

平成21年3月20日現在

研究種目：基礎研究 (B)

研究期間：2006-2009

課題番号：18380171

研究課題名 (和文) バニロイド受容体を介した痛覚過敏発現メカニズムの解明とインビトロ痛覚定量系の確立

研究課題名 (英文) Elucidation of regulatory mechanisms of vanilloid receptor on pain signaling

研究代表者 太田 利男 (Ohta Toshio)

北海道大学・大学院獣医学研究科・准教授

研究者番号：20176895

研究分野：農学

科研費の分科・細目：畜産学・獣医学、基礎獣医学・基礎畜産学

キーワード：TRPV1, capsaicin, ion channel, intracellular Ca, pain

1. 研究計画の概要

関連受容体であるバニロイド受容体遺伝子をブタ、ラット、マウスからクローニングし、異所性発現させ、機能解析する。バニロイド受容体活性化を制御するメカニズムを明らかにし、本受容体に作用する薬物(鎮痛薬の候補物質)を検索する。

2. 研究の進捗状況

当初予定の遺伝子クローニングは成功し、種々の化合物によるバニロイド受容体活性化機構や抑制作用を明らかにした。

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進行している。哺乳類受容体での普遍性を得るため、現在ヒト遺伝子のクローニングを行っている最中である。

4. 今後の研究の推進方策

これまでクローン化したバニロイド受容体遺伝子と炎症性メディエーター受容体の共発現細胞系を構築し、インビトロで疼痛反応が解析できる実験系を作出する。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 12 件)

1. Murakami M, Ohta T, Ito S.

Lipopolysaccharides enhance the action of bradykinin in enteric neurons via secretion of interleukin-1 β from enteric glial cells. *J. Neurosci. Res.* (2009)

2. Ohta T, Imagawa T, Ito S. Involvement of transient receptor potential vanilloid subtype 1 (TRPV1) in analgesic action of methylsalicylate. *Mol. Pharmacol.* 75, 307-317, Feb.(2009).
3. Ohta T, Imagawa T, Ito S. Novel gating and sensitizing mechanism of capsaicin receptor (TRPV1): Tonic inhibitory regulation of extracellular sodium through the external protonation sites on TRPV1. *J. Biol. Chem.* 283, 9377-9387, Apr. (2008).
4. Ishida T, Takei R, Gautam SH, Otsuguro K, Ohta T, Ito S, Habara Y, Saito, T. Voltage-gated channel properties of epithelial cells in porcine vomeronasal organ. *Neurosci. Lett.* 441, 277-281, Aug. (2008).
5. Otsuguro K, Yasutake S, Yamaji Y, Ban M, Ohta T, Ito S. Why does carbon dioxide produce analgesia? *Alternatives to Animal Testing and Experimentation.* 14,101-106, Mar. (2008).
6. Murakami M, Ohta T, Ito S. Interleukin 1beta enhances the action of bradykinin in rat myenteric neurons through upregulation of glial B1 receptor expression. *Neuroscience.* 151, 222-231, Jan. (2008).
7. Ohta T, Imagawa T, Ito S. Novel agonistic action of mustard oil on recombinant and endogenous porcine Transient Receptor Potential V1 (pTRPV1) channels. *Biochem. Pharmacol.* 73, 646-656, May (2007).

8. Murakami M, Ohta T, Otsuguro K, Ito S. Involvement of prostaglandin E₂ derived from enteric glial cells in the action of bradykinin in cultured rat myenteric neurons. *Neuroscience*. 145, 642-653, Mar. (2007).
9. Ohta T, Ikemi Y, Murakami M, Imagawa T, Otsuguro K, Ito S. Potentiation of transient receptor potential V1 functions by the activation of metabotropic 5-hydroxytryptamine receptors in rat primary sensory neurons. *J. Physiol.* 576, 809-822, Aug. (2006).
10. Takahashi E, Inanami O, Ohta T, Matsuda A, Kuwabara M. Lipid raft disruption prevents apoptosis induced by 2-chloro-2'-deoxyadenosine (Cladribine) in leukemia cell lines. *Leuk. Res.* 30, 1555-1561, Dec. (2006).
11. Otsuguro K, Yamaji Y, Ban M, Ohta T, Ito S. Involvement of adenosine in depression of synaptic transmission during hypercapnic acidosis in isolated spinal cord of neonatal rats. *J. Physiol.* 574, 835-847, Aug. (2006).
12. Otsuguro K, Ohta T, Ito S. Zinc modulates primary afferent fiber-evoked responses of ventral roots in neonatal rat spinal cord in vitro. *Neuroscience*. 138, 281-191, Mar. (2006).

[学会発表] (計 2 3 件)

1. 太田利男, 今川敏明, 伊藤茂男 (2008) TRPV1 チャネルの細胞外ナトリウムイオンによる活性調節 (第 4 回 TRP チャネル研究会) 生理学研究所、岡崎カンファレンスセンター (6/5-6/6)
2. 太田利男, 鳥居優人, 今川敏明, 伊藤茂男 (2007) Allylisoithiocyanate による TRPV1 チャネルに対する活性化作用 (第 144 回日本獣医学会、酪農大、9/3 発表) 講演要旨集 188 p
3. 太田利男, 今川敏明, 伊藤茂男 (2007) Allylisoithiocyanate による Transient Receptor Potential V1 (TRPV1) チャネルに対する刺激作用 (第 80 回日本薬理学会年会、名古屋) Action of allylisoithiocyanate on recombinant and endogenous porcine transient receptor potential V1 (pTRPV1) channels. *J. Pharmacol. Sci.* 103, Supple 1. 256p
4. 太田利男, 小松竜一, 乙黒兼一, 伊藤茂

- 男 (2006) 神経因性疼痛発現における Transient Receptor Potential V1 (TRPV1) の関与について —TRPV1 ノックアウトマウスを用いた解析— 第 142 回日本獣医学会学術集会 講演要旨集 174 p 日本獣医学会 (山口大)
5. Ohta Toshio, Ikemi Yuki, Murakami Matsukam, Otsuguro Kenichi, Ito Shigeo (2006) 642.4 Metabotologic 5-hydroxytryptamine receptors are involved in potentiation of transient receptor potential V1 function in rat primary sensory neurons. *Neuroscience2006* (Atranta, USA, October 17)
6. Toshio Ohta, Ikemi Yuki, Murakami Matsuka, Otsuguro Kenichi, Ito Shigeo (2006) 5-Hydroxytryptamine potentiates transient receptor potential V1 functions in rat primary sensory neurons. *J. Pharmacol. Sci.* 101, Supple 1, p134 (Sertoin Club, 6th IUPHAR Satellite Meeting on Serotonin, June 27-30, Sapporo).
7. 太田利男, 小松竜一, 今川敏明, 乙黒兼一, 伊藤茂男 (2006)。ブタ TRPV1 遺伝子クローニングと発現機能解析-内因性 TRPV1 受容体反応との比較- (P2N-34) Molecular cloning, functional characterization of the porcine TRPV1 (pTRPV1) and pharmacological comparison with endogenous pTRPV1. *J. Pharm. Sci.* 100 Suppl 1. 238P