



(氏名) 黒瀬 等

計画 班員

(所属・職名) 九州大学大学院薬学研究院・教授

(電話) 092-642-6884

(FAX) 092-642-6884

(E-mail)  
kurose@phar.kyushu-u.ac.jp

(URL)  
<http://210.233.60.66/~chudoku/>

#### (研究テーマ)

G タンパク質を介したシグナリングと心臓疾患

#### (メッセージ)

心臓での受容体を介した三量体 G タンパク質 ( $G\alpha_{12}/G\alpha_{13}$ ) のシグナリングという面から心臓疾患の解析を行っています。予想がつく実験でも実際やってみると、意外な結果が得られ、新たな展開ができることがしばしばです。とくに *in vivo* での薬の作用やシグナリング分子の働きを見ていると、「うそっ」というような結果に当たります。最近、*in vitro* と違い *in vivo* では何が起こっても不思議ではないということを実感しています。まず、実験をやってみることを勧めます。

#### (最近の研究発表)

1. Nishida, M., and Kurose, H.: Roles of TRP channels in the development of cardiac hypertrophy. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* in press (2008)
2. Nishida, M., Onohara, N., Sato, Y., Suda, R., Ogushi, M., Tanabe, S., Inoue, R., Mori, Y., and Kurose, H.:  $G\alpha_{12/13}$ -mediated upregulation of TRPC6 negatively regulates endothelin-1-induced cardiac myofibroblast formation and collagen synthesis through NFAT activation. *J. Biol. Chem.* **282** (32), 23117-23128 (2007)
3. Onohara, N., Nishida, N., Inoue, R., Kobayashi, H., Sumimoto, H., Sato, Y., Mori, Y., Nagao, T., and Kurose, H.: TRPC3 and TRPC6 are essential for angiotensin II-induced cardiac hypertrophy. *EMBO J.* **25** (22), 5305-5316 (2006)
4. Mangmool, S., Haga, T., Kobayashi, H., Kim, K-M., Nakata, H., Nishida, M., and Kurose, H.: Clathrin required for phosphorylation and internalization of  $\beta_2$ -adrenergic receptor by G protein-coupled receptor kinase 2 (GRK2). *J. Biol. Chem.* in press (2006)
5. Fujii, T., Onohara, N., Maruyama, Y., Tanabe, S., Kobayashi, H., Fukutomi, M., Nagamatsu, Y., Nishihara, N., Inoue, R., Sumimoto, H., Shibasaki, F., Nagao, T., Nishida, M., and Kurose, H.:  $G\alpha_{12/13}$ -mediated production of reactive oxygen species is critical for angiotensin receptor-induced NFAT activation in cardiac fibroblasts. *J. Biol. Chem.* **280** (24), 23041-23047 (2005)

#### (研究室で有する実験技術・リソース)

(1)受容体を介したシグナリングに関する各種のドミナントネガティブ体あるいは活性型の遺伝子およびアデノウイルス。(2)GRK5、GRK6、 $\beta$ -arrestin-1、 $\beta$ -arrestin-2、MLP のノックアウトマウスラット (ただし、譲渡するには許可が必要)。 (3)dominant negative TRPC6、p115RhoGEF-RGS、constitutively active  $G\alpha_{13}$  を心筋細胞選択的に発現させたトランスジェニックマウス。(4)血管狭瘕による圧負荷モデルと冠動脈結紮による心筋梗塞モデルマウスの作成。(5)新生児心室筋細胞の培養系。