

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390016

研究課題名(和文) 神経変性疾患におけるTRP分子群の病態生理学的役割

研究課題名(英文) Pathophysiological roles of TRP family members in a variety of neurological disorders

研究代表者

金子 周司(KANEKO, Shuji)

京都大学・薬学研究科(研究院)・教授

研究者番号：60177516

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,300,000円

研究成果の概要(和文)：中枢性および末梢性神経疾患の発症および病態進行の機序解明には分子病理の解明と新しい治療標的の提示が必要である。本研究では神経細胞やグリア細胞、末梢由来免疫細胞に発現するカチオンチャンネルTRP分子群に焦点を当て精査した結果、脳内出血の病態にアストロサイトTRPC3活性化抑制が有効であること、S1Pによるアストロサイト活性化にTRPC6開口が関与すること、ミクログリアのTRPM2開口が炎症性活性化を媒介すること、オキサリプラチン誘発末梢神経傷害にTRPA1過敏化が関与すること、TRPV1開口がミクログリア走化性を亢進することが明らかになり、これらのTRP分子群の治療標的としての有用性が示された。

研究成果の概要(英文)：To provide new insights into the molecular mechanisms and identify promising therapeutic targets are needed to elucidate the initiation and progression of neurological diseases. The importance of neurons, immune and glial cells in neurological diseases is becoming revealed and understood; however the pathophysiological roles of TRP channels in neurological diseases remain to be completely elucidated. In vitro and in vivo experiments demonstrate that 1) TRPC3 inhibitor Pyr3 improves outcomes after intracerebral hemorrhage in mice, 2) TRPC6 is involved in S1P-induced astrocytic responses, 3) TRPM2 contributes to LPS/interferon gamma-induced production of nitric oxide in microglia, 4) Involvement of TRPA1 activation through oxidative modification oxaliplatin-induced acute peripheral neuropathy, 5) Activation of mitochondrial TRPV1 contributes to microglial migration, suggesting that the above-mentioned TRP channels may constitute a new therapeutic target for neurological disorders.

研究分野：薬理学

キーワード：TRPチャンネル グリア細胞 神経変性疾患 脳内炎症 カチオン輸送

1. 研究開始当初の背景

中枢性および末梢性の神経疾患は、世界中で症例数が増加しつつあり、その根本的な新規治療法の開発が急務となっている。しかしながらその病態進行を阻止できる根本的治療薬は前臨床化合物を含めてもほとんどなく、最大のアンメットニーズと言われており、その解決には、同神経疾患の分子病理解明と新しい治療標的の探索が必要であると考えられてきた。

申請者を含め多くの研究から、神経機能の変性・変質はそれ自体で起こるだけでなく、神経機能を支えているグリア細胞や末梢免疫細胞の機能異常が深く関与することが示されつつあった。しかし、これら細胞が同時多発的な異常を起こす分子メカニズムには不明な点が多く残されてきた。さらにこれらの細胞において細胞内 Ca^{2+} 動態の変動が主要な調節的役割を担うことが従来から示されてきたが、その変動を担うメカニズムや Ca^{2+} 流入を担う分子実体については未解明な点が多く残されてきた。

2. 研究の目的

前記した背景を踏まえると、神経細胞やアストロサイト、ミクログリア、末梢由来免疫細胞の病態生理学的な活性化に重要なイオンチャネルを同定することは、このような細胞の異常活性化が関与する中枢性および末梢性の神経疾患の治療介入に貢献することが期待される。

Transient receptor potential (TRP) チャネルは哺乳類においては少なくとも 28 の遺伝子が同定され、TRPC、TRPM、TRPV、TRPA、TRPP、そして TRPML の 6 つのファミリーに分類されているが (Wu et al., 2010)、上記の細胞群における病態生理学的役割に関しては、未だに不明な点が多く残されている。

そこで本研究では、神経細胞、グリア細胞、脳内に浸潤する免疫細胞の病態生理学的な役割に焦点をあわせることを目的とした。その過程において、必要に応じて各脳細胞の単体培養系を用い、病態を模した刺激により活性化された際の細胞機能変化について追求するとともに、病態モデルにおいて標的 TRP チャネル阻害がどのような影響を及ぼすかについて検討することが、基礎的知見の提供に資すると考え、これを目的とした。以下項目ごとに目的および結果について概説する。

3. 研究の方法

(1) マウス脳内出血モデルの作製および評価

コラゲナーゼ注入による脳内出血 (intracerebral hemorrhage : ICH) モデルを作製する際には、C57BL/6J 系雄性マウス (8-12 weeks, 20-30 g) の線条体にコラゲナーゼ (0.025 U/0.5 μ l) を注入した。自家血注入による ICH モデルを作製する際には、マウス尾静脈より採血を行った後、5 分以内に

cICH と同様の投与部位に自家血 (15 μ l) を注入した。TRPC3 選択的阻害薬である Pyr3 は HCO-60 に溶解し、ICH 惹起 5 分後にそれぞれ 1, 10, 20 nmol/5 μ l で脳室内投与し、その後 1 日 2 回 2, 20, 40 mg/kg にて腹腔内に投与した。神経症状の評価には 28 段階の neurological deficit score (NDS) を算出することにより行った。運動機能障害の評価には 3 分間の加速試験 (40 rpm/min) を行うロータロッド試験を用い、マウスが落下するまでの潜時を測定した。ロープグリップ試験は運動機能障害を 6 段階で評価した。免疫組織化学を行う際には凍結切片を作製し、抗 S100 抗体を用いてアストロサイトを可視化した。神経細胞の脱落は血腫周辺の Nissl 陽性反応が低い領域の面積から算出した。浮腫は bregma の断面において出血側の脳の半球面積を反対側と比較することで算出した。

(2) 培養ミクログリアを用いた in vitro 実験

ラット初代培養ミクログリアは生後 1-2 日齢の Wistar 系ラット新生仔から大脳皮質を摘出し、常法により調製した。免疫染色は蛍光標識抗体を用いて行い、ウエスタンブロット、RT-PCR、定量的 RT-PCR、ELISA はキット等を用いて常法により行った。

(2) 培養アストロサイトを用いた in vitro 実験
実験に用いた初代培養大脳皮質アストロサイトは、Wistar 系ラット新生仔より全脳を摘出して大脳皮質を単離後調製した。培養 2-4 週間後に振とう法によりエンリッチ作業を行いアストロサイト以外の細胞を除去した後、各種実験に用いた。各遺伝子の mRNA 発現量変化は real-time RT-PCR 法により、CXCL-1 遊離は ELISA 法により検出した。それ以外の方法に関しては、培養ミクログリア実験に準拠した。

(3) マウス DRG ニューロン初代培養

両側の L1-L6 後根神経節 (DRG) を C57BL/6J マウス (6-8 週) より採取し、DRG を Hank's balanced salt solution に 0.3% コラゲナーゼと 0.4% のディスパーゼを加えたものの中で 1 時間 37°C で培養した。その後 Percoll (Sigma-Aldrich) の 30% 溶液と 60% 溶液の濃度勾配を用いて DRG ニューロンとその他を遠心分離した。細胞は Dulbecco's modified Eagle medium (Sigma) に 10% の熱非動化ウシ胎児血清 (Sigma) ペニシリン G (100 U/mL) ストレプトマイシン (100 μ g/mL) を加えた培地に再懸濁し、ラミニンでコートしたガラス上に播種し、その後の実験に用いた。

(4) 細胞株培養とトランスフェクション

HEK 293T 株化細胞は GlutaMAX I 添加 Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) に 10% の熱非動化ウシ胎児血清 (Sigma) を加えた培地を用いて、37°C・5% CO₂ 条件下で培養した。HEK 293T 株化細胞は SuperFect Transfection Reagent または Lipofectamine 2000 を用いて、目的のプラスミドをトランスフェクトし、2 日後細胞

を PLL でコートしたガラス上に再播種し、実験に用いた。

(5)電気生理学的検討

電気生理学的測定は室温で行った。電極は外径 1.5 mm のガラスキャピラリー(ナリシゲ、日本)を P-87 マイクロピペットプレー(Sutter, Novato, CA)で引く事で作成した。アクセス抵抗は電極に電極内液を入れた状態で細胞外液に浸した際に 2-5 M Ω となるように調整した。ホールセルパッチクランプには、細胞外液には NaCl を主体としたの溶液を用い、電極内液にはセシウムを主体とした溶液を用いた。測定には EPC-10 patch-clamp amplifier と PATCHMASTER software を用いた。

(6)細胞内 Ca²⁺濃度測定

ガラス上に播種した細胞を 5 μ M の細胞内 Ca²⁺指示薬である fura-2AM(同仁科学研究所)を Krebs-Ringer solution に溶かした溶液に 30-40 分、37 °C で浸した。蛍光画像は 5 秒毎に励起光 340 または 380 nm、蛍光 510 nm で、AQUACOSMOS/ORCA-AG imaging system(浜松ホトニクス)を用いて撮影した。実験は室温で行った。励起/蛍光 = 340 nm/510 nm の蛍光強度 (F₃₄₀) を励起/蛍光 = 380 nm/510 nm (F₃₈₀) で割る事で比を算出し (F₃₄₀/F₃₈₀) これを細胞内カルシウム濃度の指標とした。測定開始時に F₃₄₀/F₃₈₀ が 1.5 を越えるものは除外した。細胞の生存を確認するためにイオノマイシンを用いた。

(6)疼痛実験におけるマウス行動評価

オキサリプラチンは 5%グルコース溶液に溶かし、マウス腹腔内に投与した。機械的非侵害刺激に対する感受性は、刺激強度の異なるフィラメント (0.008-1.0 g) を用いて up-down 法により測定し、50%機械的刺激閾値を算出することで評価した。冷侵害刺激に対する感受性は、5 の cold plate 上にマウスを乗せ、疼痛関連行動を観察することにより評価した。後足を持ち上げる、あるいは後退りを 1 点、跳躍を 2 点とし、60 秒間の合計スコアを算出した。過酸化水素誘発異常感覚行動として、足裏を舐める、足を振る行動を何分行うかを、過酸化水素投与後 5 分間にわたって測定した。その際、過酸化水素は生理食塩水に溶かし、マウスは腹腔内にオキサリプラチン (5 mg/kg)、ジメチルオキサレート (1.7 mg/kg)、白金代謝物 (4.8 mg/kg) または 5%グルコース溶液を、過酸化水素 (0.5%、20 μ L) 足底内投与 2 時間前に投与した。

4. 研究成果

(1)脳内出血誘発脳機能障害におけるアストロサイト TRPC3 の病態生理学的役割

脳内出血 (intracerebral hemorrhage: ICH) は脳血管疾患の中でも特に死亡率の高い疾患であり、発症後たとえ一命を取り留めたとしても重篤な後遺症を呈することが多い。近年、血管の破綻によって組織に漏出した血液

由来因子が、ICH 後の二次的な病態増悪に関与することが示されつつある。血液凝固因子であるトロンピンは脳内出血傷害後の神高次脳機能障害の発生に関与すると想定されてきたが、その詳細については不明な点が多く残されてきた。これまでにラット初代培養アストロサイトにトロンピンを処置すると、TRPC3 が開口し、アストロサイトの形態変化や炎症誘発性タンパク S100B の発現増強および増殖促進が誘導されることを報告してきたことから(Shirakawa et al., 2010)、本検討ではコラゲナーゼまたは自家血注入により ICH モデルマウスを作出し、Pyr3 の影響について検討した。

はじめに、コラゲナーゼ注入による ICH 惹起 1-7 日後における神経機能障害や運動機能傷害について検討した。NDS は ICH 惹起 1 日後をピークに増悪が認められたが、これは Pyr3 投与により ICH 惹起 1-7 日において有意に減少した。ロープグリップ試験やロータロッド試験においても Pyr3 は運動機能を回復させた。また、Pyr3 は cICH 惹起 3 日後の脳傷害や浮腫も有意に減少させた。Pyr3 は ICH 惹起 1 日後からの投与でも有意な改善作用を示した。免疫組織化学的検討により、血腫周辺部におけるアストロサイトと想定される S100 陽性細胞数は ICH 惹起 1-7 日後にわたって増大するが、これは Pyr3 を投与すると有意に抑制することが明らかになった。

次に BBB を破綻することなく血液成分のみの影響を観察できることが知られている自家血注入 ICH モデルにおける Pyr3 の作用について検討したところ、Pyr3 はロータロッド試験、ロープグリップ試験のスコア増悪を有意に抑制し、血腫周辺部位の S100 陽性細胞数の増大を有意に抑制した。以上の結果より、TRPC3 は ICH 後のアストロサイトの活性化を介して ICH の二次的な病態の増悪を惹起することが示された。

(2)アストロサイト活性化およびサイトカイン遊離における TRPC6 の役割～脳内出血および多発性硬化症の病態に則した活性化刺激による検討～

脳内に最も豊富に存在するグリア細胞であるアストロサイトは、神経細胞の機能維持などにおいて重要な生理的役割を果たす一方で、その異常活性化により中枢性疾患の病態を増悪することが知られている。また脳内出血後に血管の破綻により組織に漏出する血液由来因子の一つとして、血中に豊富に存在する生理活性脂質である sphingosine-1-phosphate (S1P) の作用に注目が集まるが、アストロサイトにおける S1P 誘発 Ca²⁺応答の詳細については不明な点が多く残されている。そこで本検討では S1P 誘発 Ca²⁺応答とそれに続くアストロサイト活性化における TRP チャネルの関与について検討した。S1P (1 μ M) をラット大脳皮質由来培養アストロサイトに投与したところ、一過性とそれに続く持続的な細胞内 Ca²⁺濃度上昇が

Ca²⁺イメージング法により観察された。この持続的な Ca²⁺応答は S1P2 受容体阻害薬 JTE013、S1P3 受容体阻害薬 CAY10444、非選択的 TRPC チャンネル阻害薬 Pyr2 で抑制された。さらに、多面的な作用を有するケモカイン CXCL1 の遊離が S1P 投与により惹起され、それは JTE013、CAY10444、Pyr2、Ca²⁺シグナリング阻害薬、MAPK 阻害薬、TRPC6 ノックダウンにより有意に抑制された。以上の結果より S1P はアストロサイトにおいて Gq 共役型受容体 S1P2、S1P3 を活性化させ、TRPC6 を介して流入した Ca²⁺により惹起される細胞内シグナルが CXCL1 の産生および遊離を促進すると考えられる。これらの機序は脳内出血の病態を理解する上で重要な基礎的知見となるのかもしれない。

(3) ミクログリアの炎症性活性化における TRPM2 の役割～脳虚血傷害の病態に則した活性化刺激による検討～

脳における免疫応答を担うミクログリアは、周辺環境の維持に寄与する一方で、病態下において活性化し、それに伴う一酸化窒素(NO) やサイトカイン類の産生・放出などを介して、疾患の増悪を促すことが報告されている。近年、このようなミクログリアの機能には種々のイオンチャンネルが深く関連することが明らかにされてきた。TRP チャンネルファミリーの1つである TRPM2 チャンネルは、過酸化水素などの酸化的ストレスなどにより活性化される非選択的カチオンチャンネルで、様々な組織に分布することが知られており、単球系の免疫細胞に発現する TRPM2 が末梢における病態の増悪因子として働くことなども報告されている。また、中枢神経系において神経細胞のみならずミクログリアでの発現が報告されている。そこで本検討では、病態時における活性化ミクログリアの細胞傷害的な炎症反応において TRPM2 が果たす役割について着目し検討を行った。

野生型マウス由来ミクログリアにおいて、TRPM2 の mRNA の発現が観察された。細胞内 Ca²⁺濃度測定法を用いた結果において、野生型ミクログリアで観察された LPS+IFN γ による細胞内 Ca²⁺濃度の上昇が、TRPM2-KO ミクログリアではほとんど観察されなかった。また、LPS+IFN γ の 48 時間処置によって野生型ミクログリアで観察された iNOS の mRNA 発現増大が TRPM2-KO ミクログリアにおいて有意に抑制されていた。Ca²⁺キレーターである BAPTA やリン酸化キナーゼ Pyk2 阻害薬である AG17、及び MAPK の一種である p38 および JNK 阻害薬である SB302580、SP600125 の適用により、野生型ミクログリアにおいて NO 産生増大の抑制が観察されたが、TRPM2-KO ミクログリアにおいては、これら阻害剤による有為な NO 産生増大の抑制は観察されなかった。さらに、western blot 法を用いて、LPS+IFN γ によるこれら MAPK のリン酸化状態の変化

について、野生型および TRPM2-KO ミクログリアを比較したところ、同様の結果が得られた。以上の結果より、TRPM2 はミクログリアの炎症関連刺激による活性化に関与し、Pyk2/p38 および JNK 活性化を介した NO 産生増大に寄与していることが示された。このような経路は脳虚血傷害や神経障害性疼痛などの中枢性神経疾患の病態増悪に関与していることが示唆される。

(4) 白金系抗がん剤オキサリプラチン誘発末梢神経障害における TRPA1 の病態生理学的役割

第三世代の白金製剤であるオキサリプラチン(OHP)には、特徴的な副作用として、投与直後から見られる急性末梢神経障害があることが知られている。これまでに、この急性末梢神経障害に TRPA1 チャンネルが関与することを報告してきた(Zhao et al., 2012)。しかしオキサリプラチンによる末梢神経障害に TRPA1 がどのように関与するのかが未解明であったため、本検討ではそのメカニズムの検討を行った。強制発現系を用いた実験にて、hTRPA1 は OHP (1 mM) により開口することが観察され、それは抗酸化剤により抑制された。一方、hTRPA1 は OHP (100 μ M) では直接開口しなかったものの、OHP (100 μ M) 存在下で hTRPA1 発現細胞を 2 時間培養すると、H₂O₂ (10 μ M) への感受性が増大し、これはプロリン水酸化酵素(PHD)の作用を遺伝学的に抑制すると消失した。野生型マウス由来後根神経節(DRG)ニューロンにおいても、OHP (100 μ M) 存在下で 2 時間培養することにより H₂O₂ (100 μ M) への感受性増大が観察され、TRPA1 欠損マウス由来の DRG ニューロンでは観察されなかった。H₂O₂ (5%、20 μ L/paw) 足底投与によるマウスの疼痛様行動は OHP (5 mg/kg) 腹腔内投与によって増悪し、TRPA1 特異的阻害薬である HC030031 (100 mg/kg) の腹腔内前投与で抑制された。また一連の *in vitro*、*in vivo* で観察された OHP 前処置による H₂O₂ への感受性増大は、OHP 特有の代謝産物の一つであるシュウ酸を用いることによっても再現された。以上の結果より、OHP または代謝物のシュウ酸は、細胞内の PHD を阻害することで、TRPA1 を脱水酸化し、その結果 TRPA1 の感受性が増大して OHP による急性末梢神経障害を引き起こされることが示唆された。TRPA1 の阻害は OHP によって引き起こされる急性末梢神経障害に対して有効な治療戦略となり得ることが想定される。

(5) ミクログリア遊走機構における TRPV1 の生理学的役割

中枢神経系における免疫担当細胞であるミクログリアは、正常時は神経活動や周辺環境の監視を行う一方で、脳卒中等の病態時は活性化して傷害領域へ遊走・集積することが知られている。ミクログリアの集積は、組織損

傷時に漏出する ATP やグルタミン酸など神経伝達物質、炎症時に産生される CCL2 などのサイトカインによって引き起こされることが知られているが、不明な点も多く残されている。

TRPV1 は、カプサイシンや熱、酸などによって開口するチャネルであり、末梢神経において疼痛との関連が報告されているが、ミクログリアにおける TRPV1 の機能には不明な点が多く残されている。そこで本検討ではミクログリアの走化性に着目し TRPV1 の生理的役割について検討を行った。

ボイデンチャンバーを用いてミクログリアの走化性について評価したところ、野生型マウス由来のミクログリアではカプサイシンの濃度依存的に走化性の上昇が観察されたが、TRPV1 欠損マウス由来のミクログリアではこのような現象は観察されなかった。さらにこの遊走は TRPV1 遮断薬、ミトコンドリア機能阻害、活性酸素種除去剤、p38 阻害薬、JNK 阻害薬により抑制された。免疫組織化学的手法によりミクログリアにおいて TRPV1 の免疫陽性が確認されたものの、カプサイシンをミクログリアに適応しても膜電流や細胞内 Ca²⁺濃度に変化が観察されなかった。より詳細な免疫組織化学的手法により細胞内局在を検討した結果、TRPV1 は一部のミトコンドリアや ER、リソソームに存在していた。ミトコンドリアは ER やリソソームとは違い、細胞内 Ca²⁺を取り込むオルガネラとして知られているため、ミトコンドリアに着目して検討したところ、カプサイシンによりミトコンドリア内 Ca²⁺濃度の上昇やミトコンドリアの脱分極を引き起こされることが明らかとなった。以上の結果より、ミクログリアにおける TRPV1 の活性化はミトコンドリアの脱分極を引き起こし、活性酸素種を産生させ、MAPK を介して走化性を向上させることが示唆される。

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6件)

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.” *Molecular Pain*(査読有り) 8:55, 2012. DOI: 10.1186/1744-8069-8-55.

Munakata M, Shirakawa H, Nagayasu K, Miyanohara J, Miyake T, Nakagawa T, Katsuki H, Kaneko S. “Transient receptor potential canonical 3 inhibitor Pyr3 improves outcomes and attenuates astrogliosis after intracerebral hemorrhage in mice.” *Stroke* (査読有り) 44:1981-1987,

2012. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.679332.

Isami K, Haraguchi K, So K, Maeda S, Asakura K, Shirakawa H, Mori S, 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*(査読有り) 8:e66410, 2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0066410.

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

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.” *Journal of Pharmacological Sciences* (査読有り) 124:514-517, 2014. DOI: 10.1254/jphs.13249SC.

So K, Haraguchi K, Asakura K, Isami K, Sakimoto S, Shirakawa H, Mori S, Nakagawa T, Kaneko S. “Involvement of TRPM2 in a wide range of inflammatory and neuropathic pain mouse models.” *Journal of Pharmacological Sciences* (査読有り) 127:237-243, 2015. DOI: 10.1016/j.jphs.2014.10.003.

[学会発表](計22件)

白川久志ら「アストロサイトにおける S1P 誘発応答への TRPC6 チャネルの関与」日本薬学会第 135 年会、2015 年 3 月 25-28 日、神戸学院大学(兵庫県)

三宅崇仁ら「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 年 3 月 25-28 日、神戸学院大学(兵庫県)

金子周司ら「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、2015 年 3 月 21-23 日、神戸国際会議場(兵庫県)

中川貴之ら「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、2015 年 3 月 21-23 日、神戸国際会議場(兵庫県)

三宅崇仁ら「TRPA1 チャネルのオキサリプラチン誘発急性末梢神経障害における役

割」第24回神経行動薬理若手研究者の集い、2015年3月17日、名古屋市立大学(愛知県)

Kaneko S, et al. 「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、2015年3月17日、名古屋国際会議場(愛知県)

三宅崇仁ら「ミクログリアにおけるTRPV1を介した走化性制御」平成26年度生理研研究会(TRPチャンネル研究を通じて見えてきた新たな生理学への光、2014年6月5-6日、岡崎生理学研究所(愛知県)

白川久志ら「脳虚血傷害の病態進展における免疫系細胞TRPチャンネルの役割」第87回日本薬理学会年会、2014年3月19-21日、仙台国際センター(宮城県)

中川貴之ら「神経炎症応答を基盤とする中枢疾患とTRPM2チャンネル」第91回日本生理学会大会、2014年3月16-18日、鹿児島大学(鹿児島県)

Nakagawa T, et al. 「Roles of TRPA1 in oxaliplatin-induced peripheral neuropathy」第5回Asian Pain Symposium、2013年12月18-20日、岡崎生理学研究所(愛知県)

Shirakawa H, et al. 「The TRPC3 inhibitor Pyr3 improves outcomes and attenuates astrogliosis after intracerebral hemorrhage in mice」Neuroscience 2013、2013年11月9-13日、SanDiego Convention Center(アメリカ)

三宅崇仁ら「オキサリプラチンによるTRPA1の活性化機構における活性酸素種の関与」第123回日本薬理学会近畿部会、2013年7月12日、ウインク愛知(愛知県)

中川貴之ら「Spinally-infiltrated peripheral immune cells in peripheral nerve injury-induced neurophathic pain: role of TRPM2」第36回日本神経科学大会、2013年6月20-23日、京都国際会館(京都府)

白川久志ら「TRPC3 inhibitor Pyr3 improves neuronal dysfunction and attenuates astrogliosis after intracerebral hemorrhage in mice」第36回日本神経科学大会、2013年6月20-23日、京都国際会館(京都府)

白川久志ら「TRPC3阻害薬Py3はマウス脳内出血モデルにおけるアストロサイト活性化および脳機能障害を改善する」平成25年度生理研研究会(TRPチャンネル研究を通じて見えてきた新たな生理学への光)、2013年6月13-14日、岡崎生理学研究所(愛知県)

白川久志ら「TRPC3阻害薬はマウス脳内出血モデルにおける神経機能障害を改善する」日本薬学会第133年会、2013年3月27-30日、パンフィコ横浜(神奈川県)

崎元伸哉ら「TRPM2-mediated induction of iNOS in microglia/macrophage is involved in the progression of cerebral ischemic injury in mice」第86回日本薬理学

学会年会、2013年3月21-23日、福岡国際会議場(福岡県)

三宅崇仁ら「Physiological implications of TRPV1 in microglial migration and phagocytosis」第86回日本薬理学会年会、2013年3月21-23日、福岡国際会議場(福岡県)

宗像将也ら「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年11月16日、千里ライフサイエンスセンター(大阪府)

Kaneko S, et al. 「The Role of TRPM2 channel in inflammatory and neuropathic pain」Neuroscience 2012、2012年10月13-17日、New Orleans Convention Center(アメリカ)

②Kaneko S, et al. 「TRPM2 contributes to inflammatory and neurophathic pain through the aggravation of pronociceptive inflammatory responses in mice」14th World Congress on Pain、2012年8月27-31日、Milan Convention Center(イタリア)

②白川久志ら「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抑制する」平成24年度生理研研究会(TRPチャンネルの動作原理と生理・病理機能の統合的理解)、2012年6月14-15日、岡崎生理学研究所(愛知県)

{図書}(計 0件)

{その他}

ホームページ等

<http://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/channel/ja/research/index.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

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

(2)研究分担者

中川 貴之(NAKAGAWA TAKAYUKI)

京都大学・大学院・医学研究科・准教授

研究者番号: 30303845

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: 50402798

(3)連携研究者

なし