

イオン輸送異常による病態機序

イオン輸送異常と病態機序（課題番号：167109）

研究期間：平成28年4月1日～平成31年3月31日

研究代表者：田頭秀章

研究員：柴田志保、奥田裕子（平成28年12月31日まで）

1. 研究背景・目的

基本的な細胞代謝機能をはじめ、筋収縮、内分泌、神経活動、免疫応答などの特殊細胞機能は、いずれも細胞内イオン濃度 (Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 H^+) により巧みに制御されている。それゆえ、これらのイオン濃度制御異常は、様々な代謝異常症、心血管病、虚血・再灌流障害、神経変性疾患などを引き起こすと考えられている。

最近の研究により、ミトコンドリアはATP産生場としてだけでなく、アポトーシスの制御、活性酸素種 (ROS) の生成および Ca^{2+} の貯蔵庫としての役割が報告され、細胞の生死を司る重要な小器官であることが明らかになってきた。特に、ミトコンドリアの Ca^{2+} シグナルは、ATP産生やROS産生などのミトコンドリア機能を調節するとともに、細胞内 Ca^{2+} シグナルの調節に寄与することにより、心臓の興奮収縮連関、神経伝達などの機能維持や病態生理に関わっていると考えられる。

近年、ミトコンドリア Ca^{2+} 輸送体の分子実体に関する研究が急速に進展しており、ミトコンドリアのマトリックスに Ca^{2+} を輸送する mitochondrial Ca^{2+} uniporter (MCU) が同定された (1, 2)。この発見により、MCU をノックダウンあるいは過剰発現することにより、ミトコンドリアへの Ca^{2+} 輸送が生体機能にどのような影響を与えるか解析可能になった。MCU を介したミトコンドリアへの Ca^{2+} 輸送を促進するタンパク質である mitochondrial calcium uniporter regulator 1 (MCUR1) (3) や逆に抑制するタンパク質である mitochondrial Ca^{2+} uptake (MICU) (4) も同定され、MCU の機能調節を介したミトコンドリアマトリックスへの Ca^{2+} 輸送の意義に関する研究は、世界でも注目されている (図1)。また、ミトコンドリアには、細胞膜に発現している $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換体 (NCX) とは異なる NCX が発現し

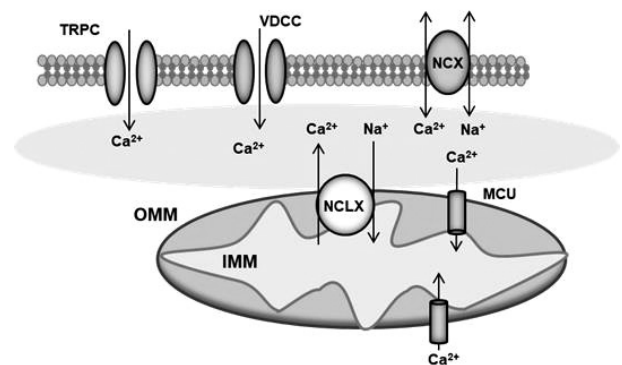


図1：イオン輸送体・チャネルを介する細胞膜－ミトコンドリア Ca^{2+} シグナル連関

ており (遺伝子名: NCLX)、主要なミトコンドリア Ca^{2+} 排出系としてミトコンドリア Ca^{2+} シグナルに深く関わっていることが報告された (5)。しかしながら、これらミトコンドリア Ca^{2+} 輸送体の生体での機能的役割や、心血管病、慢性疼痛疾患の病態機序における役割については、現在まだ明らかにされていない。

申請代表者は、これまでに圧負荷心不全モデルマウスおよびその培養心筋細胞を用いて、心不全の病態時に sigma-1 受容体/ IP_3 受容体を介した筋小胞体からミトコンドリアへの Ca^{2+} 輸送が障害されていることを明らかにしてきた (6, 7)。また、分担者は、乳幼児期に特異的な手足の痛みを引き起こす病気を見つけ、「小児四肢疼痛発作症」と命名するとともに、遺伝子解析とモデルマウス樹立により、神経 Na^+ チャネル SCN11A 遺伝子変異が原因であることを解明した (8)。また、申請者らの所属する医学部薬理学教室では、これまでに細胞膜 NCX の遺伝子改変マウスや特異的阻害薬を開発・応用することにより、食塩感受性高血圧や狭心症、ナトリウム利尿や高カルシウム尿症に NCX を介する Ca^{2+} 輸送が関与することを明らかにしてきた (9, 10)。このよ

うな背景から、本研究では、イオン濃度制御異常による病態機序をさらに解明するために、各種イオン輸送体遺伝子改変マウスを用いて、循環器系疾患および慢性疼痛疾患の発症メカニズムを解析することを目的とした。

2. 研究成果

2.1 NCLX 欠損マウスの作製および心血管機能解析

申請者らは、NCLX 欠損マウスを作製するために、まず、NCLX の野生型ゲノム断片をクローニングし、その exon1, 2 を loxP 配列で挟み、ネオマイシン耐性遺伝子 (neo) を挟んだ配列を挿入した相同組換え用ベクターを作製した。ES 細胞を用いて相同組換えを行い、遺伝子欠損マウスを得た。

NCLX ホモ欠損マウスにおいて NCLX 遺伝子発現が抑制されていることを確認するため、NCLX ホモ欠損マウスおよび野生型マウスより心臓、血管および腎臓を摘出してリアルタイム PCR を行い、NCLX 遺伝子発現がほぼ完全に抑制されていることを確認した。また、特異的 NCLX 抗体を用いて (良い市販品抗体がないため独自に作製)、NCLX の臓器分布を調べたところ、NCLX 蛋白質は心筋および血管平滑筋に豊富に発現していた。

NCLX ホモ欠損マウスは、成獣まで成長し、体重は、野生型と比較して差異はみられなかった。NCLX ホモ欠損マウスの無麻酔下での収縮期血圧および心拍数は、野生型マウスと同程度であった。また、心肥大の指標となる心重量/体重比も両マウスでほとんど差異はなく、心臓の形態異常も観察されなかった。さらに、超音波診断装置を用いて M モード心エコー法により心機能を測定した。左室駆出率 (EF) および左室内径短縮率 (FS) とともに両マウス間で有意な差はなく、NCLX ホモ欠損マウスの心機能に異常は認められなかった。

次に、野生型マウスにフェニレフリン (PE) を静脈内に投与すると用量依存的な血圧の上昇が見られた。同様に、NCLX ホモ欠損マウスに PE を静脈内投与したところ、野生型マウスと比較して低濃度 PE による血圧上昇が有意に抑制された。さらに、大動脈リング標本を用いて PE に対する血管反応性を比較したところ、NCLX ホモ欠損マウス標本において、PE 収縮が野生型に比べて低下していた。

2.2 MCU 欠損マウスの作製および心血管機能解析

MCU 欠損マウスを作製するために、MCU の野生型ゲノム断片をクローニングし、その exon5, 6 を loxP 配列で挟み、ネオマイシン耐性遺伝子 (neo) を挟んだ配列を挿入した相同組換え用ベクターを作製した。ES 細胞を用いて相同組換えを行い、遺伝子欠損マウスを得た。MCU ホモ欠損マウスは、胎生致死となるため、実験にはヘテロ欠損マウスを使用した。MCU ヘテロ欠損

マウスの体重は野生型と同程度であり、心重量/体重比も両マウスで差はなく、心臓の形態的異常は見られなかった。また、MCU ヘテロ欠損マウスの大動脈リング標本の PE による収縮は、野生型マウスの収縮反応とほぼ同じであった。

2.3 NCX 遺伝子改変マウスを用いた NCX の肺高血圧症発症機序への関与の検討

各種 NCX 遺伝子改変マウスを用いて、低酸素誘発肺高血圧症モデル (10%酸素、4 週間) を作製し、右室収縮期圧、右室心重量比、肺組織における血管筋性化率などを測定した。4 週間の低酸素飼育により、NCX 高発現マウスの右室収縮期圧は、野生型マウスと比較して有意な上昇が認められた。一方、NCX 欠損マウスでは野生型マウスと比較して、右室収縮期圧の上昇が有意に抑制された。また、これらマウスの低酸素飼育により肺組織の血管筋性化の亢進が観察され、とりわけ NCX 高発現マウスにおいてその傾向はより顕著であり、NCX 欠損マウスにおいてより軽度であった。さらに、右室不全の指標である右心室重量比 (RV/(LV+S)) を算出したところ、野生型マウスに比較して NCX 欠損マウスでは軽度であった。

次に、NCX 高発現マウスの低酸素誘発肺高血圧モデルに NCX 阻害薬を投与したところ、肺高血圧の発症が抑制された。低酸素飼育した野生型マウスの肺組織、肺動脈組織では、低酸素状態により誘導される HIF-1 α 、Cyclophilin A/Basigin とともに、NCX の発現上昇が観察された。また、非常に興味深いことに、ヒト肺高血圧症に類似した肺高血圧症ラットモデルの病理組織を用いて NCX の発現分布を検討したところ、特徴的な叢状病変部 (plexiform lesion) において NCX が高発現していることを見出した。これらの結果より、低酸素刺激による肺高血圧症の発症・増悪に血管平滑筋 NCX が関与することが示唆された。現在、各種ミトコンドリア Ca²⁺ 輸送体遺伝子改変マウスを用いて同実験を実施しており、細胞膜-ミトコンドリア Ca²⁺ シグナル連関の低酸素誘発肺高血圧症発症機序への関与を検討している。

2.4 慢性疼痛疾患モデルの開発

複合性局所疼痛症候群 (CRPS) は、発症率10万人あたり5.46人 (0.00546%) と稀な疾患である。その症状は激しく、四肢の堪え難い痛み、浮腫、血流障害、発汗異常、運動障害、萎縮性変化などを伴い、日常生活が著しく障害される。原因は解明されておらず、治療法が確立されていないため、治療に難渋することが多く、新しい治療法の開発が望まれている。

病態機序が解明されていない原因の一つに、ヒト CRPS 病態に類似したマウスモデルがないことがあげられる。そこで、我々はまず CRPS 病態モデルマウスを

作製し、病態メカニズムの解明を試みた。雄性 ddY マウスを用い、坐骨神経部分結紮 (pSNL) による一般的な神経障害性疼痛モデルマウスと、pSNL 処置後に患肢を2週間ギプスで固定する CRPS モデルマウスを作製し、比較検討した。痛み閾値を von Frey test で測定した。また、坐骨神経結紮部と脊髄組織を適時採取し、免疫組織染色を実施した。CRPS 群では、患肢に腫脹と色調変化が出現し、痛み閾値の顕著な低下が pSNL 処置6週間後まで観察された。CRPS 群の坐骨神経および脊髄の免疫組織染色では、pSNL モデルマウスと比較して、炎症性サイトカインや炎症性メディエーターのシグナルが増強していた。我々が開発した CRPS モデルマウスは、簡便に作成可能であり、CRPS 患者に類似した諸症状を呈し、重篤な慢性疼痛を発症する有用なモデルであると考えられる。

近年、CRPS の症状の発現には腫瘍壊死因子- α (TNF- α) が関与していることが推察されており、CRPS 患者では局所の TNF- α 濃度が上昇している報告や CRPS 患者に TNF- α 阻害薬を全身投与した報告が散見される。そこで、本研究において作製した CRPS モデルマウスを用いて、TNF- α 中和抗体の局所投与による治療効果について検討した。マイクロシリンジを用いた坐骨神経周囲への薬物局所投与法を確立し、TNF- α 中和抗体 (0.1 μg , 1 μg) を1週間に1度、合計3回投与した。TNF- α 中和抗体を局所投与した CRPS モデルマウスでは、痛み閾値が徐々に上昇した。1 μg /回で投与した群では、6週間後には痛みの閾値が対照群レベルまで回復した。一方、0.1 μg /回で投与した群では、回復傾向は見られたが、効果は限定的であった。また、CRPS 群の傷害神経では、マイクロアレイ解析により TNF- α を含む各種炎症関連因子の発現増加が、免疫組織染色によりマクロファージの浸潤・活性化が認められたが、TNF- α 中和抗体を局所投与した CRPS 群の傷害神経ではそのような炎症反応が抑制されていた。これらの結果より、痛みの増大と遷延に TNF- α が関与している可能性が考えられた。また、CRPS の発症には TNF- α を介した炎症性シグナルが重要であり、TNF- α 阻害薬 (中和抗体) の局所投与が CRPS の治療に有効である可能性が示唆された。TNF- α シグナル伝達には、ミトコンドリア ROS 産生が重要であることから、ミトコンドリア Ca^{2+} 輸送体が CRPS 病態発症に関与する可能性は十分に考えられるため、現在 CRPS モデルマウスを各種 NCX 遺伝子改変マウスおよび各種ミトコンドリア Ca^{2+} 輸送体遺伝子改変マウスを用いて作成し、 Ca^{2+} 輸送体の慢性疼痛発症機序への関与を検討している。

3. 考察

本研究において作出された MCU ヘテロ欠損マウス

は、心重量に変化が認められなかった。近年、MCU ホモ欠損マウスにおいて骨格筋における細胞死に影響しない事や、心肥大を含む病態が現れないことが報告されており、本研究結果と一致している (11)。これに加え、PE 収縮に対する血管収縮機能についても検討したが、野生型マウスと比較して MCU ヘテロ欠損マウスにおいて PE による血管収縮反応に変化は見られなかった。興味深い知見として、本研究において、C57BL/6 遺伝子背景で作製・維持している MCU ヘテロ欠損マウスは胎生致死であるが、Pan らの報告 (11) では、C57BL/6 と CD1 の混合遺伝子背景で作製すると胎生致死とならず、ホモ欠損マウスが得られている。この結果は、ミトコンドリアへの Ca^{2+} 流入に寄与が大きい MCU を欠損させることによって、何らかの代償機構が働いている可能性が考えられる。また、ミトコンドリア Ca^{2+} 輸送体、特に MCU の心疾患に対しての解析については、近年報告されてきている。例えば、Kwong らによる心筋特異的 MCU 欠損マウスを用いた解析では、生理的条件下においては心機能や心重量は変化を示さないが、虚血・再灌流処置を施した際に、野生型マウスと比較して心筋壊死領域が減少し、心機能の低下が抑制される。一方、圧負荷による心肥大・心不全に対しては野生型と変わらない (12)。Rasmussen らは MCU の Ca^{2+} 透過機能を抑制した心筋特異的 MCU ドミナントネガティブ高発現マウスを用いて解析しており、虚血・再灌流処置を施した際に、心機能障害が野生型と変わらないことを報告している (13)。これらの相反する結果報告からも、ミトコンドリア Ca^{2+} 輸送体を介したミトコンドリア Ca^{2+} 濃度破綻と病態進展との関連については他のミトコンドリア Ca^{2+} 輸送体の代償反応も含め、今後詳細に検討していく必要がある。

NCLX 欠損マウスにおける PE 誘導性血圧上昇は、野生型マウスと比較して低濃度 PE で有意に抑制された。さらに、大動脈リング標本作製し、PE 添加による血管収縮反応について野生型マウスと比較したところ、NCLX 遺伝子欠損マウスの血管では血管収縮反応の低下傾向がみられた。したがって、ミトコンドリア Ca^{2+} 輸送体が、細胞内 Ca^{2+} 濃度調節に関与していることが考えられ、心血管病態の発症・進展に大きく寄与している可能性がある。さらに、各種 NCX 遺伝子改変マウスを用いた、低酸素誘発肺高血圧症モデル実験 (10% 酸素、4 週間) の結果から、肺高血圧症発症機序には、NCX を介した細胞内 Ca^{2+} 濃度異常が肺高血圧症発症に関与していることが明らかとなった。細胞膜-ミトコンドリア Ca^{2+} 輸送連関が、肺高血圧症発症機序に関与している可能性が示唆され、現在検討を行っている。

これらの成果は、MCU および NCLX 欠損マウスを含めた各種ミトコンドリア Ca^{2+} 輸送体遺伝子改変マウスを用いて見出された新知見である。本研究により、ミト

コンドリア Ca^{2+} 濃度維持機構の崩壊は、心血管病態の発症・進展に重要な役割を果たすことが示唆されたが、その詳細なメカニズムについては現在解析中である。今後、 Ca^{2+} imaging 法による血管平滑筋細胞内局所 Ca^{2+} 濃度の測定、ミトコンドリア酸素消費量や ATP 産生の測定によるミトコンドリア機能解析、real-time PCR 法、western blot 法による Ca^{2+} シグナル関連因子の解析を行い、心血管病態発症・進展機構との関連メカニズムを解明していく予定である。

慢性疼痛疾患への関与については、本研究期間において、簡便に作製可能であり、CRPS 患者に類似した諸症状を呈し、重篤な慢性疼痛を発症する有用な CRPS モデルマウスの開発に成功した。また、CRPS の発症には TNF- α を介した炎症性シグナルが関与しており、TNF- α 阻害薬（中和抗体）の局所投与が CRPS の治療に有効である可能性が示唆された。今後、本研究において作製した、各種ミトコンドリア Ca^{2+} 輸送体遺伝子改変マウスおよび各種 NCX 遺伝子改変マウスを用いて、本 CRPS モデルマウスを作製し、イオン輸送体を介した慢性疼痛発症機序を解析する予定である。

4. 参考文献

1. Baughman JM, Perocchi F, Girgis HS, Plovanich M, Belcher-Timme CA, Sancak Y, Bao XR, Strittmatter L, Goldberger O, Bogorad RL, Kotliansky V, Mootha VK. Integrative genomics identifies MCU as an essential component of the mitochondrial calcium uniporter. *Nature*. 476(7360): 341-345, 2011.
2. De Stefani D, Raffaello A, Teardo E, Szabò I, Rizzuto R. A 40 kDa protein of the inner membrane is the mitochondrial calcium uniporter. *Nature*. 476(7360): 336-340, 2011.
3. Mallilankaraman K, Cárdenas C, Doonan PJ, Chandramoorthy HC, Irrinki KM, Golenár T, Csordás G, Madireddi P, Yang J, Müller M, Miller R, Kolesar JE, Molgó J, Kaufman B, Hajnóczky G, Foskett JK, Madesh M. MCUR1 is an essential component of mitochondrial Ca^{2+} uptake that regulates cellular metabolism. *Nat Cell Biol*. 14(12): 1336-1343, 2012.
4. Mallilankaraman K, Doonan P, Cárdenas C, Chandramoorthy HC, Müller M, Miller R, Hoffman NE, Gandhirajan RK, Molgó J, Birnbaum MJ, Rothberg BS, Mak DO, Foskett JK, Madesh M. MICU1 is an essential gatekeeper for MCU-mediated mitochondrial Ca^{2+} uptake that regulates cell survival. *Cell*. 151(3): 630-644, 2012.
5. Palty R, Silverman WF, Hershfinkel M, Caporale T, Sensi SL, Parnis J, Nolte C, Fishman D, Shoshan-Barmatz V, Herrmann S, Khananshvil D, Sekler I. NCLX is an essential component of mitochondrial $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ exchange. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 107(1): 436-441, 2010.
6. Tagashira H, Zhang C, Lu YM, Hasegawa H, Kanai H, Han F, Fukunaga K. Stimulation of $\sigma 1$ -receptor restores abnormal mitochondrial Ca^{2+} mobilization and ATP production following cardiac hypertrophy. *Biochim Biophys Acta*. 1830(4): 3082-3094, 2013.
7. Tagashira H, Bhuiyan MS, Shioda N, Fukunaga K. Fluvoxamine rescues mitochondrial Ca^{2+} transport and ATP production through $\sigma(1)$ -receptor in hypertrophic cardiomyocytes. *Life Sci*. 95(2): 89-100, 2014.
8. Okuda H, Noguchi A, Kobayashi H, Kondo D, Harada KH, Youssefian S, Shioi H, Kabata R, Domon Y, Kubota K, Kitano Y, Takayama Y, Hitomi T, Ohno K, Saito Y, Asano T, Tominaga M, Takahashi T, Koizumi A. Infantile Pain Episodes Associated with Novel Nav1.9 Mutations in Familial Episodic Pain Syndrome in Japanese Families. *PLoS One*. 11(5): e0154827, 2016.
9. Iwamoto T, Kita S, Zhang J, Blaustein MP, Arai Y, Yoshida S, Wakimoto K, Komuro I, Katsuragi T. Salt-sensitive hypertension is triggered by Ca^{2+} entry via $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ exchanger type-1 in vascular smooth muscle. *Nat Med*. 10(11): 1193-1199, 2004.
10. Gotoh Y, Kita S, Fujii M, Tagashira H, Horie I, Arai Y, Uchida S, Iwamoto T. Genetic knockout and pharmacologic inhibition of NCX2 cause natriuresis and hypercalciuria. *Biochem Biophys Res Commun*. 456(2): 670-675, 2015.
11. Pan X, Liu J, Nguyen T, Liu C, Sun J, Teng Y, Fergusson MM, Rovira II, Allen M, Springer DA, Aponte AM, Gucek M, Balaban RS, Murphy E, Finkel T. The physiological role of mitochondrial calcium revealed by mice lacking the mitochondrial calcium uniporter. *Nat Cell Biol*. 15(12): 1464-1472, 2013.
12. Kwong JQ, Lu X, Correll RN, Schwanekamp JA, Vagnozzi RJ, Sargent MA, York AJ, Zhang J, Bers DM, Molkentin JD. The mitochondrial calcium uniporter selectively matches metabolic output to acute contractile stress in the heart. *Cell Rep*. 12(1): 15-22, 2015.
13. Rasmussen TP, Wu Y, Joiner ML, Koval OM, Wilson NR, Luczak ED, Wang Q, Chen B, Gao Z, Zhu Z, Wagner BA, Soto J, McCormick ML, Kutschke W,

Weiss RM, Yu L, Boudreau RL, Abel ED, Zhan F, Spitz DR, Buettner GR, Song LS, Zingman LV, Anderson ME. Inhibition of MCU forces extramitochondrial adaptations governing physiological and pathological stress responses in heart. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 112(29): 9129-9134, 2015.

5. 研究業績

学術雑誌等（紀要・論文集等も含む）に発表した論文、著書

1. Moriguchi S, Kita S, Yabuki Y, Inagaki R, Izumi H, Sasaki Y, Tagashira H, Horie K, Takeda J, Iwamoto T, Fukunaga K.
Reduced CaM Kinase II and CaM Kinase IV Activities Underlie Cognitive Deficits in NCKX2 Heterozygous Mice. *Mol Neurobiol*. 2018; 55(5): 3889-3900. doi: 10.1007/s12035-017-0596-1.
2. Moriguchi S, Ishizuka T, Yabuki Y, Shioda N, Sasaki Y, Tagashira H, Yawo H, Yeh JZ, Sakagami H, Narahashi T, Fukunaga K.
Blockade of the KATP channel Kir 6.2 by memantine represents a novel mechanism relevant to Alzheimer's disease therapy. *Mol Psychiatry*. 2018; 23(2): 211-221. doi: 10.1038/mp.2016.187.
3. Shinoda Y*, Tagashira H* (co-first author), Bhuiyan MS, Hasegawa H, Kanai H, Zhang C, Han F, Fukunaga K.
Corticosteroids Mediate Heart Failure-Induced Depression through Reduced $\sigma 1$ -Receptor Expression. *PLoS One*. 2016; 11(10): e0163992. doi: 10.1371/journal.pone.0163992.
4. Shinoda Y*, Tagashira H* (co-first author), Bhuiyan MS, Hasegawa H, Kanai H, Fukunaga K.
Haloperidol aggravates transverse aortic constriction-induced heart failure via mitochondrial dysfunction. *J Pharmacol Sci*. 2016; 131(3):172-83. doi: 10.1016/j.jphs.2016.05.012.

学術雑誌等又は商業誌における解説、総説

1. Tagashira H, Nagata A, Kita S, Suzuki S, Iwasaki A, Iwamoto T.
Calcium Signaling Abnormality in Pulmonary Arterial Hypertension.
Med.Bull.Fukuoka Univ. 2018; 45(1): 45-51.
2. 田頭秀章
ミトコンドリア Ca^{2+} シグナルの心筋保護機能に関する最近の知見
日本薬学会学会誌「ファルマシア」2018；54(2)：

168

国内／国際学会・シンポジウム等における発表

1. ○Hideaki Tagashira, Asahi Nagata, Satomi Kita, Tomo Kita, Sari Suzuki, Kohtaro Abe, Akinori Iwasaki, Takahiro Iwamoto: The role of vascular smooth muscle NCX1 in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension; 9th Federation of Asian and Oceanian Physiological Societies 2019/3/29 神戸（国際学会）
2. ○田頭秀章、喜多紗斗美、岩本隆宏：NCX1を標的とした肺高血圧症治療薬開発の可能性；日本薬学会 第139年会 2019/3/20-23 千葉（シンポジウム）
3. ○Hideaki Tagashira, Tomo Kita, Satomi Kita, Takahiro Iwamoto: Functional analyses of magnesium transporters using several genetically altered mice；第92回日本薬理学会年会 2019/3/14 大阪
4. ○Hideaki Tagashira, Asahi Nagata, Satomi Kita, Tomo Kita, Sari Suzuki, Kohtaro Abe, Akinori Iwasaki, Takahiro Iwamoto: Role of vascular smooth muscle NCX1 in the development of pulmonary arterial hypertension；第49回生理研国際シンポジウム 2018/12/7 岡崎（国際学会）
5. ○田頭秀章、喜多紗斗美、岩本隆宏： Na^+/Ca^{2+} 交換体の Ca^{2+} 依存性膜局在制御機構の生理学的役割；心血管膜輸送研究会 2018 2018/11/1 岡崎
6. ○田頭秀章、喜多紗斗美、岩本隆宏：遺伝子改変マウスを用いた Mg^{2+} 輸送体候補分子の in vivo 機能解析；第13回トランスポーター研究会年会 2018/7/21-22 福岡（シンポジウム）
7. ○柴田志保、田頭秀章、鈴木沙里、喜多紗斗美、岩本隆宏：複合性局所疼痛症候群モデル動物の開発と TNF- α 中和抗体の治療効果；第13回トランスポーター研究会年会 2018/7/21-22 福岡
8. ○Hideaki Tagashira, Asahi Nagata, Satomi Kita, Sari Suzuki, Kohtaro Abe, Akinori Iwasaki, Takahiro Iwamoto: Vascular smooth muscle NCX1 is involved in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension；第18回国際薬理学・臨床薬理学会議 2018/7/4 京都（国際学会）
9. ○Shiho Shibata, Hideaki Tagashira, Satomi Kita, Sari Suzuki, Ken Yamaura, Takahiro Iwamoto: Therapeutic efficacy of TNF- α neutralizing antibody in Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) model mice；第18回国際薬理学・臨床薬理学会議 2018/7/4 京都（国際学会）

10. ○柴田志保、田頭秀章、鈴木沙理、喜多紗斗美、岩本隆宏、山浦健：複合性局所疼痛症候群モデルマウスに対する TNF- α 中和抗体局所投与の治療効果；日本麻酔科学会第65回学術集会 2018/5/17 横浜
11. ○Hideaki Tagashira, Satomi Kita, Yusuke Gotoh, Takahiro Iwamoto: Physiological roles of NCX 1 and NCX2 isoforms in urine formation and electrolyte excretion; Biophysical Society 61st Annual Meeting 2017/2/11 ニューオリンズ (国際学会)
12. ○田頭秀章、永田旭、喜多紗斗美、阿部弘太郎、岩崎昭憲、岩本隆宏：NCX 1 遺伝子改変マウスを用いた肺高血圧発症機序の解析；第12回トランスポーター研究会年会 2017/7/8 仙台
13. ○田頭秀章、永田旭、喜多紗斗美、鈴木沙理、阿部弘太郎、岩崎昭憲、岩本隆宏：肺高血圧発症における血管平滑筋 NCX 1 の病態学的意義の解明；第59回日本平滑筋学会総会 2017/8/24 福岡
14. ○田頭秀章、喜多紗斗美、岩本隆宏：新規マグネシウム代謝異常モデルマウスの開発とその研究応用の可能性；第10回トランスポーター研究会九州部会 2017/9/2 熊本 (シンポジウム)
15. ○田頭秀章、永田旭、喜多紗斗美、鈴木沙理、阿部弘太郎、岩崎昭憲、岩本隆宏：肺高血圧発症における血管平滑筋 NCX 1 の関与；生理学研究所 研究会2017「心臓・血管系の頑健性と精緻な制御を支える分子基盤の統合的解明」 2017/10/12 岡崎
16. ○田頭秀章、鈴木沙理、喜多紗斗美、岩本隆宏：臓器特異的遺伝子改変マウスを用いた心血管 Na⁺/Ca²⁺ 交換体の機能解析；第70回日本薬理学会西南部会 2017/11/18 鹿児島
17. ○柴田志保、田頭秀章、鈴木沙理、喜多紗斗美、山浦健、岩本隆宏：複合性局所疼痛症候群モデルマウスの構築と治療法確立への応用；第70回日本薬理学会西南部会 2017/11/18 鹿児島
18. ○田頭秀章、喜多紗斗美、鈴木沙理、荒井勇二、岩本隆宏：各種遺伝子改変マウスを用いた Mg²⁺ 輸送蛋白の機能解析；2017年度生命科学系学会合同年次大会 2017/12/6 神戸
19. ○奥田裕子、野口篤子、原田浩二、小林果、近藤大喜、高橋勉、小泉昭夫：周期性四肢発作症の疼痛マウスモデルの行動学的、電気生理学的解析；第11回トランスポーター研究会年会 2016/7/2 京都
20. ○柴田志保、末永佑太、大脇良子、中橋伸子、廣田一紀、平田和彦、山浦健：地域医療連帯が困難で転院できなかった慢性痛患者の検討；日本ペインクリニック学会 第50回大会 2016/7/9 横浜
21. ○奥田裕子、野口篤子、原田浩二、小林果、近藤大喜、高橋勉、小泉昭夫：小児四肢疼痛発作症モデルマウスを用いた行動学的、電気生理学的解析；生理学研究所研究会 2016「心臓・血管系の包括的な機能総合研究」 2016/10/24 福岡