

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 16 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24249017

研究課題名(和文) レドックス感受性TRPチャンネルが統御する炎症性細胞応答機構の解明

研究課題名(英文) Elucidation of mechanisms underlying regulation of inflammatory cellular responses by redox-sensitive TRP channels.

研究代表者

森 泰生 (Mori, Yasuo)

京都大学・地球環境学堂・教授

研究者番号：80212265

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 35,100,000円

研究成果の概要(和文)：活性酸素種ROSや親電子分子種は生命体にストレスを与えるが、細胞シグナル分子としても注目されている。私たちは、複数のTransient Receptor Potential (TRP) Ca<sup>2+</sup>-透過カチオンチャンネルがレドックス感受性を有し、細胞死、細胞化学遊走等の生体応答を惹起することを示した。本研究はレドックス感受性TRP群が果たす炎症における役割を明らかにした。特に、TRPM2は多様な炎症性細胞応答の鍵シグナル調節因子であることが分かった。O<sub>2</sub>をも感知するTRPA1の高酸化感受性も示した。レドックス感受性TRP群の生理学的意義の解明は、TRPの臨床医学上の治療標的としての重要性を示唆する。

研究成果の概要(英文)：Reactive oxygen species (ROS) and electrophiles, known to exert stress on organisms, are emerging as mediators of cellular signals. Transient Receptor Potential (TRP) Ca<sup>2+</sup>-permeable cation channels are activated by various triggers from outside and inside the cell. We and others have revealed that multiple redox-sensitive TRPs sense ROS to induce diverse physiological/pathological responses, such as cell death, chemotaxis, and pain transduction. TRPs sense ROS/electrophiles either indirectly through second messengers or directly via oxidative modification of cysteine residues. In this project, I clarified roles of redox-sensitive TRPs in inflammation. In particular, TRPM2 turned out to be a key signal regulator for diverse inflammatory cellular responses. Also, TRPA1 showed a unique, high sensitivity to oxidants including O<sub>2</sub>. Understanding the physiological significance of redox-sensitive TRPs will lead us to consider these TRP channels as viable therapeutic targets.

研究分野：生化学

キーワード：カルシウム TRP チャンネル レドックス 活性酸素種 炎症

### 1. 研究開始当初の背景

江橋節郎により創始された「Ca<sup>2+</sup>シグナル学」は筋肉・神経系などの興奮性組織において当初発展したが、近年は、血球・上皮系などの非興奮性組織でも最先端研究が精力的に展開され、Ca<sup>2+</sup>流入を担う分子実体も次々と同定された。特に、TRP タンパク質群は 1989 年に初めてショウジョウバエから同定されて以来、6 ファミリー(M, C, V, A, ML, P)に分類される 29 のホモログが見出されてきた。機能的には、TRP 群が細胞のレドックスやエネルギー状態、温度、プロトン、浸透圧等の物理化学的因子を感知するカチオンチャネル群であるという、「センサー」としての理解が大きく前進している。一方、TRP 群は受容体から phospholipase C (PLC) 等を介したシグナル動員にตอบสนองして Ca<sup>2+</sup>流入・Ca<sup>2+</sup>シグナルを担うことも知られているが、TRP チャネルの「シグナル制御」における生理的意義は依然として未解明のフロンティア分野である。

「炎症」は損傷部位に細胞群等を送り込み、感染や障害性物質の除去と治癒回復という自然免疫としての意義を有するが、最も重大な疾病の一つでもある。微生物除去に働く好中球由来の生体防御活性は、活性酸素種 (ROS) が顕著であるが、過剰・持続産生は組織に強い傷害を与える。旧来からの細胞構成要素の非特異的な酸化的破壊に加え、レドックス感受性転写因子 NF-κB 等の活性化させ IL-8 (CXCL8)、CXCL2 等の炎症性ケモカイン・サイトカインを産生誘導するシグナル伝達機能が ROS の作用機序においては重要である。さらに、Hypoxia-inducible factor (HIF) を介した低 O<sub>2</sub> 応答等とも結びつき、炎症性の微小環境は癌を悪性化させる重要因子であることも近年注目されている。

TRP チャネルが高感度に細胞レドックス (redox:酸化還元) 状態を感知し、Ca<sup>2+</sup>シグナルあるいはカチオン流入による電気シグナルを惹起することは、世界に先駆けて申請者等が TRPM2 について示した (Hara *Mol. Cell* 9, 163-173, 2002)。H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> が NAD<sup>+</sup> や ADP リボース (ADPR) を介して間接的に TRPM2 を活性化すると当初考えられたが、直接酸化等の機構の関与も指摘されてきた。実際に、システイン (Cys) の酸化が他のレドックス感受性 TRP 群を活性化することも申請者等は見出ししている (Yoshida *Nature Chem. Biol.* 2, 596-607, 2006; Takahashi, *Nature Chem. Biol.* 7, 701-711, 2011)。一方、Tymianski 等は O<sub>2</sub> 除去が TRPM7 を (Aarts, *Cell* 115, 863-877, 2003)、申請者等は O<sub>2</sub> の過剰・不足がともに TRPA1 を活性化することを示し (上述 Takahashi, 2011)、O<sub>2</sub> の感知と O<sub>2</sub> 分圧変化への適応における TRP の重要性が注目されている。

T 細胞や B 細胞の活性化においては Ca<sup>2+</sup>シグナルが鍵であり、細胞内 Ca<sup>2+</sup>ストア小胞体の枯渇により活性化されるストア依存性 Ca<sup>2+</sup>流入がその主要制御経路を構成することは広く認識されている。しかし、他の血球系細胞におけるイオンシグナル研究は未だ発展途上にある。マクロファージにおいては、好中球の強力な化学遊

走誘因因子 CXCL8 の ROS 依存的産生を制御する、TRPM2 MAPK NFκB シグナル経路を申請者らが明らかにしたばかりである (Yamamoto *Nature Med.* 14, 738-747, 2008)。TRPM2 は IL-12 や Interferon-γ の産生も制御しており、これはリステリア菌感染モデルにおいて TRPM2 ノックアウト (KO) が自然免疫を強く損なう Perraud 等の知見が支持する (Knowles *PNAS* 108, 11578-11538, 2011)。ROS により活性が制御され Ca<sup>2+</sup> や Mg<sup>2+</sup> などのカチオン透過を担う TRPM2 や TRPM7 が炎症性細胞の応答を制御するのは、ROS の炎症・自然免疫への広い関与からも合理的である (TRPM2 は単球/マクロファージや好中球に特に豊富に発現している)。Ca<sup>2+</sup> 以外では、Zn<sup>2+</sup> や Mg<sup>2+</sup> の担うシグナル機能が報告され (Yamashita *Nature* 429, 298-302, 2004; Li *Nature* 475, 471-476, 2011)、イオン輸送系は単なるエフェクターではなく、免疫細胞応答を制御する中心的シグナル伝達因子の一つであると認識できる。

### 2. 研究の目的

本研究は、チャネルの制御するイオンシグナルの生理的意義が未だ極一部分しか理解されていない免疫細胞において、TRP チャネル群の活性化及び TRP チャネル群の担う炎症性細胞応答の統御を明らかにする。特に、細胞・組織のレドックス状態に依存して活性が制御される TRP チャネル群に焦点を当て、それらがどのようなシグナル経路を介して、好中球の心臓梗塞部位への遊走、マクロファージによる腫瘍の炎症性微小環境の形成、低酸素 (O<sub>2</sub>) による血管新生の惹起等の炎症に関連して重要な細胞応答を調節するか探究する。

### 3. 研究の方法

レドックス感受性 TRPM2 及び TRPM7 チャネルの生物学的意義を、炎症性病態に着目し分子機構から組織まで、遺伝子改変マウスに生化学・生理学的解析手法を適用し統合的に解明する。具体的には、まず、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> を介した酸化ストレスによる TRPM2 活性化及び、低 O<sub>2</sub> による TRPM7 活性化の全容解明を目指し、未解明の酸化還元的なタンパク質修飾過程を受容体シグナル経路との連関において明らかにする。次いで、心虚血・再還流モデルを用い、好中球の浸潤過程を制御する分子機構における TRPM2 の役割を突き止める。さらに、腫瘍の炎症性微小環境に注目し、腫瘍関連マクロファージ (TAM: Tumor-associated macrophage) の主要機能の一つである血管内皮細胞増殖因子 (VEGF: Vascular endothelial growth factor) の発現血管新生におけるを介した、TRPM2 により制御される酸化ストレスシグナルと TRPM7 により制御される低 O<sub>2</sub> シグナルの意義を、各ノックアウトマウスの担癌或いは発癌モデルにより明らかにする。ここでは、炎症環境に置かれた癌の低 O<sub>2</sub> 領域において、TRPM2/TRPM7 と連動するシグナル系の変化が TAM の成熟・機能に寄与する

仮説を検証する。

#### 4. 研究成果

本研究においては、まず、炎症反応におけるTRPM2の好中球浸潤における役割を探究した。即ち、冠状動脈結紮後に血流を回復させるIschemia-reperfusion (I/R)処置を、TRPM2 KOマウスに施したところ、野生型マウスに比べ顕著に梗塞巣が縮小することが分かった。TRPM2が豊富に発現する好中球の浸潤も、TRPM2 KOマウスの梗塞巣で顕著に抑制していた。野生型及びTRPM2 KOマウスから単離した心臓への、TRPM2 KOマウスから単離した好中球の浸潤を*ex vivo*の系で検討したところ、野生型マウスから単離した好中球のそれに比べ有意に抑えられていた。I/Rにより生じる心筋梗塞において好中球遊走に関与すると考えられている因子をCa<sup>2+</sup>測定法により比較検討したところ、ロイコトリエンB4 (LB4) に対する受容体応答の減弱が、TRPM2 KO好中球でみられた。また、内皮細胞への接着の減弱もTRPM2 KOの好中球でみられた。以上のことから、LB4に誘導された好中球の血管への浸潤が開始する過程で、TRPM2を介したCa<sup>2+</sup>流入が接着を安定化することが示唆された(2)。以上のデータに加え、TRPM2は炎症を統合するInflamosomeの形成に枢要であることも示され、さらに過去の知見と併せて考えると、炎症反応全般を増幅するという普遍的に重要な生理的意義を、TRPM2は有することが考えられる(4)。

これ以外にも、TRPM2に関しては順調に成果が得られてた。例えば、敗血症(Sepsis)は、病原体によって引き起こされた非常に重篤な全身性炎症反応症候群 (SIRS:systemic inflammatory response syndrome) であり、ショック、DIC、多臓器不全などから早晚死に至ることから、的確な治療指針の確立が必須であるが、今回、TRPM2 KOマウスを用いることにより、TRPM2が敗血症の発症に果たす役割を解明した。即ち、TRPM2は比較的早期にはproinflammatory cytokines/chemokinesや好中球遊走を強く誘導することにより症状を悪化させるが、その裏返しとしてより後期では感染防御の側面から感染の進行を抑えることにより、敗血症のさらなる重篤化を抑えていることが明らかになった(16)。

TRPホモログ選択的にNOによるニトロシル化を引き起こし、チャンネル活性化開口に導くNitrosamine化合物の開発に成功した。本化合物は分子認識によりTRPA1チャンネルタンパク質のN末端に結合し、transnitrosylationを介してNOをシステイン残基のsulfhydryl基に導入し、タンパク質の構造変化を引き起こすと考えられる。今後は、タンパク質の分子認識部分を置き換えることにより、他のTRPホモログの選択的モデュレーター合成が可能になると考えられる(9)。

TRPM2チャンネルの炎症性病態を亢進する役割の解明において、急性炎症に関与する

M1 マクロファージと癌関連のマクロファージ TAM に関連する M2 マクロファージとの間の出現バランスの決定に、TRPM2 チャンネルが重要であることが、TRPM2 チャンネルノックアウトマウスの解析により明らかになってきた。さらに、担癌組織内において血管成熟に寄与する Pericyte の管腔形成安定化において、マクロファージの TRPM2 チャンネル (が発現誘導する PDGF 等の液性因子) の役割が明らかになり、TAM の果たす血管新生における役割の検討を進めることができた (論文作成中)。また、TRPM2 チャンネルはβアミロイドによる神経変性の過程にも重要であることが明らかとなった(26)。さらに、肺胞における Bleomycin 誘導性の急性炎症にも TRPM2 チャンネルが強く関与することを示した(27)。一方、ヒト肝実質細胞におけるアセトアミノフェン誘導性の細胞死には TRPV1 チャンネル及び TRPC1 チャンネルを介した Ca<sup>2+</sup>流入が最も重要な貢献を担うことも明らかにした(37)。TRPM7 チャンネルに関しては、条件的ノックアウトマウスが完成し、Tamxifen 誘導性の Cre マウスとのかけ合わせにより、培養系及び全身性における誘導性 TRPM7 チャンネルノックアウトマウスを用いた TRPM7 チャンネルの炎症性の線維芽細胞増殖における役割が明らかになってきた (論文作成中)。

TRPM2とTRPM7の活性を制御する活性酸素種の産生と関連が深い、エネルギー変化を生体・細胞内で評価する手法の開発を行った。即ち、温度依存的に会合解離するcoiled-coil構造に着目し、サルモネラ由来のTrpAタンパク質のcoiled-coil構造にGFPをつなげた温度センサータンパク質tsGFPを作製した。tsGFPはcoiled-coilの会合解離による発色団芳香環の水酸基のプロトン解離平衡の変化が引き起こすsigmoidalな蛍光変化を37 °C付近で示した。様々な細胞内局所への標的配列を付加したtsGFPを作製し、褐色脂肪細胞等における熱産生を可視化したところ、電気化学的勾配とATP産生の程度に相関してエネルギー産生が増加することが分かった。また、同一細胞内でのミトコンドリアのエネルギー産生における不均質性も明らかになった。本手法は、tsGFP遺伝子移入動物などの作製により、ミトコンドリア内で起こる活性酸素種の産生とエネルギー代謝の関係を明らかにする強力なツールとして期待できる(6)。

#### 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40件)

(1) Takahashi N, Kozai D, Mori Y. TRP channels: sensors and transducers of gasotransmitter signals. *Front. Physiol.* 3, 324 (2012). 査読あり

- (2) Hiroi T, Wajima T, Negoro T, Ishii M, Nakano Y, Kiuchi Y, Mori Y, Shimizu S. Neutrophil TRPM2 channels are implicated in the exacerbation of myocardial ischaemia/reperfusion injury. *Cardiovasc. Res.* 97, 271-281 (2013). doi: 10.1093/cvr/cvs332. 査読あり
- (3) Liu X, Cotrim A, Teos L, Zheng C, Swaim W, Mitchell J, Mori Y, Ambudkar I. Loss of TRPM2 function protects against irradiation-induced salivary gland dysfunction. *Nature Commun.* 4, 1515 (2013). doi: 10.1038/ncomms2526. 査読あり
- (4) Zhong Z, Zhai Y, Liang S, Mori Y, Han R, Sutterwala FS, Qiao L. TRPM2 links oxidative stress to NLRP3 inflammasome activation. *Nature Commun.* 4, 1611 (2013). doi: 10.1038/ncomms2608. 査読あり
- (5) Isami K, Haraguchi K, So K, Asakura K, Shirakawa H, Mori Y, Nakagawa T, Kaneko S. Involvement of TRPM2 in Peripheral Nerve Injury-Induced Infiltration of Peripheral Immune Cells into the Spinal Cord in Mouse Neuropathic Pain Model. *PLoS One* 8, e66410 (2013). doi: 10.1371/journal.pone.0066410. 査読あり
- (6) Kiyonaka S, Kajimoto T, Sakaguchi R, Shinmi D, Omatsu-Kanbe M, Matsuura H, Imamura H, Yoshizaki T, Hamachi I, Morii T, Mori Y. Genetically encoded fluorescent thermo-sensors for visualizing subcellular thermoregulation in living cells. *Nature Method.* 10, 1232-1238(2013). doi: 10.1038/nmeth.2690.
- (7) Yonemitsu T, Kuroki C, Takahashi N, Mori Y, Kanmura Y, Kashiwadani H, Ootsuka Y, Kuwaki T. TRPA1 detects environmental chemicals and induces avoidance behavior and arousal from sleep. *Sci. Rep.* 3, 3100 (2013).
- (8) Alim I, Teves L, Li R, Mori Y, Tymianski M. Modulation of NMDAR subunit expression by TRPM2 channels regulates neuronal vulnerability to ischemic cell death. *J. Neurosci.* 33, 17264-17277 (2013). doi: 10.1523/JNEUROSCI.1729-13.2013. 査読あり
- (9) Kozai D, Kabasawa Y, Ebert M, Kiyonaka S, Firman, Otani Y, Numata T, Takahashi N, Mori Y, Ohwada T. Trans-nitrosylation directs TRPA1 selectivity in *N*-nitrosamine activators. *Mol. Pharmacol.* 85, 175-185. (2014). doi: 10.1124/mol.113.088864. 査読あり
- (10) Takada Y, Numata T & Mori Y. Targeting TRPs in neurodegenerative disorders. *Curr. Top. Med. Chem.* 13, 322-334 (2013). 査読あり
- (11) Numata T, Ogawa N, Takahashi N, Mori Y. TRP channels as sensors of oxygen availability. *Pflügers Arch. – Eur. J. Physiol.* 465, 1075-1085 (2013). doi: 10.1007/s00424-013-1237-9. 査読あり
- (12) Nakao A, Hirano M, Takada Y, Kiyonaka S, Mori Y. Molecular architecture of Ca<sup>2+</sup> channel complexes in presynaptic active zones. In “Handbook of Modulation of presynaptic calcium channels” 79-100 (Springer, 2013). 査読あり
- (13) Kozai D, Ogawa N, Mori Y. Redox Regulation of Transient Receptor Potential Channels. *Antioxid Redox Signal.* 21, 971-986 (2013). doi: 10.1089/ars.2013.5616. 査読あり
- (14) Miyake T, Shirakawa H, Kusano A, Sakimoto S, Konno M, Nakagawa T, Mori Y, Kaneko S. TRPM2 contributes to LPS/IFN $\gamma$ -induced production of nitric oxide via the p38/JNK pathway in microglia. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 444, 212-217 (2014). 査読あり
- (15) Ishii M, Hagiwara T, Mori Y, Shimizu S. Involvement of TRPM2 and L-type Ca<sup>2+</sup> channels in Ca<sup>2+</sup> entry and cell death induced by hydrogen peroxide in rat  $\beta$ -cell line RIN-5F. *J. Toxicol. Sci.* 39, 199-209 (2014). 査読あり
- (16) Qian X, Numata T, Zhang K, Li C, Hou J, Mori Y, Fang X. Transient receptor potential melastatin 2 protects mice against polymicrobial sepsis by enhancing bacterial clearance. *Anesthesiology* 121, 336-351 (2014). 査読あり
- (17) Jang Y, Lee MH, Lee J, Jung J, Lee SH, Yang DJ, Kim BW, Son H, Lee B, Chang S, Mori Y, Oh U. TRPM2 mediates the lysophosphatidic acid-induced neurite retraction in the developing brain. *Pflügers Arch. – Eur. J. Physiol.* 466, 1987-1998 (2014). 査読あり
- (18) Shimizu S, Yonezawa R, Hagiwara T, Yoshida T, Takahashi N, Hamano S, Negoro T, Toda T, Wakamori M, Mori Y, Ishii M. Inhibitory effects of AG490 on H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced TRPM2-mediated Ca<sup>2+</sup> entry. *Eur. J. Pharmacol.* 742, 22-30 (2014). 査読あり
- (19) Takahashi N, Hamada-Nakahara S, Itoh Y, Takemura K, Shimada A, Ueda Y, Kitamata M, Matsuoka R, Hanawa-Suetsugu K, Senju Y, Mori MX, Kiyonaka S, Kohda D, Kitao A, Mori Y, Suetsugu S. TRPV4 channel activity is modulated by direct interaction of the ankyrin domain to PI(4,5)P<sub>2</sub>. *Nature Commun.* 5, 4994 (2014). 査読あり
- (20) Takahashi N & Mori Y. The O<sub>2</sub>-sensing TRPA1 channel illustrates the significance of vagal nerves in cardio-respiratory adaptation to hypoxia. *Acta Physiol.* (Editorial) 210, 705-707 (2014). 査読あり
- (21) Shimizu S, Takahashi N, Mori Y. TRPs as chemosensors (ROS, RNS, RCS, gasotransmitters). *Handb. Exp. Pharmacol.* 223, 767-794 (2014). 査読あり
- (22) Sakaguchi R, Kiyonaka S, Mori Y. Fluorescent sensors reveal subcellular thermal changes. *Curr. Opin. Biotechnol.* 31C, 57-64 (2014). 査読あり
- (23) So K, Haraguchi K, Asakura K, Isami K, Sakimoto S, Shirakawa H, Mori Y, Nakagawa T, Kaneko S. Involvement of TRPM2 in a wide range of inflammatory and neuropathic pain

mouse models. *J. Pharmacol. Sci.* 127, 237-243 (2015). doi: 10.1016/j.jphs.2014.10.003. 査読あり

(24) Ru X, Zheng C, Zhao Q, Lan HY, Huang Y, Wan S, Mori Y, Yao X. Transient receptor potential channel M2 contributes to neointimal hyperplasia in vascular walls. *Biochim. Biophys. Acta.* 1852, 1360-1371 (2015). doi: 10.1016/j.bbadis.2015.03.014. 査読あり

(25) Kiyonaka S, Sakaguchi R, Hamachi I, Morii T, Yoshizaki T, Mori Y. Validating subcellular thermal changes revealed by fluorescent thermosensors. *Nature Method.* 12, 801-802 (2015). doi: 10.1038/nmeth.3548. 査読あり

(26) Ostapchenko VG, Chen M, Guzman MS, Xie YF, Lavine N, Fan J, Beraldo FH, Martyn AC, Belrose JC, Mori Y, MacDonald JF, Prado VF, Prado MA, Jackson MF. The Transient Receptor Potential Melastatin 2 (TRPM2) Channel Contributes to  $\beta$ -Amyloid Oligomer-Related Neurotoxicity and Memory Impairment. *J. Neurosci.* 35, 15157-15169 (2015). doi: 10.1523/JNEUROSCI.4081-14.2015. 査読あり

(27) Yonezawa R, Yamamoto S, Takenaka M, Kage Y, Negoro T, Toda T, Ohbayashi M, Numata T, Nakano Y, Yamamoto T, Mori Y, Ishii M, Shimizu S. TRPM2 channels in alveolar epithelial cells mediate bleomycin-induced lung inflammation. *Free Radic. Biol. Med.* 90, 101-113 (2015). doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.11.021. 査読あり

(28) Takaya J, Mio K, Shiraishi T, Kurokawa T, Otsuka S, Mori Y, Uesugi M. A Potent and Site-Selective Agonist of TRPA1. *J. Am. Chem. Soc.* 137, 15859-15864 (2015). doi: 10.1021/jacs.5b10162. 査読あり

(29) Mori MX, Itsuki K, Hase H, Sawamura S, Kurokawa T, Mori Y, Inoue R. Dynamics of receptor-operated  $Ca^{2+}$  currents through TRPC channels controlled via the  $PI(4,5)P_2$ -PLC signaling pathway. *Front. Pharmacol.* 6, 22 (2015). doi: 10.3389/fphar.2015.00022. 査読あり

(30) Kozai D, Sakaguchi R, Ohwada T, Mori Y. Deciphering Subtype-Selective Modulations in TRPA1 Biosensor Channels. *Curr. Neuropharmacol.* 13, 266-278 (2015). 査読あり

(31) 黒川竜紀、森泰生 レドックスストレスを感知するイオンチャンネル TRP (Sensing of Redox Stress via TRP Channels). *アンチ・エイジング医学* 11, 73-80 (2015).

(32) 西田基宏、森泰生 RSS による G タンパク質 / TRP チャンネルシグナル制御. *細胞工学* 34, 366-371 (2015).

(33) Numaga-Tomita T, Nishida M, Putney JW Jr, Mori Y. TRPC3 amplifies B-cell receptor-induced ERK signalling via protein kinase D-dependent Rap1 activation. *Biochem. J.* 473, 201-210 (2016). doi: 10.1042/BJ20150596.

#### 査読あり

(34) Ogawa N, Kurokawa T, Fujiwara K, Polat OK, Badr H, Takahashi N, Mori Y. Functional and Structural Divergence in Human TRPV1 Channel Subunits by Oxidative Cysteine Modification. *J. Biol. Chem.* 291, 4197-4210 (2016). doi: 10.1074/jbc.M115.700278. 査読あり

(35) Sawamura S, Hatano M, Takada Y, Hino K, Kawamura T, Tanikawa J, Nakagawa H, Hase H, Nakao A, Hirano M, Rotrattanadumrong R, Kiyonaka S, Mori MX, Nishida M, Hu Y, Inoue R, Nagata R, Mori Y. Screening of Transient Receptor Potential Canonical Channel Activators Identifies Novel Neurotrophic Piperazine Compounds. *Mol. Pharmacol.* 89, 348-363 (2016). doi: 10.1124/mol.115.102863. 査読あり

(36) Shibata T, Takahashi K, Matsubara Y, Inuzuka E, Nakashima F, Takahashi N, Kozai D, Mori Y, Uchida K. Identification of a prostaglandin D2 metabolite as a neuritogenesis enhancer targeting the TRPV1 ion channel. *Sci Rep.* 6, 21261 (2016). doi: 10.1038/srep21261. 査読あり

(37) Badr H, Kozai D, Sakaguchi R, Numata T, Mori Y. Different Contribution of Redox-Sensitive Transient Receptor Potential Channels to Acetaminophen-Induced Death of Human Hepatoma Cell Line. *Front. Pharmacol.* 7, 19 (2016). doi: 10.3389/fphar.2016.00019. 査読あり

(38) So K, Tei Y, Zhao M, Miyake T, Hiyama H, Shirakawa H, Imai S, Mori Y, Nakagawa T, Matsubara K, Kaneko S. Hypoxia-induced sensitisation of TRPA1 in painful dysesthesia evoked by transient hindlimb ischemia/reperfusion in mice. *Sci Rep.* 6, 23261 (2016). doi: 10.1038/srep23261. 査読あり

(39) Mori Y, Takahashi N, Polat OK, Kurokawa T, Takeda N, Inoue M. Redox-sensitive transient receptor potential channels in oxygen sensing and adaptation. *Pflügers Arch. – Eur. J. Physiol.* 468, 85-97 (2016). doi: 10.1007/s00424-015-1716-2. 査読あり

(40) Mori Y, Takahashi N, Ogawa N & Gudermann T. Oxygen physiology: sensors and ion channels. *Pflügers Arch. – Eur. J. Physiol.* 468, 1-2 (2016). doi: 10.1007/s00424-015-1762-9. (Editorial for the Special Issue "Oxygen physiology: sensors and ion channels" guest-edited by Mori Y & Gudermann as executive editors) 査読あり

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕  
出願状況 (計 0 件)

取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ：

[www.sbchem.kyoto-u.ac.jp/mori-lab/](http://www.sbchem.kyoto-u.ac.jp/mori-lab/)

6．研究組織

(1)研究代表者

森 泰生

京都大学・大学院地球環境学堂・教授

研究者番号：80212265