

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）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：若手研究（B）  
 研究期間：2011～2012  
 課題番号：23790641  
 研究課題名（和文） 免疫／グリア細胞に発現する TRP チャンネル群の慢性疼痛における役割の解明  
 研究課題名（英文） Roles of TRP channels expressed in immune and glial cells in chronic pain  
 研究代表者  
 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

研究成果の概要（和文）：神経障害性疼痛などの慢性疼痛には、末梢神経系のみならず、中枢神経系が、それぞれ免疫系細胞/グリア細胞を介した神経炎症応答により過敏化（感作）された結果生じるものと考えられている。本研究では、この免疫/グリア細胞に発現するタイプの TRP チャンネル群に着目し、それらの関与の一部を明らかにした。特に、マクロファージ/ミクログリアに発現し、活性酸素種のセンサーとして機能している TRPM2 について詳細に解析した。

研究成果の概要（英文）：Chronic pain, such as peripheral nerve injury-induced neuropathic pain, is based on both peripheral and central sensitization, which is caused by neuroinflammation mediated by the interaction between peripheral/spinal neurons and immune/glial cells. In this research, we found that transient receptor potential (TRP) channels expressed in immune/glial cells play an important role in chronic pain. Especially, we examined the roles of TRPM2, which acts as a sensor for reactive oxygen species (ROS) in macrophages and microglia, in inflammatory and neuropathic pain in mice.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・疼痛学

キーワード：疼痛の発生・増強機序、神経障害性疼痛、TRP チャンネル、TRPM2、免疫系細胞、グリア細胞、脊髄、中枢性感作

## 1. 研究開始当初の背景

これまでの多数の研究から、神経障害性疼痛などの慢性疼痛は、末梢神経系のみならず、中枢神経系が、それぞれマクロファージ、好中球といった免疫系細胞や、脊髄内のミクログリア、アストロサイトといったグリア細胞を介した神経炎症応答により過敏化（感作）された結果生じるものであることが明らかにされてきた。一方、1997 年に、カプサイシンに応答する熱感受性イオンチャンネル transient receptor potential (TRP) V1 が単離されて以来、TRPV2-4、TRPA1、TRPM8 といった温度や圧に感受性を示す TRP チャンネル群が次々に発見され、これらは現在では、

侵害受容の主要分子として大きな注目を集めている。TRP スーパーファミリーは、6 つのサブファミリーに分類され (TRPV、TRPC、TRPM、TRPA、TRPML、TRPP)、ヒトでは 28 種類の遺伝子が同定されており、その多くは  $Ca^{2+}$  透過性カチオンチャンネルを形成するが、その最大の特色は polymodal なチャンネルとして細胞内外の環境要因によって開口が制御されていることである。しかし、その生理的および病態生理的役割が未だ解明されていないものが多い。免疫系/グリア細胞などの非興奮性細胞の機能は、主に  $Ca^{2+}$  シグナリングによって媒介されており、特に TRP チャンネルのように長い時間軸において活性

が調節される  $\text{Ca}^{2+}$  流入経路が関与する可能性が非常に高いと考えている。

## 2. 研究の目的

本研究では、免疫系細胞やグリア細胞に発現する TRP チャンネル群に焦点をあわせ、免疫/グリア細胞の異常環境センサーとして機能する TRP チャンネル群を同定し、慢性疼痛発症への関与と慢性疼痛治療標的としての評価を行うことである。まず、TRPM2 (マクロファージ・ミクログリアに発現) については、慢性疼痛モデルにおける発現変動およびその機構解析、遺伝子欠損マウスを用いた行動解析に加え、培養マクロファージ・ミクログリアでの発現調節機構、細胞機能調節の分子機構の解析、 $\text{Ca}^{2+}$  蛍光測定、神経-免疫/グリア細胞間相互作用の解析など、様々な角度から解析を行う。また、グリア細胞での機能的発現を確認している TRPV4 (ミクログリア)、TRPC3 (アストロサイト) については、それぞれ選択的な活性化薬あるいは阻害薬が存在することから、上述と同様、*in vivo/in vitro* 両面から解析を行う。一方、オリゴデンドロサイトといった中枢神経での軸索形成細胞の変性が慢性疼痛に関与することも報告されているが、TRP チャンネルに着目した研究はなく、まず、TRP チャンネルの発現および慢性疼痛時の発現変動などの網羅的探索から開始し、慢性疼痛発症への関与と治療標的としての可能性を探る。

## 3. 研究の方法

### (1) 使用動物および薬物

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。雄性 C57BL/6 J マウス (7-9 週齢) を用いた。

TRPM2 遺伝子欠損 (KO) マウスは、京都大学工学研究科・森泰生教授から供与頂いた。

### (2) 各種慢性疼痛モデルおよび行動実験

① von Frey フィラメントテスト：機械的非侵害刺激に対するアロディニアは、9本の von Frey フィラメント (0.008-1.4 g) を用い、up-down 法により測定した。

② Hot plate テストは、52、55°C の熱板上にマウスを乗せ、足を振る、なめるなどの逃避行動を起こすまでの時間を測定した。

Hargreaves テストは、ガラス板の上にマウスを乗せ、下からマウス後肢へレーザー光による熱刺激を加え、逃避行動を起こすまでの時間を測定した。

③ 酢酸ライジングテスト：0.7% 酢酸 10 ml/kg *i.p.* 投与後 30 分間の writhing 回数の総合計および 5 分毎の回数を算出した。

④ ホルマリンテスト：5%ホルマリン溶液 20  $\mu\text{l}$  をマウス左後肢足底内に投与し、licking/biting 行動を呈する時間を計測した。

⑤ 神経障害性疼痛モデル：坐骨神経部分結紮 (pSNL) による神経障害性疼痛モデルは、麻酔下でマウス後肢の坐骨神経を露出し、その 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。脊髄神経切断 (SNT) による神経障害性疼痛モデルは、麻酔下でマウス右後肢の脊髄神経を露出し、L4 脊髄神経を切断することにより作製した。

⑥ 炎症性疼痛モデルの作製：2%カラゲニン溶液 30  $\mu\text{l}$  をマウス後肢足底内に投与した。

⑦ 腹腔マクロファージの培養および後肢足底内投与による疼痛行動の評価：3%チオグリコレート培地をマウス腹腔内に投与し、3 日後に腹腔マクロファージを回収した。LPS (0.1  $\mu\text{g/ml}$ )、INF- $\gamma$  (10 ng/ml) で刺激後、マウス後肢足底内に  $5 \times 10^4$  cells/20  $\mu\text{l}$  投与し、疼痛行動を評価した。

### (3) 蛍光免疫染色

マウスを麻酔下、経心灌流により固定後、足底、坐骨神経あるいは脊髄を摘出した。切片作成後、マクロファージマーカーとして F4/80、好中球マーカーとして Gr-1、ミクログリアマーカーとして OX-42 あるいは Iba-1、抗体を用いて蛍光免疫染色を行った。

### (4) Real-time PCR 法

マウスを断頭後、足底、坐骨神経、あるいは脊髄を摘出、total RNA を抽出した後、常法により Real-time PCR を行った。

### (5) 統計解析

有意差検定は、2 群以上の場合には、one-way あるいは two-way ANOVA および引き続き、Bonferroni's post hoc test、2 群間の検定には、Student's *t*-test あるいは Mann-Whitney *U*-test により解析した。全ての実験において、 $p < 0.05$  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) 各種疼痛モデルにおける TRPM2 の関与

まず、マクロファージやミクログリアに多く発現することが知られている TRPM2 と慢性疼痛との関連について検討した。まず、TRPM2 が生理的な痛み (急性痛) に関与するかを、正常 TRPM2-KO マウスを用いて検討した。その結果、hot plate テストおよび Hargreaves テストでの熱侵害刺激および von Frey フィラメントテストでの機械的刺激に対する感受性に変化はなかった。同様に、ホルマリンテストの第 1 相でも TRPM2-KO マウスで変化は認められなかったことから、TRPM2 は、圧/熱/化学侵害刺激に対する正常時の応答 (侵害受容応答) への関与は少ないと考えられた。一方、ホルマリンテスト第 2 相、酢酸ライジングテストやカラゲニン誘発炎症性疼痛モデルでの熱痛覚過敏および機械的アロディニアは、TRPM2-KO マウスにおいて有意に減弱した。さらに、末梢神経損

傷による神経障害性疼痛(pSNLモデル、SNTモデル)においても、同様に、熱痛覚過敏および機械的アロディニアの顕著な減弱が認められた(原著論文6)。

上述の炎症性疼痛や神経障害性疼痛以外にも様々な疼痛モデルにおけるTRPM2-KOマウスの有効性を評価した。その結果、侵害受容性疼痛の側面の大きなモデルであるカプサイシン/過酸化水素などの足底内投与による自発痛モデル、マウス後肢足底の切開・縫合による術後痛モデルではTRPM2-KOマウスでの影響が現れず、神経炎症応答の関与が大きな炎症性/神経障害性疼痛の側面を有する抗がん剤(パクリタキセル)による末梢神経障害モデル、ストレプトゾトシン誘発糖尿病性末梢神経障害モデル、脱髄性疾患である多発性硬化症を模した実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)モデル、モノヨード酢酸の関節腔内投与による変形性関節症モデルなどのモデルにおいて、TRPM2-KOマウスでの有効性が認められた(学会発表1,9)。

## (2) マクロファージ/ミクログリアのTRPM2

上記のモデルのうち、カラゲニン誘発炎症性疼痛およびpSNL誘発神経障害性疼痛モデルを用い、カラゲニン炎症部位あるいは末梢神経損傷部位周辺でTRPM2 mRNA発現量が顕著に増加していた。また、この増加は、magnetic-activated cell sorting (MACS)を用いた細胞分離法により、当該部位へ浸潤したF4/80陽性マクロファージあるいはGr-1陽性好中球での発現によるものであると推察された。また、当該部位において、TRPM2の活性化刺激となりうる過酸化水素の産生も顕著に増加していた。一方、TRPM2-KOマウスにおいて、炎症部位および神経損傷部位周辺におけるF4/80陽性マクロファージの集積に影響は見られなかったが、Gr-1陽性好中球の浸潤は、カラゲニン投与あるいはpSNL処置8時間後という比較的早い時間帯においてのみ有意に減少していた。また、主にマクロファージから産生され、好中球の遊走に關与するケモカインCXCL2の産生が有意に低下していたが、疼痛との関連が深い代表的な炎症性サイトカインであるTNF- $\alpha$ やCCケモカインCCL2産生に変化は認められなかった。なお、同様の結果が、培養マクロファージを用いたin vitro実験系においても得られている。さらに、LPSで刺激したWTマウス由来マクロファージを足底内に投与すると、顕著な機械的アロディニアが惹起されるが、TRPM2-KOマウス由来マクロファージでは、その効果は有意に減弱していた。これらの知見から、マクロファージに発現するTRPM2は、好中球走化性因子であるCXCL2の産生に關与しており、好中球の浸潤を介して炎症性および神経障害性疼痛発

症の基盤となる末梢性感作に寄与していると考えられる。

さらに、神経障害性疼痛における脊髄ミクログリアのTRPM2の關与について検討した。pSNL誘発神経障害性疼痛モデルにおいて、脊髄後角からIba1を用いたMACSによりミクログリアを細胞分離し、real-time PCR法でTRPM2 mRNA量を測定したところ、脊髄後角内ミクログリアでのTRPM2 mRNA発現量が有意に増加していた。末梢神経損傷後に見られる脊髄後角内ミクログリアの活性化(ミクログリアマーカーであるIba-1およびOX-42で免疫染色強度、およびp38MAPKのリン酸化を指標とした)も、TRPM2-KOマウスでは有意に抑制された。また、WTおよびTRPM2-KOマウスから調製した培養ミクログリアを用いて、これらの細胞の刺激時に産生されるCXCL2や一酸化窒素(NO)が有意に抑制されることを明らかにした。これらの知見は、TRPM2は、末梢神経損傷時にマクロファージから産生されるCXCL2の産生、およびそれに引き続く好中球の浸潤に關与し、末梢神経の過敏応答に關与していること、さらに脊髄後角内でのミクログリアの活性化に關与することを示唆している(原著論文6)。

## (3) マクロファージの脊髄内浸潤におけるTRPM2の役割

上記の検討で、神経障害性疼痛に対するマクロファージのTRPM2を介した応答(CXCL2産生、好中球浸潤)の寄与は部分的であり、ごく初期に限られたものであったため、脊髄ミクログリアのTRPM2がより大きく寄与しているものと予測した。この仮説を検証するため、GFPトランスジェニック(Tg)-WT/TRPM2-KOマウスから採取した骨髄細胞を移植した骨髄キメラマウスを作成し、骨髄由来細胞(マクロファージ)あるいは中枢神経系いずれのTRPM2がより大きく寄与しているかを検討した。作製した骨髄キメラマウスは、WT骨髄ドナー/WTレシピエントキメラマウス(TRPM2<sup>BM+/Rec+</sup>)、TRPM2-KO骨髄ドナー/WTレシピエントキメラマウス(TRPM2<sup>BM-/Rec+</sup>)、WT骨髄ドナー/TRPM2-KOレシピエントキメラマウス(TRPM2<sup>BM+/Rec-</sup>)、TRPM2-KO骨髄ドナー/TRPM2-KOレシピエントキメラマウス(TRPM2<sup>BM-/Rec-</sup>)の4種類であり、いずれも骨髄由来細胞がGFPトランスジェニックマウス由来である。これらの骨髄キメラマウスを用いて、pSNLによる末梢神経損傷を施したところ、予想に反して、TRPM2<sup>BM-/Rec+</sup>、TRPM2<sup>BM+/Rec-</sup>、TRPM2<sup>BM-/Rec-</sup>キメラマウス、いずれにおいても、末梢神経損傷後の機械刺激に対する逃避閾値は有意に減弱した。そこで、GFP陽性骨髄由来細胞の動態に着目した

ところ、末梢神経損傷 14 日後という比較的遅い時期には、結紮を施した損傷部位周辺への GFP 陽性骨髄由来細胞の浸潤に差は認められなかったが、TRPM2 を欠損した 3 種のキメラマウスの脊髄後角では、Iba1 陽性細胞数が減少した。また、神経損傷後に GFP 陽性骨髄由来細胞の脊髄への浸潤が認められたが、TRPM2 を欠損したキメラマウスでは、これらの浸潤が減少傾向、さらに、GFP 陽性/Iba1 陽性マクロファージの浸潤は有意に減少した。一方、GFP 陰性/Iba1 陽性の常在性ミクログリアの数に変化は見られなかった。これらの結果から、TRPM2 は末梢神経損傷時の骨髄由来マクロファージの脊髄内浸潤に関与し、神経障害性疼痛に寄与することが示唆された (原著論文 1)。

#### (4) ミクログリアの TRPV4

TRPV4 は、温和な熱やアラキドン酸代謝物、低浸透圧や機械伸展刺激などに対するセンサーとして機能していることが知られており、TRPV4 が、ミクログリアでの化学センサー、機械センサーとして機能しているのではないかと考えた。そこで、ラット大脳皮質由来培養ミクログリアを用いて検討した結果、まず、TRPV4 がミクログリアに機能的に発現していること、TRPV4 選択的刺激薬 4 $\alpha$ -phorbol-12, 13-didecanoate (4 $\alpha$ -PDD) が、in vivo および in vitro 両実験系において、LPS 誘発ミクログリア活性化を抑制すること、TRPV4 開口刺激による Na<sup>+</sup>流入がミクログリアの膜電位を脱分極させ、Ca<sup>2+</sup>流入の駆動力を減弱させることを見出し、TRPV4 を介した脱分極刺激がミクログリア活性化を抑制することを明らかにした (原著論文 7)。

#### (5) アストロサイトの TRPC3

これまでの検討において、ラット培養アストロサイトにおいて機能的な TRPC3 が発現し、アストロサイトの形態変化や炎症誘発性蛋白 S100B の発現増強および細胞増殖作用に関与することを報告してきた。本研究では、出血性脳機能障害に対する TRPC3 選択的阻害薬 Pyr3 の影響について検討した。脳内出血モデルとして、コラゲナーゼあるいは自家血を線条体内注射し、神経機能障害や運動機能障害を検討した。その結果、いずれのモデルにおいても、neurological deficit score (NDS) での神経機能障害、および、ロープグリッド試験やロータロッド試験での運動機能障害、さらに、脳障害領域および脳浮腫が、Pyr3 を脳室内および腹腔内投与により有意に改善された。さらに、血腫周辺部の S100 陽性アストロサイトおよび Iba1 陽性ミクログリアの細胞数増加が、Pyr3 投与により減少した。ミクログリアにおける TRPC3 の発現が認められないことや、これまでの検討から、

Pyr3 はアストロサイトに発現する TRPC3 を阻害することにより、アストロサイトの異常活性化を抑制し、その後惹起されるミクログリアの活性化や脳機能障害を抑制したものと考えられる (原著論文 2)。

#### (6) オリゴデンドロサイトに発現する TRP チャンネル群

多発性硬化症等の脱髄性疾患においても慢性疼痛が生じることが知られている。多発性硬化症病変部位ではオリゴデンドロサイト前駆細胞 (OPC) が認められ、ミエリン鞘の損傷を修復すると考えられている。本研究では、OPC の増殖・分化と TRP チャンネルとの関連性を検討するため、OPC 培養系を確立し、TRP チャンネルの発現、Ca<sup>2+</sup>応答を検討した。その結果、培養条件により若干変化はあるものの、培養 OPC では、TRPM2/3/7、TRPV1/2/3/4、TRPC1/3/4/5/6 の発現が RT-PCR 法により確認できた。また、Ca<sup>2+</sup>イメージング法により、TRPV4 選択的アゴニストである GSK1016790A 処置により、濃度依存的に Ca<sup>2+</sup>応答が惹起されるとともに、TRPV 阻害薬である Gd<sup>3+</sup>によりこの Ca<sup>2+</sup>応答は抑制された (学会発表 10)。

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 8 件)

(研究代表者、連携研究者には下線、1-8 は査読有り、9-11 は査読無し)

1. 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*, in press.
2. Munakata M, Shirakawa H, Nagayasu K, Miyanojima J, Miyake T, Nakagawa T, Katsuki H, Kaneko S: The TRPC3 inhibitor Pyr3 improves outcomes and attenuates astrogliosis after intracerebral hemorrhage in mice. *Stroke*, in press  
DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.679332
3. Homan T, Tsuzuki T, Dogishi K, Shirakawa H, Oyama T, Nakagawa T, Kaneko S: A novel mouse model of chronic inflammatory and overactive bladder by a single intravesical injection of hydrogen peroxide. *J Pharmacol Sci* 121: 327-337 (2013)  
DOI: 10.1254/jphs.12265FP
4. Nakagawa T, Nagayasu K, Nishitani N, Shirakawa H, Sekiguchi K, Ikarashi Y, Kase Y, Kaneko S: Yokukansan inhibits morphine tolerance and physical dependence in mice: the role of  $\alpha_{2a}$ -adrenoceptor. *Neuroscience* 227: 336-349 (2012)

- DOI: 10.1016/j.neuroscience.2012.09.079
5. 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)  
DOI: 10.1186/1744-8069-8-55
  6. 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. *J Neurosci* **32**: 3931-3941 (2012)  
DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4703-11.2012
  7. 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* **60**: 761-770 (2012)  
DOI: 10.1002/glia.22306
  8. 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. *J Neurosci* **31**: 18094-18103 (2011)  
DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4136-11.2011
  9. 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, in press.
  10. 中川貴之, 金子周司: 炎症性および神経障害性疼痛における TRPM2 の役割. 医学のあゆみ **242**: 265-266 (2012)
  11. 中川貴之: "痛み"のバイオロジー 侵害受容器はどこまで分かっていたか? 実験医学 **30**: 493-498 (2012)
- [学会発表] (計30件)
1. 中川貴之, 白川久志, 金子周司, 他4名: シンポジウム. 神経障害性疼痛における免疫系細胞に発現する TRPM2 チャンネルの役割. 日本薬学会第133年会、2013.3.27-30 (横浜)
  2. 中川貴之, 白川久志, 金子周司, 他3名: シンポジウム. 末梢神経損傷により中枢移行する免疫系細胞と神経障害性疼痛との関わり. 第86回日本薬理学会年会、2013.3.21-23 (福岡)
  3. 崎元伸哉, 白川久志, 中川貴之, 金子周司, 他1名: ミクログリア/マクロファージにおける TRPM2 を介した iNOS の誘導が脳虚血傷害の進展. 第86回日本薬理学会年会、2013.3.21-23 (福岡)
  4. 三宅崇仁, 白川久志, 宮之原 遵, 中川貴之, 金子周司: ミクログリアにおける TRPV1 チャンネルの遊走能および食食作用への関与. 第86回日本薬理学会年会、2013.3.21-23 (福岡)
  5. 白川久志, 中川貴之, 金子周司, 他2名: ミクログリア/マクロファージにおける TRPM2 を介した NO 産生が脳虚血傷害の進展に關与する. 第22回神経行動薬理若手研究者の集い、2013.3.20 (福岡)
  6. 勇 昂一, 白川久志, 中川貴之, 金子周司, 他2名: 末梢神経損傷による免疫系細胞の脊髄内浸潤および神経障害性疼痛における TRPM2 の役割. 平成24年度岡崎生理研研究会 痛み研究の新たな展開、2012.12.13-14 (岡崎)
  7. 崎元伸哉, 白川久志, 宗像将也, 中川貴之, 金子周司: 脳虚血傷害の進展における TRPM2 チャンネルの病態生理学的関与. 第6回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム、2012.11.23-24 (京都)
  8. 宗像将也, 白川久志, 崎元伸哉, 中川貴之, 金子周司: マウス自家血注入による出血性脳機能障害に対する TRPC3 阻害薬の寛解作用. 第122回日本薬理学会近畿部会、2012.11.16 (豊中)
  9. 朝倉佳代子, 白川久志, 中川貴之, 金子周司, 他3名: TRPM2 遺伝子欠損マウスにおける各種疼痛モデルの評価. 第62回日本薬学会近畿支部大会、2012.10.20 (西宮)
  10. 景山慶子, 白川久志, 中川貴之, 金子周司: 培養オリゴデンドロサイト前駆細胞における TRP チャンネルの発現解析. 第62回日本薬学会近畿支部大会、2012.10.20 (西宮)
  11. Kaneko S, Haraguchi K, Isami K, Shirakawa H, Nakagawa T: The Role of TRPM2 channel in inflammatory and neuropathic pain. Neuroscience2012, 2012.10.13-17 (New Orleans, USA)
  12. 勇 昂一, 白川久志, 中川貴之, 金子周司, 他3名: Contribution of TRPM2 expressed in peripheral immune cells to pathological pain. 第35回日本神経科学大会、2012.9.18-21 (名古屋)
  13. Kaneko S, Haraguchi K, Shirakawa H, Nakagawa T: TRPM2 contributes to inflammatory and neuropathic pain through the aggravation of pronociceptive inflammatory responses in mice. 14th Word Congress on Pain, 2012.8.27-31 (Milan, Italy)
  14. Nakagawa T, Zhao M, Shirakawa H, Kaneko S: Involvement of TRPA1 in acute cold hypersensitivity characteristically induced by oxaliplatin in mice. 14th Word Congress on Pain, 2012.8.27-31 (Milan, Italy)
  15. 金子周司, 中川貴之, 白川久志, 他2名: シ

- ンポジウム. 脳内出血後神経障害を軽減するためのアストロサイト TRPC3 活性化制御. 第 89 回日本生理学会大会、2012.3.29-31 (松本)
16. 白川久志、中川貴之、金子周司、他 4 名: 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 年会、2012.3.28-31 (札幌)
17. 金子周司、原口佳代、白川久志、中川貴之: シンポジウム. 炎症性疼痛および神経因性疼痛における TRPM2 の役割. 第 85 回日本薬理学会年会、2012.3.14-16 (京都)
18. 中川貴之、趙 萌、白川久志、金子周司: シンポジウム. オキサリプラチンに特徴的な急性末梢神経障害における TRPA1 の役割. 第 85 回日本薬理学会年会、2012.3.14-16 (京都)
19. 白川久志、中川貴之、金子周司: シンポジウム. 脳血管疾患治療標的としてのグリア細胞 TRP チャンネル. 第 85 回日本薬理学会年会、2012.3.14-16 (京都)
20. 金野真和、白川久志、中川貴之、金子周司、他 3 名: Stimulation of TRPV4 channel suppresses abnormal activation of microglia induced by lipopolysaccharide. 第 85 回日本薬理学会年会、2012.3.14-16 (京都)
21. 崎元伸哉、白川久志、宗像将也、中川貴之、金子周司: TRPM2 channel contributes to the progression of ischemic brain injury in mice. 第 85 回日本薬理学会年会、2012.3.14-16 (京都)
22. 飯田将太、白川久志、中川貴之、金子周司、他 2 名: Involvement of TRPC channels in sphingosine-1-phosphate-induced astrocytic responses. 第 85 回日本薬理学会年会、2012.3.14-16 (京都)
23. 橋本恵美奈、白川久志、中川貴之、金子周司、他 3 名: Comprehensive behavioral analysis of TRPM2-deficient mice. 第 85 回日本薬理学会年会、2012.3.14-16 (京都)
24. 白川久志、中川貴之、金子周司、他 4 名: Pathophysiological role of TRPM2 channel in microglial activation. 第 85 回日本薬理学会年会、2012.3.14-16 (京都)
25. 勇 昂一、白川久志、中川貴之、金子周司、他 3 名: TRPM2 を介した炎症性および神経障害性疼痛発症のメカニズム. 平成 23 年度岡崎生理研究会痛みの病態生理と神経・分子機構、2011.12.21-22 (岡崎)
26. 宗像将也、白川久志、崎元伸哉、中川貴之、金子周司: 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、2011.11.11 (京都)
27. Shirakawa H, Nakagawa T, Kaneko S, 他 3 名: Involvement of TRPM2 channel

in mechanisms underlying microglial activation. 第 34 回日本神経科学大会、2011.9.14-17 (横浜)

28. Sakimoto S, Munakata M, Shirakawa H, Nakagawa T, Kaneko S: 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、2011.9.14-17 (横浜)
29. 勇 昂一、原口佳代、中川貴之: マクロファージやミクログリアの TRPM2 を介した炎症性応答による慢性疼痛への関与. 第 33 回日本疼痛学会、2011.7.21-23 (愛媛)
30. Nakagawa T, Kaneko S: Roles of TRPM2 expressed in immune/glial cells in inflammatory and neuropathic pain. 近畿大学アンチエイジングセンター・薬学総合研究所共催シンポジウム、2011.7.19 (近畿大学)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: 慢性膀胱炎モデル非ヒト動物の製造方法

発明者: 實満 隆、中川貴之、金子周司

権利者: 同上

種類: 特許

番号: 特願 2012-238528

出願年月日: 平成 24 年 10 月 30 日

国内外の別: 国内

○取得状況 (計 0 件)

[その他] ホームページ等:

1. 個人ページ: <http://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/seikai/nakagawa.html>
2. 京都大学ホームページ掲載: 「慢性痛の原因となる神経炎症応答の増悪機構を解明 - 新しい鎮痛薬開発の可能性 -」  
[http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/news\\_data/h/h1/news6/2011/120315\\_3.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

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

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者

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

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