



担当教授 櫻井 隆

研究

主な研究テーマ

- 1. 器官培養を用いた神経変性疾患の病態解析
- 2. 軸索輸送によるシグナル伝達機構の解明
- 3. リアノジン受容体修飾薬の開発

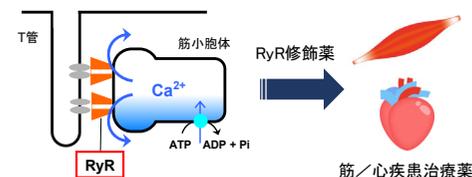
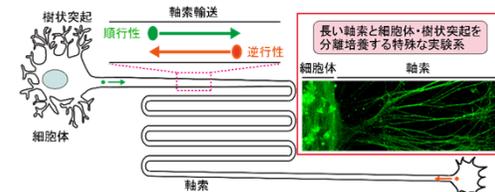
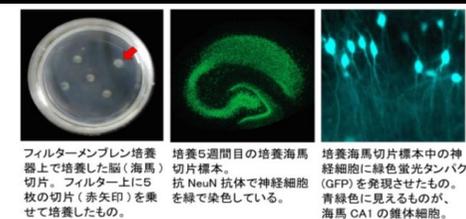
スタッフ

教授	櫻井隆
先任准教授	
准教授	村山尚 大久保洋平 上窪裕二
講師	山下直也 国広なごみ(非常勤)
助教	櫻山拓 鈴木ちぐれ 坂入伯駿

2020年9月1日現在

主な研究内容

1. 神経変性疾患は遺伝的要因だけでなく神経細胞の活動や周囲の環境の影響を受け徐々に進行しますが、その初期病態は不明です。当研究室では、**生体内の神経回路と環境を保ちつつ生体外で長期維持可能な脳器官培養(スライス培養)系**を用いて、**アルツハイマー病**をはじめとする神経変性疾患の初期病態を再現する生体外モデルを構築し解析を行っています。
2. 神経軸索は**非常に長い突起**であり、ダイナミックに変化する細胞外環境に対応して構造を変化させますが、**軸索と細胞体の通信手段は不明**です。当研究室では、神経細胞の**細胞体・樹状突起と軸索を異なる細胞外環境で培養できる実験系**を駆使し、**軸索と細胞体が軸索輸送を介して相互に連携しあう機構と、神経変性疾患との関連**について研究しています。
3. リアノジン受容体 (RyR) は骨格筋および心筋の筋小胞体に存在する **Ca²⁺遊離チャネル**です。Ca²⁺ は筋収縮に必須であり、RyRの機能異常はさまざまな**筋疾患**や**不整脈性心疾患**を引き起こします。当研究室では、RyR活性を特異的に修飾する薬物 (阻害薬、活性化薬) の開発を行っています。これらは**新しい筋/心疾患治療薬**として疾患克服に向けた大きな一歩になる可能性があります。





Chief Professor Takashi Sakurai

Research

Main Research Subjects

- 1. Pathophysiological mechanisms of neurodegeneration
- 2. Neuronal signaling via axonal transport
- 3. Development of RyR-specific modulators

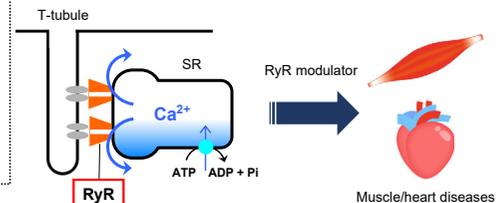
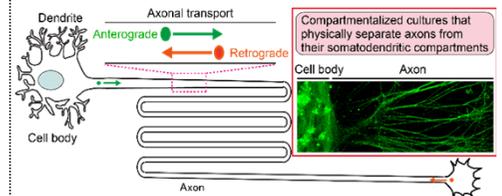
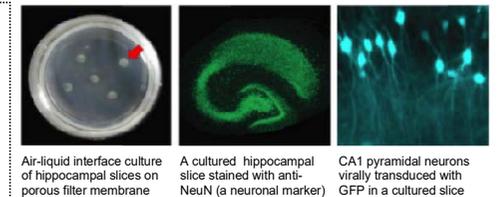
Staff

Professor	Takashi Sakurai
Senior Associate Professor	
Associate Professor	Takashi Murayama Yohei Okubo Yuji Kamikubo
Lecturer	Naoya Yamashita Nagomi Kurebayashi
Assistant Professor	Taku Kashiyama Chigure Suzuki Hakushun Sakairi

2020年9月1日現在

Research Highlights

1. Most neurodegenerative diseases, including Alzheimer's disease, progress slowly and appear to have long, relatively asymptomatic prodromal phases. To analyze the early pathological events in disease progression, we established an *ex vivo* model, using organotypic slice cultures of the brain, which can maintain *in vivo* tissue architecture and neuronal circuits for months.
2. Neurons have long axons that commonly extend for more than several centimeters. Long-distance communication between axons and their cell bodies is, therefore, one of the fundamental features for regulating the formation and maintenance of neuronal circuits. Using compartmentalized cultures, we investigated how axonal transport regulates axon-cell body communication in health and disease.
3. Ryanodine receptor (RyR) is a Ca^{2+} release channel in the sarcoplasmic reticulum in skeletal and cardiac muscles, and is implicated in various muscle and arrhythmogenic heart diseases. We are searching for compounds that specifically modulate RyR function (activators and inhibitors), as potential therapeutic candidates for these diseases.



2020年（令和2年） 研究業績

講座名：薬理学講座

所属長名：櫻井 隆

区分	番号	学位論文	全著者名,論文名,掲載誌名, 掲載年 ; 巻 (号) : ページ番号	国際共同
英文原著	1		Yamazawa T, Ogawa H, Murayama T, Yamaguchi M, Oyamada H, Suzuki J, Kurebayashi N, Kanemaru K, Oguchi K, Sakurai T, Iino M. Insights into channel modulation mechanism of RYR1 mutants using Ca ²⁺ imaging and molecular dynamics. J Gen Physiol, 2020; 152(1): e201812235	
英文原著	2		Yamashita Y, Suzuki C, Uchiyama Y, Nagata S. Infertility caused by inefficient apoptotic germ cell clearance in Xkr8-deficient male mice. Mol Cell Biol, 2020; 40(3): e00402-19.	
英文原著	3		Nozaki Y, Kato Y, Uike K, Yamamura K, Kikuchi M, Yasuda M, Ohno S, Horie M, Murayama T, Kurebayashi N, Horigome H. Co-phenotype of left ventricular non-compaction cardiomyopathy and atypical catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in association with R169Q, a ryanodine receptor type 2 missense mutation. Circ J, 2020; 84(2): 226-234.	
英文原著	4	+	Zhou X, Park KH, Yamazaki D, Lin PH, Nishi M, Ma Z, Qiu L, Murayama T, Zou X, Takeshima H, Zhou J, Ma J. TRIC-A channel maintains store calcium handling by interacting with type 2 ryanodine receptor in cardiac muscle. Circ Res, 2020; 126(4): 417-435.	○
英文原著	5	*	Sakairi H, Kamikubo Y, Abe M, Ikeda K, Ichiki A, Tabata T, Kano M, Sakurai T. G Protein-Coupled Glutamate and GABA Receptors Form Complexes and Mutually Modulate Their Signals. ACS Chem Neurosci, 2020; 11(4): 567-578.	
英文原著	6		Takahashi S, Hanaoka K, Okubo Y, Echizen H, Ikeno T, Komatsu T, Ueno T, Hirose K, Iino M, Nagano T, Urano Y. Rational design of a near-infrared fluorescence probe for Ca ²⁺ based on phosphorus-substituted rhodamines utilizing photoinduced electron transfer. Chem Asian J, 2020; 15(4): 524-530.	
英文原著	7		Okubo Y, Iino M, Hirose K. Store-operated Ca ²⁺ entry-dependent Ca ²⁺ refilling in the endoplasmic reticulum in astrocytes. Biochem Biophys Res Commun, 2020; 522(4): 1003-1008.	
英文原著	8		Saito K, Murayama T, Hata T, Kobayashi T, Shibata K, Kazuno S, Fujimura T, Sakurai T, Toyoshima Y. Conformational diversity of dynactin sidearm and domain organization of its subunit p150. Mol Biol Cell, 2020; 31(12): 1218-1231.	
英文原著	9		Yamazaki Y, Nagai J, Akinaga S, Koga Y, Hasegawa M, Takahashi M, Yamashita N, Kolattukudy P, Goshima Y, Ohshima T. Phosphorylation of CRMP2 is required for migration and positioning of Purkinje cells: Redundant roles of CRMP1 and CRMP4. Brain Res, 2020; 1736: 146762	

英文原著	10		Oliva Trejo JA, Tanida I, Suzuki C, Kakuta S, Tada N, Uchiyama Y. Characterization of starvation-induced autophagy in cerebellar Purkinje cells of pHluorin-mKate2-human LC3B transgenic mice. Sci Rep, 2020; 10(1): 9643	
英文原著	11		Iyer KA, Hu Y, Nayak AR, Kurebayashi N, Murayama T, Samsó M. Structural mechanism of two gain-of-function cardiac and skeletal RyR mutations at an equivalent site by cryo-EM. Sci Adv, 2020; 6(31): eabb2964	○
英文原著	12	+	Ma R, Haji-Ghassemi O, Ma D, Jiang H, Lin L, Yao L, Samurkas A, Li Y, Wang Y, Cao P, Wu S, Zhang Y, Murayama T, Moussian B, Van Petegem F, Yuchi Z. Structural basis for diamide modulation of ryanodine receptor. Nat Chem Biol, 2020; 16(11): 1246–1254.	○
英文原著	13		Zi Li, Murakoshi M, Ichikawa S, Koshida T, Adachi E, Suzuki C, Ueda S, Gohda T, Suzuki Y. The sodium–glucose cotransporter 2 inhibitor tofogliflozin prevents diabetic kidney disease progression in type 2 diabetic mice. FEBS Open Bio, 2020; 10(12): 2761–2770.	
区分	番号		全著者名,論文名,掲載誌名,掲載年; 巻(号) : ページ番号	国際共同
英文総説	1		Ogawa H, Kurebayashi N, Yamazawa T, Murayama T. Regulatory mechanisms of ryanodine receptor/Ca ²⁺ release channel revealed by recent advancements in structural studies, J Muscle Res Cell Motil, 2020; doi: 10.1007/s10974-020-09575-6.	
英文総説	2		Okubo Y, Iino M. Visualization of astrocytic intracellular Ca ²⁺ mobilization. J Physiol, 2020; 598(9): 1671-1681.	
英文総説	3		Okubo Y. Astrocytic Ca ²⁺ signaling mediated by the endoplasmic reticulum in health and disease. J Pharmacol Sci, 2020; 144(2): 83-88.	
区分	番号		発表者名,発表タイトル(題目・演題・課題等),学会名,場所,発表年月日等	国際共同
国際学会発表	1		Murayama T, Yamazawa T, Kobayashi T, Kurebayashi N, Noguchi S, Nishino N, Mori S, Kagechika H, Lopez JR, Allen PD, Sakurai T. Therapeutic effects of a novel RyR1 inhibitor on malignant hyperthermia model mice. 64th Biophysical Society Annual Meeting, San Diego, USA, Feb 16, 2020	○
国際学会発表	2		Matsukawa H, Murayama T, Kobayashi T, Kurebayashi N, Yamazawa T, Ishigami-Yuasa M, Mori S, Kagechika H, Sakurai T. Characterization of novel RyR1-selective inhibitors identified by high-throughput screening using ER Ca ²⁺ measurement. 64th Biophysical Society Annual Meeting, San Diego, USA, Feb 16, 2020	
国際学会発表	3		Kobayashi T, Tsutsumi A, Kurebayashi N, Saito K, Sakurai T, Kikkawa M, Murayama T, Ogawa H. Elucidation of Mechanism of Ca ²⁺ Induced Ca ²⁺ Release of Ryr2 Revealed by Cryo-EM. 64th Biophysical Society Annual Meeting, San Diego, USA, Feb 16, 2020	
国際学会発表	4		Kurebayashi N, Murayama T, Konishi M, Mori S, Ishigami-Yuasa M, Kagechika H, Ogawa H, Morimoto S, Sakurai T. Effects of RyR2 Inhibitors on Ca ²⁺ Signals in Healthy and Diseased Cardiac Cells. 64th Biophysical Society Annual Meeting, San Diego, USA, Feb 17, 2020	

国際学会発表	5	Ito M, Kurebayashi N, Murayama T, Tamura M, Suzuki J, Kanemaru K, Iino M, Sakurai T. Improvements of ER-Ca ²⁺ Based High-Throughput Screening Method for Searching Novel RyR2 Inhibitors. 64th Biophysical Society Annual Meeting, San Diego, USA, Feb 17, 2020	
国際学会発表	6	Iyer KA, Hu Y, Nayak AR, Kurebayashi N, Murayama T, Samsó M. A Cryo-EM Based Study of An Equivalent N Terminal Domain Mutation in Skeletal and Cardiac Ryanodine Receptor (RyR). 64th Biophysical Society Annual Meeting, San Diego, USA, Feb 19, 2020	○
区分	番号	全著者名,論文名,掲載誌名,掲載年;巻(号):ページ番号	国際共同
和文総説	1	呉林なごみ, 村山 尚. 2型リアノジン受容体の活性異常による不整脈疾患とその治療戦略. 日本薬理学雑誌, 155巻(2020)4号: 225-229.	
区分	番号	全著者名,書籍名,出版社名,出版年, ページ番号等	国際共同
和文著書	1	上窪裕二, 櫻井隆. エース薬理学(分担執筆), 南山堂, 2020, 3-10 (生体内情報伝達の基礎)	
区分	番号	発表者名,発表タイトル(題目・演題・課題等),学会名,場所,発表年月日等	国際共同
国内学会発表	1	呉林なごみ. 不整脈疾患におけるRyR2の異常とCICR. 第93回日本薬理学会年会, 誌上開催, 2020年3月16日	
国内学会発表	2	上窪裕二, 橋本祥江, 井上由理子, 坂入伯駿, 櫻井隆. ナノ粒子による酸化ストレスの誘導と神経細胞死. 第93回日本薬理学会年会, 誌上開催, 2020年3月16日	
国内学会発表	3	山下 直也. 神経回路形成におけるトランスサイトosisを介した神経栄養因子受容体の局在制御機構とその疾患への関与. 第93回日本薬理学会年会, 誌上開催, 2020年3月16日	
国内学会発表	4	坂入伯駿, 上窪裕二, 田端俊英, 櫻井隆. 1型代謝型グルタミン酸受容体とGABAB受容体の細胞膜上における複合体形成と相互機能調節. 第93回日本薬理学会年会, 誌上開催, 2020年3月16日	
国内学会発表	5	小林新九郎, 大久保洋平, 並木繁行, 浅沼大祐, 廣瀬謙造. 長時間1分子蛍光イメージング技術の開発とそのシナプス分子イメージングへの応用. 第93回日本薬理学会年会, 誌上開催, 2020年3月16日	
国内学会発表	6	磯野有希, 浅沼大祐, 大久保洋平, 並木繁行, 廣瀬謙造. 近赤外領域におけるカルシウム蛍光イメージングのための新規タグツールの開発, 第93回日本薬理学会年会, 誌上開催, 2020年3月16日	
国内学会発表	7	村山尚, 山澤徳志子, 小林琢也, 呉林なごみ, 野口悟, 西野一三, 森修一, 影近弘之, Jose R. Lopez, Paul D. Allen, 櫻井 隆. 新規RyR1抑制薬の悪性高熱症モデルマウスに対する効果. 第93回日本薬理学会年会, 誌上開催, 2020年3月17日	○
国内学会発表	8	大久保洋平, 飯野正光, 廣瀬謙造. アストロサイトにおける小胞体Ca ²⁺ 放出および充填機構の可視化解析. 第93回日本薬理学会年会, 誌上開催, 2020年3月17日	
国内学会発表	9	野本宗孝, 山下直也, 実木-高橋葵, 中村治子, 榎原弘子, 中村史雄, Evan Y Snyder, 平安良雄, 五嶋 良郎. 若年統合失調症患者の末梢血におけるCRMP2(Collapsin Response Mediator Protein)のタンパク量と翻訳後修飾の変化. 第93回日本薬理学会年会, 誌上開催, 2020年3月17日	
国内学会発表	10	杉原匡美, 柿木亮, 村山尚, 三井田孝, 櫻井隆, 森本幸生, 呉林なごみ. 拡張型心筋症モデルマウスにおける性差による自発運動の効果の違い. 第93回日本薬理学会年会, 誌上開催, 2020年3月17日	

国内学会発表	11	上窪裕二, 橋本祥江, 櫻井隆. ナノマテリアルの細胞毒性による神経細胞死. 第97回日本生理学会大会, 誌上開催, 2020年3月18日	
国内学会発表	12	野中美希, 上野晋, 柿木亮, 呉林なごみ, 村山尚, 宮野加奈子, 寺脇潔, 櫻井隆, 上園保仁. 自発運動はヒト胃がん細胞株85As2誘発性がん悪液質に関連する心機能障害を改善する. 第93回日本薬理学会年会, 誌上開催, 2020年3月18日	
国内学会発表	13	大森由紀, 上窪裕二, 関根正恵, 松川岳久, 小林桃子, 武藤剛, 横山和仁, 角田正史, 片根真澄, 齋藤康昭, 宮本哲也, 加藤くみ子, 本間浩, 堀口兵剛. 低濃度鉛曝露によるラット海馬中D,L-セリンへの影響. 第90回日本衛生学会学術総会, 誌上開催, 2020年3月28日	
国内学会発表	14	上窪裕二, 坂入伯駿, 田端俊英, 櫻井隆. 代謝型グルタミン酸受容体とGABAB受容体の複合体形成とシグナルクロストーク. 第43回日本神経科学大会, オンライン開催, 2020年7月30日	
国内学会発表	15	山下直也, 櫻井隆. トランスサイトosisを介したTrkAシグナル複合体の軸索への局在化. 第43回日本神経科学大会, オンライン開催, 2020年7月30日	
国内学会発表	16	村山尚, 呉林なごみ, 小林琢也, 小川治夫, 児玉昌美, 森修一, 影近弘之, 櫻井隆. 新規1型リアジン受容体 (RyR1) 阻害薬の結合部位の探索. 第143回日本薬理学会関東部会, オンライン開催, 2020年10月24日	
国内学会発表	17	坂入伯駿, 上窪裕二, 田端俊英, 櫻井隆. 1型代謝型グルタミン酸受容体とGABAB受容体は異種GPCR間複合体を形成し、互いの細胞内シグナルを双方向に制御する. 第143回日本薬理学会関東部会, オンライン開催, 2020年10月24日	
国内学会発表	18	村山尚, 呉林なごみ, 小林琢也, 小川治夫, 児玉昌美, 森修一, 影近弘之, 櫻井隆. 新規1型リアジン受容体 (RyR1) 選択的阻害剤の結合部位の同定. 第6回日本筋学会学術集会, オンライン開催, 2020年12月19日	
国内学会発表	19	松川紘之, 村山尚, 小林琢也, 呉林なごみ, 山澤徳志子, 湯浅磨里, 森修一, 影近弘之, 櫻井隆. 小胞体内Ca ²⁺ 濃度測定により新たに同定されたRyR1選択的阻害剤の性質の検討. 第6回日本筋学会学術集会, オンライン開催, 2020年12月19日	
区分	番号	講演者名, 講演タイトル, 学会名, 場所, 発表年月日等	国際共同
特別講演・招待講演	1	山下直也, 高野哲也. 神経細胞における細胞間コミュニケーションを標的にした分子基盤研究の新展開～神経回路網の形成から疾患の発症機構まで～. 第93回日本薬理学会年会, 誌上開催, 2020年3月16日	
区分	番号	発明者名, 発明の名称, 出願番号	国際共同
知的財産権の出願・取得等	1	國廣なごみ, 村山尚, 影近弘之, 森修一, 湯浅磨里, 飯沼大翔. 2型リアジン受容体活性抑制剤, 特願2020-020656	
区分	番号	研究者名, 活動の名称 (執筆、出演、受賞等), 執筆や出演の媒体 (賞の主催者等), 年月日等	国際共同
その他 (広報活動を含む)	1	大久保洋平, 研究助成採択「脳内グルタミン酸濃度の光学的定量法の開発」(公財) 精密測定技術振興財団 調査・研究事業に対する助成, 2020年4月1日	
その他 (広報活動を含む)	2	大久保洋平, 研究助成採択「脳内グルタミン酸濃度定量イメージング法の開発」(公財) 金原一郎記念医学医療振興財団 第35回基礎医学医療研究助成金, 2020年10月12日	

その他 (広報活動を含む)	3	大久保洋平, 研究助成採択「脳内シナプス1分子イメージング法の開発」(公財)内藤記念科学振興財団 第52回内藤記念科学奨励金・研究助成, 2020年11月2日	
------------------	---	---	--