



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

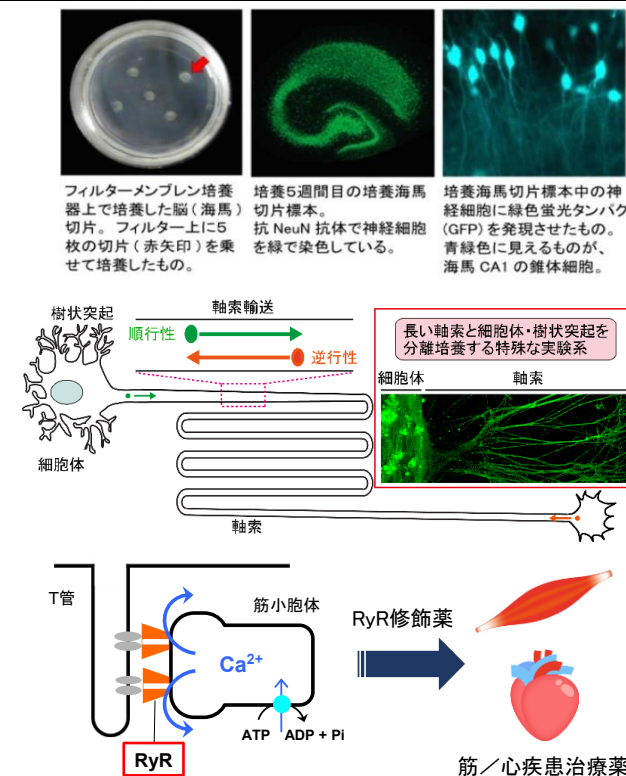
スタッフ

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	檜山拓 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

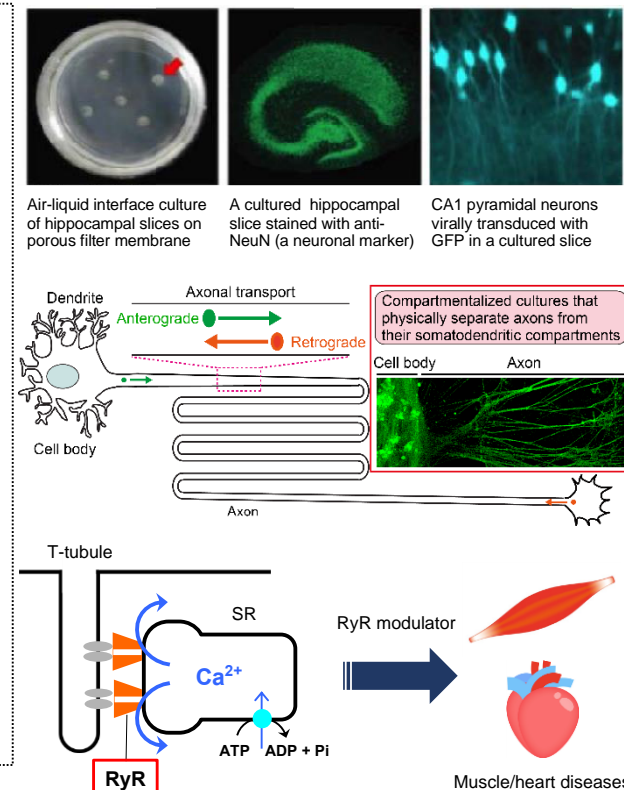
Members

Professor	Takashi Sakurai
Senior Associate Professor	
Associate Professor	Takashi Murayama Yohei Okubo Yuji Kamikubo
Lecturer	Naoya Yamashita Nagomi Kurebayashi
Assistant Professor	Taku Kashiya 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.



2019年（平成31・令和元年） 研究業績

講座名：細胞・分子薬理学

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		Eshima H, Tamura Y, Kakehi S, Nakamura K, Kurebayashi N, Murayama T, Kakigi R, Sakurai T, Kawamori R, Watada H. Dysfunction of muscle contraction with impaired intracellular Ca ²⁺ handling in skeletal muscle and the effect of exercise training in male db/db mice. J Appl Physiol, 2019; 126(1): 170-182.	
英文原著	2		Numata-Uematsu Y, Wakatsuki S, Nagano S, Shibata M, Sakai K, Ichinohe N, Mikoshiba K, Ohshima T, Yamashita N, Goshima Y, Araki T. Inhibition of collapsin response mediator protein-2 phosphorylation ameliorates motor phenotype of ALS model mice expressing SOD1G93A. Neurosci Res, 2019; 139: 63-68.	
英文原著	3		Saeki T, Kimura T, Hashidume K, Murayama T, Yamamura H, Ohya S, Suzuki Y, Nakayama S, Imaizumi Y. Conversion of Ca ²⁺ oscillation into propagative electrical signals by Ca ²⁺ -activated ion channels and connexin as a reconstituted Ca ²⁺ clock model for the pacemaker activity. Biochem Biophys Res Commun, 2019; 510(2): 242-247.	
英文原著	4		Suzuki C, Tanida I, Ohmuraya M, Oliva Trejo JA, Kakuta S, Sunabori T, Uchiyama Y. Lack of Cathepsin D in the Renal Proximal Tubular Cells Resulted in Increased Sensitivity against Renal Ischemia/Reperfusion Injury. Int J Mol Sci, 2019; 20(7) e1711.	
英文原著	5		Sou YS, Kakuta S, Kamikubo Y, Niisato K, Sakurai T, Parajuli LK, Tanida I, Saito H, Suzuki N, Sakimura K, Maeda Y, Kinoshita T, Uchiyama Y, Koike M. Cerebellar neurodegeneration and neuronal circuit remodeling in Golgi pH regulator-deficient mice. eNeuro, 2019; 6(3) e0427-18.2019.	
英文原著	6		Uzu M, Nonaka M, Miyano K, Sato H, Kurebayashi N, Yanagihara K, Sakurai T, Hisaka A, Uezono Y. A novel strategy for treatment of cancer cachexia targeting xanthine oxidase in the brain. J Pharmacol Sci, 2019; 140(1): 109-112.	
英文原著	7		Narita K, Suzuki N, Himi N, Murayama T, Nakagawa T, Okabe N, Nakamura-Maruyama E, Hayashi N, Sakamoto I, Miyamoto O, Kuba K. Effects of intravesicular loading of a Ca ²⁺ chelator and depolymerization of actin fibers on neurotransmitter release in frog motor nerve terminals. Eur J Neurosci, 2019; 50(1): 1700-1711.	
英文原著	8		Mori S, Iinuma H, Manaka N, Ishigami-Yuasa M, Murayama T, Nishijima Y, Sakurai A, Arai R, Kurebayashi N, Sakurai T, Kagechika H. Structural development of a type-1 ryanodine receptor (RyR1) Ca ²⁺ -release channel inhibitor guided by endoplasmic reticulum Ca ²⁺ assay. Eur J Med Chem, 2019; 179: 837-848.	
英文原著	9		Murayama T, Kurebayashi N. Assays for Modulators of Ryanodine Receptor (RyR)/Ca ²⁺ Release Channel Activity for Drug Discovery for Skeletal Muscle and Heart Diseases. Curr Protoc Pharmacol, 2019;87(1):e71.	
英文原著	10		Suzuki C, Tanida I, Oliva Trejo JA, Kakuta S, Uchiyama Y. Autophagy Deficiency in Renal Proximal Tubular Cells Leads to an Increase in Cellular Injury and Apoptosis under Normal Fed Conditions. Int J Mol Sci, 2019; 21(1) e155.	

英文原著	11		Fukunaga I, Fujimoto A, Hatakeyama K, Kurebayashi N, Ikeda K, Kamiya K. Generation of Functional CX26-Gap-Junction-Plaque-Forming Cells with Spontaneous Ca ²⁺ Transients via a Gap Junction Characteristic of Developing Cochlea. Curr Protoc Stem Cell Biol, 2019; 51(1): e100.	
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		Yamashita N. Retrograde signaling via axonal transport through signaling endosomes. J Pharmacol Sci, 2019; 141(2): 91-96.	
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
英文著書	1		Kamikubo Y, Sakurai T. Co-immunoprecipitation Analysis of GPCR Complexes in the Central Nervous System. Co-Immunoprecipitation Methods for Brain Tissue, Springer, 2019: 49-64.	
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		Kurebayashi N, Murayama T, Tamura M, Mori S, Yuasa-Ishigami M, Kagechika H, Suzuki J, Kanemaru K, Iino M, Morimoto S, Sakurai T. Effects of novel RyR2 inhibitors on cardiac myocytes from diseased hearts. 63rd Biophysical Society Annual Meeting, Baltimore, USA, Mar 3, 2019	
国際学会発表	2		Murayama T, Kurebayashi N, Yuasa-Ishigami M, Mori S, Ogawa H, Suzuki J, Kanemaru K, Iino M, Kagechika H, Sakurai T. Efficient high-throughput screening for type 1 ryanodine receptor inhibitors using ER Ca ²⁺ measurements. 63rd Biophysical Society Annual Meeting, Baltimore, USA, Mar 4, 2019	
国際学会発表	3		Matsukawa H, Murayama T, Kobayashi T, Kurebayashi N, Ishigami-Yuasa M, Mori S, Kagechika H, Sakurai T. Identification of novel RyR1 inhibitors by high-throughput screening using ER Ca ²⁺ measurement. 63rd Biophysical Society Annual Meeting, Baltimore, USA, Mar 6, 2019	
国際学会発表	4		Nishijima Y, Murayama T, Mori S, Iinuma H, Manaka N, Kurebayashi N, Ishigami-Yuasa M, Kagechika H, Sakurai T. Structure development of oxolinic acid, a novel inhibitor of type 1 ryanodine receptor (RyR1) Ca ²⁺ release channel. 63rd Biophysical Society Annual Meeting, Baltimore, USA, Mar 6, 2019	
国際学会発表	5		Kurebayashi N. Mechanism and therapeutic strategies for arrhythmogenic diseases caused by RyR2 mutations. 9th FAOPS Congress, Kobe, Japan, Mar 29, 2019	
国際学会発表	6		Murayama T. Identification of novel inhibitors of Ca ²⁺ -induced Ca ²⁺ release for RyR1-related muscle diseases. 9th FAOPS Congress, Kobe, Japan, Mar 29, 2019	
国際学会発表	7		Tamura M, Kurebayashi N, Murayama T, Mori S, Yuasa M.I, Kagechika H, Suzuki J, Kanemaru K, Iino M, Sakurai T. Screening for novel RyR2 inhibitor by ER Ca ²⁺ monitoring. 9th FAOPS Congress, Kobe, Japan, Mar 30, 2019	
国際学会発表	8		Ito M, Kurebayashi N, Murayama T, Tamura M, Ishigami-Yuasa M, Mori S, Kagechika H, Suzuki J, Kanemaru K, Iino M, Sakurai T. High throughput screening of new RyR2 inhibitors having anti-arrhythmic effect. 9th FAOPS Congress, Kobe, Japan, Mar 30, 2019	
国際学会発表	9		Matsukawa H, Murayama T, Kobayashi T, Kurebayashi N, Ishigami-Yuasa M, Mori S, Kagechika H, Sakurai T. Novel RyR1 inhibitors identified by high-throughput screening using ER Ca ²⁺ measurement. 9th FAOPS Congress, Kobe, Japan, Mar 30, 2019	
国際学会発表	10		Nishijima Y, Murayama T, Mori S, Iinuma H, Manaka N, Kurebayashi N, Ishigami-Yuasa M, Kagechika H, Sakurai T. Structure development of oxolinic acid, a novel inhibitor of type 1 ryanodine receptor. 9th FAOPS Congress, Kobe, Japan, Mar 30, 2019	

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	Yamashita N. 神経成長因子による逆行性シグナル伝達研究の新展開. 日本薬理学会誌, 2019; 154(2): 84.	
和文総説	2	Yamashita N. アミロイドβ前駆タンパク質による神経伝達物質受容体の局在・機能制御. 日本薬理学会誌, 2019; 154(5): 288.	
和文総説	3	上窪裕二, 坂入伯駿, 田端俊英. 分子から迫る神経薬理学 GABAB受容体の種類と構造. Clinical Neuroscience, 2019; 37(5): 504-505.	
和文総説	4	田端俊英, 上窪裕二, 坂入伯駿. 分子から迫る神経薬理学 GABAB受容体の生理的機能. Clinical Neuroscience, 2019; 37(6): 630-631.	
和文総説	5	坂入伯駿, 上窪裕二, 田端俊英. 分子から迫る神経薬理学 GABAB受容体の薬理と臨床応用. Clinical Neuroscience, 2019; 37(7): 760-761.	
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, 村山尚, 田村真衣, 森修一, 湯浅磨里, 影近弘之, 鈴木純二, 金丸和典, 飯野正光, 森本幸生, 櫻井隆. 興奮性異常による不整脈に対する2型リアノジン受容体 (RyR2) 阻害薬の効果. 第48回日本心臓血管作動物質学会, 富山, 2019年2月7日	
国内学会発表	2	呉林なごみ. Ca ²⁺ 動態異常による不整脈とその治療戦略. 第92回日本薬理学会年会, 大坂, 2019年3月14日	
国内学会発表	3	村山尚, 西島由朗, 森修一, 飯沼大翔, 間中紀暁, 呉林なごみ, 湯浅磨里, 影近弘之, 櫻井隆. 新規1型リアノジン受容体阻害薬オキシリン酸の構造展開. 第92回日本薬理学会年会, 大阪, 2019年3月15日	
国内学会発表	4	上窪裕二, 山名智人, 橋本祥江, 櫻井隆. シリカナノ粒子による酸化ストレスと神経細胞死. 第92回日本薬理学会年会, 大阪, 2019年3月15日	
国内学会発表	5	坂入伯駿, 上窪裕二, 阿部匡良, 田端俊英, 櫻井隆. 代謝型グルタミン酸受容体1型とGABAB受容体は複合体を形成し相互に機能調節を行う. 第92回日本薬理学会年会, 大阪, 2019年3月15日	
国内学会発表	6	Yamashita N. Axonal transport through signaling endosome and its roles in neurodegenerative disorders. 第92回日本薬理学会年会, 大阪, 2019年3月16日	
国内学会発表	7	Yamashita N, Sakurai T. Axonal targeting of TrkA and its interacting molecule via transcytosis. 第92回日本薬理学会年会, 大阪, 2019年3月16日	
国内学会発表	8	Suzuki C, Oliva Trejo J.A, Kakuta S, Tanida I, Uchiyama Y. The role of Atg7 in renal proximal tubular epithelial cells. 第124回日本解剖学会総会, 新潟, 2019年3月27日	
国内学会発表	9	Yamashita N, Sakurai T. Axonal targeting of TrkA signaling complex via transcytosis. NEURO2019, 新潟, 2019年7月26日	
国内学会発表	10	村山尚, 山澤徳志子, 小林琢也, 呉林なごみ, 野口悟, 井上高良, 井上由紀子, 森修一, 飯沼大翔, 間中紀暁, 湯浅磨里, 影近弘之, 西野一三, 櫻井隆. 悪性高熱症モデルマウスを用いた新規RyR1阻害薬の治療効果の検討. 第5回日本筋学会学術集会, 東京, 2019年8月2日	
国内学会発表	11	松川紘之, 村山尚, 小林琢也, 呉林なごみ, 湯浅磨里, 森修一, 影近弘之, 櫻井隆. 小胞体Ca ²⁺ 濃度測定による新規1型リアノジン受容体阻害剤の探索. 第5回日本筋学会学術集会, 東京, 2019年8月2日	

国内学会発表	12	村山尚. リアノジン受容体チャネル制御機構への構造・機能学的アプローチ. 第92回日本生化学会大会, 横浜, 2019年9月20日	
国内学会発表	13	松川紘之, 村山尚, 小林琢也, 呉林なごみ, 湯浅磨里, 森修一, 影近弘之, 櫻井隆. 小胞体Ca ²⁺ 濃度測定法を用いた新規1型リアノジン受容体阻害剤の探索. 第141日本薬理学会関東部会, 東京, 2019年10月12日 (誌上開催)	
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	Kurebayashi N. Ryanodine receptor type 2 as a potential target for novel anti-arrhythmic drugs. The 71th Annual Meeting of the Korean Physiological Society, Daegu, Korea, Nov 1, 2019	
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	山下直也, 第一三共生命科学研究振興財団「2019年度研究助成」, 2019年12月	