

平成18年度 学術創成研究費 研究進捗状況報告書 (中間評価用)

平成18年3月31日現在

ふりがな	そかべ まさひろ		所属研究機関・ 部局・職	名古屋大学・大学院医学系研究科・教授				
研究代表者 氏名	曾我部 正博							
研究課題名 (英訳名)	機械受容チャネルを核としたメカノバイオロジーの創成 (Creation of Mechanobiology Based on Mechanosensitive Channels)							
研究経費 (千円未満切捨) <small>平成16,17年度使用内訳は支出額、平成18年度以降の交付額は内約額、使用内訳は支出予定額を記入</small>	年度	研究経費(千円)		使用内訳(千円) <平成18年度以降は支出予定額>				
		交付額	支出額	設備備品費	消耗品費	旅費	謝金等	その他
	平成16年度	84,200	84,200	64,240	15,793	803	3,234	130
	平成17年度	84,000	84,000	19,297	34,880	1,221	28,187	415
	平成18年度	76,100	-	26,000	12,100	2,000	35,000	1,000
	平成19年度	70,100	-	15,000	14,100	2,000	37,000	1,000
	平成20年度	68,400	-	10,000	13,900	2,500	39,000	3,000
	総計	382,800						
研究組織 (研究代表者及び研究分担者)								
氏名	所属研究機関・部局・職	現在の専門	役割分担 (研究実施計画に対する分担事項)					
曾我部 正博	名古屋大学・大学院医学系研究科・教授	生物物理学/生理学	SAチャネルブロッカーの開発、新規課題の探索、研究全体の統括					
成瀬 恵治	岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授	分子細胞生理学	循環系SAチャネル(SAKCAなど)の機能解析					
辰巳 仁史	名古屋大学・大学院医学系研究科・助教授	生物物理学/神経科学	細胞骨格/接着斑のナノ操作・ライブイメージング系の開発と解析					
吉村 建二郎	筑波大学・生物科学系・助教授	細胞生物学	細菌 SA チャネルの構造機能関連の解析					
計 4名								

当初の研究目的 (交付申請書に記載した研究目的を簡潔に記入してください。)

私達の体を構成する細胞は、重力のみならず体内の骨格筋や内蔵平滑筋の動きに起因する様々な機械的刺激にさらされている。一方であらゆる細胞はこれらの機械刺激を感じて応答する。筋肉や骨の維持に機械刺激が不可欠なことはよく知られている。また、血管は血流や血圧を感知して自らの口径を変えることで適切な血圧や血流を維持している。一方で過剰な機械刺激(高血圧) は動脈硬化、不整脈や心不全などの深刻な病態を誘発する。また、細胞の成長、分裂、形態変化、運動に伴って細胞内に多様な力が発生して細胞機能を調節している。

このように細胞の機械刺激受容・応答能は生命を支える根幹的な機能であり、基礎生物学だけではなく、臨床医学や宇宙医学の発展に欠かせない極めて重要な研究対象である。にもかかわらずそのメカニズムの大半は謎である。その最大の理由は、細胞の機械刺激受容体(メカノセンサー) の実体と作動機構が未知なことにある。本研究では最近明らかになった代表的メカノセンサーである機械受容(MechanoSensitive、MS) チャンネルを核にして、1) **センサーの作動機構**、2) センサーから細胞応答に至る**シグナル機構における細胞骨格の役割解明**、および、3) **新しい MS チャンネルブロッカーの開発**、を中心に研究を進める。また、機械受容チャンネル以外の新規メカノセンサーや有望な新規課題を積極的に探索して、広範な生命現象にかかわる“ **メカノバイオロジー** ”という**新学問領域創成の基盤確立**を目指す。

これまでの研究経過

1. 本研究は、学術創成研究費の趣旨の3つの観点のうち、どの観点到に主眼を置いて研究を行っているかについてお書きください。
 研究代表者である曾我部は 1991 年に、電極内の微小(パッチ)膜の張力を定量的に測定する手法を開発して MS チャンネルが張力で活性化することを初めて証明した。その後、分子生物学を導入して世界初の真核生物・MS チャンネル遺伝子の同定に成功した(1999)。また最近では、心筋 MS チャンネル SAKCA 遺伝子の同定(2003)、細菌 MS チャンネルの機械感知部位の同定(2004)などの先導的成果を挙げている。このような経過の中で、細胞の**機械刺激感知能(細胞力覚)**が広範な生命現象に関わる基本機能であることを確信するに至った。一方で、循環器学、整形学、宇宙医学、スポーツ医、バイオメカニクス、あるいは生理学、細胞生物学、発生学などの多くの分野には**細胞力覚が通底している**にも関わらず、力覚研究が未成熟なために通底意識が低く、相互交流もなされていないことに気がついた。そこで、基礎科学に足場を置いて学問の成熟に寄与すると同時に、広い視点で**学際的な新学問分野“メカノバイオロジー”の創成**に関わりたいと考え、本研究計画を立案・実行してきた。この見通しは誤っておらず、メカノバイオロジーは最近世界的に興隆の兆しをみせている。

2. 研究の進捗状況について、必要に応じて図表等を用いながら、研究組織内の連携状況を含め、具体的に記入してください。
1) MS チャンネル活性化(開閉) 機構の解明 : 外力がどのような仕組みで MS チャンネルを活性化するのかを、a)細菌 MS チャンネル、と b)高等生物 MS チャンネル、を対象にして分子レベルで比較解析し、その違いと共通性の解明を目指している。
a₁)細菌 MS チャンネル MscL: 高次構造(閉構造)が判明している MscL を対象に、その開チャンネル蛋白質を試験管合成して(開チャンネルは致死的で大腸菌に発現できない)その高次構造を解明し、開閉機構を理解することが最終目標である。これまでに高価ではあるが効率的な合成系を確立し(mg/16 万円、200 μg/ml)、産物が開チャンネルであることをパッチクランプ法で確認した。また電子顕微鏡による1分子観察にも成功し(図1参照)、5量体からなるチャンネルの開口構造を捉えることができた。しかし、会合数のばらつきが大きく、このままでは結晶化には向かないことも判明した。そこで、結晶化は当面保留し、急速凍結標本のトモグラフィ像の3次元再構成を中心に、可能な限りの高次構造情報を収集する方針である。ただし、現在得られている構造でも、分子動力学(MD)の計算には使用可能なので、すでに活性化(閉-開)過程の計算を始めしており、興味深い結果が出つつある(図1参照)。(吉村、曾我部担当)
a₂)細菌 MS チャンネル MscS: 我々は MscL の機械刺激感知部位(リン脂質グリセロールに接する疎水残基)の同定に成功したが(2004)、最近開構造が明らかになった、もう一つの MS チャンネル MscS についても感知部位の同定を試み、それが MscL とほぼ同様の位置にある疎水残基であることを発見した。これにより細菌 MS チャンネルにおける活性化機構の普遍性の確立に大きく寄与した(論文投稿中)。

これまでの研究経過 つづき

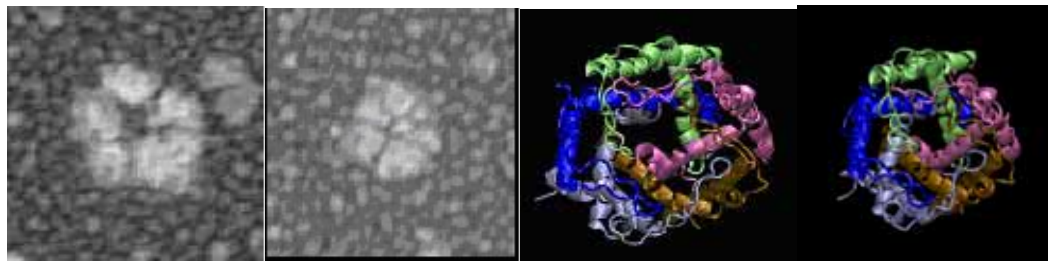


図1. MscLの開、閉チャンネル (Top View) の電子顕微鏡像 (左の2枚) と、対応する MD 計算結果の分子構造 (我々が提唱している IRIS (虹彩) モデルがほぼ正しいことが分った)

b) **心筋 MS チャンネル SAKCA の構造機能連関**: 我々は、SAKCA の機械刺激感知部位として、C 末の 59 アミノ酸からなる STREX 配列中の 3 残基 ERA が重要であること、この配列を認識して張力を伝える膜蛋白質があることを示唆してきたが、ERA 親和性カラム抽出と質量分析により、これがペプチド延長因子でかつ F アクチン結合性のある EF1 であることを同定した。さらに F アクチンの脱重合処理によって SAKCA の機械感受性が失われることから、SAKCA は膜の変形と同時に伸張される F アクチンの張力を、EF1 を介して感知して開くというモデルを提唱した (論文投稿中、成瀬、曾我部担当)。

2) **細胞骨格 (ストレス線維) の役割解明**: 血管内皮細胞の MS チャンネルはストレス線維の張力で活性化することは既に証明している (即ち細胞骨格は MS チャンネルに力を効率的に伝える伝達媒体である: 論文投稿中)。一方、内皮細胞の機械刺激による形態変化のシグナル解析を進める中で、ストレス線維自身が、F アクチン脱重合因子コフィリンと共同して、方向感知能を備えた slow な力ベクトルセンサーとして働くという示唆を得た。この仮説を検討するために、in-vitro で直接アクチン線維を伸張・弛緩しながらその動態をライブ解析する手法を確立し、この仮説が正しいことを直接証明することができた。これは全く新しい型のメカノセンサーの発見であり、今期最大の発見である (後述)。(辰巳、曾我部 担当)

3) **新規 MS チャンネルブロッカーの探索**: 唯一の MS チャンネル特異的ブロッカーとして期待されている蜘蛛毒ペプチド GsMTx-4 (35 アミノ酸) の構造を元に、約 20 種類の縮退ペプチドミメティクスを合成し、上記 SAKCA をアッセイ系としてブロッカーとしての機能をスクリーニングした。驚くべきことに、8-10 アミノ酸からなる多くのペプチドミメティクスが抑制活性を示した。その中でも特に活性の強いペプチド (コード名 TVP003) の作用機序を詳しく解析した結果、1) これらのペプチドは MS チャンネルのメカノゲーティング機構を特異的に認識して阻害すること (MS 活性を失った SAKCA 変異体には効かない)、2) GsMTx-4 も含めてこれらのペプチドは、チャンネルのポアを塞ぐチャンネルブロッカーではなく、電位依存性チャンネルである SAKCA の電位感受性曲線を右シフトして、すなわち電位感受性を下げることによって、見かけ上 MS チャンネルの活性を抑制することが分かった (図2 参照)。この発見はメカノゲーティング機構を知る上で重要な情報である。即ち SAKCA のメカノゲートは電位感受性ゲートと直接リンクしていることを強く示唆しているからである。SAKCA の電位依存性ゲーティングは最も詳しく解析されており、その責任部位や構造に関する知見も蓄積されているので、このペプチドミメティクスをプローブとして使い、SAKCA の様々なミュータントと組み合わせれば、高等生物 MS チャンネルのメカノゲーティング機構について、相当詳しい情報が得られるはずである。また、これらペプチドの臨床応用 (心細動治療薬) を目指して、摘出環流心臓による伸展依存性心房細動モデルを構築した。

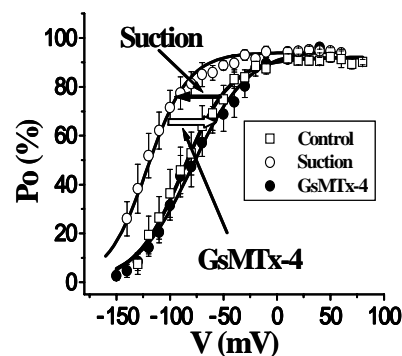


図2. GsMTx-4によるチャンネル活性 (Po) の抑制と、伸展刺激 (suction)による拮抗作用

特記事項

これまでの研究において得られた、独創性・新規性を格段に発展させる結果あるいは可能性、新たな知見、学問的・学術的なインパクト等特記すべき事項があれば記入するとともに、推薦者の期待がどの程度達成されつつあるかについて記入してください。

以下、インパクトの大きさに従って特記すべき事項を紹介する。

1) **新しい型のメカノセンサーの発見**: 前項で紹介したように、典型的な細胞骨格であるストレス線維、より正確に言えばその主要成分であるアクチン線維自身が、メカノセンサーとして働くということを、インタクト細胞、セミインタクト細胞、in-vitro 再構成の3つの標本を通して確実に証明した。すなわち、アクチン線維が弛緩して張力が減じると、細胞内に豊富に存在する脱重合因子コフィリンの攻撃を受けて速やかに崩壊する。この構造変化はそれに連結する接着斑への張力負荷を減じ、未同定の脱リン酸化酵素を活性化して(あるいはリン酸化酵素を抑制して)インテグリンのエンドサトーシスを導く。これにより細胞は脱接着を開始し、多くの場合アポトーシスに移行する。つまりストレス線維は、細胞に負荷された力を感じて、その信号を様々な下流のシグナル系に伝えるメカノセンサーであることが判明した。ストレス線維は細胞スケールのサイズを有するので、力の方向も同時に判定できる力ベクトルセンサーになっている。ストレス線維が力感知に関与することは我々を含む複数のグループが提唱してきたが、それ自身がメカノセンサーであることは予想されていなかった。ストレス(アクチン)線維は細胞の運動を始め多くの重要な細胞機能に関与しているので、今回の発見はメカノセンサーを超えて基礎生物学に大きなインパクトを与えるに違いない(論文準備中)。

2) **細菌 MS チャネル開構造の1分子観察**: 細菌 MS チャネル MscL は純粋に細胞膜の伸展(張力)のみで活性化する最も原初的なチャネルであると同時に、唯一結晶解析が成功している MS チャネルである。従って、最初に開閉機構が解明されるものと期待されているが、残念ながら MscL は閉構造のみしか得られていない。したがって、是非とも開構造を決める必要がある。しかし開きっぱなしの MscL は大腸菌にとって致命的で、大量の蛋白質は得られない。我々は、以前吉村が開発した開チャネルミュータント遺伝子を使って、その合成に成功し、低い分解能ではあるが開構造の1分子観察に初めて成功した。その結果は、予想されてきた仮説とほぼ一致したという点では衝撃的ではないが、具体的な data で示したという意義は大きく、次の課題が、閉構造から、この開構造への動的変化であることを明瞭に示した(現在進行中の電子顕微鏡 3D トモグラフィーの結果と併せて論文執筆予定)。

3) **刺激の時間モードに対応したメカノセンサーの役割分担の発見**: 前項では述べなかったが、メカノセンサーの多様性に関する興味深い知見を得ている。一概に機械刺激といっても、伸展刺激、静水圧刺激、ずり応力、微小重力刺激など多様である。この中で、現時点で明瞭なメカノセンサーは伸展刺激に応じる MS チャネルのみである。伸展刺激もその空間特性から一様伸展と一方向伸展の違いがあり、時間特性からは持続的と過渡的(周期的)の違いがある。今回我々は機械刺激で up-regulation される転写因子 NF-kb を指標に、持続伸展と周期伸展のメカノシグナリングの違いを解析した。その結果、周期伸展刺激では MS チャネルが(Annma, et al., 2005)、持続伸展刺激にはインテグリンが(Sasamoto, et al., 2005)、それぞれメカノセンサーとして働くことを見いだした。このような視点で、メカノセンサーの役割分担を明瞭に示したのは、本研究が最初である。

4) **新規課題、シナプス可塑性におけるメカノセンサーの関わり**: 循環器医学、整形医学、宇宙生物学、スポーツ医学、バイオメカニクス、細胞生物学などの分野では、機械刺激とそれを感じる細胞力覚の重要性は意識されている。問題は、その分子細胞機構が不明なために各分野での研究展開が遅れていることである。我々の研究が進んで、この分野の関連課題と結びついたときには、大きな発展が期待できる。本学術創成研究のねらいの一つはこの点にある。一方、細胞力覚の重要性がほとんど意識されていない大きな学問分野として神経科学がある。我々は以前から神経科学においても細胞力覚の重要性は疑う余地はないと密かに信じてパイロット研究を進めてきた。特にシナプスの形成や可塑性など、細胞形態の変化を伴う機能には、必ず細胞力覚が関与するはずである。そこで、学習記憶の基礎過程であり、神経科学の中心課題の一つであるシナプス可塑性を対象に、短時間で強力な可塑性を誘起する神経ステロイドの効果を中心に解析してきた(Chen, et al., 2005)。その結果、神経ステロイド DHEAS による海馬シナプスの可塑性誘導において、インテグリンに機械刺激を与えたときと全く同様なシグナル系の働きが重要であることを突き止めた(Chen, et al., 2006)。シナプス可塑性と細胞力覚の結びつけはやや強引で奇異ですらあるが、だからこそ挑戦しがいのある課題である。今後、可塑性の原因であるシナプス棘(spine)の微小形態変化やそこにおけるアクチン動態の詳細な解析に挑戦したいと考えている。

以上のように、我々は基礎的にも極めて重要でインパクトのある成果をあげつつ、同時に様々な生命科学の分野にメカノバイオロジーの重要性を伝える結果を積み上げており、新しい学際的学問分野を創成するという学術創成研究の目的に向かって着実に進んでいる、と自己評価している。

研究成果の発表状況

この研究費による成果の発表に限り、学術誌等に発表した論文(投稿中の論文を記入する場合は、掲載が決定しているものに限り)の全著者名、論文名、学協会誌名、巻(号)、最初と最後のページ、発表年(西暦)、及び国際会議、学会等における発表状況について、2頁以内に記入してください。

原著論文、書籍

- Takeda H, Komori K, Nishikimi N, Nimura Y, Sokabe M, Naruse K. Bi-pasic activation of eNOS in response to uni-axial cyclic stretch is mediated by differential mechanisms in BAECs. *Life Sci*, (in press)
- Ito S, Majumdar A, Kume H, Shimokata K, Naruse K, Lutchen KR, Stamenovic D, Suki B. Viscoelastic and dynamic nonlinear properties of airway smooth muscle tissue: roles of mechanical force and the cytoskeleton. *Am J Physiol*, (in press)
- Kobayashi S, Nagino M, Yokoyama Y, Nimura T, Sokabe M. Evaluation of hepatic interleukin-6 secretion following portal branch ligation using a minimal surgical stress model. *J Surg Res*, (in press)
- Chen L, Miyamoto Y, Furuya K, Dai XN, Mori N, Sokabe M, Chronic DHEAS administration facilitates hippocampal long-term potentiation via an amplification of Src-dependent NMDA receptor signaling. *Neuropharmacol.* (in press)
- Chen L, Dai XN, Sokabe M. Chronic application of DHEAS enhances long-term potentiation in rat hippocampal CA1 via sigma 1 receptor. (*Neuropharmacol*, 50(3):380-92.(2006)
- Chen L, Yamada K, Nabeshima T, Sokabe M. 7 nicotinic acetylcholine receptor as a target to rescue deficit in hippocampal LTP induction in β -amyloid infused rats. *Neuropharmacol*. 50(2):254-68 (2006).
- 曾我部正博、単一細胞内シグナリングの時空間特性:シナプス可塑性のモデルとしての細胞力覚機構、In「ニューロインフォマティクス」(臼井 編)、オーム社 (印刷中)
- 曾我部正博、機械受容チャネル、In「生物物理学ハンドブック」、朝倉書店(印刷中)
- Qi Z, Chi S, Su X, Naruse K, Sokabe M. Mechanosensitive BK Channel activated by membrane stress created by amphipaths. *Mol Membr Biol*, 22(6): 519-527 (2005)
- Ozeki C, Moriya Y, Tatsumi H, Iida H, Sokabe M. Identification of functional domains of Mid1, a stretch-activated channel component, necessary for localization to the plasma membrane and Ca^{2+} permeation. *Exp Cell Res*, 311(1):84-95 (2005)
- Chen L, Sokabe M. Pregnenolone sulfate enhances presynaptic glutamate releases in rat hippocampal slices as studied by optical recordings. *J Neurophysiol*. 94(6):4131-4144 (2005)
- Miyamoto Y, Chen L, Sato M, Sokabe M, Nabeshima N, Pawson T, Sakai R, Mori N. Hippocampal synaptic modulation for learning and memory by the phosphotyrosine adapter protein ShcC/N-Shc via interaction with the NMDA receptor. *J Neurosci*. 25(7):1826-35 (2005)
- Zhu X., Mills K.L., Peters PR., Bahng, J.H., Liu, E.H., Shim,J., Naruse K., Csete M. E., Thouless M.D., Takayama S. Fabrication of reconfigurable protein matrices by cracking. *Nature Materials* 4, 403-406 (2005)
- Amma H, Naruse K, Ishiguro N, Sokabe M. Involvement of reactive oxygen species in cyclic stretch induced NF- κ B activation in human fibroblast cells. *Br J Pharmacol*. 145(3):364-73 (2005)
- Sasamoto A, Nagino M, Kobayashi S, Naruse K, Nimura Y, Sokabe M. Mechanotransduction by integrin is essential for interleukin-6 secretion from human umbilical vein endothelial cells in response to uni-axial continuous stretch. *Am J Physiol :Cell Physiol*. 288(5):C1012-22. (2005)
- Wang JG, Sokabe M, Naruse K. Stretch-induced cell proliferation is mediated by FAK-MAPK pathway. *Life Sci*. 76(24):2817-25 (2005)
- Furuya K, Sokabe M, Furuya S (2005) Characteristics of subepithelial fibroblasts as a mechano-sensor in the intestine: cell-shape dependent ATP release and P2Y1 signaling. *J Cell Sci*: 118(15): 3289-3304 (2005)
- Furuya S, Furuya K, Sokabe M, Hiroe T & Ozaki T. Characteristics of cultured subepithelial fibroblasts in the rat small intestine. II. Localization and functional analysis of endothelin receptors and cell-shape-independent gap junction permeability. *Cell Tissue Res*, 319(1):103-119 (2005)
- Okita, N., N. Isogai, M. Hirono, R. Kamiya, Yoshimura K. Phototactic activity in Chlamydomonas: non-phototactic Δ mutants deficient in Ca^{2+} -dependent control of flagellar dominance or in inner arm dynein. *J. Cell Sci*. 118: 527-537 (2005)

研究成果の発表状況

この研究費による成果の発表に限り、学術誌等に発表した論文（投稿中の論文を記入する場合は、掲載が決定しているものに限ります。）の全著者名、論文名、学協会誌名、巻（号）、最初と最後のページ、発表年（西暦）及び国際会議、学会等における発表状況について、2頁以内に記入してください。

- Sokabe M. Analysis of micro- and nano-mechanisms in the activation of cell mechanosensors. *In "Biomechanics at Micro- and Nanoscale Levels: Introduction of The Project"* (ed. Wada H), Sanko Printing, pp29-34 (2005)
- Tanaka K, Naruse K, Sokabe M. Effects of mechanical stresses on the migrating behavior of endothelial cells. *In "Biomechanics at Micro and Nanoscale Levels, Volume I"* ed. Wada H. World Sci Pub, pp75-87 (2005)
- 岸上明生、曾我部正博、機械刺激を感知するイオンチャンネル: TRP チャンネルを中心に、
In「イオンチャンネルの最前線 update (倉智 編) 別冊・医学のあゆみ、162-167 (2005)
- 曾我部正博、イオンチャンネル、In「物理学辞典、第3版」、倍風館、pp67-68(2005)
- Yoshimura K, Nomura T, Sokabe M. Loss-of-function mutations at the rim of the funnel of mechanosensitive channel MscL. *Biophys J* 86(4):2113-2120 (2004)
- Zhi,Q, Iida H, Sokabe M. A Mechanosensitive Anion Channel in *Arabidopsis Thaliana* Mesophyll Cells. *Plant Cell Physiol.* 45(11):1704-1708 (2004)
- Hirata H, Tatsumi H, Sokabe M. Tension-dependent formation of stress fibers in fibroblasts: a study using semi-Intact cells. *JSME Int J.* 47(4): 962-969 (2004)
- 曾我部正博、変形する細胞の“力覚”モデル、*BioNics*、1(1):44-49(2004)
- 曾我部正博、成瀬恵治、唐涼瑤、新規 MS チャンネル SAKCA と新規 MS チャンネルプロトタイプ-GsMTx-4、
日本薬理学雑誌、124(5):311-318(2004)
- 古屋喜四夫、秋田久美、曾我部正博、乳腺における機械刺激と ATP 放出、
日本薬理学雑誌、123(6):397-402(2004)
- 曾我部正博、メカニカルストレスと血管内皮細胞応答、*診療と新薬*、41(2):87-90(2004)
- 曾我部正博、K チャンネル研究に授与されたノーベル化学賞の意味、*蛋白質核酸酵素*、49:165-170(2004)

研究発表(国際会議の招待講演)

- Sokabe M. Two types of mechanosensors in endothelial cells. Symposium "Mechanobiology of Vascular Walls and Cells." 5th World Congress on Biomechanics. July 29-Aug 4, 2006, Munich, Germany
- Sokabe M. Facilitation of Synaptic Plasticity by Neurosteroid in Rat Hippocampal Slices as Studied by Optical Recordings. 4th Inter Neurosci Sympo China, July 3-8, 2006, Kunming, China
- Sokabe M. Mechanosensing and gravisensing in cells. Symposium on "Effects of Gravity on Cell Biology". The 27th Annual International Gravitational Physiology Meeting, April 23-28, 2006, Osaka, Japan
- Sokabe M, Key Note Lecture: Cytoskeleton can work as a mechanosensor. 10th Membr Res Forum, March 15-17, Kyoto, Japan
- Sokabe M. Mechanotransduction in cells is conducted by supramolecular complex Symposium on Biological Materials Science", The TMS 2006 Annu Meeting, March 12-16, 2006, San Antonio, TX, USA.
- Sokabe M. Nanobiology of cell-shape control: an integrated model for stretch induced shape remodeling in endothelial cells. Special Lecture 2 at Bioinformatics Inst/NUS, Oct. 19, 2005, Singapore
- Sokabe M, A variety of cellular mechanotransduction. Symposium on "Regulation of membrane transport". 29th Ann Conf. Aus Physiol Soc/ Ann Conf Aus Soc Biophys, Sept. 27-30, 2005, Canberra, AUS.
- Sokabe M, Hayakawa K, Tatsumi H. Stretch-induced shape remodeling in endothelial cells: molecular mechanisms in the detection of force direction. The 2nd Japan-Swiss Workshop on Biomechanics, Sept. 12-16, 2005, Kyoto, Japan
- Sokabe M, Hayakawa K, Tatsumi H. Molecular mechanisms of force-direction sensing in endothelial cells during stretch-induced shape remodeling. Symposium on "Cell Response to Mechanical Stimuli" The 12nd International Congress of Biorheology (Biorheology, 42:68-69, 2005) May 30-June-3, 2005, Chongqing, China.
- Sokabe M. Structure-function of mechano-gated BK channels from heart. Symposium on "Structure-Function of Mechano-Gated Ion Channels" 35th Int Cong Physiol Sci (IUPS 2005), March 31-April 5, 2005, San Diego, USA
- Sokabe M, Naruse K, Tang QY. Structure-Function of Stretch-Activated Big K_{Ca} Channel. Ion Channel Carnival. Dec 5-8, 2004, Valdivia, Chile
- Naruse, K., Tang, Q.Y., Sokabe, M. Mechanosensitive ion channel: molecules of mechanotransduction. Int Workshop on Muscle-Bone System. Dec 3-4, 2004, Nagoya Japan
- Sokabe, M. MS channels from hearts and toxin blockade. The 2nd ICORP Symposium on Nanomechanosensing. Nov. 26, 2004, Nagoya, Japan
- Sokabe M, Hayakawa K, Tatsumi H. Remote activation of MS channel *via* cytoskeleton and visualization of channel activation in endothelial cells. Shanghai Int Conf Physiol Biophys. Nov 8-13, 2004, Shanghai, China.
- Naruse, K., Tang, Q.Y., Sokabe, M. STREX Makes Ca²⁺-activated Big K Channels Mechanosensitive, Symposium on "Membrane and Cellular Biophysics", Shanghai Int Conf Physiol Biophys. Nov 8-13, 2004, Shanghai, China.
- Sokabe M, Naruse K, Tang QY. Force-sensing domain of mechanosensitive BK channels cloned from heart cells. Symposium on "Mechanosensitive channels". 28th Ann Meeting Aus Biophys Soc. Sept 28-Oct 2, 2004. Perth, Australia