢太郎, 安田誠, 平野滋, 細木誠之, 中張隆司, 丸中良典
ヒト鼻粘膜線毛運動および振幅 (CBD) の測定法: $[\text{Cl}^-]_i$ による CBD 調節

第 95 回日本生理学会大会. 2018.3.28-30. 高松

15) 宮崎 裕明, 丸中良典

ネプリライシンの pH 依存的な酵素活性は buffer 組成により変化する

第 95 回日本生理学会大会. 2018.3.28-30. 高松

16) 池内 優紀子, 小木曾 遥香, 田中 早織, 細木 誠之, 中張 隆司, 丸中良典
マウス末梢気道線毛細胞における Cl^- を介したカルボシステインの線毛運動振動角に対する効果

第 95 回日本生理学会大会. 2018.3.28-30. 高松

17) 丸中理恵, 樽野陽幸, 丸中良典

チロシンキナーゼ阻害剤の上皮型ナトリウムチャネル細胞内トラフッキングにおよぼす影響

第 95 回日本生理学会大会. 2018.3.28-30. 高松

18) 白石真土, 樽野陽幸, 丸中良典

膀胱上皮細胞における CALHM チャネルとマキシアニオンチャネル

第 95 回日本生理学会大会. 2018.3.28-30. 高松

19) 奥井元貴, 孫紅昕, 樽野陽幸, 丸中良典

CALHM1/3 チャネルの活性は CALHM3 のパルミトイル化によって正に制御される

第 95 回日本生理学会大会. 2018.3.27-30. 高松