

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 31 日現在

機関番号：14301
研究種目：基盤研究（B）
研究期間：2009 ～ 2012
課題番号：21390022
研究課題名（和文）トリップチャネルの神経・グリア連関における病態生理的役割の解明
研究課題名（英文）Research on the pathophysiological roles of TRP channels on the neuron-glia interactions in central nervous system disorder
研究代表者：金子 周司（KANEKO SHUJI） 京都大学・大学院・薬学研究科・教授 研究者番号：60177516

研究成果の概要（和文）：

中枢神経変性疾患の発症機序解明には神経細胞-グリア細胞間のシグナル異常のメカニズムの理解が重要であり、研究の焦点は各細胞因子の時空間的变化およびその病態形成における役割の解明に絞られつつある。本研究ではこれら細胞種に発現するトリップ(TRP)チャネルに焦点を当て精査した結果、アストロサイトの TRPC3 活性化が脳内出血の病態を増悪させること、ミクログリアの TRPV4 開口が異常活性化を抑制すること、ミクログリアの TRPM2 活性化が脳虚血傷害の病態を増悪させることが明らかになり、これらのトリップチャネルの治療標的としての有用性が示された。

研究成果の概要（英文）：

The importance of interactions between neurons and glia in the pathogenesis of CNS disorders is becoming revealed and understood; however the pathophysiological roles of TRP channels in neuron-glia signaling remain to be elucidated. This study focused on TRPC3 expressed in astrocyte and TRPV4 and TRPM2 expressed in microglia. In vitro and in vivo experiments demonstrate that 1) TRPC3 inhibitor Pyr3 improves outcomes and attenuates astrogliosis after intracerebral hemorrhage in mice, 2) the opening of TRPV4 channel attenuates the driving force for extracellular Ca^{2+} and suppresses microglial activation, 3) TRPM2 could mediate the cerebral ischemic injury through NO release from macrophage/microglia. These results suggest that the above-mentioned TRP channels may constitute a new therapeutic target for CNS disorders.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	5,500,000	1,650,000	7,150,000
2010 年度	4,300,000	1,290,000	5,590,000
2011 年度	4,400,000	1,320,000	5,720,000
総計	14,200,000	4,260,000	18,460,000

研究分野：医歯薬学 薬学

科研費の分科・細目：生物系薬学

キーワード：TRP チャネル、TRPV4、TRPC3、TRPM2、アストロサイト、ミクログリア、細胞内カルシウム動態、中枢神経変性疾患

1. 研究開始当初の背景

高齢化社会の進行に伴い中枢神経変性疾患の症例数が増加しつつあり、その根本的な

新規治療法の開発が急務となっている。近年の研究により、中枢神経疾患の病態発症時において神経細胞が変性する際には、異常活性

化したアストロサイトやミクログリアなどのグリア細胞や末梢から浸潤してくる免疫細胞が病態の進行に影響を及ぼすことが明らかとなりつつあることから、これらの脳細胞の活性化状態の制御機構の解明や細胞間クロストークの理解が重要である。

グリア細胞のうちで最も多数を占めるアストロサイトは、生理的条件下では神経細胞の支持体としての役割を果たすが、中枢神経変性疾患の病態時には、病理的变化を起こすことが知られている(Allaman et al., 2011)。またグリア細胞の活性化に伴って惹起される生理的な神経-グリア連関の破綻もまた、病態増悪に寄与していると想定される(Allaman et al., 2011)。活性化したミクログリアは神経保護的(Streit, 2002)または神経傷害的(Block et al., 2007; Hanisch and Kettenmann, 2007)な側面を有することが知られているが、中枢神経系疾患の病態時にはサイトカイン/ケモカイン、活性酸素、一酸化窒素といった炎症性メディエーターを産生し、病態を増悪するとされている(Graeber and Streit, 2010) (図1)。

このように功罪両面を有するグリア細胞において、細胞内 Ca^{2+} 動態の変動が主要な調節的役割を担うことが従来から示されているが(Nedergaard et al., 2010)、その変動を担うメカニズムや Ca^{2+} 流入を担う分子実体については未解明な点が多く残されてきた。

Transient receptor potential (TRP) チャネルは哺乳類においては少なくとも 28 の遺伝子が同定され、TRPC、TRPM、TRPV、TRPA、TRPP、そして TRPML の 6 つのファミリーに分類されているが(Wu et al., 2010)、グリア細胞における病態生理学的役割に関しては、明らかになっていなかった。

2. 研究の目的

前記した背景を踏まえると、アストロサイトおよびミクログリアの病態生理学的な活性化に重要なイオンチャネルを同定することは両グリア細胞の異常活性化が関与する中枢神経系疾患の治療介入の発展に貢献することが期待される。そこで、必要に応じて各脳細胞の単体培養系を用い、神経-グリア連関破綻の病態を模した刺激により活性化された際の細胞機能変化について追求するとともに、病態モデルにおいて標的 TRP チャネル阻害がどのような影響を及ぼすかについて検討することを目的とした。以下項目ごとに目的および結果について概説する。



図1；神経グリア連関異常による病態発症

3. 研究の方法

(1)脳内出血モデルの作製および評価

コラゲナーゼ注入による脳内出血モデル(collagenase induced ICH: cICH)を作製する際には、C57BL/6J 系雄性マウス (8-12 weeks, 20-30 g) の線条体にコラゲナーゼ (0.025 U/0.5 μ l) を注入した。Pyr3 は HCO-60 に溶解し、ICH 惹起 5 分後にそれぞれ 1, 10, 20 nmol/5 μ l で脳室内投与し、その後 1 日 2 回 2, 20, 40 mg/kg にて腹腔内に投与した。自家血注入による脳内出血モデル (autologous blood induced ICH: bICH) を作製する際には、マウス尾静脈より採血を行った後、5 分以内に cICH と同様の投与部位に自家血 (15 μ l) を注入した。神経症状の評価には 28 段階の neurological deficit score (NDS) を算出することにより行った。運動機能障害の評価には 3 分間の加速試験 (40 rpm/min) を行うロータロッド試験を用い、マウスが落下するまでの潜時を測定した。ローグリップ試験は運動機能障害を 6 段階で評価した。免疫組織化学を行う際には凍結切片を作製し、抗 S100 抗体を用いてアストロサイトを可視化した。神経細胞の脱落は血腫周辺の Nissl 陽性反応が低い領域の面積から算出した。浮腫は bregma の断面において出血側の脳の半球面積を反対側と比較することで算出した。

(2)培養ミクログリアを用いた in vitro 実験

ラット初代培養ミクログリアは生後 1-2 日齢の Wistar 系ラット新生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、ウエスタンブロット、RT-PCR、定量的 RT-PCR、ELISA はキット等を用いて常法により行った。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た。ホールセルパッチクランプ電流は HEKA 社の EPC-9 もしくは 10 を用いて測定した。In vivo 実験には 6-8 週齢の ICR マウスを用いた。

(3)一過性中大脳動脈閉塞 (tMCAO)モデルの作製および評価

C57BL/6J 系雄性マウス (8-12 weeks, 20-30 g) の左総頸動脈よりシリコンコーティングしたナイロン栓子を挿入することにより中大脳動脈起始部を閉塞した。局所脳血流量は laser-Doppler flowmetry で測定し、MCAO 直前の血流量を 100% とし、虚血中の血流量が 25% 以下かつ再灌流 5 分後に血流量が 60% 以上に回復したものを実験に用いた。神経症状の評価は再灌流後所定の時間に 6 段階で行動学的に評価した。梗塞巣体積の評価は、1 mm 厚の冠状切片を 2% TTC で染色し、非染色部位である白色面積の積を梗塞巣体積とした。

4. 研究成果

(1) 脳内出血の病態におけるアストロサイト TRPC3 の役割

脳内出血 (intracerebral hemorrhage: ICH) は脳血管疾患の中でも特に死亡率の高い疾患であり、発症後たとえ一命を取り留めたとしても重篤な後遺症を呈することが多い。近年、血管の破綻によって組織に漏出した血液由来因子が、ICH 後の二次的な病態増悪に関与することが示されつつあり、その中でも特に血液凝固因子であるトロンビンが脳内出血傷害後の神経細胞死や脳浮腫および脳内炎症に関与すると考えられている。ラット初代培養アストロサイトにトロンビンを処置すると、TRPC3 が開口し、アストロサイトの形態変化や炎症誘発性タンパク S100B の発現増強および増殖促進が誘導されることが報告されているため、本検討では、コラゲナーゼまたは自家血注入により ICH モデルマウスを作出し、Pyr3 の影響について検討した。

① cICH における脳機能障害に対する TRPC3 阻害薬 Pyr3 の寛解作用

はじめに、cICH 惹起 1-7 日後における神経機能障害や運動機能傷害について検討した。NDS は cICH 惹起 1 日後をピークに増悪が認められたが、これは Pyr3 投与により cICH 惹起 1-7 日において有意に減少した。ロープグリップ試験やロータロッド試験においても Pyr3 は運動機能を回復させた。また、Pyr3 は cICH 惹起 3 日後の脳傷害や浮腫も有意に減少させた。これらの試験における Pyr3 の改善作用は Pyr3 の投与量依存的であった。次に、ICH に対する Pyr3 の治療許容時間を検討したところ、cICH 惹起 1 日後からの投与でも有意な改善作用を示した。免疫組織化学的検討により、血腫周辺部におけるアストロサイトと想定される S100 陽性細胞数は cICH 惹起 1-7 日後にわたって増大するが、これは Pyr3 を投与すると有意に抑制することが明らかになった。

② bICH における脳機能障害に対する TRPC3 阻害薬 Pyr3 の寛解作用

次に BBB を破綻することなく血液成分のみの影響を観察できることが知られて bICH モデルにおける Pyr3 の作用について検討した。bICH 惹起 1 日後をピークに NDS、ロータロッド試験、ロープグリップ試験のスコアが増悪したが、Pyr3 はこれらの障害を抑制した。また、bICH に対する Pyr3 の治療許容時間を検討したところ、bICH 惹起 6 時間後からの投与でも有意な改善作用を示した。また、免疫組織化学的検討により、Pyr3 は血腫周辺部位の S100 陽性細胞数の増大を有意に抑制した。以上の結果より、TRPC3 は ICH

後のアストロサイトの活性化を介して ICH の二次的な病態の増悪を惹起することが示され、TRPC3 は ICH の新たな治療ターゲットになることが示唆される(Munakata et al., Stroke, 2013)。

(2) ミクログリア異常活性化に対する TRPV4 開口による抑制

TRPV4 は非選択性カチオンチャンネルで、脳内で海馬神経(Shibasaki et al., 2007)やアストロサイト(Benfenati et al., 2007; Benfenati et al., 2011)における発現が報告されているが、ミクログリアにおける機能は不明であった。TRPV4 は温和な熱やアラキドン酸代謝物、低浸透圧や機械進展刺激など、環境変化のセンサーとして働くため(Vriens et al., 2004)、脳内ミクログリアにおいても、TRPV4 が化学センサー、機械センサーとして機能していることが十分考えられた。そのため、中枢神経変性疾患におけるミクログリア異常活性化制御の創薬標的となり得ると仮説を立て検討を行った。

① マウス脳内への TRPV4 刺激薬注入による LPS 誘発ミクログリア活性化抑制作用

はじめに、成体マウス脳内ミクログリアにおける TRPV4 の発現を *in situ* ハイブリダイゼーションおよび免疫組織化学により明らかにした。続いて、マウス脳室内に LPS と TRPV4 選択的刺激薬である 4 α -PDD を注入したところ、LPS 単独投与により観察される細胞体の顕著な拡大が 4 α -PDD 同時適用により抑制され、蛍光強度は有意に減少した。この結果は、TRPV4 開口刺激が *in vivo* においてミクログリア活性化を抑制することを示唆している。

② 培養ミクログリア異常活性化における TRPV4 開口による抑制

培養ミクログリアに TRPV4 が機能的に発現していることを、RT-PCR 法・イムノブロット・免疫染色法・ホールセルパッチクランプ法により明らかにした。次に LPS (100 ng/ml) 活性化ミクログリアに対して、LPS と同時に 4 α -PDD (1-10 μ M) を処置すると、濃度依存的に TNF- α 遊離を抑制した。LPS により惹起される他のミクログリア活性化指標(galectin-3 発現あるいは外向き整流性 K⁺チャンネル電流)の増大も、LPS と同時に 4 α -PDD で処置することにより抑制されることが明らかになった。TRPV4 開口によるミクログリア活性化抑制作用機序における膜電位変化の影響について検討するため、培養ミクログリアに 4 α -PDD を適用したところ、膜電位の脱分極が観察された。また、4 α -PDD 24 時間処置後の培養ミクログリアでは、SOC を介する Ca²⁺流入は減弱した。加えて、脱分

極が及ぼすミクログリア活性化に対する影響を高濃度 KCl を用いて検討した。高濃度 KCl は、4 α -PDD と同様にミクログリアの膜電位を脱分極させ、さらに LPS 誘発各種活性化指標および Ca²⁺流入を抑制した。

以上の結果は、TRPV4 開口が細胞膜の脱分極を介してミクログリア活性化を抑制することを示しており、その機序として脱分極による SOC を介する Ca²⁺流入の減少が関与することが示唆される (図 2)。

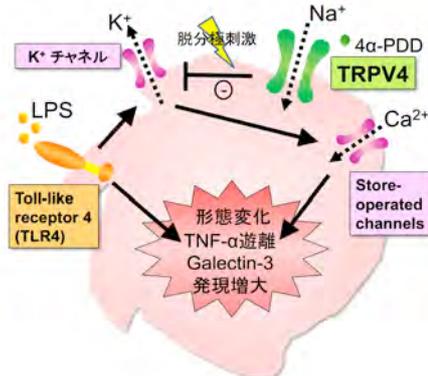


図 2 ; TRPV4 開口によるミクログリア活性化抑制の模式図

(3)脳虚血障害の病態におけるミクログリア/マクロファージの TRPM2 の役割

脳虚血傷害において遅発性に惹起される脳内炎症が、治療許容時間の観点からも重要な創薬標的の一つとして挙げられる。この脳内炎症の病態においては、脳常在性のミクログリアや末梢から浸潤してくるマクロファージなどの免疫系細胞が重要な役割を担うことが示唆されているが、その機能制御につながる治療標的分子に関する情報は圧倒的に不足している。一方、TRPM2 は Ca²⁺透過型の非選択的のカチオンチャンネルであり、脳や免疫系の細胞に広く分布していることが知られており、TRPM2 を介した Ca²⁺流入がミクログリアやマクロファージにおける特定のケモカイン産生を促進し炎症応答増悪に関与することが大きな注目を集めている。そこで本検討では、脳虚血の好発部位である中大脳動脈の一過性閉塞モデルを作成し、野生型および TRPM2 欠損マウスを用いて脳虚血再灌流傷害の形成における TRPM2 の関与について検討した。tMCAO 負荷 14 日後までの生存率における影響を検討したところ、TRPM2 欠損マウスにおいては野生型と比べ生存率の低下が有意に減弱していた。さらに tMCAO 処置に伴い発生する神経障害や梗塞巣形成を評価したところ、野生型マウスでは tMCAO 処置により経時的に重篤な神経障害および広範な梗塞巣の形成が認められたのに対して、TRPM2 欠損マウスでは再灌流 24 時間後における神経傷害および梗塞巣体積

は野生型マウスに比べ有意な差は観察されなかったが、再灌流 48 時間後および 72 時間後においては有意な神経障害の改善および梗塞巣体積の抑制が認められた。脳虚血傷害の亜急性期においては、過剰に浸潤してくる末梢由来の免疫担当細胞が病態生理学的に重要な働きをしていることが報告されていることから、野生型および TRPM2 欠損マウスにおける tMCAO 処置後の免疫担当細胞の浸潤や集積の影響を免疫組織化学的に検討したところ、TRPM2 欠損マウスでは野生型マウスに比べ再灌流 48 時間後の梗塞巣における好中球と想定される Gr-1 陽性細胞数が有意に減少していた。さらに梗塞巣周囲におけるマクロファージ/ミクログリアと想定される Iba-1 陽性細胞数の増大が再灌流 48 時間及び 72 時間後では TRPM2 欠損マウスにおいて有意に抑制されていた。現在、ミクログリア/マクロファージに発現する TRPM2 を介した NO 遊離が、亜急性期の脳虚血再灌流傷害の増悪に関与しているとの仮説 (図 3) をたて、骨髄キメラマウスやミクログリア/マクロファージ活性化抑制薬、培養細胞系等を用いて証明しようと鋭意研究を進めているところである。

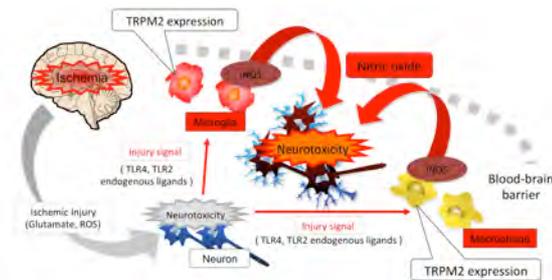


図 3 ; ミクログリア/マクロファージ活性化機構における TRPM2 の関与の模式図

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 10 件)

① Haraguchi K, Kawamoto A, Isami K, Maeda S, Kusano A, Asakura K, Shirakawa H, Mori Y, Nakagawa T, Kaneko S. "TRPM2 contributes to inflammatory and neuropathic pain through the aggravation of pronociceptive inflammatory responses in mice." *Journal of Neuroscience* (査読有り) 32:3931-3941, 2012. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4703-11.2012.

② Konno M, Shirakawa H, Iida S, Sakimoto S, Matsutani I, Miyake T,

Kageyama K, Nakagawa T, Shibasaki K, Kaneko S. "Stimulation of transient receptor potential vanilloid 4 channel suppresses abnormal activation of microglia induced by lipopolysaccharide." *Glia* (査読有り) 60:761-770, 2012. DOI: 10.1002/glia.22306.

③ Konno M, Shirakawa H, Miyake T, Sakimoto S, Nakagawa T, Kaneko S. "Calumin, a Ca²⁺-binding protein on the endoplasmic reticulum, alters the ion permeability of Ca²⁺ release-activated Ca²⁺ (CRAC) channels." *Biochem Biophys Res Commun.* (査読有り) 417:784-789, 2012. DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.12.035.

④ Ibi M, Matsuno K, Matsumoto M, Sasaki M, Nakagawa T, Katsuyama M, Iwata K, Zhang J, Kaneko S, Yabe-Nishimura C. "Involvement of NOX1/NADPH oxidase in morphine-induced analgesia and tolerance." *Journal of Neuroscience* (査読有り) 31:18094-18103, 2011. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4136-11.2011.

⑤ Nakagawa T, Suzuki T, Nagayasu T, Kitaichi M, Shirakawa H, Kaneko S. "Repeated exposure to methamphetamine, cocaine or morphine induces augmentation of dopamine release in rat mesocorticolimbic slice co-culture" *PLoS One*, (査読有り) 6: e24865, 2011. DOI:10.1371/journal.pone.0024865.

⑥ Takahashi N,... Kaneko S,... (16人中12番目). "TRPA1 underlies a sensing mechanism for O₂." *Nature Chemical Biology.* (査読有り) 7:701-711, 2011. DOI: 10.1038/nchembio.640.

⑦ Nakagawa T, Kaneko S. "Spinal astrocytes as therapeutic targets for pathological pain." *Journal of Pharmacological Sciences* (査読有り) 114:347-353, 2010. DOI: 10.1254/jphs.10R04CP

⑧ Shirakawa H, Sakimoto S, Nakao K, Sugishita A, Konno M, Iida S, Kusano A, Hashimoto E, Nakagawa T, Kaneko S. "TRPC3 mediates thrombin-induced astrocyte activation and upregulates its own expression in rat cortical astrocytes" *Journal of Neuroscience* (査読有り) 30:13116-13129, 2010. DOI: 10.1523/

JNEUROSCI.1890-10.2010.

⑨ Nagayasu K, Yatani Y, Kitaichi M, Kitagawa Y, Shirakawa H, Nakagawa T, Kaneko S. "Utility of organotypic raphe slice cultures to investigate the effects of sustained exposure to selective 5-HT reuptake inhibitors on 5-HT release" *British Journal of Pharmacology.* (査読有り) 161:1527-1541, 2010. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2010.00978.x.

⑩ Nagayasu K, Kitaichi M, Shirakawa H, Nakagawa T, Kaneko S. "Sustained exposure to 3,4-methylenedioxy-methamphetamine induces the augmentation of exocytotic serotonin release in rat organotypic raphe slice cultures." *Journal of Pharmacological Sciences.* (査読有り) 113:197-201, 2010. DOI: 10.1254/jphs.10075SC.

[学会発表] (計24件)

① 白川久志ら「TRPV4 開口刺激は細胞膜の脱分極を介してミクログリア活性化を制御する」日本薬学会第132回年会、2012年3月28-31日、北海道大学(北海道)

② 三宅崇仁ら「ミクログリア活性化における TRPM2 チャネルの病態生理学的役割」第85回日本薬理学会年会、2012年3月14-16日、京都国際会議場(京都府)

③ 金野真和ら「TRPV4 チャネル開口刺激によるリポ多糖誘発ミクログリア異常活性化抑制作用および機序解明」第85回日本薬理学会年会、2012年3月14-16日、京都国際会議場(京都府)

④ 白川久志ら「脳血管疾患治療標的としてのグリア細胞 TRP チャネル」第85回日本薬理学会年会、2012年3月14-16日、京都国際会議場(京都府)

⑤ Shirakawa H, et al. 「Functional coupling of TRPC1 and TRPC3 in thrombin-induced astrocyte activation」*Neuroscience2011* (the 41th Annual Meeting of the Society for Neuroscience)、2011年11月12-16日ワシントンコンベンションセンター(アメリカ)

⑥ 宗像将也ら、「マウス脳内出血モデルにおける脳機能障害に対する TRPC3 阻害薬の寛解作用」第120回日本薬理学会近畿部会、2011年11月11日、グランビア京都(京都府)

⑦ Sakimoto S, et al. 「A pathophysiological role of TRPM2 in ischemic injury after transient focal cerebral ischemia in mice」第34回日本神経科学大会、2011年9月14-17日、パシフィコ横浜(神奈川県)

⑧ Shirakawa H, et al. 「Involvement of TRPM2 channel in mechanisms underlying

microglial activation」第34回日本神経科学大会、2011年9月14-17日、パシフィコ横浜（神奈川県）

⑨ 白川久志ら「脳出血傷害時に惹起されるアストロサイト活性化における TRPC1および TRPC3の病態生理学的役割」平成23年度生理研研究会 TRPチャンネル群の動作原理と生理・病理機能の統合的理解、2011年6月2-3日、岡崎コンベンションセンター（愛知県）

⑩ Konno M, et al. 「Stimulation of TRPV4 channel suppresses aberrant activation of microglia induced by lipopolysaccharide」The 6th SKO Symposium、2011年6月2-3日 ソウル（韓国）

⑪ 金野真和ら「リポ多糖誘発ミクログリア異常活性化に対する TRPV4 開口刺激による抑制作用」日本薬学会第131回年会、2011年3月29日、ツインメッセ静岡（静岡県）誌上開催

⑫ 白川久志ら「TRPチャンネルによる脳内グリア細胞の新しい活性調節機構」日本薬学会第131回年会、2011年3月29日、ツインメッセ静岡（静岡県）誌上開催

⑬ 白川久志ら「Functional coupling of TRPC1 and TRPC3 in thrombin-induced astrocyte activation」第84回日本薬理学会年会、2011年3月22-24日、パシフィコ横浜（神奈川県）誌上開催

⑭ 白川久志ら「アストロサイト異常活性化における TRPC subfamily の生理学的重要性」第60回日本薬学会 近畿支部会、2010年10月30日、摂南大学薬学部（大阪府）

⑮ 金野真和ら「TRPV4 開口によるミクログリア異常活性化抑制及びそのメカニズムの解析」薬理系薬学会次世代シンポジウム2010、2010年9月11日、京都大学薬学部（京都府）

⑯ Shirakawa H, et al. 「Pathophysiological implication of TRPC1 in thrombin-induced astrocyte activation」第33回日本神経科学大会、2010年9月2-4日、神戸コンベンションセンター（兵庫県）

⑰ Shirakawa H, et al. 「TRPC3 mediates thrombin-induced astrocyte activation and upregulates its own expression in rat cortical astrocytes」WorldPharma2010 (16th World Congress on Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR))、2010年7月17-23日、コペンハーゲンコンベンションセンター（デンマーク）

⑱ 白川久志ら「脳内生体防御機構を担うミクログリアの活性化制御における TRPチャンネルの役割」日本薬学会第130回年会、2010年3月28-30日、岡山コンベンションセンター（岡山県）

⑲ 崎元伸哉ら「マウス脳虚血再灌流傷害における TRPM2 の関与」第83回日本薬理学会年会、2010年3月16-18日、大阪国際会

議場（大阪府）

⑳ 草野綾香ら「ミクログリア活性化における TRPM2 の関与」第83回日本薬理学会年会、2010年3月16-18日、大阪国際会議場（大阪府）

㉑ Shirakawa H, et al. 「Pathophysiological role of TRPV4 in the process of microglial activation」Neuroscience2009 (the 39th Annual Meeting of the Society for Neuroscience)、2009年10月17-21日 シカゴコンベンションセンター（アメリカ）

㉒ Shirakawa H, et al. 「Physiological significance of TRPV4 in the process of microglial activation」第32回日本神経科学大会、2009年9月16-18日、名古屋国際会議場（愛知県）

㉓ Kaneko S, Shirakawa H. 「Pathophysiological roles of TRP channels expressed in the brain」The IUPS2009 Satellite Symposium. Ion channels and membrane transport systems: function, structure, and physiology、2009年8月2-3日、ロテル・ド・比叡（京都府）

㉔ Shirakawa H, et al. 「Involvement of TRPV4 in the process of microglial activation」IUPS2009 (XXXVI th International Union of Physiological Sciences)、2009年7月27日-8月1日、京都国際会館（京都府）

〔その他〕

ホームページ等

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

http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/news_data/h/h1/news6/2010/100930_1.htm

http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/news_data/h/h1/news6/2011/120315_3.htm

6. 研究組織

(1)研究代表者

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

(2)研究分担者

中川 貴之 (NAKAGAWA TAKAYUKI)
京都大学・大学院・薬学研究科・准教授
研究者番号：30303845

白川 久志 (SHIRAKAWA HISASHI)
京都大学・大学院・薬学研究科・助教
研究者番号：50402798

(3)連携研究者

なし