

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 3 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25670285

研究課題名(和文)しびれ動物モデルの確立とその発症機序の解明

研究課題名(英文)Establishment of animal models for elucidating the mechanism underlying dysesthesia

研究代表者

中川 貴之(NAKAGAWA, Takayuki)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：30303845

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文):マウスに抗がん剤オキサリプラチンを投与した数時間内、あるいは後肢の結紮/再灌流後直後に生じる行動が、その薬物感受性から、痛みよりもむしろしびれ様行動を表していること、またどちらも感覚神経の侵害受容器TRPA1の活性酸素種に対する感受性亢進が関与することを明らかにした。さらに、その分子機構として、オキサリプラチン特有の代謝物シュウ酸が低酸素曝露と同様、酸素感受性プロリン水酸化酵素の活性を抑制、TRPA1 N末端394番目のプロリン残基の水酸化が抑制されることで、TRPA1の恒常的な抑制が解除され、活性酸素種に対する過敏化が生じることを明らかにし、しびれ発症の分子機構を一部明らかにした。

研究成果の概要(英文):Oxaliplatin, a platinum-based chemotherapeutic agent, causes an unusual acute peripheral neuropathy triggered by cold in almost all patients within hours after its infusion. We found that oxaliplatin induced rapid-onset cold hypersensitivity in mice, which may represent painful dysesthesia considering the drug sensitivity to analgesics. Furthermore, we established another mouse dysesthesia model that transient hindlimb ischemia-reperfusion evoked spontaneous licking behavior, which was accompanied with hypoesthesia against tactile stimuli. TRPA1, a polymodal nociceptor expressed on primary sensory neurons, is involved in both painful dysesthesia models. Furthermore, we found that oxalate, a metabolite of oxaliplatin, or hypoxia induced TRPA1 sensitization to reactive oxygen species by inhibition of prolyl hydroxylase-mediated hydroxylation of a N-terminal proline residue 394 in TRPA1. In this study, we elucidated the molecular mechanism underlying an aspect of painful dysesthesia.

研究分野：薬理学、行動薬理学、神経薬理学、疼痛学

キーワード：しびれ 疼痛 動物モデル 感覚神経 TRPA1 オキサリプラチン 虚血再灌流 低酸素

1. 研究開始当初の背景

「しびれ」は、正座を崩した直後などに生じる誰しもが経験したことのある不愉快な感覚であり、異常感覚（錯感覚）、感覚鈍麻などを伴う。また、がん化学療法時や閉塞性末梢動脈疾患、糖尿病性神経障害、坐骨神経痛、脱髄性疾患など様々な疾患にも付随し、患者の日常生活動作（activity of daily living）に与える影響は予想以上に大きい。しかし、しびれに対する決定的な治療薬は未だ存在せず、実際に患者から「痛みは取れてもしびれが残って困る」という話をよく聞く。しびれ治療薬の開発が大きく遅れている原因として、未だ、しびれ動物モデルおよびその評価系が確立されておらず、その発症機構が全く解明されていないことにある。

しびれは、末梢血流障害や末梢神経障害等により惹起されることは経験的に知られている。白金系抗がん剤のオキサリプラチン（L-OHP）は、投与直後から数時間以内に、ほぼ全例において寒冷刺激で誘発、増強される四肢・口周囲のしびれ、異常感覚など、他の抗がん剤では認められない非常に特徴的な急性末梢神経障害を誘発する。研究代表者は、マウスにおいて、L-OHP 投与数時間以内に、触刺激に対する応答に変化は認められないものの、冷刺激に対する過敏化が生じ、冷侵害受容器 TRPA1 の感受性増大が関与すること、また、この現象は他の抗がん剤では認められない特徴的なものであること等を報告してきた¹⁾。様々な刺激性物質による TRPA1 刺激時の感覚は、痛みよりもむしるピリピリ感、ピリピリ感、チクチク感といったしびれ感に類似していること、最近、TRPA1 が高い酸化感受性を示し、生体内の酸素センサーとして機能していることが報告された²⁾ことから、研究代表者は、感受性が増大した TRPA1 の刺激が、しびれの一側面に関与するという仮説を立てている。

2. 研究の目的

本研究では、これまでに研究代表者が確立してきた L-OHP 誘発急性末梢神経障害モデルの他、正座後の強烈なしびれを再現した後肢虚血再灌流しびれモデル（マウス後肢を一定時間きつく結紮した後、再灌流せることで生じる一過性の自発的しびれ様行動）といったヒトではしびれが確実に生じるモデルを用いてしびれ評価系を確立し、しびれのメカニズムを分子レベルから解明することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 使用動物

実験は全て京都大学動物実験委員会による審査・承認を受け、「動物実験に関する日本薬理学会指針」を遵守して行われた。実験には、C57BL/6 系あるいは ICR 系雄性マウス（6-8 週齢）を使用した。

(2) 行動実験

Cold plate テスト：冷刺激に対する感受性の測定は、5 の cold plate 上にマウスを乗せ、惹起される行動を観察することにより評価した。Lifting あるいは backwards walking は 1 点、jumping は 2 点と評価し、60 秒間の合計スコアを算出した。

von Frey フィラメントテスト：マウスを金属メッシュ製の床上に置き、刺激強度の異なる 7 本の von Frey フィラメント（0.008-1.0 g）を用い、up-down 法により 50% withdrawal threshold を算出した。また、後肢虚血再灌流モデルにおいては、1.0 g の von Frey フィラメントを用い、no response = 0 点、withdrawal, lifting = 1 点、licking, flicking = 2 点と評価し、5 回施行後の合計得点（最高 10 点）をスコアとして表した。

後肢虚血再灌流モデルの作製：麻酔下、マウス左後肢をたこ糸で強く結紮した。1 時間後、無麻酔下でたこ糸を切断することにより再灌流を開始し、直後から処置足に対する licking 行動の時間を 40 分間計測した。

(3) 単離 DRG 神経の調製

生後 6-8 週齢の C57BL/6 系マウスより DRG を摘出し、Percoll 法を用いて DRG 神経を単離した。コーティングしたガラス上に細胞を播種し、10% ウシ胎仔血清を含む DMEM 中で培養後、実験に用いた。

(4) 細胞内 Ca²⁺イメージング

単離 DRG 神経あるいは hTRPA1 発現 HEK293 細胞をガラスに播種後、蛍光 Ca²⁺ 指示薬 Fura-2/AM（5 mM）を含む緩衝液中で 37、30 分間インキュベートした。Ca²⁺ 測定用画像解析装置を用いて波長 340 nm 及び 380 nm の励起光で得られる蛍光強度比を取得し、細胞内 Ca²⁺濃度変化の指標とした。

(5) パッチクランプ法

細胞をガラスに播種後、ホールセルパッチクランプ法による測定では、-100 mV から 100 mV までの Ramp pulse をかけることにより電流を取得した（0.2 Hz、保持電位；0 mV）。Cell-attach による測定では -60 mV に電圧を保持し電流を取得した。

(6) 統計解析

図表中の数値は平均値 ± S.E.M で表記した。2 群間以上の有意差検定には、one-way あるいは two-way ANOVA および Bonferroni ' s post hoc test、2 群間の検定には、Student ' s t-test により解析した。p < 0.05 の場合に、統計学的な有意差があると判定した。

4. 研究成果

(1) L-OHP 誘発急性冷過敏応答に対する各種鎮痛薬の感受性

研究代表者らは、これまでに L-OHP 投与 2 時間に、急性冷過敏応答が惹起されることを報告している¹⁾。本研究では、NSAID ジクロフェナク、オピオイド系鎮痛薬モルヒネ、神経障害性疼痛に対する第一選択薬である電位依存性 Ca²⁺チャネル $\alpha_2\delta$ リガンド・ガバペンチン、三環系抗うつ薬アミトリプチリン、

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) ミルナシプラン、抗不整脈薬メキシレチン、弱オピオイドの作用とセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害作用を併せ持つトラマドールといった代表的な鎮痛薬の効果を検討した。L-OHP (5 mg/kg) の腹腔内投与 2 時間後では、vehicle 投与群と比較して有意な冷過敏応答が惹起された。ジクロフェナクおよびアミトリプチリンはこの冷過敏応答に対して何ら影響を与えなかったが、ガバペンチン、トラマドールおよびメキシレチンはいずれも濃度依存的に有意に抑制した。また、モルヒネおよびミルナシプランは抑制傾向を示したが、その効果は比較的弱いものであった。一方、臨床で有効性が報告されているグルコン酸カルシウムの効果を検討したところ、冷過敏応答は有意に抑制された。これら各種鎮痛薬の薬物感受性から、L-OHP 誘発急性冷過敏応答が、必ずしも疼痛行動を表現しているのではなく、むしろ他の感覚、おそらく、しびれや感覚異常を表現する行動ではないかと推察できる。

(2) L-OHP による TRPA1 活性化機構

L-OHP の TRPA1 への作用を明らかにするために、クローン化 hTRPA1 を強制発現させた HEK293 細胞を用いて、Ca²⁺イメージング実験およびパッチクランプ法により検討した。hTRPA1 発現細胞に L-OHP (1 mM) を処置すると、緩徐で持続的な細胞内 Ca²⁺濃度の増加および外向きの TRPA1 電流が認められた。この細胞内 Ca²⁺濃度の増加は L-OHP (0.1-1 mM) の濃度に依存的で、1 mM の濃度でのみ有意な増加が認められた。次に inside-out パッチクランプ法により L-OHP の TRPA1 に対する効果を検討したところ、TRPA1 刺激薬 AITC は TRPA1 の単一チャネル電流を増加したのに対し、L-OHP は何ら影響を与えなかった。このことから、L-OHP は、細胞内の何らかの因子に作用することで、間接的に TRPA1 を開口させていることが明らかとなった。

TRPA1 は酸化感受性が非常に高く、活性酸素種 (ROS) などの酸化性物質により N 末端のシステイン残基が酸化修飾されることにより活性化することが知られている。また、L-OHP による末梢神経障害に ROS の産生が関与することが報告されていることから、高濃度 L-OHP 処置による ROS の産生を、過酸化水素 (H₂O₂) 特異的蛍光指示薬 Peroxy Green 1 (PG-1) を用いて検討したところ、有意な H₂O₂ 産生が認められた。一方、L-OHP の代謝産物 oxalate の細胞膜透過性アナログ dimethyl oxalate (DMO) の処置では、H₂O₂ 産生は認められなかった。さらに、高濃度 L-OHP による TRPA1 を介した Ca²⁺応答は抗酸化剤グルタチオンや ROS スカベンジャー PBN により有意に抑制された。ROS による TRPA1 活性化には、N 末端の複数のシステイン残基の求電子反応が関与することが報

告されている。そこで、これらシステインをセリンに変異させた変異型 TRPA1 を用いて検討した結果、過酸化水素や一酸化窒素 (NO) による TRPA1 活性化に重要であることが報告されている C641 の変異型 TRPA1 においても有意な抑制が認められた。以上の結果より、高濃度 L-OHP による TRPA1 活性化は、おそらく L-OHP の白金部分がミトコンドリア障害を引き起こし、その結果産生された ROS が TRPA1 の N 末端のシステイン残基を酸化修飾することにより活性化したものであると考えられる。

しかし、同じ白金製剤であるが、急性末梢神経障害は起こさないシスプラチンについても上記と同様の結果が得られた。L-OHP による TRPA1 活性化には非常に高濃度が必要であり、臨床使用される用量とはかけ離れていること、急性末梢神経障害は起こさないシスプラチンでも同様に、ROS 産生を介した TRPA1 活性化が認められたことから、この機構は L-OHP 誘発急性末梢神経障害の真のメカニズムとは考えにくく他の L-OHP に特異的な機構が関わっていると考えられた。

(3) L-OHP 前処置による ROS に対する TRPA1 過敏化

研究代表者らは、培養後根神経節 (DRG) 神経において L-OHP の 2~4 時間処置後に、TRPA1 刺激薬に対する応答性が亢進することを報告している¹⁾。そこで、L-OHP による TRPA1 過敏化機構を明らかにするために、hTRPA1 を直接活性化はさせない比較的低濃度の L-OHP を前処置した後、H₂O₂ による hTRPA1 活性化に対する影響を検討した。Vehicle を前処置した hTRPA1 発現 HEK293 細胞に、比較的低濃度の H₂O₂ (10 μM) を処置しても、一部の細胞において弱い [Ca²⁺]_i 増加が認められるのみであったが、L-OHP (100 μM) を 2 時間前処置した細胞においては、H₂O₂ 誘発 [Ca²⁺]_i 増加の有意な増強が認められた。この L-OHP 前処置による TRPA1 過敏化に、L-OHP 代謝物 oxalate あるいは白金含有代謝物 Pt(DACH)Cl₂ が関与するかを検討した。L-OHP 代謝物 oxalate の細胞膜透過性アナログ dimethyl oxalate (DMO) の前処置によっても TRPA1 過敏化が認められたが、白金含有代謝物 Pt(DACH)Cl₂ あるいはシスプラチンの前処置ではそのような効果は認められなかった。これらの結果から、L-OHP 前処置による TRPA1 過敏化は、L-OHP に特有の代謝物 oxalate が関与すると示唆される。

TRPA1 は N 末端の 394 番目のプロリン残基 (Pro³⁹⁴) が水酸化されることにより常時抑制されており、低酸素により酸素感受性プロリン水酸化酵素 (PHD) の活性が低下すると、Pro³⁹⁴ の水酸化が解除されて活性化することが報告されている²⁾。この PHD の阻害薬 dimethyloxallyl glycine (DMOG) と L-OHP あるいはその代謝物 oxalate は構造

的に類似しており、L-OHP や oxalate が PHD を抑制した結果、TRPA1 が過酸化するのはないと推察した。そこで、L-OHP および oxalate が PHD を抑制しうるかを検討するため、HEK293 細胞に L-OHP (100 μ M) あるいは DMO (30 μ M) を 24 時間処置したところ、どちらも PHD により分解が制御されている低酸素誘導因子 (HIF) -1 の発現量が増加した。また、hTRPA1 発現細胞に、DMO を処置すると、DMOG と同様²⁾、濃度依存的に $[Ca^{2+}]_i$ 増加を引き起こし、TRPA1 阻害薬 HC030031 の処置により抑制されたが、抗酸化剤グルタチオンでは有意な変化は認められなかった。さらに、PHD により水酸化される Pro³⁹⁴ を変異させた変異型 TRPA1 P394A においては、DMO による $[Ca^{2+}]_i$ 増加が抑制された。これらの結果から、DMO (oxalate) は、PHD を抑制する作用を有し、Pro³⁹⁴ の水酸化の解除により TRPA1 を活性化しうることを明らかにした。反対に PHD 阻害薬 DMOG の前処置によっても、L-OHP や oxalate と同様に、TRPA1 の過酸化応答を惹起された。このことから、PHD 阻害により、TRPA1 の過酸化応答が惹起されることが示唆される。

そこで、L-OHP による TRPA1 過酸化機構を同定するため、hTRPA1 と機能欠失型 PHD1/2/3 (mutant PHD1/2/3) を共発現させた細胞では、L-OHP 前処置による TRPA1 過酸化応答はいずれも消失した。反対に、野生型 PHD2 を過剰発現させることにより、プロリン水酸化を維持しておくことによっても、L-OHP 前処置による TRPA1 過酸化応答は消失した。また、Pro³⁹⁴ を変異させた変異型 TRPA1 P394A 発現細胞では、L-OHP あるいは DMO による TRPA1 過酸化応答は認められなかった。これらの結果から、L-OHP はその代謝物 oxalate が PHD 活性を抑制し、PHD による TRPA1 N 末端 Pro³⁹⁴ の水酸化が解除された結果、ROS に対する過酸化応答が生じたものと考えられる (図 1)。

次に、初代培養 DRG 神経を用いて、L-OHP あるいは DMO 前処置による TRPA1 過酸化を検討した。野生型マウスから調製した培養 DRG 神経に、L-OHP (100 μ M) あるいは DMO (30 μ M) を 2 時間前処置し、H₂O₂ (100 μ M) による $[Ca^{2+}]_i$ 増加を測定した所、有意に増強が認められた。一方、TRPA1-KO マウスから調製した培養 DRG 神経ではそのような変化は認められなかった。

(5) L-OHP 前処置による H₂O₂ 誘発疼痛様行動増強に対する TRPA1 過敏応答の関与

次に、生体マウスにおいて、H₂O₂ 足底内投与によって誘発される疼痛様行動に対して L-OHP 前投与が TRPA1 過敏応答を介して増強するかを検討した。マウスに、vehicle、L-OHP (5 mg/kg)、DMO (1.7 mg/kg) あるいは Pt(DACH)Cl₂ (4.8 mg/kg) を腹腔内投与し、2 時間後、H₂O₂ (0.5%, 20 μ l) を足底

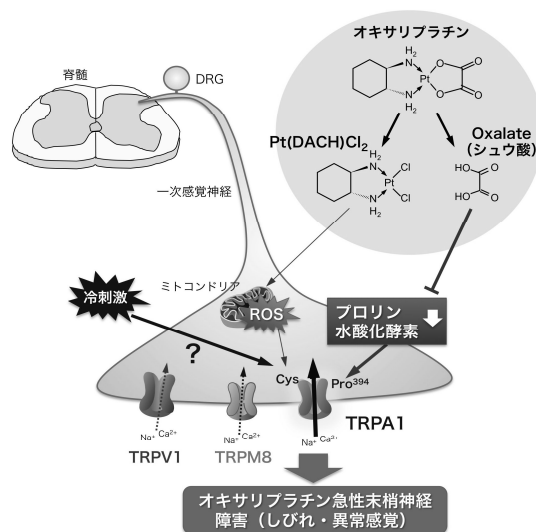


図 1 オキシリプラチン誘発急性末梢神経障害における TRPA1 過酸化の関与とその分子機構

内に投与したところ、L-OHP あるいは DMO を前投与した群では、H₂O₂ 誘発疼痛様行動を呈する時間が有意に延長した。一方、Pt(DACH)Cl₂ 前投与群では、何ら変化は認められなかった。また、L-OHP あるいは DMO による増強は、TRPA1 阻害薬 HC030031 により有意に抑制された。また同様に、PHD 阻害薬 DMOG (400 mg/kg) でも、H₂O₂ 誘発疼痛様行動が延長し、HC030031 により有意に抑制された。これらの結果から、生体内においても L-OHP は oxalate を介して PHD 酵素活性を抑制することで、ROS に対する TRPA1 過敏応答を誘導しうるということが明らかとなった。

(6) 後肢虚血再灌流しびれモデルの作製

正座後の強烈なしびれを再現するため、マウス後肢をたこ糸で結紮したところ、後肢での末梢血流量が約 20%以下にまで低下し、1 時間後、血流を再開させたところ、末梢血流量は一過性に増加した後、1 時間後までには正常値に戻った。von Frey フィラメント、あるいはブラシ刺激による触感受性を評価したところ、いずれも後肢結紮中から再灌流約 2 時間後まで、触感受性の低下、触覚鈍麻が観察された。また、周波数の違いにより C/A δ /A δ 線維を個別に刺激できる電流知覚閾値検査装置ニューロメーターを用いて、5 Hz (C 線維)、250 Hz (A δ 線維)、2000 Hz (A δ 線維) で刺激しその反応を観察したが、いずれの周波数の刺激によっても、結紮中から再灌流後約 1~2 時間程度まで感覚鈍磨が観察された。ただ、感覚鈍磨の回復は線維によって異なり、C 線維 > A δ 線維 > A δ 線維の順に早く回復し、太い有髄線維ほど、低酸素負荷による影響が強く現れるものと考えられた。

一方、後肢虚血再灌流直後、後肢への自発的な licking 行動が惹起された。再灌流直後 ~15 分後まで強い licking 行動が見られ、20

～40 分後にかけて弱いものの 2 相目のピークが認められた。この後肢虚血再灌流による自発的 licking 行動に対して、上記(1)と同様、様々な鎮痛薬の効果を検討したところ、モルヒネ、トラマドール、アミトリプチリン、メキシレチンにより有意な抑制効果が認められたが、ガバペンチンの抑制作用は弱く、ジクロフェナクおよびミルナシプランの抑制作用は認められなかった。これらの結果から、この自発的 licking 行動は、痛みの側面の強いしびれ様行動であると考えられる。

(7) 後肢虚血再灌流しびれモデルと TRPA1
後肢虚血再灌流によって ROS が産生され、その ROS が TRPA1 を活性化させた結果、しびれ様行動が惹起される可能性がある。そこで、ROS スカベンジャー PBN と TEMPOL の効果を検討したところ、いずれも licking 行動を有意に抑制した。また、TRPA1 阻害薬 HC030031 によっても濃度依存的に抑制され、TRPA1 遺伝子欠損マウスにおいても有意な抑制が認められた。一方、TRPA1 遺伝子欠損マウスでも、虚血中および再灌流後の触覚鈍麻に影響は見られず、また、TRPV1 遺伝子欠損マウスでは、虚血再灌流による licking 行動に変化は認められなかった。

(8) 低酸素負荷による TRPA1 過敏化
虚血中の低酸素負荷が、上記と同様に TRPA1 の過敏化を誘導している可能性がある。そこで、hTRPA1 発現 HEK293 細胞に 30 分間低酸素を負荷し、その後、比較的低濃度の H₂O₂ (10 μM) を処置したところ、低酸素負荷により H₂O₂ 誘発 [Ca²⁺]_i 増加が有意に増強された。また、hTRPA1 と mutant PHD2 を共発現させた細胞あるいは変異型 TRPA1 P394A 発現細胞では、低酸素負荷による TRPA1 過敏化応答はいずれも消失した。これらの結果から、低酸素負荷が PHD 活性を抑制し、PHD による TRPA1 N 末端 Pro³⁹⁴ の水酸化が解除された結果、ROS に対する過敏化応答が生じたものと考えられる (図 2)。

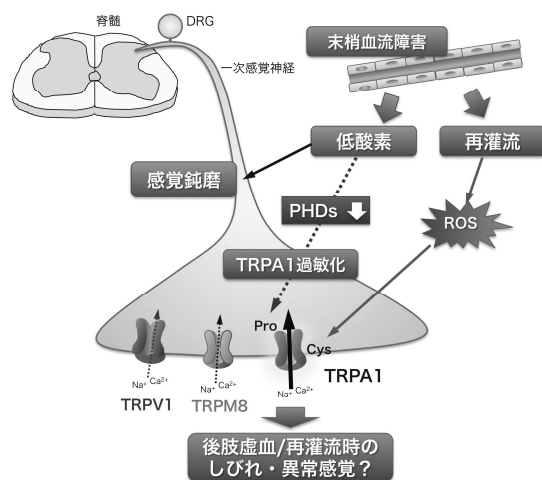


図 2 後肢虚血再灌流しびれ様行動における TRPA1 過敏化の関与とその分子機構

< 引用文献 >

- 1) Zhao M, Isami K, Nakamura S, Shirakawa H, Nakagawa T, Kaneko S: Acute cold hypersensitivity characteristically induced by oxaliplatin is caused by the enhanced responsiveness of TRPA1 in mice. *Mol Pain* 8: 55 (2012)
- 2) Takahashi N, Kuwaki T, Kiyonaka S, Numata T, Kozai D, Mizuno Y, Yamamoto S, Naito S, Knevels E, Carmeliet P, Oga T, Kaneko S, Suga S, Nokami T, Yoshida J, Mori Y: TRPA1 underlies a sensing mechanism for O₂. *Nat Chem Biol* 7: 701-711 (2011)

5 . 主な発表論文等

(雑誌論文)(計 14 件) 下記の他 6 件

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) 査読有、DOI: 10.1016/j.jphs.2014.10.003

Sakakiyama M, Maeda S, Isami K, Asakura K, So K, Shirakawa H, Nakagawa T*, Kaneko S: Preventive and alleviative effect of tramadol on neuropathic pain in rats: roles of α₂-adrenoceptors and spinal astrocytes. *J Pharmacol Sci*, 124: 244-257 (2014) 査読有、DOI: 10.1254/jphs.13223FP

Zhao M, Nakamura S, Miyake T, So K, Shirakawa H, Tokuyama S, Narita M, Nakagawa T*, Kaneko S: Pharmacological characterization of standard analgesics on oxaliplatin-induced acute cold hypersensitivity in mice. *J Pharmacol Sci*, 124: 514-517 (2014) 査読有、DOI: 10.1254/jphs.13249SC

Miyake T, Shirakawa H, Kusano A, Sakimoto S, Konno M, Nakagawa T, Mori Y, Kaneko S*: TRPM2 contributes to LPS/IFNγ-induced production of nitric oxide via the p38/JNK pathway in microglia. *Biochem Biophys Res Commun*, 444: 212-217 (2014) 査読有、DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.01.022

Isami K, Haraguchi K, So K, Maeda S, 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) 査読有、DOI: 10.1371/journal.pone.0066410

中川貴之*: 抗がん剤による末梢神経障害と transient receptor potential (TRP) チャネル. *産婦人科漢方研究のあゆみ* 32: 6-11 (2015) 査読無

中川貴之*: 痛みの受容機構と新規鎮痛薬創製の可能性. *生化学* 85: 561-565 (2013) 査読有

中川貴之*、趙 萌、白川久志、金子周司：
L-OHP に特徴的な急性末梢神経障害にお
ける TRPA1 の役割. 日本薬理学雑誌, 141:
76-80 (2013) 査読有

〔学会発表〕(計 30 件) 下記の他 20 件

宗 可奈子、趙 萌、鄭 有奈、白川久志、
中川貴之、金子周司：しびれ動物モデルの
確立とその発症機構の解析. 日本薬学会
第 135 年会、2015.3.25-28 (神戸)

中川貴之、金子周司：抗がん剤誘発末梢神
経障害におけるレドックス感受性 TRPA1
の役割. 第 92 回日本生理学会大会・第 120
回日本解剖学会総会・全国学術集会、
2015.3.21-23 (神戸)

中川貴之、趙 萌、中村彩希、三宅崇仁、
白川久志、金子周司、松原和夫. L-OHP
による急性末梢神経障害の発症機構. 日
本臨床腫瘍薬学会学術大会 2015、
2015.3.14-15 (京都)

中川貴之：特別講演 抗がん剤による末梢
神経障害と TRP チャンネル. 第 34 回産婦人
科漢方研究会学術集会、2014.9.7 (青森)
Nakagawa T：Molecular mechanism of
acute peripheral neuropathy induced by
oxaliplatin. 生体機能と創薬シンポジウ
ム 2014、2014.8.28-29 (近畿大学)

Nakagawa T, Zhao M, So K, Miyake T,
Nakamura S, Shirakawa H, Kaneko S：
Roles of TRPA1 in oxaliplatin-induced
peripheral neuropathy. 第 5 回 Asian
Pain Symposium、2013.12.18-20 (岡崎)

中川貴之、趙 萌、宗 可奈子、中村彩希、
白川久志、金子周司：しびれの動物モデル
開発に向けて. 日本線維筋痛症学会第 5
回学術集会、2013.10.5-6 (横浜)

中川貴之：抗がん剤による末梢神経障害の
発生メカニズムおよびその対策. 第 7 回
日本緩和医療薬学会年会、2013.9.15-16
(幕張)

中川貴之：受賞講演 活性酸素感受性 TRP
チャンネルによる痛みの発生および慢性化
機構に関する研究. 生体機能と創薬シン
ポジウム 2013、2013.8.29-30 (九州大学)

中川貴之：特別講演 しびれの病態と侵害
受容器の最新知見. 和歌山臨床整形外科
部会学術講演会、2013.7.18 (和歌山)

〔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〕

ホームページ等

<http://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/seikai/nakagawa.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中川 貴之 (NAKAGAWA, Takayuki)

京都大学医学研究科・准教授

研究者番号：30303845

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者

金子 周司 (KANEKO, Shuji)

京都大学薬学研究科・教授

研究者番号：60177516

白川 久志 (SHIRAKAWA, Hisashi)

京都大学薬学研究科・准教授

研究者番号：50402798

森 泰生 (MORI, Yasuo)

京都大学工学研究科・教授

研究者番号：80212265