

平成 30 年 6 月 6 日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26292150

研究課題名(和文) 神経障害性疼痛発現の分子基盤としての侵害受容チャネルの関与とその制御機構の解明

研究課題名(英文) Involvement of nociceptive channels as molecular basis of neuropathic pain development

研究代表者

太田 利男(Ohta, Toshio)

鳥取大学・農学部・教授

研究者番号：20176895

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,500,000円

研究成果の概要(和文)：侵害受容体の分子基盤として知覚神経に主に発現し、環境温度や刺激性化学物質に高い反応性を示すTRPチャネルの内因性物質や温度応答性による調節機構について検討した。TRPA1は生体内で産生される硫黄含有化合物やカルボニルストレス誘発物質により活性化され、疼痛反応を引き起こした。また、植物由来テルペノイドの一種がTRPA1チャネル抑制作用により鎮痛効果を有していた。反応の動物種差を利用した分子生物学的手法により、哺乳類ホモログに対して高い力価を持つ遮断薬の作用部位を同定した。以上の研究により、侵害受容チャネルと疼痛受容の関連が明らかになり、その病態生理学的意義が示された。

研究成果の概要(英文)：This study was performed to clarify regulatory mechanisms of endogenous substances and analgesic effect on TRPA1, which is mainly expressed in sensory nerves as a molecular basis of nociceptors with highly reactive to ambient temperature and irritating chemical substances. TRPA1 was activated by sulfur-containing compounds and carbonyl stress-induced products in vivo, causing a pain response. It was also found that one of the plant-derived terpenoids has an analgesic effect via the suppression of TRPA1 channel. In addition, a single amino acid was identified for the site of action of a blocking agent with a high potency against mammalian homologues by molecular biological approach utilizing species differences. These studies revealed the pathophysiological significance of the relationship between nociceptive channel and pain.

研究分野：神経薬理学

キーワード：疼痛

## 1. 研究開始当初の背景

組織傷害から保護するための警告信号である急性痛とは異なり、神経障害性疼痛を始めとする慢性痛は痛み自身が病態であり、その原因や治療法は未だ十分に解明されていない。疼痛シグナルは、知覚神経に発現している侵害受容体の活性化により細胞膜が脱分極し、それが知覚神経における神経インパルスの発射起点となる。侵害受容体の分子基盤として、一過性受容体電位 (Transient Receptor Potential:TRP) チャンネルが重要であることが分かっており、そのうち TRPA1 アンキリン 1 (TRPA1) は、主に侵害受容ニューロンのサブセットで発現する Ca 透過性を持つ非選択的カチオンチャンネルであり、温度などの物理的刺激に加え、多くの刺激性化学物質に対して応答する細胞センサーとして機能する。また、TRPA1 は侵害受容のみならず炎症性疼痛や神経障害性疼痛への役割も示唆されている。それ故、これら知覚神経に発現する TRPA チャンネルの制御メカニズムや活性化調節因子の探索が勢力的に行われている。しかし現在まで、チャンネルに特異的に作用する化合物や遮断薬の同定は不十分であり、更に内因性活性化因子の存在やその制御機構についても不明な点が多い。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、病態痛の発生基盤として重要な分子である TRP チャンネルのうち、主に TRPA1 をターゲットとして、その活性化因子や制御機構を明らかにすること、及びこのチャンネルに作用する内因性アゴニストの検索とその作用メカニズムを解明することである。

その結果、生体内で酵素的に産生される硫化水素の酸化産物であるポリスルファイドや、内因性カルボニルストレス誘発物質であるメチルグリオキサールが TRPA1 活性化作用を有し、その結果疼痛を誘発することが分かった。また、植物由来テルペノイドによるチャンネル活性化作用と鎮痛薬としての可能性を見出した。これに加えて、このチャンネルに対して高い力価を持つ遮断薬の作用部位について、分子生物学的手法を用いてアミノ酸レベルで同定した。更に、疼痛や温度感受性機構に関わるイオンチャンネルとして TRPV1 及び TRPM8 に着目し、TRPV1 では異なる温度環境に適応した両性類間の温度感受性と作動薬感受性の違いを遺伝子変異体を用いてアミノ酸レベルで同定した。また、冷感受性チャンネルである TRPM8 の鳥類での機能解析により、新しい冷感受性機構を見出した。

これらの研究では、遺伝子発現細胞、動物より単離した知覚神経及び動物個体を用いて、作用分子メカニズムを遺伝子レベル、細胞レベル及び個体レベルで検討した。その結果、疼痛受容におけるこれら TRP チャンネルの進化発生学的及び病態生理学的意義を明らかにすることが出来た。

## 3. 研究の方法

(1) 株化細胞の培養：遺伝子導入細胞として HEK293 細胞、内因性に TRP チャンネルを発現しているラット膵臓細胞がん細胞及び肺がん細胞を用いた。

(2) ミュータント遺伝子及びキメラ遺伝子作出：PrimeSTAR Max DNA Polymerase を用いて、変異遺伝子を作成した。更に、ニワトリ TRPA1 遺伝子をベースに N 末端、膜貫通領域、C 末端領域に各々ヒト遺伝子を組み換え、ニワトリ-ヒトキメラ遺伝子を作成した。作出した遺伝子配列はシーケンス解析により確認した。

(3) 哺乳動物細胞への異所性遺伝子発現：哺乳動物細胞への遺伝子導入には、リポフェクション法により行った。発現細胞として HEK293 細胞を用いた。更に、遺伝子導入された細胞を同定するため、EGFP を組み込んだ発現ベクターへの組換えまたは GFP 発現遺伝子を同時発現させ、蛍光顕微鏡に装着したフィルターを介して観察・同定した。

(4) 感覚ニューロンの単離培養：マウス、ニワトリ及びツメガエルの感覚ニューロンをコラゲナーゼ分離法により単離・培養後、チャンネル活性並びに薬物感受性について測定し、細胞機能を評価した。

(5) 細胞膜電流の測定：分離した感覚神経細胞や種々の遺伝子導入細胞の全細胞膜チャンネル活性はホールセルパッチクランプ法、単一チャンネル活性の解析は outside-out パッチクランプ法を用いた。

(6) 細胞内イオンイメージング：高い Ca 透過性を有する TRP チャンネル活性の測定のため、細胞内 Ca 濃度変化を計測した。蛍光 Ca 指示薬である Fura2 を細胞に負荷して、リアルタイム細胞内イオン画像解析システムを用いて細胞内 Ca イメージングを行った。温度制御は細胞近傍に設置した還流装置を用い、周囲温度は温度プローブを用いてモニターした。

(7) セロトニン分泌測定：刺激による細胞からのセロトニン放出は電気化学検出器を装着した高速液体クロマトグラフィーにより測定した。

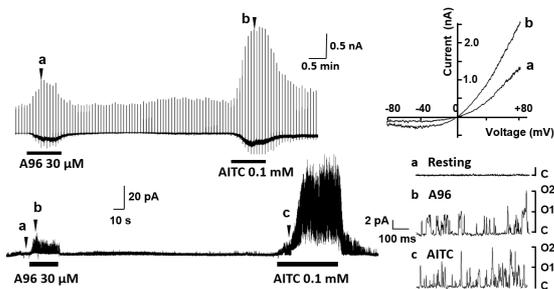
(8) 侵害刺激による疼痛行動の解析：マウス及びニワトリへ種々の薬物を投与し、生じた自発性疼痛行動及び痛覚過敏に与える影響を痛覚測定機器により測定した。各種 TRP 遮断薬は予め腹腔内に投与した。

## 4. 研究成果

(1) 侵害受容チャンネルの阻害・活性化を決定する分子基盤の同定：TRPA1 は主に侵害受容ニューロンのサブセットに発現する Ca イオン透過性の非選択的カチオンチャンネルであり、機械的、化学的および熱的刺激を検出する細胞センサーとして機能している。TRPA1 は神経障害性疼痛や炎症性疼痛に関与するため、その阻害薬は鎮痛薬として作用す

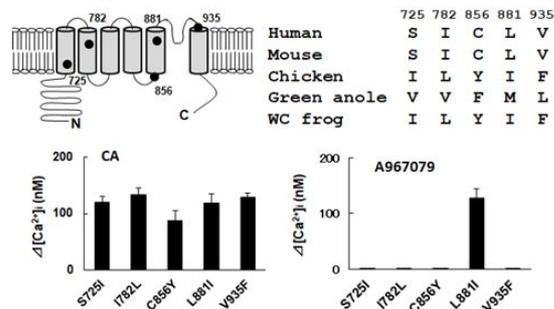
ると考えられる。これまで、TRPA1 チャンネルの薬物感受性には著明な動物種差があることを報告している。この研究では、動物種差を利用して最も強力な哺乳動物 TRPA1 アンタゴニストの1つである A967079 の作用に関わる分子基盤を同定した。

哺乳類 TRPA1 に対して阻害作用を持つ A967079 は鳥類 TRPA1 (cTRPA1) 遺伝子発現細胞では TRPA1 作動薬である Cinnamaldehyde (CA) による Ca 増加反応を抑制せず、高濃度ではそれ自身で Ca 増加を引き起こした。同様な作用は構造類似体の AP-18 でも見られた。A967079 による TRPA1 活性はパッチクランプ法による全細胞膜電流及び単一チャンネルレベルでも認められた。



ニワトリより単離した知覚神経細胞 (DRG) においても A967079 は濃度依存性に細胞内 Ca 増加反応を引き起こし、更に動物への適用により疼痛反応が生じ、この作用は別の TRPA1 阻害薬 (HC-030031) で抑制された。A967079 によるアゴニスト活性の有無を多種 TRPA1 チャンネル発現細胞で調べたところ、ニワトリ及びニシツメガエルでその作用が見られた。そこで、ヒトおよびニワトリの TRPA1 のキメラチャンネル解析を作成し、A967079 によるアゴニスト作用を調べたところ、膜貫通領域がニワトリ型の場合、アゴニスト活性があることが分かった。

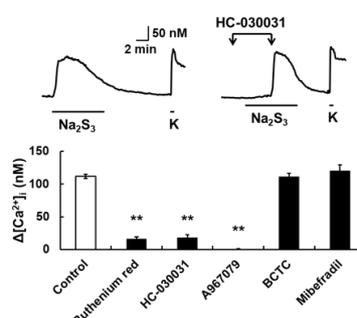
A967079 による作用点をアミノ酸レベルで同定するため、点突然変異体を作成し、発現解析を行った。その結果、膜貫通ドメインに位置する単一の特異的なアミノ酸残基が A967079 のアゴニスト作用のみならず、阻害作用の部位として機能していることが分かった。



以上、薬物感受性の種差を利用して、特異的なアンタゴニストの作用点を同定した本研究の知見は、TRPA1 を標的とする新規鎮痛薬の探索において有用な情報を提供すると考えられる。

(2) 内因性硫黄含有化合物による疼痛メカニズムの解明: ポリスルファイドは生体内で硫化水素 (H<sub>2</sub>S) の酸化により産生される。H<sub>2</sub>S は様々な病態・生理的機能を調節するが示され、これまで我々は H<sub>2</sub>S がマウスの炎症性疼痛に関与していることを報告している。この研究では、TRPA1 遺伝子欠損マウス、異種発現系および TRPA1 発現細胞株を用いて、ポリスルファイドが侵害受容性 TRPA1 を選択的に刺激し、急性疼痛を誘発することを明らかにした。

野生型マウスの感覚ニューロンでは、ポリスルファイドは用量依存的に細胞内 Ca 濃度を増加させ、その作用は TRPA1 阻害薬により抑制されたが、TRPV1 阻害薬や T チャンネル阻害薬によっては抑制されなかった。



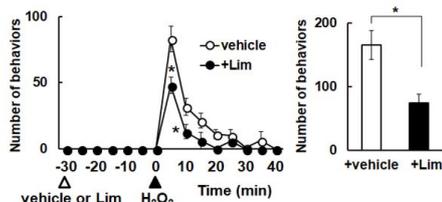
ポリスルファイドは TRPA1 遺伝子欠損マウスから単離された知覚神経の細胞内 Ca を増加させなかったが、TRPV1 遺伝子欠損マウス由来の知覚神経は野生型マウスと同様に Ca 増加反応を引き起こした。異種発現マウス TRPA1 はポリスルファイドによって活性化され、これは還元剤によって抑制された。また TRPA1 遺伝子変異体を作成し、発現解析を行った結果、N 末端内部ドメインに位置するシステイン残基の置換によりポリスルファイドの作用が消失した。野生型マウス後肢へのポリスルファイドの足底内投与により急性疼痛反応が生じ、その反応は TRPA1 遺伝子欠損マウスでは減弱していた。

これらの結果から、ポリスルファイドが感覚ニューロンにおいて TRPA1 の直接活性化する内因性侵害受容分子として機能することが示唆された。この化合物は病態生理学的条件下で生成されるため、ポリスルファイドは TRPA1 の内因性リガンドとして作用すること更に TRPA1 は硫黄化合物による侵害作用に対する治療標的となる可能性が示された。

(3) 植物由来有機化合物による鎮痛作用機構の解明: 天然に存在する有機化合物の一群であるモノテルペン類が TRP チャンネル活性を調節することが報告されている。本研究では、柑橘類の果実と菌類に含まれているリモネンによる TRPA1 チャンネルに対する作用を調べた。その結果、リモネンは特有な二峰性作用を示すことが分かった。野生型マウスの感覚ニューロンにおいて、リモネンは細胞内 Ca を増加させ、これは TRPA1 の選択的阻害剤に

よって阻害された。リモネンに反応したニューロンは、TRPA1 アゴニストにも感受性を示し、またリモネンは TRPA1 遺伝子欠損マウスの感覚ニューロンを刺激しなかった。

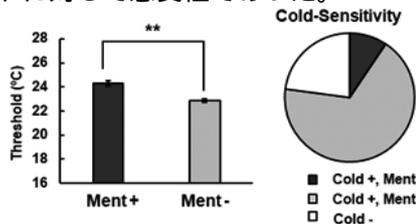
異所性に発現させたマウス TRPA1 はリモネンによって活性化したが、マウス TRPV1 は活性化させなかった。また、リモネンの全身投与は、活性酸素の一種である過酸化水素によって引き起こされる侵害受容行動を減少させた。リモネンによる抑制作用は異所性および内因的に発現された TRPA1 においても観察された。



これらの結果から、局所的に適用されたりリモネンは、TRPA1 を刺激し、急性痛を誘発するが、全身適用により酸化ストレスによって誘導される侵害受容を阻害することが分かった。リモネンは安全な化合物であるため、TRPA1 チャネルの阻害を介した痛み制御に利用できる可能性が示された。

(4) 異なる機構を持つ寒冷感受性ニューロンの同定 -TRPM8 依存性および非依存性活性化機構の存在：環境温度を感知することは、動物の生存にとって重要な機能である。TRP チャネルは温度および刺激性化学物質の検出器として重要な役割を果たしており、そのうち哺乳動物 TRPM8 は、冷化合物および低温によって活性化されることが分かっているが、鳥類ホモログの機能的役割については明らかにされていない。本研究では、ニワトリ TRPM8 (cTRPM8) の薬理学的特性と温度感受性並びに鳥類の知覚ニューロンにおける冷感受性を調べた。

異種発現した cTRPM8 はメントールおよびその誘導体により Ca 増加反応を引き起こしたが、イシリンには反応しなかった。ニワトリ由来感覚ニューロンでは、イシリンは TRPM8 ではなく、TRPA1 を活性化させた。哺乳動物オルソログと同様に、cTRPM8 は低温によって活性化された。異種および内因性発現 cTRPM8 はいずれも哺乳動物 TRPM8 アンタゴニストに対して感受性であった。



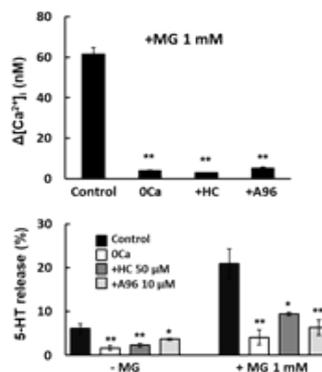
ニワトリ感覚ニューロンにおける冷感受性を調べたところ、メントール感受性と非感受性の2つのタイプがあった。後者のニューロンの温度閾値は、前者に比べて低く、また

Ca 増加反応は外液 Ca 除去によって抑制されなかったが、細胞内 Ca 貯蔵部位の Ca を過剰させると消失した。

これらの結果から、cTRPM8 が哺乳類と同様の低温センサーとして作用すること、鳥類感覚神経には TRPM8 非依存性低温感受性ニューロンが存在することが明らかになった。鳥類では低温刺激による細胞内 Ca 増加反応に関わる大部分は、細胞内貯蔵からの Ca 放出により生じる可能性が示された。

(5) TRPA1 の活性化を介したラット腓骨腫瘍細胞からの 5-Hydroxytryptamine (5HT) 放出：高い反応性を持つジカルボニル物質であるメチルグリオキサル (MG) は、様々な疾患状態に関連する内因性カルボニルストレス誘発物質として知られている。過敏性腸症候群 (IBS) は発生頻度の高い消化器疾患の1つであり、MG はその原因物質であると考えられている。血清中の 5HT レベルは IBS 症状に関連すること、またその大部分は腸内のエンテロクロマフィン (EC) 細胞に由来することが知られている。それ故、EC 細胞のモデルとしてラット腓骨腫瘍に由来する RIN-14B 細胞を用いて、MG 誘導性 5-HT 分泌のメカニズムについて調べた。

その結果、MG による 5-HT 放出は細胞外 Ca 除去及び TRPA1 阻害薬により抑制された。また MG により細胞内 Ca 濃度増加反応及び内向きの電流反応が生じ、これらの反応も TRPA1 阻害薬で減弱した。MG の類似体であるグリオキサルもまた細胞内 Ca 増加反応および分泌反応を引き起こしたが、その効力は MG のそれよりも低かった。



本研究より、MG が RIN-14B 細胞における TRPA1 の活性化を介して 5-HT 分泌を促進することが示され、TRPA1 が IBS の治療標的として有望であることが示された。

(6) 生育温度環境適応性の変化と侵害受容チャネルの熱感受機構とアゴニスト感受性：温度は生存に影響を及ぼす最も重要な環境要因の1つで、異なる温度環境に生息する種はそれぞれの生息地に適した熱感受性を進化させると考えられている。温度感受性の進化に関わる分子機構を解明するために、異なる温度環境に適応した2種のツメガエル間における熱応答を比較した。

その結果、両者の温度感受性の違いに関わるセンサーとして TRPV1 チャンネルの機能的違いが明らかになった。その違いはアンキリンリピートドメインに位置する3つのアミノ酸の違いに起因していた。さらに、ツメガエル TRPV1 は、カプサイシンに対する感受性に著明な種差を示し、変異体解析の結果、TRPV1 の単一のアミノ酸置換が、この種の違いの原因であることが示唆された。

本研究における近縁種間での機能変化の解析により、種差を生み出す原因アミノ酸の同定のみならず、分子基盤の重要性を明らかにすることが出来た。

(7) 炎症性サイトカインによる TRPA1 の細胞膜へのトランスロケーションの促進：TRPA1 は感覚ニューロンに発現する侵害受容体の1つであり、TRPA1 の発現およびその役割は、炎症部位における非神経細胞にも着目されている。しかし、これらの細胞における TRPA1 発現調節機構は不明の点が多い。本研究では、炎症状態下で非ニューロンに対する TRPA1 の反応性の変化を明らかにするため、肺腫瘍由来線維芽細胞の TRPA1 反応性に対する炎症性サイトカインの効果を調べた。

インターロイキン-1 (IL-1) の前処置により、TRPA1 アゴニスト反応性細胞数が用量依存的および時間依存的に増加した。この作用は Erk 阻害剤によって阻害されたが、c-Jun キナーゼ、p38MAPK および PI3K 阻害剤によっては阻害されなかった。IL-1 によりリン酸化 Erk レベルと共に TRPA1 の細胞膜表面への発現レベルが増加した。

本研究より、炎症性サイトカインである IL-1 は肺癌細胞における Erk 経路の活性化を介して細胞膜への TRPA1 のトランスロケーション惹起することにより、炎症状態の下で病態生理学的役割を示すことが示唆された。それ故、炎症性サイトカインによる TRPA1 制御機構の調節が炎症病態への緩和に関与する可能性が示された。

〔雑誌論文〕(計8件)

1. Takahashi K, Ohta T. Membrane translocation of transient receptor potential ankyrin 1 induced by inflammatory cytokines in lung cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 490, 587-593. (2017) doi:10.1016/j.bbrc. 査読有り
2. Miyake K, Ohta T, Nakayama H, Doe N, Terao Y, Oiki E, Nagatomo I, Yamashita Y, Abe T, Nishikura K, Kumanogoh A, Hashimoto K, Kawahara Y. CAPS1 RNA editing promotes dense core vesicle exocytosis. *Cell Reports* 17, 2004-2014. (2016) doi:10.1016/j.celrep. 査読有り
3. Yamamoto A, Takahashi K, Saito S, Tominaga M, Ohta T. Two different

avian cold-sensitive sensory neurons: transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8)-dependent and -independent activation mechanisms. *Neuropharmacol*, 111:130-141. (2016) doi:10.1016/j.neuropharm. 査読有り

4. Suzawa S, Takahashi K, Shimada T, Ohta T. Carbonyl stress-induced 5-hydroxytryptamine secretion from RIN-14B, rat pancreatic islet tumor cells, via the activation of transient receptor potential ankyrin 1. *Brain Res Bull*, 125:181-186. (2016) doi:10.1016/j.brainresbull.
5. Saito S, Ohkita M, Saito CT, Takahashi K, Tominaga M, Ohta T. Evolution of heat sensors drove shifts in thermosensation between xenopus species adapted to different thermal niches. *J Biol Chem*, 291(21): 11446-11459. (2016) doi:10.1074/jbc.M115.702498. 査読有り
6. Kaimoto T, Hatakeyama Y, Takahashi K, Imagawa T, Tominaga M, Ohta T. Involvement of transient receptor potential A1 channel in algogenic and analgesic actions of the organic compound limonene. *Eur J Pain*, 20(7):1155-1165. (2016) doi:10.1002/ejp.840. 査読有り
7. Hatakeyama Y, Takahashi K, Tominaga M, Kimura H, Ohta T. Polysulfide evokes acute pain through the activation of nociceptive TRPA1 in mouse sensory neurons. *Mol Pain*, 11:24. (2015) doi:10.1186/s12990-015-0023-4. 査読有り
8. Banzawa N, Saito S, Imagawa T, Kashio M, Takahashi K, Tominaga M, Ohta T. Molecular basis determining inhibition/activation of nociceptive receptor TRPA1: a single amino acid dictate species-specific actions of the most potent mammalian TRPA1 antagonist. *J Biol Chem* 289: 31927-31939. (2014) doi:10.1074/jbc.M114.586891. 査読有り

〔学会発表〕(計22件)

1. 高橋賢次、太田利男：メントールによるヒト肺癌由来細胞 A549 の細胞増殖抑制作用 第160回日本獣医学会学術集会 (2017.9.14)
2. 卯津羅玲奈、高橋賢次、太田利男：鳥類 Transient Receptor Potential V1(TRPV1)における細胞外低Naによる活性化作用 第160回日本獣医学会学術集会 (2017.9.13)
3. 鳥田嵩久、高橋賢次、太田利男：工業用

- 硫黄化合物による侵害受容性 TRPA1 チャネルの活性化作用 第 90 回日本薬理学会年会 (2017.3.15)
4. 西澤由紀、高橋賢次、富永真琴、太田利男：マウス知覚神経における transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) チャネルと T 型 Ca チャネルの機能的相互作用 第 90 回日本薬理学会年会 (2017.3.15)
  5. 太田利男：温度感受性 TRP チャネルの種間多様性と薬物応答性 第 9 回トランスポーター研究会 (2016.10.1)
  6. 高橋賢次、太田利男：Interleukin 1 によるヒト肺がん由来細胞 A549 における TRPA1 応答増加作用 第 159 回日本獣医学会学術集会 (2016.9.6)
  7. 西澤由紀、高橋賢次、富永真琴、太田利男：知覚神経における Transient Receptor Potential Ankyrin 1 (TRPA1) チャネルと T タイプ Ca チャネルの機能的相互作用について 第 159 回日本獣医学会学術集会 (2016.9.6)
  8. 山本 茜、高橋賢次、齋藤 茂、富永真琴、太田利男：鳥類知覚ニューロンにおける冷感知機構 -TRPM8 依存性及び非依存性機構の存在- 第 11 回 TRPs and SOCs 研究会 (2016.6.2)
  9. 山本 茜、高橋賢次、富永真琴、太田利男：鳥類知覚ニューロンにおける冷感知機構:TRPM8 依存性及び非依存性機構の関与 第 89 回日本薬理学会年会 (2016.3.9)
  10. 松尾友和、高橋賢次、太田利男：HEK293 細胞における酸刺激による G タンパク質共役型受容体を介した細胞内 Ca<sup>2+</sup> 動員機構 第 89 回日本薬理学会年会 (2016.3.9)
  11. 太田利男：侵害受容メッセンジャーとしての内因性硫黄含有化合物の機能的役割 第 38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学会大会 (2015.12.1)
  12. 山本 茜、高橋賢次、富永真琴、太田利男：鳥類知覚ニューロンにおける冷感受性機構：Transient Receptor Potential Melastatin 8 (TRPM8) チャネルの機能について 第 158 回日本獣医学会学術集会 (2015.9.7)
  13. 太田利男：内在性硫黄含有化合物の侵害受容メッセンジャーとしての機能的役割 第 15 回日本 NO 学会学術集会 (2015.6.26)
  14. Hatakeyama Y, Takahashi K, Tominaga M, Kimura H, Ohta T: Inflammatory pain via the activation of nociceptive TRPA1 by polysulfide. NIPS International Workshop (2015.6.5)
  15. 畠山由香里、高橋賢次、富永真琴、木村英雄、太田利男：ポリスルファイドは侵害受容性 TRPA1 チャネルの活性化を介して炎症性疼痛を惹起する、第 88 回日本薬理学会年会 (2015.3.20)
  16. 高橋賢次、太田利男：A549 細胞における IL-1 による TRPA1 感受性調節、第 88 回日本薬理学会年会 (2015.3.20)
  17. 太田利男、貝本竜規、高橋賢次、齋藤茂、富永真琴：柑橘類の精油成分 limonene による侵害受容性 TRPA1 チャネルの活性化と抑制作用 第 57 回日本神経化学学会大会 (2014.10.1)
  18. 高橋賢次、横田緑苗、太田利男：PC12 細胞における酸性条件下での 2-aminoethyldiphenylborate (2APB) 誘発性 Ca 流入の分子機構 第 57 回日本神経化学学会大会 (2014.10.1)
  19. 太田利男、鳩澤永子、齋藤 茂、高橋賢次、加塩麻紀子、富永真琴：脊椎動物 TRPA1 チャネルの種間多様性を利用した活性化・抑制機構の分子基盤の解明 日本遺伝学会第 86 回長浜大会 (2014.9.19)
  20. 畠山由香里、高橋賢次、富永真琴、木村英雄、太田利男：マウス知覚神経におけるポリスルファイドによる Transient Receptor Potential A1 (TRPA1) 活性化作用、第 157 回日本獣医学会学術集会 (2014.9.11)
  21. 中塚一将、Gupta Rupali、高橋賢次、齋藤 茂、富永真琴、太田利男：薬物感受性の動物種差を利用した Transient Receptor Potential Ankyrin1 (TRPA1) 阻害薬の分子基盤の同定、第 157 回日本獣医学会学術集会 (2014.9.11)
  22. Ogawa H, Hatakeyama Y, Takahashi K, Tominaga M, Kimura H, Ohta T: Nociceptive action of hydrogen sulfide through the activation of transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) : H2S 2014 (2014.6.7)
- [図書](計 0 件)  
[産業財産権]  
出願状況 (計 0 件)  
取得状況 (計 0 件)
6. 研究組織
- (1) 研究代表者  
太田 利男 (OHTA, Toshio)  
鳥取大学・農学部・教授  
研究者番号：20176895
  - (2) 研究分担者  
高橋 賢次 (TAKAHASHI, Kenji)  
鳥取大学・農学部・准教授  
研究者番号：00400143
  - (3) 連携研究者  
今川 敏明 (IMAGAWA, Toshiaki)  
北海道大学・理学研究科・准教授  
研究者番号：20142177