

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 10 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293019

研究課題名(和文) 活性酸素感受性TRPチャネルによる痛み・しびれの発生および慢性化機構の解明

研究課題名(英文) Roles of ROS-sensitive TRP channels in generation and prolongation of pain and 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) 13,000,000円

研究成果の概要(和文)：活性酸素種(ROS)が、非特異的に感覚神経を障害することで痛みやしびれといった感覚が生じることは以前から知られていたが、本研究では、ROSがROS感受性TRPチャネルに特異的に作用し、痛みやしびれの発生あるいはその慢性化に関わることを明らかにした。具体的には、免疫細胞やグリア細胞に発現するTRPM2が神経障害性疼痛をはじめとする様々な疼痛疾患に関与すること、感覚神経に発現するTRPA1がROSを介して白金製剤オキサリプラチンによる特徴的な急性末梢神経障害や正座後のしびれを模したマウス後肢虚血/再灌流モデルに関わることを、さらに過酸化水素誘発慢性膀胱炎モデルにも関与することを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：It is well known that reactive oxygen species (ROS) nonspecifically impairs sensory neurons, which generate unpleasant abnormal sensation, such as pain and dysesthesia. However, recent evidence suggest ROS can act on specific targets to induce physiological and pathological responses. In this study, we have shown that ROS-mediated activation of some ROS-sensitive TRP channels specifically contribute to the generation and prolongation of pain and dysesthesia. 1) TRPM2 mainly expressed on peripheral immune cells and spinal glial cells causes a wide range of pain mouse models, including inflammatory and neuropathic pain. 2) ROS-mediated activation of TRPA1, expressed on sensory neurons contributes to oxaliplatin-induced acute peripheral neuropathy and transient hindlimb ischemia/reperfusion-induced spontaneous dysesthesia, which are based to the inhibition of prolyl hydroxylase. 3) TRPA1 is involved in long-lasting cystitis model induced by intravesical injection of H2O2.

研究分野：薬理学

キーワード：TRPチャネル 活性酸素種 痛み しびれ オキサリプラチン TRPA1 TRPM2 慢性膀胱炎

1. 研究開始当初の背景

活性酸素種 (ROS) は、その強力な酸化作用により、様々な組織・細胞に非特異的な障害を与え、感染症、炎症、がん、動脈硬化・糖尿病などの生活習慣病や代謝性疾患、アルツハイマー病などの神経変性疾患、脳血管障害など様々な疾患の原因となる。以前から、ROS が痛みやしびれの発生にも関与することが指摘されており、抗酸化剤等がある程度有効性を示すことが知られていた。これまでは、産生された ROS が感覚神経や髄鞘に非特異的障害を与え、その結果として、痛みやしびれが発生すると推測されてきた。しかし、近年、ROS はそのような非特異的作用のみならず、特異的な ROS センサーに作用することで特定の作用を発揮すると考えられるようになってきた。

2. 研究の目的

研究代表者は、ROS による痛み・しびれの発生やその慢性化にも ROS センサーを介した特異的な機構が関与していると考え、ROS に対して感受性を持つ一部の transient receptor potential (TRP) チャネルがその役割を果たしているのではないかと考えた。そこで本研究では、様々な疼痛/疼痛関連モデル (神経障害性疼痛、炎症性疼痛、術後痛、変形性関節症、糖尿病性神経障害、抗がん剤誘発末梢神経障害、後肢虚血/再灌流によるしびれ、新規有痛性慢性膀胱炎等の各モデル) を用い、ROS 感受性 TRP チャネルによる感覚神経での痛み/しびれ発生とその分子機構を明らかにするとともに、痛みの慢性化における免疫/グリア細胞と末梢/中枢神経の連関における役割を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、「京都大学における動物実験の実施に関する規程」を遵守して行われた。実験には、C57BL/6 背景の TRPM2/TRPA1/TRPV1 遺伝子欠損 (KO) マウスあるいは ICR 系雄性マウス (6-8 週齢) を使用した。

(2) 疼痛/疼痛関連モデルの作製

神経障害性疼痛モデル：麻酔下でマウス後肢の坐骨神経を露出し、1/3 を 7-0 号絹糸できつく部分結紮することにより作製した。

炎症性疼痛モデル：2%カラゲニン溶液 30 μ l をマウス後肢足底内に投与した。

術後痛モデル：既報に従い、マウス足底の皮膚及び筋膜を中心線に沿って 5 mm 切開し、足底筋をピンセットにより持ち上げた。その後、足底筋を元に戻し、皮膚を縫合した。

変形性関節症モデル：Monosodium iodoacetate (MIA) の 10 mg/mg の濃度で生理食塩水に溶解し、10 μ l をマウス片側関節腔内に注入した。

糖尿病性神経障害モデル：生理食塩水に

溶解したストレプトゾトシン (75 mg/kg) をマウスに尾静注し、血糖値が 200 mg/dL を越えたマウスを糖尿病発症群とした。

抗がん剤誘発末梢神経障害モデル：タキサン系抗がん剤パクリタキセル (4 mg/kg) を隔日に 4 回投与した (0, 3, 5, 7 日)。

オキサリプラチン誘発急性末梢神経障害モデル：白金系抗がん剤オキサリプラチン (5 mg/kg) を単回、マウス腹腔内に投与した。

マウス後肢虚血/再灌流誘発しびれモデル：麻酔下、マウス後肢をたこ糸で強く結紮し、15~60 分間虚血状態とした。その後、無麻酔下でたこ糸を解き、再灌流を開始し、直後から生じる処置足に対する自発的な licking 行動をしびれ様行動とした。

過酸化水素 (H_2O_2) 誘発膀胱炎モデル：麻酔下、マウス膀胱内に経尿道的に 1.5% H_2O_2 水溶液を 50 μ l 注入し、30 分間貯留させた後、排出させた。

(3) 単離後根神経節 (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 法により 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、実験に用いた。

(4) 細胞内 Ca^{2+} イメージング

単離 DRG 神経あるいは TRP チャネルを発現させた HEK293 細胞をガラスに播種した。蛍光 Ca^{2+} 指示薬 Fura-2/AM により細胞内 Ca^{2+} 濃度変化を測定した。

(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)。

(6) 統計解析

図表中の数値は平均値 \pm 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) ROS 感受性 TRPM2 チャネルの各種疼痛/疼痛関連モデルでの関与

TRPM2 は温度感受性 (約 47 °C で開口) があることが報告されているが、TRPM2-KO マウスにおいて、正常時の熱/機械/化学刺激に対する侵害受容応答に変化は認められなかった。また、術後痛モデルにおいても、影響は認められなかった。一方、炎症性疼痛 (ホルマリンテスト、酢酸ライジングテスト、カラゲニンによる機械的アロディニアおよび熱痛覚過敏)、MIA 誘発変形性関節症モデルや実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) モデルにおける疼痛行動は、TRPM2-KO マウスにおいて有意に減弱された。さらに、各種神経障害性疼痛モデル (L4 脊髄神経切断モデル、坐骨神経部分結紮モデル)、ストレプトゾトシンによる糖尿病性神経障害、パクリタキセ

ルによる抗がん剤誘発末梢神経障害モデルにおいても有意な減弱が認められた。これらの結果から、TRPM2は、ROSを介した神経炎症応答が基盤となる炎症性疼痛や神経障害性疼痛に関与するものと考えられる。

(2) 培養ミクログリアにおける ROS 感受性 TRP チャンネルの役割

神経障害性疼痛にミクログリアに発現する ROS 感受性 TRPM2 チャンネルが関与することを明らかにしてきたが、本研究では、培養ミクログリアを LPS/IFN γ 刺激した際の NO 産生における TRPM2 の関与を検討した。その結果、LPS/IFN γ 刺激により TRPM2 発現が増加し、Ca²⁺応答が惹起されることを確認し、TRPM2-KO マウス由来のミクログリアにおいては NO 産生が低下すること、また、TRPM2 を介したシグナルの下流として p38/JNK 経路を介して NO 産生に寄与していることを明らかにした。次に、培養ミクログリアに ROS 感受性 TRPV1 が細胞内のミトコンドリアに局在していることを確認し、MAPK 活性化に引き続く ROS 産生により活性化され、ミクログリア郵送を誘導していることを見出し、ミクログリアではミトコンドリアに局在する TRPV1 が ROS 産生を介して遊走に関わることを明らかにした。

(3) オキサリプラチン誘発急性末梢神経障害における ROS 感受性 TRPA1 の役割

大腸がんなどに用いられる白金系抗がん剤オキサリプラチンは、特徴的な副作用として、投与した患者ほぼ全例で、投与数時間以内に、冷刺激により誘発される四肢・口周囲のしびれ、感覚異常等の症状を発生させる。これまでに、マウスにオキサリプラチンを投与すると、数時間内に冷過敏応答が誘発され、この応答には代謝産物 oxalate が関わること、さらに、オキサリプラチンによる TRPA1 過敏化が関与するが、TRPV1 や TRPM8 の関与は少ないことを報告している。

オキサリプラチン誘発急性冷過敏等に対する各種鎮痛薬の感受性

オキサリプラチン腹腔内の 2 時間後に誘発される急性冷過敏応答に対する各種鎮痛薬/鎮痛補助薬の効果を検討した。その結果、NSAID ジクロフェナクおよび三環系抗うつ薬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、電位依存性 Ca²⁺チャンネル₂ リガンドのガバペンチン、弱オピオイドのトラマドール、および抗不整脈薬メキシレチンは、いずれも用量依存的に有意に抑制した。また、強オピオイドのモルヒネおよび SNRI 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かった。

オキサリプラチンによる TRPA1 過敏化の分子機構

TRPA1 は N 末端に複数存在するシステイン残基への求電子反応により活性化するため、酸化感受性が極めて高く、ROS や高酸素

によっても活性化する。一方、TRPA1 は、通常条件下では N 末端 394 番目に存在するプロリン残基 (Pro³⁹⁴) がプロリン水酸化酵素 (PHD) により水酸化されており、抑制された状態にある。一方、低酸素下では PHD の酵素活性が低下し、Pro³⁹⁴ の水酸化が抑制された結果、TRPA1 が活性化することが報告されている。本研究では、オキサリプラチンや代謝物 oxalate が PHD 活性を抑制していることを明らかにした。さらに、hTRPA1 を発現させた培養細胞および培養 DRG 神経を用いて、Ca²⁺イメージング法およびパッチクランプ法により解析した結果、オキサリプラチン (100 μ M) を 2 時間前処置することにより、hTRPA1 の H₂O₂ に対する感受性が増大することを確認した。そこで、機能欠失型変異型 PHD および Pro³⁹⁴ を変異させた TRPA1 変異体を用いて検討したところ、oxalate による ROS に対する TRPA1 過敏化は消失した。これらの結果から、オキサリプラチンあるいは oxalate により PHD 活性が抑制された結果、Pro³⁹⁴ の水酸化が抑制され、ROS に対して TRPA1 が過敏化したと考えられる。

TRPA1 冷感受性の分子機構

TRPA1 は発見当初、17 以下の冷刺激により開口する冷侵害受容器であると報告されたが、その真偽に議論が分かれ未だ決着がつかない。本研究でも、hTRPA1 発現細胞で冷刺激による活動変化を観察したが、既報通り、通常条件下では、hTRPA1 は冷刺激に対して応答しなかった。一方、PHD 阻害薬 DMOG を処置した hTRPA1、あるいは Pro³⁹⁴ を変異させた hTRPA1 変異体では、いずれも冷刺激により活性化することを見出した。さらに、この冷刺激による hTRPA1 の活性化には、ミトコンドリアからの ROS 産生が関与することを見出し、冷刺激に伴い H₂O₂ がミトコンドリアより産生されることも確認した。これらの結果から、hTRPA1 は、プロリン水酸化が抑制された状態では、冷刺激による ROS 産生を介して間接的に活性化しうる、すなわち冷刺激を痛覚情報へと変換することが明らかとなった。

(4) マウス後肢虚血/再灌流誘発しびれにおける TRPA1 の関与

マウス後肢をたこ糸で強く結紮し、15 分～60 分後、たこ糸を解くことにより虚血/再灌流を施した。この時、von Frey フィラメントや絵筆の刺激に対して虚血中から触覚鈍麻が生じ、再灌流後もしばらく継続した。一方、再灌流直後から後肢に対する自発的な licking 行動 (しびれ行動) が約 10～15 分間観察された。すなわち本モデルは、触覚鈍麻と licking 行動とが併発する極めて珍しいモデルとなる。次に、しびれ行動における ROS および TRPA1 の関与を検討したところ、ROS スカベンジャー、TRPA1 阻害薬、あるいは TRPA1-KO により、licking 行動はいず

れも抑制された。なお、触覚鈍麻に何ら影響はなく、おそらく神経軸索圧迫による異常が関与しているのではないかと考えられる。

次に、hTRPA1発現細胞やマウス培養DRG神経に30分間低酸素を負荷し、再酸素化と同時に低濃度のH₂O₂を処置したところTRPA1応答が増強し、低酸素負荷によりROS感受性が増強したと考えられた。そこで、機能欠失型変異型PHDおよびPro³⁹⁴変異型hTRPA1を用いて検討したところ、低酸素によるPHD活性の抑制、TRPA1のPro³⁹⁴水酸化抑制によるTRPA1のROS感受性増加が関与することを明らかにした。以上の結果から、後肢虚血/再灌流によるしびれ行動には、低酸素によるPHD抑制を介したTRPA1の過敏化が関与し、再灌流時に発生するROSが過敏化したTRPA1を刺激することにより惹起されると考えられる。

(5) H₂O₂誘発慢性膀胱炎モデルにおけるTRPA1の関与

これまでに1.5% H₂O₂を膀胱内に注入することにより、比較的長期間(1週間程度)持続する頻尿および膀胱炎が惹起されることを報告してきた。本研究では、さらに、疼痛関連行動の評価を行った。H₂O₂投与3時間後(急性期)に、内臓痛の指標とされる運動活性の低下(すくみ時間の増大、総移動距離の減少、平均移動速度の減少)が観察されたが、投与1日後には回復した。一方、生理食塩水膀胱内注入(膀胱拡張)により下腹部へのlicking行動が観察されたが、H₂O₂投与後の急性期(1日後)では変化は認められなかったものの、慢性期(7-14日後)においてlicking行動時間の有意な延長が認められた。このlicking行動時間の延長は、モルヒネおよびアミトリプチリンにより抑制されたため、慢性膀胱炎由来の遅発性疼痛が生じたものと考えられる。次に、本モデルにおけるTRPA1の関与を検討した。野生型マウスでは、少なくともH₂O₂膀胱内注入7日後まで排尿回数の増加が認められたが、TRPA1-KOマウスでは1日後の排尿回数が有意に減少した。H₂O₂膀胱内注入7日後の膀胱組織では、炎症所見や粘膜上皮層の肥厚化、粘膜下組織での血管新生などの組織学的変化が認められるが、TRPA1-KOマウスにおいても違いは認められなかった。これらの結果から、膀胱炎発症初期には、おそらく知覚神経のTRPA1が頻尿に関与するが、持続的な頻尿や膀胱の炎症所見、組織学的変化に対する関与は小さいと考えられる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計16件)

Dogishi K, Okamoto K, Majima T, Konishi-Shiotsu S, Homan T, Kodera M, Oyama S, Oyama T, Shirakawa H, Yoshimura N, Nakagawa T, Kaneko S: A rat long-lasting cystitis model induced by intravesical injection of

hydrogen peroxide. *Physiol Rep* 5: e13127 (2017)、査読有、DOI: 10.14814/phy2.13127

Miyake T, Nakamura S, Zhao M, So K, Inoue K, Numata T, Takahashi N, Shirakawa H, Mori Y, Nakagawa T, Kaneko S: Cold sensitivity of TRPA1 is unveiled by the prolyl hydroxylation blockade-induced sensitization to ROS. *Nat Commun* 7: 12840 (2016)、査読有、DOI: 10.1038/ncomms12840

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

Dogishi K, Kodera M, Oyama S, Shirakawa H, Nakagawa T, Kaneko S: Long-lasting pain-related behaviors in mouse chronic cystitis model induced by a single intravesical injection of hydrogen peroxide. *J Pharmacol Sci* 129: 244-246 (2015)、査読有、DOI: 10.1016/j.jphs.2015.11.003.

Miyake T, Shirakawa H, Nakagawa T, Kaneko S: Activation of mitochondrial transient receptor potential vanilloid 1 channel contributes to microglial migration. *Glia* 63: 1870-1882 (2015)、査読有、DOI: 10.1002/glia.22854

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

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

中川貴之: TRPA1の冷感受性獲得機構~冷たさを痛いと感じるメカニズム~。医学のあゆみ(医歯薬出版)、印刷中(2017)

Nakagawa T, Kaneko S: Roles of transient receptor potential ankyrin 1 in oxaliplatin-induced peripheral neuropathy. *Biol Pharm Bull*, in press (2017)、査読有

中川貴之: 「しびれ」発症の分子メカニズム。医学のあゆみ(医歯薬出版), 260: 311-312 (2017)、査読なし

中川貴之: 末梢神経障害および末梢血流障害によるしびれとTRPA1。生化学, 88: 237-239 (2016)、査読有

三宅崇仁、白川久志、中川貴之、金子周司: ミクログリア細胞機能における活性酸素シグナリング~TRPチャネルを介した新しい細胞制御機構。日本薬理学雑誌, 147: 6-11 (2016)、査読有

勇 昂一、中川貴之、金子周司: 神経障害性疼痛とミクログリアのTRPM2受容体。

Clinical Neuroscience 33: 1387-1391 (2015)、査読なし

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)、査読なし

白川久志、崎元伸哉、中川貴之、金子周司: 免疫系細胞の異常活性化による脳虚血傷害の病態進展 ミクログリア/マクロファージの iNOS 発現における TRPM2 の役割. 日本薬理学雑誌, 144: 104-109 (2014)、査読なし

中川貴之、勇 昂一、原口佳代、宗 可奈子、朝倉佳代子、白川久志、金子周司: 神経障害性疼痛における免疫系細胞に発現する TRPM2 チャネルの役割. 薬学雑誌, 134: 379-386 (2014)、査読なし

[学会発表](計46件)*下記の他14件

- 1) 中川貴之、三宅崇仁、金子周司: TRPA1 を介した冷過敏化機構としばれ. 第90回日本薬理学会年会、2017.3.15-17(長崎)
- 2) 三宅崇仁、中村彩希、趙萌、宗可奈子、井上圭亮、沼田朋大、高橋重成、白川久志、森泰生、中川貴之、金子周司: オキサリプラチンによる hTRPA1 の冷感受性制御機構. 第90回日本薬理学会年会、2017.3.15-17(長崎)
- 3) 中川貴之: しばれの発症機構の解析と新たな治療戦略. 第3回静岡県東部しばれ研究会、2017.2.24(沼津)
- 4) 尾山翔平、土岸広治、小寺みずき、永安一樹、白川久志、中川貴之、金子周司: 過酸化水素誘発膀胱炎モデルにおける TRPA1 の病態生理学的役割. 第130回日本薬理学会近畿部会、2016.11.1(京都)
- 5) 鄭 有奈、宗可奈子、三宅崇仁、中川俊作、大村友博、米澤 淳、今井哲司、中川貴之、金子周司、松原和夫: 白金製剤オキサリプラチンによる末梢神経障害時の血流障害を介した TRPA1 過敏化機構. 第130回日本薬理学会近畿部会、2016.11.1(京都)
- 6) 緋山 遥、宗可奈子、矢野佑一、永安一樹、白川久志、中川貴之、金子周司: 糖尿病性神経障害モデルにおける感覚異常の病態解析と TRPA1 の関与. 第66回日本薬学会近畿支部総会・大会、2016.10.15(大阪)
- 7) Nakagawa T, So K, Tei Y, Zhao M, Miyake T, Hiyama H, Shirakawa H, Imai S, Matsubara K, Mori Y, Kaneko S: Hypoxia-induced sensitization of TRPA1 to reactive oxygen species causes painful dysesthesia evoked by transient hindlimb ischemia/reperfusion in mice. *16th World Congress on Pain*, 2016.9.26-30 (Yokohama)
- 8) Miyake T, Nakamura S, So K, Shirakawa H, Nakagawa T, Kaneko S. Relief from prolyl hydroxylation by oxaliplatin allows TRPA1 to sense noxious cold via transduction of reactive oxygen species signaling. *16th World Congress on Pain*, 2016.9.26-30 (Yokohama)
- 9) 金子周司、白川久志、中川貴之: TRPM2

は免疫・グリア細胞の活性化を介して炎症性および神経障害性疼痛を増悪する. 日本薬学会第136年会、2016.3.26-29(横浜)

10) 宗可奈子、鄭 有奈、趙 萌、三宅崇仁、白川久志、中川貴之、松原和夫、金子周司: Hypoxia-induced sensitization of TRPA1 to ROS underlies painful dysesthesia evoked by transient hindlimb ischemia/reperfusion. 第89回日本薬理学会年会、2016.3.9-11(横浜)

11) 小寺みずき、土岸広治、尾山翔平、白川久志、中川貴之、金子周司: 過酸化水素膀胱内注入による慢性膀胱炎モデルの病態解析. 第128回日本薬理学会近畿部会、2015.11.20(大阪)

12) 尾山翔平、土岸広治、小寺みずき、白川久志、中川貴之、金子周司: 過酸化水素誘発慢性膀胱炎モデルにおける血管新生と膀胱線維化の解析. 第65回日本薬学会近畿支部総会・大会、2015.10.17(大阪)

13) 中川貴之: がん化学療法による末梢神経障害の発症機構. 医療薬学フォーラム 2015、2015.7.4-5(名古屋)

14) 中川貴之、金子周司、松原和夫: 白金製剤オキサリプラチンによる末梢神経障害発症の分子機構. 第20回日本緩和医療学会学術大会、2015.6.18-20(横浜)

15) 中川貴之: しばれ動物モデルの開発とその発症機構. 第59回日本リウマチ学会総会・学術集会、2015.4.23-25(名古屋)

16) 宗可奈子、趙 萌、鄭 有奈、白川久志、中川貴之、金子周司: しば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)

17) 三宅崇仁、中村彩希、趙 萌、井上圭亮、沼田朋大、高橋重成、白川久志、森 泰生、中川貴之、金子周司: オキサリプラチン誘発急性末梢神経障害における TRPA1 の関与. 日本薬学会第135年会、2015.3.25-28(神戸)

18) 金子周司、白川久志、中川貴之: 単球系列細胞に発現する TRPM2 の病態生理学的役割. 第92回日本生理学会大会全国学術集会、2015.3.21-23(神戸)

19) 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全国学術集会、2015.3.21-23(神戸)

20) 白川久志、中川貴之、金子周司: ミクログリアの細胞機能における活性酸素シグナリング. 第88回日本薬理学会年会、2014.3.18-20(名古屋)

21) 三宅崇仁、白川久志、中川貴之、金子周司: ミクログリア遊走制御に対するミトコンドリア TRPV1 の機能的関与. 第88回日本薬理学会年会、2015.3.18-20(名古屋)

22) 中村彩希、三宅崇仁、趙 萌、浜野 智、井上圭亮、高橋重成、沼田朋大、白川久志、森 泰生、中川貴之、金子周司: オキサリプラチン誘発急性末梢神経障害における異なる修飾を介した TRPA1 活性化の関与. 第88回日本薬理学会年会、2015.3.18-20(名古屋)

- 23) Kaneko S, Nakagawa T: The involvement of TRPA1 in dysesthesia induced by an anticancer drug and transient ischemia. 薬理学会国際サテライトシンポジウム, 2014.3.17 (名古屋)
- 24) 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：オキサリプラチン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)
- 25) 三宅崇仁、中村彩希、趙 萌、浜野 智、井上圭亮、沼田朋大、高橋重成、白川久志、森 泰生、中川貴之、金子周司：オキサリプラチン誘発急性末梢神経障害におけるTRPA1チャンネルの関与. 日本臨床腫瘍薬学会学術大会 2015、2015.3.14-15 (京都)
- 26) 小寺みずき、土岸広治、尾山翔平、白川久志、中川貴之、金子周司：過酸化水素膀胱内注入による慢性膀胱炎モデルの病態解析. 第 64 回日本薬学会近畿支部総会・大会、2014.10.11 (京都)
- 27) 土岸広治、小寺みずき、尾山翔平、竇満 隆、白川久志、尾山達也、中川貴之、金子周司：過酸化水素膀胱内注入による有痛性慢性膀胱炎モデルの作製と評価. 第 21 回日本排尿機能学会、2014.9.17-20 (岡山)
- 28) 中村彩希、趙 萌、三宅崇仁、浜野 智、高橋重成、白川久志、中川貴之、森泰生、金子周司：Involvement of TRPA1 activation through oxidative modification oxaliplatin-induced acute peripheral neuropathy. 第 37 回日本神経科学大会、2014.9.11-13 (横浜)
- 29) 中川貴之：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)
- 30) 中川貴之：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 (大阪)
- 31) 三宅崇仁、白川久志、西谷直也、中川貴之、金子周司：TRPV1 刺激によるミトコンドリア脱分極を介したミクログリアの遊走. 生体機能と創薬シンポジウム 2014、2014.8.28-29 (大阪)
- 32) 土岸広治、小寺みずき、竇満 隆、都築徹教、白川久志、尾山達也、中川貴之、金子周司：過酸化水素膀胱内注入による有痛性慢性膀胱炎モデルの作製と評価. 第 36 回日本疼痛学会、2014.6.20-21 (大阪)

〔図書〕(計5件)

中川貴之：しびれにおける動物モデルの作製手法. 最新の疾患/動物モデルの作成技術と病態解析、開発への応用(技術情報協会)印刷中 (2017)

中川貴之：しびれにおける最新メカニズムと創薬への応用. 最新の疾患/動物モデルの作成技術と病態解析、開発への応用(技術情報協会)印刷中 (2017)

中川貴之：神経障害性疼痛. 脳内環境辞典メディカル ドウ、58-59 (2017)

中川貴之：グリア細胞の機能とその異常. 脳神経外科診療プラクティス 6 (文光堂)、16-18 (2015)

中川貴之：痛みの発生と慢性化におけるTRP チャンネルの役割 ~新規鎮痛薬標的としての可能性~. 実験医学, 32: 519-526 (2014)

〔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

1. 個人ページ：

<http://clinical.pharm.kyoto-u.ac.jp>

2. 京都大学研究成果ホームページ掲載：「しびれ」による痛みのメカニズムを解明 - 糖尿病や血流障害によるしびれ治療薬の開発に期待 - 」

http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research/research_results/2015/160317_1.html

3. 京都大学研究成果ホームページ掲載：「人はなぜ「冷たい」を「痛い」と感じるのか 活性化酸素と痛みセンサーTRPA1 がカギを握る 」

http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research/research_results/2016/160915_1.html

6 . 研究組織

(1)研究代表者

中川 貴之 (NAKAGAWA, Takayuki)

京都大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号： 3 0 3 0 3 8 4 5

(2)研究分担者

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： 6 0 1 7 7 5 1 6

(3)連携研究者

白川 久志 (SHIRAKAWA, Hisashi)

京都大学・大学院薬学研究科・准教授

研究者番号： 5 0 4 0 2 7 9 8

森 泰生 (MORI, Yasuo)

京都大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号： 8 0 2 1 2 2 6 5

(4)研究協力者

宗 可奈子 (SO, Kanako)

土岸 広治 (DOGISHI Koji)

勇 昂一 (ISAMI Koichi)

三宅 崇仁 (MIYAKE Takahito)

小寺 みずき (KODERA Mizuki)

尾山 翔平 (OYAMA Shohei)

助石 明沙美 (SUKEISHI Asami)

鄭 有奈 (TEI Yuna)

緋山 遥 (HIYAMA Haruka)