

令和元年6月7日現在

機関番号：82675

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15H02501

研究課題名(和文) TRPチャンネルとanocamin関連の構造基盤、生理学的意義の解明と治療戦略

研究課題名(英文) Structural base and physiological significance of the interaction between TRP channels and anocamins, and the treatment strategy with the information

研究代表者

富永 真琴 (Tominaga, Makoto)

大学共同利用機関法人自然科学研究機構(新分野創成センター、アストロバイオロジーセンター、生命創成探究・生命創成探究センター・教授)

研究者番号：90260041

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 36,100,000円

研究成果の概要(和文)：Ca<sup>2+</sup>透過性の高いTRPV4とCa<sup>2+</sup>透過性化クロライドチャンネルのanocamin 1の機能関連は腺房細胞でからの唾液・涙分泌、感覚神経でのTRPV1とanocamin 1の機能関連は痛みの増強をもたらすことが分かった。それらの阻害分子をスクリーニングした。TRPA1の新たな刺激物質を同定するとともに、膜伸展刺激によっても活性化されることを見いだした。TRPM2のレドックス刺激による酸化がインスリン分泌に関わることを明らかにした。クロタミトンがTRPV4に作用して鎮痒効果を発揮することを明らかにした。新生児一過性副甲状腺機能亢進症の発症要因としてTRPV6の変異を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

TRPチャンネルは、その多くがCa<sup>2+</sup>透過性の高い非選択性陽イオンチャンネルとして機能することから、流入したCa<sup>2+</sup>は細胞内で様々なCa<sup>2+</sup>依存性カスケードを活性化すると考えられている。その一つがCa<sup>2+</sup>透過性化クロライドチャンネルのanocamin 1の複合体形成を介した機能関連だと分かり、複数のTRPチャンネルが機能関連を行うことが分かったことの学術的意義は大きい。この機能関連の刺激剤・阻害剤は、新たな治療薬となることが期待される。TRPチャンネルの機能メカニズムを明らかにすることも治療薬開発へとつながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Functional interaction based on making a complex between TRPV4 with high Ca<sup>2+</sup> permeability and Ca<sup>2+</sup>-activated chloride channel, anocamin 1 was found to be involved in the saliva and tear secretion. And the interaction between TRPV1 and anocamin 1 was clarified to cause enhancement of nociceptive signals in mouse sensory neurons. Furthermore, a new chemical inhibiting both TRPV1 and anocamin 1 was found through the screening. The chemical would be a seed chemical for the development of novel analgesic agents. We also identified novel TRPA1 agonists and found that TRPA1 is activated directly by membrane stretch. Oxidation of TRPM2 by redox signals was found to be involved in the insulin secretion from mouse pancreatic  $\beta$ -cells. Crotonoside, a kind of anti-itch agent, was found to inhibit TRPV4. Mutation of TRPV6 was found to cause Transient Neonatal Hyperparathyroidism in human.

研究分野：分子細胞生理学

キーワード：生理学 神経科学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

TRP チャンネルは、その多くが  $\text{Ca}^{2+}$  透過性の高い非選択性陽イオンチャンネルとして機能することから、流入した  $\text{Ca}^{2+}$  は細胞内で様々な  $\text{Ca}^{2+}$  依存性カスケードを活性化すると考えられている。富永真琴は温度感知や侵害受容に関与する温度感受性 TRP チャンネルの研究に携わってきたが、2014 年に脳脈絡叢上皮細胞に発現する TRPV4 が活性化して流入した  $\text{Ca}^{2+}$  が物理的に結合する  $\text{Ca}^{2+}$  活性化クロライドチャンネル anoctamin1(ANO1)を活性化してクロライド流出をもたらし(細胞内クロライド濃度が高いので)結果として水の流出を駆動することを明らかにした。これは、脳脊髄液産生放出のメカニズムの1つと推定されている。同じような TRP チャンネルと anoctamin の物理的かつ機能的な連関は、多くの細胞で起こるものと考えられた。クロライド濃度は細胞ごとに異なるので、anoctamin 活性化によって起こるクロライドイオンの移動方向は純粋にクロライドイオンの平衡電位に依存すると考えられる。

### 2. 研究の目的

KCC2 の発現が低いために細胞内クロライドイオン濃度が高い感覚神経細胞でも同じような機能連関が起こっていると考え、HEK2932T 細胞にマウス TRPV1 (mTRPV1)とマウス ANO1 (mANO1)を共発現させてクロライド電流だけを検出できる実験条件でカプサイシンを投与したところ、mTRPV1 と mANO1 を共発現させた細胞でのみ大きなクロライド電流が観察され、それは細胞外  $\text{Ca}^{2+}$  依存性であった。これは、mTRPV1 を通って流入する  $\text{Ca}^{2+}$  を介して mTRPV1 と mANO1 が機能連関することを示しており、ANO1 活性化によってクロライド流出が起これば更なる脱分極がおこり、活動電位が起これやすくなって痛みが増強するものと推定される。こうした予備実験の結果を踏まえて、TRP チャンネルと anoctamin の連関を多くの温度感受性 TRP チャンネルでスクリーニングして生理学的意義を解明すること目的とする。

### 3. 研究の方法

主に、カルシウムイメージング法あるいはパッチクランプ法を用いて、各 TRP チャンネル電流、ANO1 電流を観察した。細胞容積も色素を用いて計測した。HEK293 細胞にチャンネル遺伝子を発現させて解析する手法に加えて、マウス(野生型マウスあるいはチャンネル欠損マウス)から得た感覚神経細胞、膵臓細胞、唾液腺および涙腺の腺房細胞等を用いる。マウス個体を用いた痛み関連行動、痒み関連行動、飲水行動等も観察する。

### 4. 研究成果

#### (1) 静脈麻酔薬プロポフォールによるヒト TRPA1 チャンネルの活性化

プロポフォールは  $\text{GABA}_A$  受容体作動性の静脈性麻酔薬であるが、静脈注射時に強い血管痛を引き起こすことが知られている。プロポフォールはマウス TRPA1 を活性化するが、ヒト TRPA1 をより強く活性化することが分かり、ヒト TRPV1 活性化能はほとんどないことが判明した。また、パッチ膜だけの inside-out 単一チャンネル電流記録でも、チャンネル開口を観察でき、プロポフォールによってヒト TRPA1 が直接活性化されるであろうことが分かった (Pflugers Archiv Europen J. Physiol., 2015)。 (以下の論文 18)

#### (2) 膵臓細胞における TRPM2 のレドックス制御とインスリン分泌

TRPM2 の一つのメチオニン残基が過酸化水素によって酸化されて感作されることをマウス膵臓細胞で観察した。膵臓は、還元酵素活性が非常に低いことが知られている。また、グルコースは膵臓での過酸化水素の産生をもたらし、グルコースによって産生された過酸化水素が温度依存的に膵島からのインスリン分泌を促進し、その温度依存的なコンポーネントは還元剤感受性であることが分かった。膵臓はグルコース摂取時に過酸化水素を産生し、TRPM2 を感作させて活性を増強させ、インスリン分泌増大につなげていることが推測された (J. Biol. Chem., 2015)。 (以下の論文 17)

#### (3) マウス感覚神経での TRPV1/anoctamin1 機能連関による痛み増強

マウス感覚神経細胞においてカプサイシン受容体 TRPV1 とカルシウム活性化クロライドチャンネル anoctamin 1 が複合体を形成し、TRPV1 を介して流入したカルシウムが TRPV1 と結合している anoctamin 1 を活性化することを見いだした。感覚神経は細胞内クロライド濃度が高いので、クロライドは流出してさらなる脱分極をもたらし、anoctamin 1 阻害剤は、マウス感覚神経でのカプサイシンによる活動電位発生を有意に抑制し、カプサイシンによる疼痛関連行動を有意に抑制した。これは、全く新しい痛み増強メカニズムであり、TRPV1/anoctamin 1 複合体の形成阻害は新たな鎮痛療法となりうる (P.N.A.S., 2015)。 (以下の論文 16)

#### (4) リソフォスファチジン酸による痒み発生の分子メカニズム

胆汁鬱滞時に血中で増加するリソフォスファチジン酸 (lysophosphatidic acid, LPA) と痒み発生の関連が推測されている。マウスの頬に LPA を注射して行う行動解析によって、LPA が痛みではなく痒み関連行動を引き起こすことが分かった。マウス単離後根神経節細胞を用いた検討で LPA による細胞内カルシウム濃度は細胞外カルシウム依存的であることが分かり、細胞外からの流入によって起こり、TRPA1, TRPV1 がある部分関わるということが明らかとなった。LPA5 受容体活性化の下流で LPA が再合成されて細胞内から TRPA1 を活性化するであろうことが分かった。点変異体解析によって、LPA が作用する塩基性アミノ酸を同定した。PLD 阻害薬、LPA5 阻害薬、TRPA1 阻害薬は鎮痒薬として機能するものと考えられた (J. Physiol., 2017)。(以下の論文 13)

#### (5) カルシウム活性化クロライドチャネル阻害剤の発見

ANO1 阻害剤をスクリーニングする過程で、TRPM8 活性化薬メントールが ANO1 活性を強く抑制することを見出した。メントールに構造が類似した化合物をスクリーニングし、4-isopropylcyclohexanol (4-iPr-CyH-OH) が強く ANO1 活性を阻害することが分かった。4-iPr-CyH-OH は、ANO1 に加えて、カプサイシン受容体 TRPV1、ワサビ受容体 TRPA1、メントール受容体 TRPM8、TRPV4 の活性も阻害した。4-iPr-CyH-OH は、マウス後根神経節細胞におけるカプサイシンによる活動電位発生を完全に阻害した。また、マウス後肢足底にカプサイシンと同時投与することによってカプサイシンによる痛み関連行動を有意に抑制した。4-iPr-CyH-OH は、鎮痛薬開発のシーズ化合物になるものと考えられた (Sci. Rep., 2017)。(以下の論文 11)

#### (6) 鎮痒薬クロタミトンによる鎮痒効果のメカニズム

クロタミトンは鎮痒薬として広く使われているが、その分子メカニズムは明らかでない。TRP チャネルに標的を絞ったスクリーニングで TRPV4 活性を強く抑制することが明らかになった。個体レベルでも、TRPV4 刺激薬によるマウスの痒み関連行動はクロタミトンが強く抑制した (Pflüger Archiv European J. Physiol., 2017)。(以下の論文 9)

#### (7) マウス唾液分泌・涙分泌への TRPV4/ANO1 複合体の関与

これまで、TRPV4/ANO1 複合体がマウス脳脈絡叢上皮細胞で脳脊髄液の分泌に関与することを報告してきた。マウス唾液腺腺房細胞では、ムスカリン受容体刺激に加えて TRPV4 刺激剤 GSK1016790A で細胞内カルシウム濃度上昇が観察され、その後、細胞容積が減少(収縮)した。ムスカリン受容体刺激によるマウス唾液腺からの唾液分泌は、TRPV4 阻害薬や TRPV4 欠損唾液腺で有意に少なかった。水ボトルへのアクセスも TRPV4 欠損マウスで有意に多く、TRPV4 欠損マウスは口渇の表現型を示した。ムスカリン受容体刺激による涙分泌も TRPV4 欠損マウスで有意に少なかった。また、野生型マウスの唾液腺で観察された 32 度から 37 度への温度上昇に伴う唾液分泌増加は、TRPV4 欠損マウスでは見られなかった。唾液分泌は、副交感神経による制御に加えて、局所での温度感知によって起こる TRPV4/ANO1 複合体活性化を介した制御があるものと考えられる (FASEB J., 2018)。(以下の論文 8)

#### (8) ヒト TRPA1 の機械刺激による活性化

ヒト TRPA1 を HEK293 細胞に発現させてカルシウムイメージング法またはパッチクランプ法を用いて解析した。ヒト TRPA1 を発現した細胞において、低浸透圧刺激によって細胞容積増大と細胞内カルシウム濃度増加が観察された。セルアタッチ法による流解析では、ガラス電極を細胞膜につけてから低浸透圧刺激をした場合より、低浸透圧刺激で膨張した細胞にガラス電極をつけた場合の方が大きい電流が観察されたことから、進展した細胞膜上での TRPA1 の活性化が示唆された。この応答には細胞内カルシウム動態は関係しないと考えられたので、ヒト TRPA1 が機械刺激によって直接活性化されたものと結論した (J. Physiol. Sci., 2018)。(以下の論文 6)

#### (9) TRPV6 変異とヒト新生児一過性副甲状腺機能亢進症

新生児一過性副甲状腺機能亢進症の発症要因が複雑だが、一つに母親からの胎児への胎盤を介した  $Ca^{2+}$  輸送不全が挙げられている。多くは生後数ヶ月で正常になる。上皮細胞で  $Ca^{2+}$  選択性チャネルとして機能する TRPV6 変異が 6 症例に関わることを発見した。その変異は TRPV6 の様々なドメインで見いだされた。TRPV6 の形質膜発現に影響を与える例が複数あり、ヒト TRPV6 に発見された変異を導入した細胞でのパッチクランプ法による TRPV6 電流解析では、著しい電流の減少が観察された。よって、新生児一過性副甲状腺機能亢進症は、母親から胎児への  $Ca^{2+}$  輸送を阻害する TRPV6 の変異で起こる常染色体劣性遺伝疾患であると推定された (Am. J. Hum. Genet., 2018)。(以下の論文 1)

## 5 . 主な発表論文等

### [雑誌論文](計 19 件)

- 1) Nishizawa Y, Takahashi K, Oguma N, Tominaga M, Ohta T. Possible involvement of transient receptor potential ankyrin 1 in Ca<sup>2+</sup> signaling via T-type Ca<sup>2+</sup> channel in mouse sensory neurons. *J. Neurosci. Res.* 査読有、95 (5): 900-910, 2018, DOI: 10.1002/jnr.24208
- 2) Utsumi D, Matsumoto K, Tsukahara T, Amagase K, Tominaga M, Kato S. Transient receptor potential vanilloid 1 and transient receptor potential ankyrin 1 contribute to the progression of colonic inflammation in dextran sulfate sodium-induced colitis in mice: Links to calcitonin gene-related peptide and substance P. *J Pharmacol Sci.* 査読有、136(3):121-132, 2018. DOI: 10.1016/j.jphs.2017.12.012
- 3) Wakabayashi H, Wakisaka S, Hiraga T, Hata K, Nishimura R, Tominaga M, Yoneda T. Decreased sensory nerve excitation and bone pain associated with mouse Lewis lung cancer in TRPV1-deficient mice. *J. Bone Miner. Metab.* 査読有、36 (3): 274-285, 2018, DOI: 10.1007/s00774-017-0842-7
- 4) Tsuchiya M, Hara Y, Okuda M, Itoh K, Nishioka R, Shiomi A, Nagao K, Mori M, Mori Y, ..., Takayama Y, Tominaga M, Umeda M. Cell surface flip-flop of phosphatidylserine is critical for PIEZO1-mediated myotube formation. 査読有、*Nat. Commun.* 9: 2049, 2018, DOI: 10.1038/s41467-018-04436-w
- 5) Suzuki Y, Chitayat D, Sawada H, Deardorff MA, McLaughlin HM, Begtrup A, Millar K, Harrington J, Chong K, Roifman M, Grand K, Tominaga M, Takada F, Shuster S, Obara M, Mutoh H, Kushima R, Nishimura G. TRPV6 variants interfere with maternal-fetal calcium transport through the placenta and cause transient neonatal hyperparathyroidism. *Am. J. Hum. Genet.* 査読有、102: 1104-1114, 2018, DOI: 10.1016/j.ajhg.2018.04.006
- 6) Fujita F, Uchida K, Takayama Y, Suzuki Y, Takaishi M, Tominaga M. Hypotonicity-induced cell swelling activates TRPA1. *J. Physiol. Sci.* 査読有、68 (4): 431-440, 2018, DOI: 10.1007/s12576-019-00662-z
- 7) Maruyama K, Takayama Y, Kondo T, Ishibashi KI, Sahoo BR, Kanemaru H, Kumagai Y, Martino MM, Tanaka H, Ohno N, Iwakura Y, Takemura N, Tominaga M, Akira S. Nociceptors Boost the Resolution of Fungal Osteoinflammation via the TRP Channel-CGRP-Jdp2 Axis. *Cell Rep.* 査読有、19 (13): 2730-2742, 2017. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.06.002
- 8) Derouiche S, Takayama Y, Murakami M, Tominaga M. TRPV4 heats up ANO1-dependent exocrine gland fluid secretion. *FASEB J.* 査読有、32(4):1841-1854, 2017. DOI:10.1096/fj.201700954R
- 9) Kittaka H, Yamanoi Y, Tominaga M. Transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4) channel as a target of crotamiton and its bimodal effects. *Pflugers Archiv. Eur. J. Physiol.* 査読有、469: 1313-1323, 2017. DOI:10.1007/s00424-017-1998-7
- 10) Ohara K, Fukuda T, Ishida Y, Takahashi C, Ohya R, Katayama M, Uchida K, Tominaga M, Nagai K.  $\beta$ -Eudesmol, an oxygenized sesquiterpene, stimulates appetite via TRPA1 and the autonomic nervous system. *Sci. Rep.*, 査読有、7:15785. 2017. DOI:10.1038/s41598-017-16150-6
- 11) Takayama Y, Furue H, Tominaga M. 4-isopropylcyclohexanol has potential analgesic effects through the inhibition of anoctamin 1, TRPV1 and TRPA1 channel activities. *Sci. Rep.* 査読有、7: 43132, 2017. DOI:10.1038/srep4332
- 12) Kittaka H, Tominaga M. The molecular and cellular mechanisms of itch and the involvement of TRP channels in the peripheral sensory nervous system and skin. *Allergol. Int.* 査読有、66 (1): 22-30, 2017. DOI:10.1016/j.alit.2016.10.003
- 13) Kittaka H, Uchida K, Fukuta N, Tominaga M. Lysophosphatidic acid-induced itch is mediated by signaling of LPA<sub>5</sub> receptor, phospholipase D and TRPA1/TRPV1. *J. Physiol.* 査読有、595 (8): 2681-2698, 2017. DOI:10.1113/JP273961
- 14) Aijima R, Wang B, Takao T, Mihara H, Kashio M, Ohsaki Y, Zhang J-Q, Mizuno A, Suzuki M, Yamashita Y, Masuko S, Goto M, Tominaga M, Kido AM. The thermosensitive TRPV3 channel contributes to rapid wound healing in oral epithelia. *FASEB J.* 査読有、29: 182-192, 2015. DOI:10.1096/fj.14-251314
- 15) Ohara K, Fukuda T, Okada H, Kitao S, Ishida Y, Kato K, Takahashi C, Katayama M, Uchida K, Tominaga M. Identification of Significant Amino Acids in Multiple Transmembrane Domains of Human Transient Receptor Potential Ankyrin 1 (TRPA1) for Activation by Eudesmol, an Oxygenized Sesquiterpene in Hop Essential Oil. *J. Biol. Chem.* 査読有、290: 3161-3171. 2015. DOI:10.1074/jbc.M114.600932.
- 16) Takayama Y, Uta D, Furue H, Tominaga M. Pain-enhancing mechanism through interaction between

- TRPV1 and anoctamin 1 in sensory neurons. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 査読有、 112: 5213-5218. 2015. DOI:10.1073/pnas.1421507112
- 17) Kashio M, Tominaga M. Redox signal-mediated enhancement of the temperature sensitivity of Transient Receptor Potential Melastatin 2 (TRPM2) elevated glucose-induced insulin secretion from pancreatic islets. J. Biol. Chem. 査読有、 290: 12435-12442. 2015. DOI:10.1074/jbc.M115.649913
- 18) Nishimoto R, Kashio M, Tominaga M. Propofol-induced pain sensation involves multiple mechanisms in sensory neurons. Pflüger Archiv. Eur. J. Physiol. 査読有、 467: 20101-2020. 2015. DOI:10.107/s00424-014-1620-1
- 19) Yatsu R, Miyagawa S, Kohno S, Saito S, Lowers RH, Ogino Y, Fukuta N, Katsu Y, Ohta Y, Tominaga M, Guillette Jr LJ, Iguchi T. TRPV4 associates environmental temperature and sex determination in the American alligator. Sci. Rep. 査読有、 5: 18581. 2015. DOI:10.1038/srep18581

〔学会発表〕(計 62 件)

- 1) Takayama Yasunori, TRPV1 and ANO1/TMEM16A interaction in inflammatory pain conditions. The 9<sup>th</sup> Federation of Asian and Oceanian Physiological Sciences (Faops2019), 2019
- 2) Suzuki Yoshiro, TRPV6 mutation cause neonatal hyperparathyroidism. The 9<sup>th</sup> Federation of Asian and Oceanian Physiological Sciences (Faops2019), 2019
- 3) Derouiche Sandra, Involvement of thermosensitive TRP channels in temperature-dependent microglia movement. The 9<sup>th</sup> Federation of Asian and Oceanian Physiological Sciences (Faops2019), 2019
- 4) Nguyen Thi Hong Dung, Identification of amino acids involved in the 4-isopropylcyclohexanol action on TRP channels. The 9<sup>th</sup> Federation of Asian and Oceanian Physiological Sciences (Faops2019), 2019
- 5) Fujita Fumitaka, Hypotonicity-induced cell swelling activates TRPA1. The 9<sup>th</sup> Federation of Asian and Oceanian Physiological Sciences (Faops2019), 2019
- 6) Takaishi Masayuki, Inhibitory effect of a novel less-odorous TRPA1 antagonist. The 9<sup>th</sup> Federation of Asian and Oceanian Physiological Sciences (Faops2019), 2019
- 7) Derouiche Sandra, TRPV4 heats ups ANO1dependent exocrine gland fluid secretion. 7th Oxidative Stress, Calcium Signaling and TRP Channel World Congress, 2018
- 8) 高山靖規, 炎症における TRPV1-ANO1 相互作用の役割. 第 40 回日本疼痛学会, 2018
- 9) Derouiche Sandra, TRPV4 heats ups ANO1dependent exocrine gland fluid secretion, WCP2018 Kyoto (18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology), 2018
- 10) Takayama Yasunori, Interaction between TRP channels and ANO1/TMEM16A in acute and inflammatory pain conditions, WCP2018(World Congress on Pain), 2018
- 11) 鈴木 喜郎, マウス表皮最表層における TRPV3 の機能的発現. 第 95 回日本生理学会大会, 2018
- 12) 高山 靖規, TRP チャネルと ANO1 を標的とした 4-イソプロピルシクロヘキサノールによる疼痛および掻痒の緩和. 第 95 回日本生理学会大会, 2018
- 13) Derouiche Sandra, Involvement of thermosensitive TRP channels in temperature-dependent microglia movement. 第 95 回日本生理学会大会, 2018
- 14) Feng Xiaona, TRPV4 is functionally expressed in cultured mouse Schwann cells. 第 95 回日本生理学会大会, 2018
- 15) 山野井 遊, 創傷治癒におけるケラチノサイト TRPV3-ANO1 相互作用の役割. 第 95 回日本生理学会大会, 2018
- 16) Makoto Tominaga, Functional interaction between TRPV1 and ANO1 in mouse sensory neurons. 2017 Yonsei-Korea-NIPS symposium, 2017
- 17) 富永 真琴, 温度感受性 TRP チャネルと侵害刺激受容. 第 27 回中国四国ペインクリニック学会, 2017
- 18) 高山 靖規, 4-イソプロピルシクロヘキサノールのイオンチャネル阻害作用. 第 39 回日本疼痛学会, 2017
- 19) 山野井 遊, クロタミトンの TRPV4 チャネルに対する 2 つの作用. 第 39 回日本疼痛学会, 2017
- 20) 高山 靖規, 4-イソプロピルシクロヘキサノールによる包括的イオンチャネル阻害を介した鎮痛効果. 第 40 回日本神経科学大会, 2017
- 21) 富永 真琴, 体温調節機構と発汗: 末梢から「中枢機構」の総合的解明のために. 第 25 回日本発汗学会総会, 2017
- 22) Makoto Tominaga, Anoctamin 1 as a target of anti-nociceptive agents. The 7<sup>th</sup> Asian Pain

Symposium, 2017

- 23) Yasunori Takayama, Comprehensive regulation of ion dynamics through TRP-ANO1 interaction in primary sensory neurons. The 7<sup>th</sup> Asian Pain Symposium, 2017
- 24) Makoto Tominaga, Involvement of TRP channels in itch. 27<sup>th</sup> international symposium of itch, 2017
- 25) Yasunori Takayama, Pharmacological effects of 4-isopropylcyclohexanol on TRP channel and ANO1/TMEME 16A. Neuroscience2017, 2017
- 26) Sandra Derouiche, Functional interaction between thermosensitive TRPV4 and TMEM6A/anoctamin 1 contributes to stimulated saliva and tear secretion. 第94回日本生理学会大会, 2017
- 27) Yasunori Takayama, TRPV1-ANO1 interaction enhances HOT taste. 17<sup>th</sup> international symposium on Olfaction and Taste (ISOT2016), 2016
- 28) Yasunori Takayama, Interaction of TRPV1 and ANO1 in DRG neurons. International Association for the study of Pain (IASP2016), 2016
- 29) Hiroki Kittaka, The molecular mechanism of itch and involvement of TRP channels. 第26回国際痒みシンポジウム, 2016
- 30) 高山 靖規, ANO1 阻害剤の検討とその TRPV1 関連疼痛に対する効果. 第93回日本生理学会大会, 2016
- 31) 富永 真琴, TRP チャンネルによる分泌現象の制御. 第121回日本解剖学会全国学術集会, 2016
- 32) Makoto Tominaga, Lysophosphatidic acid induced itch sensation involves LPA5 receptor-PLD signaling and TRPA/TRPV1. 10th International Conference for Neurons and Brain Disease, 2015
- 33) 橘高 裕貴, マウスにおけるリゾフォスファチジン酸による痒みおよび TRPA1・TRPV1 を介したメカニズム. 第37回日本疼痛学会, 2015
- 34) 高山 靖規, Inhibition of anoctamin 1-mediated currents by menthol. 第38回日本神経科学大会, 2015
- 35) Makoto Tominaga, Molecular mechanisms of nociception in the peripheral nerve endings. 12th World Congress of Veterinary Anesthesiology, 2015
- 36) Makoto Tominaga, TRP channels and pain. TRP2015, 2015
- 37) Yasunori Takayama, TRPV1-ANO1 interaction in sensory neurons, TRP2015, 2015
- 38) Sandra Derouiche, Functional interaction between TRPV4 and ANO1 in salivary and lacrimal acinar cells. TRP2015, 2015
- 39) Rupali Gupta, Identification of single amino acid residue involved in the human TRPA1 inhibition by HC-030031 utilizing species specific differences. TRP2015, 2015
- 40) Hiroki Kittaka, Cellular and molecular signaling of lysophosphatidic acid-induced itch sensation. 8th World Congress on Itch, 2015
- 41) Hiroki Kittaka, LPA-induced peripheral itch sensation and cellular signaling involving LPA5 receptor, phospholipase D and TRPA1/TRPV1. Neuroscience 2015, 2015
- 42) Makoto Tominaga, Analgesic mechanisms of essential oil components. The 13th International Symposium on Molecular and Neural Mechanisms of Taste and Olfactory Perception, 2015
- 43) Makoto Tominaga, Functional interaction between TRPV1/TRPA1 and Anoctamin 1. The 6th Asian Pain Symposium, 2015

〔産業財産権〕

出願状況（計1件）

名称：活性抑制剤および皮膚感覚過敏抑制剤

発明者：富永 真琴、高山 靖規

権利者：大学共同利用機関法人自然科学研究機構

種類：特許

番号：2017-158822

出願年：2017

国内外の別：国内

〔その他〕

自然科学研究機構 生理学研究所 細胞生理研究部門

（生命創成探究センター 温度生物学研究グループ） ホームページ

<http://www.nips.ac.jp/cs/>