

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 11 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K14961

研究課題名(和文)しびれ動物モデルでの感覚神経線維特異的評価系の確立とその発症機序の解明

研究課題名(英文)Assessment and analysis of sensory fiber subtype-specific alterations in dysesthesia animal models

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：しびれは臨床上問題となることが多いが、その発症機構は全く解明されていない。本研究では、抗がん剤による急性末梢神経障害や正座後のしびれを模した急性しびれ動物モデルに加え、糖尿病性神経障害や末梢閉塞性動脈疾患等のしびれ病態モデルを用いて、感覚神経線維特異的な変化に着目し解析を行った。その結果、しびれの陽性症状は、オキサリプラチンや低酸素負荷(急性/慢性の虚血負荷、糖尿病性血流障害)によりプロリン水酸化酵素が抑制された結果、C線維のTRPA1が過敏化すること、一方、陰性症状(感覚鈍磨)は別の機構が関与することを明らかにした。また、ブラシなどの触刺激に応答するMrgprB4陽性神経についても解析した。

研究成果の概要(英文)：Dysesthesia, an unpleasant abnormal sensation, is associated with various diseases, causing problems during clinical care. However, the molecular mechanisms are largely unknown. In this study, in addition to two physiological dysesthesia animal models (oxaliplatin-induced acute peripheral neuropathy and transient hindlimb ischemia/reperfusion models), we used two pathophysiological dysesthesia animal models (diabetic neuropathy and chronic hindlimb ischemia models) and analyzed sensory fiber subtype-specific alterations. We have shown that oxaliplatin or hypoxia caused by acute/chronic hindlimb ischemia or diabetic vascular insufficiency inhibit prolyl hydroxylase activity, and induce TRPA1 sensitization expressed on C-fibers, resulting in the positive symptoms of dysesthesia. By contrast, the negative symptoms (numbness) are caused by other mechanisms. Furthermore, we analyzed the properties of MrgprB4-positive sensory neurons, which is respond to massage-like stroking.

研究分野：薬理学

キーワード：しびれ 感覚神経 末梢神経障害 オキサリプラチン 末梢血流障害 TRPA1 糖尿病性神経障害 MrgprB4

## 1. 研究開始当初の背景

「しびれ」は、正座を崩した直後など誰しもが経験したことがある不快な感覚であり、異常感覚（錯感覚）、感覚鈍麻などを伴う。また、がん化学療法時や糖尿病性末梢神経障害、閉塞性動脈疾患、脳梗塞など様々な疾患や治療時にも付随し、患者の日常生活に与える影響は大きい。未だ決定的な治療薬は存在しない。しびれ治療薬の開発が大きく遅れている原因は、しびれ動物モデルおよびその評価法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。

## 2. 研究の目的

しびれは、末梢神経の器質的・機能的障害や末梢血流障害により惹起されることが経験的に知られている。一方、白金系抗がん剤であるオキサリプラチンは、投与数時間内にほぼ全ての患者において冷刺激でしびれを誘発される四肢・口周囲のしびれ、異常感覚など、特徴的な急性末梢神経障害を誘発する。研究代表者は、このオキサリプラチン誘発急性末梢神経障害モデルおよび正座後のしびれを模した後肢虚血再灌流しびれモデルを確立した。本研究では、これらのモデルを用いて、しびれ発生の分子機構を明らかにするとともに、より臨床に近いしびれの病態動物モデルを作製し、各感覚神経線維特異的な神経活動を指標とした評価系を確立することで、しびれという感覚の本質を感覚受容器の機能変化など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、「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 マウスあるいはICR 系雄性マウス（6-8 週齢）を使用した。TRPA1 遺伝子欠損（KO）マウスおよびB6N.129S1-Mrgprb4<sup>tm3(cre)And/J</sup>（MrgprB4-Cre）マウスは Jakson 社より購入した。

### (2) 疼痛/疼痛関連モデルの作製

オキサリプラチン誘発急性末梢神経障害モデル：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。

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。

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（50 mg/kg）を1日1回7日間マウスに腹腔内投与し、2週間後に血糖値が250 mg/dL を越えたマウスを糖尿病発症とみなし、実験に用いた。

慢性後肢虚血モデル：マウスの右外腸骨

動脈を一カ所結紮系、片側後肢慢性虚血モデルを作成した。術後7日後において後肢血流量が90%以下に低下している個体を本実験に用いた。

### (2) 疼痛行動の評価

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 法あるいはスコア法により、触刺激に対する感受性を評価した。

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。

### (3) 単離後根神経節（DRG）神経および三叉神経節神経の調製

生後6-8週齢のC57BL/6系マウスよりDRGあるいは三叉神経節を摘出し、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<sup>2+</sup>イメージング

培養 DRG 神経、培養三叉神経節神経あるいは 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<sup>2+</sup> 指示薬 Fura-2/AM により Ca<sup>2+</sup> 測定用画像解析装置を用いて細胞内 Ca<sup>2+</sup> 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）。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) オキサリプラチン誘発急性末梢神経障害モデルを用いたしびれの発症機構の解析

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ること、この応答にはオキサリプラチン代謝産物 oxalate が関わること、さらに、行動実験および培養 DRG 神経を用いた検討から、オキサリプラチンにより TRPA1 の過敏化が

関与するが、TRPV1 や TRPM8 の関与は少ないことを報告している。本研究では、このオキサリプラチン誘発急性末梢神経障害モデルを急性しびれモデルと捉え、特に感覚神経の中でも C 線維に選択的に発現する TRPA1 に着目し、その発症機構を解析した。

#### 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、活性酸素種 (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 (Pro<sup>394</sup>) 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。ところが、低酸素下では PHD の酵素活性が低下し、Pro<sup>394</sup> 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、オキサリプラチンあるいは代謝物 oxalate の化学構造中に、PHD の補因子 ケトグルタル酸や PHD 阻害作用を有するオキサロ酢酸と類似する部分があることに着目し、オキサリプラチンや 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、Ca<sup>2+</sup>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、以前の結果と同様に、オキサリプラチン (100 μM) を 2 時間前処置することにより、hTRPA1 の H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 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 Pro<sup>394</sup> 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、TRPA1 の Pro<sup>394</sup> 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 dimethylloxalylglycine を処置したヒト TRPA1、あるいは Pro<sup>394</sup> を変異させた hTRPA1 変異体では、いずれも冷刺激により hTRPA1 が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、実際、冷刺激に伴い H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 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

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。

#### (2) マウス後肢虚血/再灌流誘発しびれモデルを用いたしびれ発症機構の解析

正座後のしびれを模したしびれ動物モデルを作成するため、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。そこで、周波数の違いにより C/A 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各神経線維刺激時の反応を観察し、後肢虚血再灌流によるしびれ発症時の各神経線維の機能異常を検討した。各周波数 (それぞれ C 線維: 5Hz, A 線維: 250Hz, A 線維: 2000Hz) の電気刺激を後肢に加え、逃避行動を観察したところ、C/A 線維いずれも、後肢虚血中から再灌流後から数十分間は知覚閾値の値が顕著に増加し、いずれの線維も感覚鈍磨が生じていることが明らかとなった。ただし、再灌流後の感覚鈍磨からの回復には線維毎に差が認められ、C 線維 > Aδ 線維 > Aβ 線維の順に早かった。一般的に、神経線維の虚血に対する感受性は有髄で太い線維の方が高いと言われており、虚血による感覚鈍磨は A 線維優位に生じているようである。

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。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、これらは触覚鈍麻に何ら影響はなく、他のメカニズムが関与していると考えられる。

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 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 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 Pro<sup>394</sup> 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 Pro<sup>394</sup> 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。

#### (3) しびれ病態モデルを用いたしびれ発症機構の解析

上述のモデルは、一過性の生理的しびれモデルであり、臨床上前問題となる病態的なしび

れを反映しているとは言い難い。そこで、器質的障害や末梢血流障害を伴ったしびれ病態モデルとして、糖尿病性神経障害モデルとマウス大腿動脈結紮による慢性後肢虚血モデルを用いた検討を行った。

#### 糖尿病性神経障害モデルを用いたしびれ発症機構の解析

糖尿病の三大合併症の1つである糖尿病性神経障害は、初期には四肢末端の痛みやしびれが表れ(有痛性糖尿病性神経障害)、神経障害が進行すると感覚鈍麻が生じることが知られている。本研究では、ストレプトゾトシン(STZ)反復投与による1型糖尿病モデルマウスを作製し、糖尿病性神経障害時の感覚異常の病態とTRPA1および血流障害の関与をTRPA1-KOマウスを用いて検討した。

野生型(WT)、TRPA1-KOマウスともにSTZ投与により、血糖値の上昇、ならびに後肢血流量の低下が認められた。STZ投与2週間後(糖尿病発症早期)のWTマウスにおいて、機械的アロディニアならびに5の冷刺激に対する冷過敏応答が認められた。冷過敏応答に関してはTRPA1-KOマウスにおいて有意な抑制が認められたが、機械的アロディニアに変化は認められなかった。また、TRPA1アゴニストAITCの足底内投与により惹起される疼痛様行動は、STZ投与2週間後に有意に増加し、TRPA1の過敏化が生じているものと考えられた。一方、DRGでのTRPA1 mRNA発現に変化は認められず、糖尿病発症早期の冷過敏応答はTRPA1の発現増加ではなく、機能亢進に起因するものと考えられる。さらに、AITC誘発疼痛様行動は、血管拡張作用を有するPDE5阻害薬タダラフィルの前処置により消失し、血流改善によりTRPA1過敏応答が消失したと考えられた。これらの結果から、糖尿病発症早期の冷過敏応答には末梢血流障害に基づくTRPA1の過敏化が関与すると考えられる。一方、STZ投与8週間後(糖尿病発症後期)において、WTマウスでは機械刺激に対する感覚の鈍麻、表皮内神経線維密度の減少なども認められたが、これらはTRPA1-KOマウスにおいても同程度に確認された。また、STZ投与2週間後で認められたTRPA1の過敏化も認められなかったことから、糖尿病発症後期における神経障害にはTRPA1の寄与は小さいことが示唆された。

#### 慢性後肢虚血モデルを用いたしびれ発症機構の解析

閉塞性動脈硬化症、Buerger病、Bechet病などの末梢閉塞性動脈疾患では、その症状として、Fontaine分類による重症度分類度では冷感やしびれ感、度では間欠性跛行、度では安静時の疼痛、度では潰瘍や壊死のように、虚血の進展過程に応じた病態を示す。本研究では、病態しびれモデルとして、片側後肢慢性虚血マウスモデルを作成し、その症状とTRPA1との関連を検討した。

本モデルでの後肢血流量を測定したところ、手術直後から術後14日にかけて持続的な後肢血流量の低下が認められた。ただし、そのピークは手術直後で50%程度であり、3日目(70%程度)、7日目(80%程度)、14日目(90%程度)と徐々に回復するものであった。術後3日目には弱い機械的アロディニアが観察されたが、7日後には消失した。また、術後3日および7日目に、TRPA1アゴニストAITCを足底内に投与すると、AITCによる疼痛様行動が有意に増強された。また、マウスの足跡を解析することにより、間欠性跛行を評価したところ、術後3日および7日目には虚血肢による歩幅の減少が認められたが、TRPA1-KOマウスにおいても差は検出できなかった。

#### (4) MrgprB4陽性感覚神経線維サブタイプの解析

Mas-related G-protein-coupled receptor(Mrgpr)ファミリーのうち、MrgprDは痛みや痒み、MrgprC11は痒み、MrgprB4は非侵害触刺激(特にブラッシング)を受容する神経線維の一部に発現することが報告されている。本研究では、MrgprB4陽性神経線維サブタイプの活動を観察しようとした。まず、感覚神経線維特異的な刺激/抑制を行うためのツールとして、Syn1プロモーターあるいはCre/lox-pによりChR2を遺伝子導入できるアデノ随伴ウイルス(名古屋大学山中教授より譲渡)を用いたが、感覚神経特異的な発現は認められたものの、発現量が十分でなかったためか、光刺激寄っても何ら行動変化は認められなかった。一方、MrgprB4-Creマウスには、赤色蛍光蛋白質tdTomatoが挿入されており、蛍光顕微鏡下で確認できる。そこでDRGおよび三叉神経節やそれらの投射部位で、MrgprB4陽性神経の存在を観察したところ、いずれもMrgprB4陽性神経の存在と皮膚への投射が確認できたが、DRGよりも三叉神経節において多くのMrgprB4陽性神経が認められた。そこで、MrgprB4-Creヘテロマウスより三叉神経節から採取した培養三叉神経節神経を用い、細胞内Ca<sup>2+</sup>イメージング実験を行い、各種TRPチャネルとの分布を検討した。その結果、MrgprB4陽性神経のうち約70%はTRPA1陽性であり、TRPV1陽性神経は僅か4%、またTRPM8陽性あるいはTRPV4陽性神経は0%であった。反対に、TRPA1陽性神経のうちMrgprB4陽性神経は約20%であり、TRPV1陽性神経のうちMrgprB4陽性神経は僅か1%であった。TRPM8陽性神経およびTRPV4陽性神経のうち、MrgprB4陽性神経は認められなかった。また、MrgprB4陽性細胞は全て小型のDRG神経に存在していた。これらの結果から、MrgprB4は主に、三叉神経性神経のC線維のうち、特にTRPA1陽性/TRPV1陰性神経として機能していると考えられる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 11 件)

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

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

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)、査読なし

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)、査読なし

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)、査読なし

中川貴之: 神経障害性疼痛. 脳内環境辞典 (編集: 高橋良輔、山中宏二、樋口真人、漆谷真) メディカル ドゥ、58-59 (2017)、査読なし

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)、査読有り

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

〔学会発表〕(計 46 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びれ. 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ヒト TRPA1 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: しびれの発症機構の解析と新たな治療戦略. 第 3 回静岡県東部しびれ研究会、2017.2.24 (沼津)

4) 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: オキサリプラチン誘発性冷刺激過敏応答における TRPA1 の関与 痛み研究会 2016、2017.1.30-31 (岡崎)

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) 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: プロリン水酸化による TRPA1 の冷感受性制御機構. 第 3 回包括的緩和医療科学学術研究会、2016.8.28 (東京)

10) 中川貴之: 抗がん剤誘発末梢神経障害の発症機構と新たな治療戦略. 北陸 Oncology Pharmacist 研究会第 6 回学術講演会、2016.8.27 (金沢)

11) 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: プロリン水酸化による TRPA1 チャネルの冷感受性制御機構. 生体の応答多様性に関わる TRP チャネルからのメッセージ、2016.6.2-3 (岡崎)

12) 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)

13) 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 )  
14) 中川貴之 : 痛みの発生と慢性化の時空間的発現機構. 千葉大学薬学研究院シンポジウム、2016.3.8 ( 千葉 )  
15) 宗可奈子、鄭 有奈、趙 萌、三宅崇仁、白川久志、中川貴之、金子周司 : 低酸素による TRPA1 過敏化が後肢虚血/再灌流誘発しびれ様行動に關与する. 痛み研究会 2015 痛みの理解を目指した先端的アプローチ、2015.12.17-18 ( 岡崎 )  
16) 勇 昂一、今井哲司、助石有沙美、中里唯、白川久志、中川貴之、金子周司 : マウス系統間における神経障害性疼痛感受性差へ免疫系細胞応答性の違いが与える影響. 痛み研究会 2015 痛みの理解を目指した先端的アプローチ、2015.12.17-18 ( 岡崎 )  
17) 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/ 第 23 回クリニカルファーマシー、2015.7.4-5 ( 名古屋 )  
18) 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 )  
19) 中川貴之 : しび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 )

〔図書〕( 計 15 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

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](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](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

今井 哲司 ( IMAI, Satoshi )

京都大学・医学部附属病院・講師

研究者番号 : 8 0 4 6 8 5 7 9

(4) 研究協力者

宗 可奈子 ( SO, Kanako )

三宅 崇仁 ( MIYAKE Takahito )

荻原 孝史 ( OGIHARA Takashi )

鄭 有奈 ( TEI Yuna )

緋山 遥 ( HIYAMA Haruka )