

平成 21 年 5 月 27 日現在

研究種目：基盤研究(B)
 研究期間：2006～2008
 課題番号：18390166
 研究課題名(和文) ニューロンの生死を決定づけるカチオンチャネルの機能に関する研究
 研究課題名(英文) Research on the function of cation channel that could affect the process of neurodegenerative disease

研究代表者

金子 周司 (KANEKO SHUJI)
 京都大学・薬学研究科・教授
 研究者番号：60177516

研究成果の概要：

難治性中枢神経変性疾患では、神経細胞の変性およびアストロサイトの異常活性化が起こることがよく知られているが、その詳細には不明な点が多く残されている。本研究ではこれら細胞種に発現するカチオンチャネルに焦点を当て検討した結果、TRPM2 および TRPV1 が脳虚血傷害様の刺激により惹起される神経細胞死を媒介することを明らかにした。さらに脳出血由来因子 thrombin により惹起されるアストロサイト異常活性化に TRPC3 が重要な役割を果たすことが明らかになり、これらのチャネルの治療標的としての有用性が示唆された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	8,700,000	0	8,700,000
2007年度	3,200,000	960,000	4,160,000
2008年度	3,600,000	1,080,000	4,680,000
総計	15,500,000	2,040,000	17,540,000

研究分野：応用薬理学

科研費の分科・細目：応用薬理学

キーワード：イオンチャネル、TRP チャネル、神経細胞死、中枢神経変性疾患、脳虚血傷害、カルシウムイオン、アストロサイト

1. 研究開始当初の背景

高齢化社会の急速な進行と共に、難治性中枢神経変性疾患治療薬の創製は急務となっているが、その発症過程には不明な点が多く残されており、特に神経細胞死を決定づけるカチオン流入に関する研究はほとんど報告されていなかった。難治性中枢神経変性疾患の病態発症過程において過酸化水素(H₂O₂)、一酸化窒素(NO)、中枢性炎症因子などの産生増大や脳内 pH 低下などの脳内恒常性変化が起こることが報告されつつあり、また transient receptor potential (TRP) channel ファミリーがそれらの変化を受容しうるものが強制発現系の実験において示唆されていたが、それらに関連付ける報告はほとんどなかった。さらにアストロサイトやミクログリアは、病態時には活動性が亢進し、サイトカイン分泌やラジカル発生などを介して、神経傷害的に働くこと

が示唆されているが、その過程におけるカチオンチャネルの関与はほとんど研究されていなかった。従って、本研究により神経細胞やグリア細胞における細胞膜カチオンチャネル、特に TRP チャネルの役割が明らかになれば、新たな神経変性疾患へのアプローチが可能になると考えられた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、脳の神経細胞ないしグリア細胞で発現が確認された Ca²⁺透過型カチオンチャネルの一種である TRP ファミリー分子が神経変性の病態形成にどのような役割を果たしているかを明らかにすることであった。難治性中枢神経変性疾患の病態において Ca²⁺は重要な生存決定因子であり、神経細胞に発現する TRP チャネル分子が病態形成において、細胞修復・細胞死のいずれに寄

与するのは神経変性疾患の治療戦略を考える上で、重要な問題でもあった。一方、神経変性時に増殖・遊走が見られるグリア細胞の機能にも Ca^{2+} は必須因子であり、その Ca^{2+} 流入経路として TRP チャネルの関与を疑うことができた。本研究は、以上の背景に基づいて、中枢の神経細胞における Ca^{2+} 過剰による細胞死、グリア細胞の Ca^{2+} 取り込みによる増殖・遊走における TRP チャネル分子の役割を明らかにし、神経変性疾患に対する有効性の高い治療薬の薬物標的としての評価を行うことにあった。

3. 研究の方法

(1) 培養大脳皮質神経細胞は胎生 18 日齢の Wistar 系ラット胎仔から大脳皮質を摘出し、常法により調製した。免疫染色は蛍光標識抗体を用いて行い、ウェスタンブロット法は常法により行った。細胞内 Ca^{2+} 濃度測定は蛍光 Ca^{2+} 指示薬である *fura-2 AM* を負荷した細胞を用い、細胞生存率は LDH release assay により算出した。In vivo マウス脳虚血モデルは中大脳動脈閉塞モデル(MCAO モデル)により TTC 染色を用いて評価した。

(2) 株化アストロサイトは購入した 1321N1 astrocytoma 細胞を用い、薬物処置後に双極性の突起が細胞体の直径より短くなった場合、形態変化"rounding"を起こしたと判定した。培養アストロサイトは生後 0-1 日齢の Wistar 系ラット新生仔の大脳皮質より常法により調製した。形態変化は蛍光色素を結合した phalloidin を用いて actin を可視化することにより評価した。細胞増殖は MTT assay により評価した。S100B の発現増大は免疫染色法により単位細胞当たりの蛍光シグナルの程度により算出した。

4. 研究成果

(1) 脳虚血傷害由来因子により惹起される神経細胞変性における TRPV1 の主要な役割

本邦における脳血管障害の有病率は近年増加傾向にあり、その罹患数はがんを超えるにもかかわらず、治療薬に関しては驚くほど少ないのが現状である。脳血管障害の大部分を占める脳虚血発作の際には、エネルギー産生低下に伴い細胞外へグルタミン酸が過剰に遊離し、イオンチャンネル型グルタミン酸受容体や電位依存性 Ca^{2+} チャンネルの開口を介して脳細胞の Ca^{2+} 恒常性が破綻し、その結果細胞の過剰興奮に基づく神経傷害が強く惹起されることが示されてきた。従って今日までの脳虚血治療薬の開発はこれらの経路を遮断もしくは緩解することを念頭に進められたが、最終的に臨床使用にまで至った薬剤はない。しかしながら脳虚血障害においては、細胞内外のイオン環境が劇的に変動することから細胞膜イオンチャンネルは依然重要な標

的分子であり、従来想定されてきたメカニズムを超える概念の提唱が強く期待されている。そこで本研究では、神経細胞に発現している Transient Receptor Potential vanilloid subtype 1 (TRPV1) チャンネルに着目し、神経細胞死への関与およびその機序について詳細な解析を行った。

① 神経細胞に発現する TRPV1 の過剰刺激は遅延性のアポトーシスを誘発する。

TRPV1 はカプサイシンをはじめとするバニロイドやプロトンおよび熱により活性化される Ca^{2+} 透過性の高い非選択的カチオンチャンネルである。これまでに感覚神経においては侵害性刺激を媒介することなどが明らかになっており、非常に研究がすすんでいるものの、広く分布が確認されている中枢神経系における機能に関しては未だ不明な点が多く残されている。そこで本研究では、初代培養大脳皮質神経細胞を用いて中枢神経系における TRPV1 の神経細胞死における役割について検討した。培養 10-12 日目の大脳皮質神経細胞に対して免疫染色を行ったところほぼ全ての細胞において TRPV1 の発現が確認された。ウェスタンブロット法により TRPV1 タンパクと想定される約 100kDa のバンドが検出された。TRPV1 活性化薬である capsaicin (1-10 μM) の適用により細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇が観察され、その上昇は TRPV1 の選択的アンタゴニストである capsazepine によりほぼ完全に抑制された。さらに、大脳皮質神経細胞に capsaicin (1-30 μM) を 24 時間処置すると神経細胞死が惹起され、この細胞死は capsazepine および細胞外 Ca^{2+} キレーターである BAPTA および細胞内 Ca^{2+} キレーターである BAPTA-AM の処置により顕著に抑制された。さらに興味深いことに、capsaicin 誘発神経細胞死は L 型電位依存性 Ca^{2+} チャンネル阻害薬である nifedipine、MEK 阻害薬である PD98059 の適用により有意に抑制されたことから、ERK の活性化が TRPV1 を介した神経細胞死を媒介していることが示された。さらにビタミン C および E や細胞膜透過型 SOD/カタラーゼ類縁体である EUK-134 の適用によっても capsaicin 誘発神経細胞死は顕著に抑制されたことから活性酸素種の産生が重要な因子となっていると推測される。

さらに capsaicin 誘発細胞死がどのような経路を介しているのかについて検討した結果、calpain および caspase-3 の活性化を介したアポトーシスであることが明らかになった。以上の結果より、神経細胞に発現している TRPV1 を過剰刺激することで、アポトーシスを介した神経細胞死が惹起されることが明らかとなった。

② 脳虚血傷害の病態生理において、TRPV1 は緩和な低 pH 条件下において炎症起因物質

により開口し、遅延性アポトーシスを媒介する。脳虚血再還流傷害において、興奮性アミノ酸であるグルタミン酸が脳内に蓄積することはよく知られているが、その他に神経伝達物質である histamine や炎症性物質として有名な bradykinin、ATP 等が脳内に多量に遊離されることは意外に知られていない。また糖尿病に関連する高血糖条件下では、グルコースの嫌氣的代謝産物である乳酸の蓄積により pH6.0 程度まで pH が低下し緩和なアシドーシスが惹起されることも報告されているが、これらの病態に則した研究はほとんど行われていない。そこで本検討では、これらの病態を反映する *in vitro* 神経細胞傷害モデルを構築し、そのメカニズムについて解析した。最初に緩和なアシドーシスが神経細胞に与える影響について検討するため、培養大脳皮質神経細胞を 2 時間低 pH 溶液 (pH 5.5-6.5) に曝露したところ、pH 低下に依存して pH 6.0 条件より低い pH 曝露において顕著な細胞死が惹起された。低 pH (pH6.0) 誘発細胞死は細胞外 Ca^{2+} キレート薬である BAPTA (1 mM) および細胞内 Ca^{2+} キレート薬である BAPTA/AM (3 μ M)、また caspase 阻害薬である Ac-DEVD-cmk (100 μ M) および calpain 阻害薬である MDL28170 (1 μ M) の適用により有意に抑制されたことから Ca^{2+} 透過性チャネルの活性化が低 pH 誘発アポトーシス性細胞死を媒介していることが示唆された。そこで各種 Ca^{2+} 透過性チャネル阻害薬の作用を検討したところ、前項において、神経細胞死媒介作用を有することを示した TRPV1 の選択的阻害薬である capsazepine (10 μ M) の適用により低 pH (pH6.0) 誘発細胞死が顕著に減弱されることが明らかになった。さらに、低濃度の histamine (1 μ M) または bradykinin (1 μ M) および ATP γ S (100 μ M)、DHPG (100 μ M)、thrombin (10 U/ml)、prostaglandin E2 誘導体 17-pt-PGE2 (10 μ M) は pH7.4 通常条件下において 2 時間処置しても細胞死をほとんど惹起しなかったが、pH 6.5 という通常細胞死を引き起こさない緩和な低 pH 条件下で 2 時間適用したところ、非常に顕著な細胞死を惹起することが明らかとなった。さらに薬理的阻害実験より、緩和な低 pH 条件下における histamine 誘発神経細胞死は TRPV1 および L 型 Ca^{2+} チャネルの両方を介して惹起され、その過程にはアラキドン産代謝産物による刺激と PKC による感作の両方を必須とすることが示された。本検討結果より、高血糖患者における脳虚血傷害時において、緩和な pH の低下と histamine 等の漏出した神経伝達物質による活性化刺激との相乗効果によって過剰に活性化された TRPV1 が、神経細胞の脱落において主要な役割を担っていることが強く示唆される (Fig. 1)。

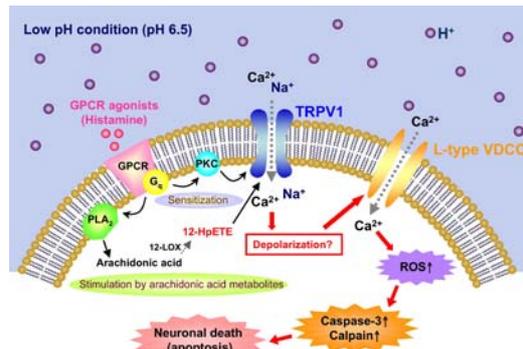


Fig. 1 Summarized scheme of TRPV1-mediated neurotoxicity by low concentration of GPCR agonists under slightly low pH condition

③マウス中大脳動脈閉塞モデルにおいて TRPV1 は神経障害媒介の重要因子である。最後に、マウス中大脳動脈閉塞モデル (MCAO) モデルを用いて TRPV1 の脳虚血障害に対する関与について検討した。野生型マウス側脳室に TRPV1 阻害薬である capsazepine (20 nmol) を前投与することにより、TTC 非染色部位である脳梗塞巣の体積が有意に減少し、さらに神経学的症状も有意に改善した。さらに TRPV1 ホモ欠損マウスでは野生型マウスに比べて、脳虚血傷害により形成される梗塞巣の体積や神経学的症状の増悪が有意に抑制された。また、TRPV1 ホモ欠損マウスに TRPV1 阻害薬である capsazepine (20 nmol) を適用しても、脳梗塞巣の体積や神経学的症状に何ら影響はなかった。本検討結果より、脳虚血傷害モデルにおいて TRPV1 は神経障害を媒介する重要因子であることが明らかになった。脳虚血傷害時において緩和な pH の低下と漏出した histamine 等の神経伝達物質・炎症性物質による活性化刺激との相乗効果によって過剰に活性化された TRPV1 が、神経細胞の脱落において主要な役割を担っていることが強く示唆される。

(2) 脳出血由来因子 thrombin によるアストロサイト活性化における TRPC3 の重要性 中枢神経系において最も豊富な細胞であるアストロサイトは、ニューロン活動を多彩に制御していることが知られている。近年、そのアストロサイトの活動過程においては細胞内 Ca^{2+} 濃度 ($[Ca^{2+}]_i$) を変動させることで自己の活動状態を制御していることが明らかになりつつある。脳障害後・中枢神経変性疾患後の脳内出血時において、脳実質に浸潤した血中由来因子はアストロサイトの病理的变化を引き起こすことが知られており、中でも最も決定的な血中由来因子の一つである thrombin はアストロサイトに対して、細胞形態変化や異常増殖を伴ったグリオシス (神経膠症) を引き起こすことが報告されて

いる。しかし、病的刺激後の Ca^{2+} ダイナミクスが果たす役割については、未だ不明である。そこで本研究では、アストロサイトが thrombin によって活性化される際の細胞応答に対し、 Ca^{2+} 動態の関与を Ca^{2+} 透過型カチオンチャネルの一種である TRPC (Transient receptor potential canonical) チャネルに着目し解析した。

①株化アストロサイト細胞における thrombin 誘発細胞形態変化に対する TRPC3 に関連する Ca^{2+} ダイナミクスの関与

本検討では病態モデルとして細胞形態の変化を鋭敏に検出することができる株化アストロサイトを用いて、形態や $[\text{Ca}^{2+}]_i$ の変化について薬理的解析を行った結果、thrombin による細胞突起の退縮運動が、thrombin 受容体の一つ proteinase-activated receptor 1 (PAR-1) を選択的に介して、素早く可逆的に制御されていることが明らかとなった。その一方で thrombin は PAR-1 を介して $[\text{Ca}^{2+}]_i$ のオシレーション反応を惹起した。そこで、阻害薬実験により Ca^{2+} ダイナミクスが細胞運動に与える影響を検討したところ、細胞内ストアからの Ca^{2+} 放出や、細胞外からストアへの Ca^{2+} 補充がアストロサイトの運動に関与していることが示唆された。

TRPC チャネルは生体内の幅広い組織に発現しており、受容体刺激に伴った細胞内 Ca^{2+} スストア枯渇後の Ca^{2+} 流入を担っているチャネルである。最近の研究により、細胞応答への関与は未だ不明であるものの一部の TRPC がアストロサイトに発現していることが示されている。そこで、このチャネル分子がトロンビン誘発細胞応答に関与している可能性について評価した。TRPC サブタイプのうち、受容体刺激後の Ca^{2+} 流入を担う有力な候補分子として特に知られる TRPC3 の mRNA 及びタンパク質発現が株化アストロサイトにおいて確認されたことから、siRNA を用いて TRPC3 の発現を抑制した結果、トロンビンによる Ca^{2+} オシレーションの頻度と細胞形態変化がいずれも抑制された。更に、TRPC3 阻害作用を示す新規薬物 pyrazole-3 を用いて検証したところ、同様の抑制作用が得られた。また、TRPC3 とヘテロマルチマライズすることが報告されている TRPC1 チャネルをノックダウンした細胞においても同様にトロンビンによる応答が減弱していた。次に、形態変化メカニズムにおける TRPC3 の位置づけを行った。その結果、TRPC3 は、Rho やミオシン軽鎖に依存した細胞骨格制御経路を調整することで、細胞形態のダイナミクスに関与していることが判明した。最後に、培養ラット大脳皮質アストログリアにおいても TRPC3 を含む Ca^{2+} ダイナミクスが細胞骨格の制御に関係していることが薬理的に示された。以上の結果から、

アストロサイトが病的刺激により活性化される際の Ca^{2+} ダイナミクスが担う生理的役割として初めて細胞骨格の制御が提示された。更に、アストロサイトに存在する TRPC3 が細胞応答に関与していることが初めて明らかになった。

②Thrombin によるアストロサイト活性化過程における TRPC3 タンパク発現量増大の病態生理学的意義

次にアストロサイトが thrombin 刺激により活性化する際に TRPC3 タンパク発現量が変化するか否かについて検討した。Thrombin 処置による TRPC3 の発現量変化を経時的に追跡した結果、培養アストロサイトにおいて経時的な発現上昇が確認された。この発現上昇は PAR-1 受容体を介していることが明らかになった。TRPC3 タンパク発現上昇の機序について薬理的に検討したところ、細胞の増殖や分化に関係の深い Mitogen-activated protein kinase (MAPK) 経路のうち extracellular signal-regulated kinase (ERK) 経路と c-Jun N-terminal kinase (JNK) 経路を介した、新規タンパク合成によって TRPC3 発現上昇が起こることが判明した。さらに、この発現上昇が Ca^{2+} ダイナミクスそのものに依存している、すなわち TRPC3 自己活性に依存した feed-forward な発現増幅機構の存在が示された。

次に、このアストロサイトにおける thrombin 誘発 TRPC3 タンパク発現量増大がアストロサイトの病態生理にどのように関連するかを検討する目的で、アストロサイト活性化マーカーである S100B タンパク発現量変化、異常増殖、形態変化に着目して更なる検討を行った。S100B はアストロサイトにおいて特異的に合成・遊離される Ca^{2+} 結合低分子量タンパクであり、その血中遊離量はアルツハイマー病・パーキンソン病および脳虚血傷害といった中枢神経変性疾患の発症と関連があると考えられている。そこで免疫染色により S100B の発現を検討したところ、thrombin 適用によりアストロサイトにおいて発現量は増大することが明らかになった。この発現増大作用は TRPC3 を含む Ca^{2+} ダイナミクスの阻害薬である BAPTA-AM、2-APB、CPA、pyrazole-3 の添加により顕著に抑制された。さらに siRNA を用いて TRPC3 を特異的に knockdown したアストロサイトでは、thrombin 誘発 S100B 発現増大がほとんど観察されなかった。Thrombin 誘発アストロサイト異常増殖は脳内グリオシスに関連する事象と想定されている。培養アストロサイトを無血清条件下で thrombin 刺激を行い 72 時間維持すると細胞数が有意に増加した。この系において TRPC3 を含む Ca^{2+} ダイナミクスの阻害薬である BAPTA-AM、2-APB、CPA、pyrazole-3 を同時に添加したところ、増殖作

用は顕著に抑制された。さらに siRNA を用いて TRPC3 を特異的に knockdown したアストロサイトでは、thrombin 誘発アストロサイト異常増殖が有意に抑制された。アストロサイトは活性化に伴い、その形態を変化させることが報告されている。アストロサイトを無血清条件下で2時間培養すると突起を伸ばした静止型の形態を示すが、その後3時間 thrombin を適用すると actin の再構成により扁平な活性化型の形態を示した。その過程において TRPC3 を含む Ca^{2+} ダイナミクスの阻害薬である BAPTA-AM、2-APB、CPA、pyrazole-3 を添加すると、活性化型への形態変化は顕著に抑制された。さらに siRNA を用いて TRPC3 を特異的に knockdown したアストロサイトでは、thrombin 誘発形態変化がほとんど惹起されなかった。

③以上の結果から、TRPC3 活性が自己の発現量を調節しながらアストロサイト活性化マーカーである S100B タンパク発現量増大、異常増殖、形態変化に強く関与していることが示された。本研究は thrombin 刺激後のアストロサイトの細胞応答に、 Ca^{2+} ダイナミクスが関与していること、特に TRPC3 がアストロサイトにおいて機能的なチャネルを形成し、病理的活性化のスイッチ・増幅器として機能していることが示された。本知見は、脳出血後のグリオーシス形成・進行メカニズムにおける Ca^{2+} ダイナミクスの関与とその分子的背景を提供するものである(Fig. 2)。

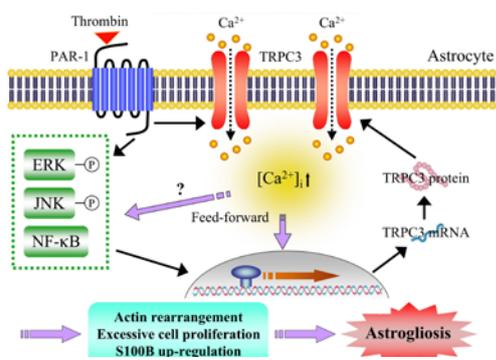


Fig. 2 Summarized scheme of pathological implication of TRPC3 up-regulation in reactive astrocytes

5. 主な発表論文等

(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 5 件)

1. Shirakawa H, Yamaoka T, Sanpei K, Sasaoka H, Nakagawa T, Kaneko S. "TRPV1 stimulation triggers apoptotic cell death of rat cortical neurons." *Biochem Biophys Res Commun* (査読有り) 377:1211-5, 2008.
2. Nakao K, Shirakawa H, Sugishita A, Matsutani I, Niidome T, Nakagawa

T, Kaneko S. "Ca²⁺ mobilization mediated by transient receptor potential canonical 3 is associated with thrombin-induced morphological changes in 1321N1 human astrocytoma cells." *J Neurosci Res* (査読有り) 86:2722-32, 2008.

3. Yamamoto S, Shimizu S, Kiyonaka S, Takahashi N, Wajima T, Hara Y, Negoro T, Hiroi T, Kiuchi Y, Okada T, Kaneko S, Lange I, Fleig A, Penner R, Nishi M, Takeshima H, Mori Y. "TRPM2-mediated Ca²⁺influx induces chemokine production in monocytes that aggravates inflammatory neutrophil infiltration." *Nat Med* (査読有り) 14:738-47, 2008.

4. Tanaka K, Shirakawa H, Okada K, Konno M, Nakagawa T, Serikawa T, Kaneko S. "Increased Ca²⁺ channel currents in cerebellar Purkinje cells of the ataxic groggy rat." *Neurosci Lett.* (査読有り) 426:75-80, 2007.

5. Kaneko S, Kawakami S, Hara Y, Wakamori M, Itoh E, Minami T, Takada Y, Kume T, Katsuki H, Mori Y, Akaike A. "A critical role of TRPM2 in neuronal cell death by hydrogen peroxide." *J Pharmacol Sci.* (査読有り) 101:66-76, 2006.

[学会発表] (計 18 件)

1. 白川久志、中川貴之、金子周司
「脳内グリア細胞における TRP チャネルの病態生理的役割」日本薬学会第 129 年会シンポジウム、京都、2009 年 3 月
2. 三平和明、白川久志、中川貴之、金子周司
「脳虚血による神経傷害における TRPV1 の関与」第 2 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム、京都、2008 年 12 月
3. 白川久志、中尾賢治、杉下亜維子、中川貴之、金子周司「Pathological implication of TRPC3 up-regulation in reactive astrocytes」第 31 回日本神経科学大会、東京、2008 年 7 月
4. 白川久志、中尾賢治、杉下亜維子、中川貴之、金子周司「活性化アストロサイトにおける TRPC3 の生理的意義」第 4 回 TRP 研究会、生理学研究所研究会、岡崎、2008 年 6 月
5. 三平和明、白川久志、中川貴之、金子周司
「Involvement of TRPV1 in the neuronal damage after transient focal cerebral ischemia in rats」第 81 回日本薬理学会年会、横浜、2008 年 3 月
6. 白川久志、三平和明、山岡とも子、中川貴之、金子周司「脳虚血再灌流傷害における TRPV1 および L 型 Ca²⁺チャネルの寄与」第 17 回 神経行動薬理若手研究者の集い、横浜、2008 年 3 月
7. 杉下亜維子、中尾賢治、白川久志、中川

貴之、金子周司「アストロサイトにおける thrombin 誘発形態変化および TRPC3 発現誘導の解析」第 112 回日本薬理学会近畿部会、大阪、2007 年 11 月

8. Shirakawa, H., Yamaoka, T., Sanpei, K., Nakagawa, T., Kaneko, S.

「TRPV1 mediates neurotoxicity induced by Gq-coupled receptor agonists at slightly low pH」SFN 37th Annual Meeting、サンディエゴ・米国、2007 年 11 月

9. Nakao, K., Sugishita, A., Matsutani, I., Nakagawa, T., Shirakawa, H., Kaneko, S.

「Ca²⁺ mobilization mediated by transient receptor potential canonical 1 is associated with thrombin-induced morphological changes of 1321N1 human astrocytoma cells」SFN 37th Annual Meeting、サンディエゴ・米国、2007 年 11 月

10. 白川久志、山岡とも子、三平和明、中川貴之、金子周司「TRPV1 mediates vanilloids and low pH-induced neurotoxicity in rat cortical cultures」第 30 回日本神経科学大会、第 50 回日本神経化学学会大会・合同年会、横浜、2007 年 9 月

11. 白川久志、山岡とも子、三平和明、金子周司「TRPV1 mediates neurotoxicity induced by Gq-coupled receptor agonists at slightly low pH」第 3 回 TRP 研究会、生理学研究所研究会、岡崎、2007 年 6 月

12. 白川久志「TRPV1 および L 型 Ca²⁺ チャネルは低 pH 条件下におけるヒスタミン誘発神経細胞死を媒介するー脳虚血傷害 in vitro モデルにおける解析ー」第 2 回神経伝達機構と疾患研究会、大阪、2007 年 5 月

13. 白川久志「TRP チャネルと神経細胞死」日本薬学会第 127 年会シンポジウム、富山、2007 年 3 月

14. 白川久志、山岡とも子、中川貴之、金子周司「TRPV1 channels mediate vanilloids and low pH-induced neuronal death in rat cortical cultures」第 80 回日本薬理学会年会、名古屋、2007 年 3 月

15. 杉下亜唯子、中尾賢治、松谷一慶、白川久志、中川貴之、金子周司「Functional roles of TRPC receptor-activated Ca²⁺ channels in astroglia」第 80 回日本薬理学会年会、名古屋、2007 年 3 月

16. 山岡とも子、白川久志、中川貴之、金子周司「培養大脳皮質ニューロンに発現する TRPV1 の活性化は神経細胞死を惹起する」第 110 回日本薬理学会近畿部会、京都、2006 年 11 月

17. 中尾賢治、杉下亜唯子、金子周司「Involvement of Ca²⁺ in thrombin-induced morphological change of 1321N1 astrocytoma cells」第 29 回日本神経科学大

会、京都、2006 年 7 月

18. 中尾賢治、杉下亜唯子、金子周司

「Requirement of Ca²⁺ influx in the thrombin-induced morphological changes of human astrocytoma cells」第 2 回 TRP 研究会、生理学研究所研究会、岡崎、2006 年 6 月

〔その他〕

ホームページ

<http://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/channel/ja/research/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

金子 周司 (KANEKO SHUJI)

京都大学・薬学研究科・教授

研究者番号：60177516

(2) 研究分担者

白川 久志 (SHIRAKAWA HISASHI)

京都大学・薬学研究科・助教

研究者番号：50402798

(3) 連携研究者

中川 貴之 (NAKAGAWA TAKAYUKI)

京都大学・薬学研究科・准教授

研究者番号：3030384