

【総説】

TRP チャネルと慢性痛

中川 貴之

京都大学医学部附属病院薬剤部

要約

TRP チャネルは非選択的カチオンチャネルの一群で、細胞内外の環境変化を感知するセンサーとして機能しており、その生理的役割は多岐に渡る。痛みとの関連では、TRPV1、TRPA1 等のサブタイプが一次感覚神経で侵害受容器として機能しているだけでなく、皮膚や免疫細胞など非神経細胞にも存在し、痛みの発生や慢性化に関わっている。組織の炎症や神経損傷が生じると、免疫細胞等から放出された炎症メディエーターが神経炎症応答を惹起し、TRP チャネルの機能を亢進することで一次感覚神経の過敏化（末梢感作）を誘導する。さらに、脊髄ではグリア細胞の活性化等により脊髄後角神経の過敏化（中枢感作）が発生し、痛みが増強、慢性化されるが、これらの過程にも TRP チャネルが関与する。特に高齢者では、神経炎症応答の増強、長期化や他の原因により TRP チャネルの機能が亢進し、痛みやしびれが発生、慢性化しやすい状況となっている可能性がある。

キーワード：chronic pain, TRP channel, reactive oxygen species, sensitization, aging

1. はじめに

本邦における大規模疫学調査によると、20 歳以上の日本人の 11.3% がいわゆる慢性痛を経験しているが^[1]、加齢とともにその割合は増加し、75 歳以上の高齢者では 36.7% が何らかの慢性痛と抱えているという^[2]。これは、加齢とともに変形性関節症、脊椎障害、骨粗鬆症などの有病率が増加してくるとともに、高齢者では、下行性疼痛抑制系の機能不全などにより痛みの感受性が増加、許容閾値が低下することも原因と考えられる^[3]。一方、高齢者の一次感覚神経では、有髄および無髄線維数が減少し、残った線維においても脱ミエリン化や再ミエリン化、さらにミエリン空胞化を起こした異常な有髄線維が多数認められ、一次感覚神経、特に A δ 線維の構造や機能が障害されていること、また、老化に伴い神経伝導速度が低下することなども報告されており^[4,5]、侵害刺激に対する生理的な疼痛反応は、むしろ低下しているとも言われる。このように、痛みの加齢変化について

は、未だ十分に解明されていない点も多いが、高齢者では、痛みが慢性化しやすい状況となっているのではないかと考えられる^[6]。

一方、transient receptor potential (TRP) チャネルは、Ca²⁺ 透過性の非選択的カチオンチャネルの一群で、それぞれが多彩な生理的役割を有している。TRP チャネルの機能と加齢変化との関連に関する報告は多くはないものの、本稿では、慢性痛における TRP チャネルの役割を著者らの知見も含めて概説し、高齢者での慢性痛との関連について推察したい。

2. 痛みの発生と慢性化

体性組織あるいは臓器に侵害刺激が加わると、一次感覚神経終末に存在する侵害受容器がその刺激を感知し、局所的な脱分極を発生させる。電位依存性 Na⁺ チャネルの開口などにより活動電位が発生すると、その侵害受容情報が一次感覚神経の軸索を伝導し、脊髄後角内の神経終末からグルタミン酸やサブスタンス P などの痛覚情報伝達物質が遊離される。この痛覚情報は、下行性疼痛抑制系や抑制性介在神経の影響を受けつつ脊髄後角神経へと伝達され、その後、上行性に脳へと投射し、痛みと認識される。

これが正常時の痛みの発生と伝達経路であるが、慢性

連絡先：中川貴之 〒606-8507

京都市左京区聖護院川原町 54

TRL/FAX：075-751-4560

E-mail：tknakaga@kuhp.kyoto-u.ac.jp

痛時にはこの痛みの発生や伝達が促進され、痛みの抑制系が減弱された状態になる。例えば、組織の炎症や末梢神経の損傷などが加わると、好中球やマクロファージなどの炎症細胞が浸潤、活性化し、放出された様々な炎症メディエーターが一次感覚神経の過敏化（末梢感作）を誘導する。また、神経障害性疼痛の場合には、末梢感作に加えて、*N*-メチル-D-アスパラギン酸（NMDA）受容体活性化などを介して脊髄後角神経の可塑的变化が惹起され、脊髄後角神経の反応性が増強する。さらに、脊髄後角内の抑制性介在神経や下行性疼痛抑制系の抑制（脱抑制）、グリア細胞（ミクログリアやアストロサイト）の活性化による中枢神経炎症応答といった複合的な要因により中枢感作が誘導され、痛みが増強、慢性化される^[7,8]。

上述のうち TRP チャンネルは、一次感覚神経での侵害受容器としての機能のほか、末梢感作および中枢感作にも重要な役割を果たし、慢性痛に関わっている（図1）。

3. 痛みと関連する TRP チャンネル

TRP チャンネルは、TRPV、TRPC、TRPM、TRPA、TRPP、TRPML の6つのサブファミリーに分類され、ヒトでは28種類の遺伝子が同定されている^[9]。TRP チャンネルの活性化機構は多岐に渡り、細胞内外の環境の様々な化学的あるいは物理的な変化を感知し、細胞内シグナルに変換する、いわゆるセンサーとしての機能を有して

いる。例えば、温度感受性（高温に感受性を有するものから順に、TRPV2 > TRPV1 > TRPM3 > TRPM2 > TRPV3/V4 > TRPM4/5 > TRPM8 > TRPA1）、pH 感受性（TRPV1、TRPA1）、機械刺激（TRPV2）、浸透圧感受性（TRPV4）、レッドックス感受性（TRPA1 > TRPV1 > TRPV4 > TRPC5 > TRPV3=TRPV2）を有しているものなどがあり、これらのうち幾つかが痛みの発生や慢性化にも関与している（表1）^[10-12]。

4. 一次感覚神経の TRP チャンネルと慢性痛

一次感覚神経には多くの TRP チャンネルサブタイプが発現しているが、このうち、TRPV1（熱刺激、酸、カプサイシンなどの刺激性物質）、TRPV2（熱刺激）、TRPA1（ワサビ主成分アリルイソチオシアネートなどの刺激性物質、活性酸素種/窒素種（ROS/RNS）、酸素他）、TRPM3（熱刺激）、TRPM8（冷刺激）などが外界からの温度刺激、機械刺激や化学刺激に反応する侵害受容器として機能し、生理的な痛みの発生に関与していることが明らかにされている。

1) TRP チャンネルと末梢感作

組織の炎症や末梢神経の損傷が生じると、当該部位で肥満細胞、好中球、マクロファージなどからブラジキニン、ヒスタミン、プロスタグランジン（PG）E2、炎症性サイトカイン（インターロイキン1βなど）、神経成長

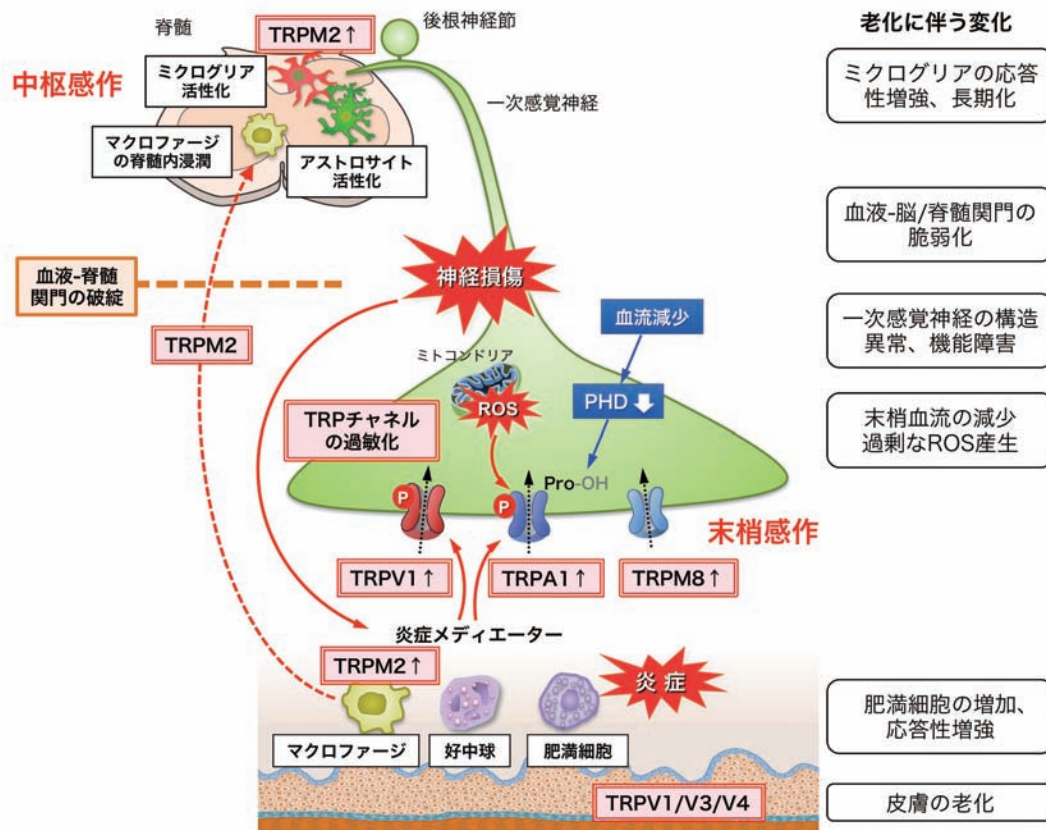


図1. 慢性痛における TRP チャンネルの役割と老化に伴う変化
ROS：活性酸素種、PHD：プロリン水酸化酵素

表1. 痛みとの関連が報告されている主な TRP チャネル

サブファミリー	サブタイプ	開口刺激	発現細胞*
TRPV	TRPV1	熱 (43°C<), pH (<5.9)、カプサイシン、レシニフェラトキシン	一次感覚神経、角化細胞、関節滑膜、中枢神経、膀胱上皮細胞 他
	TRPV2	熱 (52°C<)、機械刺激、プロベネシド	一次感覚神経、中枢神経、膀胱上皮細胞、免疫細胞
	TRPV3	熱 (32-39°C<)、カンフル、サイモール (タイムの成分)、カルバクロール (オレガノ成分)	角化細胞、一次感覚神経、中枢神経
	TRPV4	熱 (27-35°C<)、低浸透圧刺激、脂質、機械刺激	角化細胞、結腸上皮細胞、膀胱上皮細胞、中枢神経
TRPC	TRPC3	ジアシルグリセロール (Gq タンパク質共役型受容体の刺激により開口)	一次感覚神経を含むほとんどの細胞
TRPM	TRPM2	熱 (36°C<)、過酸化水素、ADP リボース	免疫細胞 (好中球、単球/マクロファージ、T リンパ球、ミクログリア他)、中枢神経、一次感覚神経
	TRPM3	熱 (35-40°C<)	一次感覚神経
	TRPM8	冷 (<25-28°C)、メントール、イチリン	一次感覚神経
TRPA	TRPA1	冷 (<17°C) **, 刺激性化学物質 (アリルイソチオシアネート (ワサビ成分)、アリシン、アリシン (ニンニク成分)、イチリン、シンナムアルデヒド (シナモン成分)、ホルムアルデヒド、アクロレイン他多数)、活性酸素/窒素種、酸素 (高酸素/低酸素)、硫化水素 他	一次感覚神経、小腸上皮細胞、関節軟骨

*当該 TRP チャネルが痛みに関与する発現細胞を示しており、その他の組織や発現細胞にも発現している場合が多い

**げっ歯類や線虫では冷感受性を有するが、ヒトやゼブラフィッシュは温度感受性を示さず、鳥類、トカゲなどの爬虫類、ショウジョウバエ等では熱感受性を持つ

因子などの炎症メディエーターが放出され、それぞれの受容体を介してプロテインキナーゼ C (PKC) や PKA を活性化し、TRPV1 や TRPA1 などリン酸化することで、機能増強、細胞膜表面への trafficking を引き起こし、一次感覚神経の過敏化、すなわち末梢感作が誘導される^[7,8]。実際、TRPV1 欠損マウスでは、炎症性熱痛覚過敏が減弱することや、TRPV1 阻害薬が炎症性疼痛だけでなく、神経障害性疼痛、変形性関節症など様々な疼痛モデルに対して、有効性を示すことが多数報告されている^[10-12]。一方、老化に伴い、様々な組織で肥満細胞の密度が上昇し、さらに、肥満細胞の炎症メディエーターに対する感受性や脱顆粒の応答性が亢進した老化肥満細胞が増加することが報告されている^[13,14]。すなわち高齢者では、組織炎症や神経損傷に伴う肥満細胞の応答が亢進しており、引き続き TRPV1 や TRPA1 の機能亢進を介した末梢感作が増強している可能性がある。

2) ROS を介した痛み・しびれと TRPA1

一方、ストレス、紫外線や薬物など様々な要因で過剰に産生された ROS は、DNA、脂質、酵素、タンパク質を酸化させ、老化を促進し様々な疾患の病態形成に深く関わっていることが知られているが、同様に末梢神経にも傷害を与え、一次感覚神経の変性や機能障害をもたらす。また、炎症部位に集積し、異物や病原体を貪食する貪食細胞 (好中球やマクロファージ等) は、殺菌のため大量の ROS を産生するが、この貪食細胞から放出された ROS が痛みを引き起こすことも知られている。ROS によって活性化される TRP チャネルは複数あるが、最も感受性が高いのは TRPA1 であり^[15,16]、ROS による痛みはほぼ TRPA1 を介して生じる^[17]。TRPA1 の酸化

感受性は非常に高く、ROS のほか高い濃度の酸素によっても活性化される^[15]。一方、TRPA1 は低酸素下においても活性化されるが、その活性化機構は ROS や高酸素による場合と異なる。TRPA1 は、通常、プロリン水酸化酵素 (PHD) により TRPA1 N 末端のプロリン残基 (ヒト TRPA1 の場合 394 番目のプロリン残基) が水酸化され、抑制された状態にあるが、著者らは、低酸素下ではその酵素活性に酸素の供給が必要な PHD の活性が抑制され、TRPA1 プロリン残基の水酸化が解除された結果、TRPA1 が過敏化することを報告している^[15,18-20]。この PHD 抑制による TRPA1 過敏化は、痛みだけでなく「しびれ」に関与しているようである。著者らは、正座後のしびれを模したマウス一過性後肢虚血 / 再灌流モデルで生じる自発的しびれ様行動は、低酸素負荷により PHD 抑制を介して TRPA1 が過敏化し、再灌流時に発生した ROS を鋭敏に感知することにより生じることを明らかにしている^[18]。同様に、白金系抗がん剤オキサリプラチンに特有の副作用として、投与直後から寒冷曝露により四肢・口周辺のしびれが生じることが知られているが、この場合もオキサリプラチン代謝物が PHD 抑制作用を有しており、同様の機構を介して TRPA1 が過敏化することを報告している^[19,20]。さらに、通常、冷感受性を示さないヒト TRPA1 が、PHD 抑制により過敏化すると、冷刺激によりミトコンドリアから産生された ROS を感知できるようになり、間接的に冷感受性を示すことも明らかにしている^[19,20]。高齢者では、皮膚の深層部の血流が減少することが知られているが、一次感覚神経末端の TRPA1 が低酸素状態により過敏化し、ピリピリ、ビリビリとしたしびれを感じやすい状態になっているのかもしれない。

5. 非神経系 TRP チャンネルと慢性痛

一次感覚神経で侵害受容器として機能している TRP チャンネル以外にも、周辺の皮膚、炎症細胞、関節の滑膜などの非神経細胞に発現する TRP チャンネルも痛みや他の老化現象と関連することが知られている。

1) 角化細胞の TRP チャンネル

皮膚の角化細胞には、様々な TRP チャンネルが発現している^[21]。皮膚に紫外線が加わると、角化細胞の TRPV1 が PKC によるリン酸化を受けて機能亢進するだけでなく、その発現量も増加する。さらに、角化細胞でマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP)、炎症性サイトカイン、COX-2 等の発現量が増加し、皮膚の肥厚化や老化が生じることが報告されており^[22,23]、皮膚の老化や老年性皮膚疾患 (老人性皮膚掻痒症など) に関与すると推察される。また、TRPV3 (34℃ 以上の温刺激のほか、クローブ、カンフルといった香草で活性化) や TRPV4 (27℃ 以上の温刺激、低浸透圧、酸、アラキドン酸代謝物、内因性カンナビノイドなどにより活性化) は角化細胞に多く発現し、活性化されると ATP や PGE₂ が遊離され、一次感覚神経へとその情報を伝達することが報告されており、皮膚で温度やその他の細胞外環境を感知するセンサーとして機能していると考えられている^[24-26]。

2) 免疫細胞の TRPM2 と末梢感作

TRPM2 は、過酸化水素などの ROS により開口し、好中球、単球、マクロファージ、T リンパ球などの免疫細胞に多く発現している。これらの細胞で ROS センサーとして機能していると考えられており、免疫応答や炎症応答と関連することが知られている^[27,28]。著者らは、各種慢性痛モデルを用いて TRPM2 の関連を解析し、その結果、生理的な痛みの発生や伝達に TRPM2 は関与しないが、炎症や神経損傷による神経炎症応答が原因となる慢性痛モデルでは、マクロファージで発現増加する TRPM2 が関与することを明らかにしている^[29,30]。マクロファージで ROS により TRPM2 が活性化されると、強力な好中球走化作用を示す CXC ケモカイン CXCL2 を産生し、好中球の浸潤を介して、一次感覚神経の神経炎症応答、すなわち末梢感作を誘導すると考えている^[29]。

3) TRP チャンネルと変形性関節症

高齢者に多い変形性関節症の痛みには TRPV1 や TRPA1 が関与する。関節に投射する一次感覚神経の TRPV1 が関与するだけでなく^[31]、変形性関節症モデル動物において、滑膜に発現する TRPV1 発現量、さらに関節腔内の TRPV1 内因性アゴニスト 12-HPETE (リポキシゲナーゼ産物) が増加しており、TRPV1 の関節での機能が強化し、変形性関節症の慢性痛に関与することが報告されている^[32,33]。また、軟骨に発現する TRPA1 が炎症応答により発現増加し、変形性関節症の痛みに関

与することも報告されている^[34,35]。

6. TRP チャンネルと中枢感作

神経障害性疼痛は、慢性痛の中でも難治性かつ長期持続する痛みであるが、その原因として、末梢神経損傷部位での末梢感作に加え、その入力先である脊髄後角でのグリア細胞 (ミクログリアやアストロサイト) の病態的活性化が中枢神経系で神経炎症応答を誘導 (中枢感作) することが原因と考えられている^[7,8]。一方、老化に伴い、ミクログリアの応答性が増し、炎症性サイトカインの産生が強く、また長時間持続する状態となることが知られている (primed microglia)^[6]。このように老化したミクログリアはより長時間持続する中枢神経炎症応答を惹起し、高齢者が慢性痛に陥りやすい原因となっているのかもしれない。

1) ミクログリアの TRPM2 と中枢感作

上述した通り、TRPM2 は好中球やマクロファージ等の免疫細胞に豊富に発現しているが、中枢神経系では主にミクログリアに発現している。著者らは、神経障害性疼痛モデルマウスの脊髄ミクログリアにおいて TRPM2 の発現量が増加すること、TRPM2 遺伝子欠損により、神経障害性疼痛が減弱するとともに脊髄ミクログリアの活性化が顕著に抑制されることを報告している。さらに、ミクログリア活性化時に産生される一部の炎症性サイトカインやケモカイン、一酸化窒素などの増加が TRPM2 遺伝子欠損により抑制されることも見出しており^[29,36]、TRPM2 を介したこれらのミクログリア応答が神経障害性疼痛時の中枢感作に関わっていると考えている。

2) 末梢免疫細胞の中枢浸潤と TRPM2

脳や脊髄といった中枢神経系内の環境は、通常、血液-脳関門あるいは血液-脊髄関門により保護され、細菌やウイルス、循環血液中の物質や血球などが容易に通過できないよう防御機構を備えている。ところが、老化に伴い、血液-脳/脊髄関門が脆弱化し、中枢神経環境が破綻しやすい状況となる。

神経障害性疼痛時には、T リンパ球やマクロファージなどの末梢由来の免疫系細胞が脊髄内に移行することが報告されている^[37,38]。著者らは、神経障害性疼痛時のマクロファージの脊髄内移行に TRPM2 が関与すること、さらにこの現象にはマクロファージおよびミクログリアどちらの TRPM2 も関与していることを報告している^[39]。神経障害性疼痛時の末梢免疫細胞の脊髄内浸潤は、正常時にはそれ程多くは認められないが、血液-脊髄関門が脆弱な状態では多くの細胞が脊髄内浸潤する可能性があり^[40]、高齢者での痛みの長期化に関与している可能性がある。

7. おわりに

TRP チャンネルの生理的役割は多岐に渡り、痛みに対しても様々な部位で多くのサブタイプが多彩な役割を果たしている。老化に伴い TRP チャンネルの機能が変化す

ることを示す報告は多くないが、様々な状況証拠から高齢者が陥りやすい慢性痛の病態に、TRP チャンネルが関与することは疑いのないことであろう (図 1)。今後、高齢者の痛みの病態解明が進み、より適切な鎮痛薬や治療法が開発されることを期待している。

参考文献

- 1) ACCJ「疾病の予防、早期発見および経済的負担に関する意識調査:報告書 確定版」2012年7月 http://www.accj.or.jp/ja/about/committees/committee-materials/cat_view/13-materials/56-healthcare.
- 2) 中村裕之, 人見嘉哲, 三苫純子ら. 高齢者における慢性疼痛と日常生活能力との関連に関する疫学研究. 平成23年度-24年度総合研究報告書:厚生労働科学研究費補助金 慢性の痛み対策研究事業 難治性疼痛の実態の解明と対応策の開発に関する研究. 30-35, 2013.
- 3) Lautenbacher S. Experimental approaches in the study of pain in the elderly. *Pain Med* 13 Suppl 2: S44-S50, 2012.
- 4) Verdú E, Ceballos D, Vilches JJ, *et al.* Influence of aging on peripheral nerve function and regeneration. *J Peripher Nerv Syst* 5: 191-208, 2000.
- 5) Kemp J, Després O, Pebayle T, *et al.* Differences in age-related effects on myelinated and unmyelinated peripheral fibres: A sensitivity and evoked potentials study. *Eur J Pain* 18: 482-488, 2014.
- 6) Paladini A, Fusco M, Coaccioli S, *et al.* Chronic pain in the elderly: the case for new therapeutic strategies. *Pain Physician* 18: E863-E876, 2015.
- 7) Calvo M, Dawes JM, Bennett DL. The role of the immune system in the generation of neuropathic pain. *Lancet Neurol* 11: 629-642, 2012.
- 8) Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. *Annu Rev Neurosci* 32: 1-32, 2009.
- 9) Li H: TRP Channel Classification. *Adv Exp Med Biol* 976: 1-8, 2017.
- 10) Dai Y. TRPs and pain. *Semin Immunopathol* 38: 277-291, 2016.
- 11) Jardín I, López JJ, Díez R, *et al.* TRPs in Pain Sensation. *Front Physiol* 8: 392, 2017.
- 12) Marwaha L, Bansal Y, Singh R, *et al.* TRP channels: potential drug target for neuropathic pain. *Inflammopharmacology* 24: 305-317, 2016.
- 13) Nguyen M, Pace AJ, Koller BH. Age-induced reprogramming of mast cell degranulation. *J Immunol* 175: 5701-5707, 2005.
- 14) Gunin AG, Kornilova NK, Vasilieva OV, *et al.* Age-related changes in proliferation, the numbers of mast cells, eosinophils, and CD45-positive cells in human dermis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 66: 385-392, 2011.
- 15) Takahashi N, Kuwaki T, Kiyonaka S, *et al.* TRPA1 underlies a sensing mechanism for O₂. *Nat Chem Biol* 7, 701-711, 2011.
- 16) Ogawa N, Kurokawa T, Mori Y. Sensing of redox status by TRP channels. *Cell Calcium* 60: 115-122, 2016.
- 17) Andersson DA, Gentry C, Moss S, *et al.* Transient receptor potential A1 is a sensory receptor for multiple products of oxidative stress. *J Neurosci* 28: 2485-2494, 2008.
- 18) So K, Tei Y, Zhao M, *et al.* Hypoxia-induced sensitisation of TRPA1 in painful dysesthesia evoked by transient hindlimb ischemia/reperfusion in mice. *Sci Rep* 6: 23261, 2016.
- 19) Miyake T, Nakamura S, Zhao M, *et al.* Cold sensitivity of TRPA1 is unveiled by the prolyl hydroxylation blockade-induced sensitization to ROS. *Nat Commun* 7: 12840, 2016.
- 20) Miyake T, Nakamura S, Zhao M, *et al.* Distinct mechanism of cysteine oxidation-dependent activation and cold sensitization of human transient receptor potential ankyrin 1 channel by high and low oxaliplatin. *Front Physiol* 8: 878, 2017.
- 21) Caterina MJ, Pang Z. TRP Channels in skin biology and pathophysiology. *Pharmaceuticals (Basel)* 9: E77, 2016.
- 22) Lee YM, Kang SM, Lee SR, *et al.* Inhibitory effects of TRPV1 blocker on UV-induced responses in the hairless mice. *Arch Dermatol Res* 303: 727-736, 2011.
- 23) Lee YM, Kang SM, Chung JH. The role of TRPV1 channel in aged human skin. *J Dermatol Sci* 65: 81-85, 2012.
- 24) Peier AM, Reeve AJ, Andersson DA, *et al.* A heat-sensitive TRP channel expressed in keratinocytes. *Science* 296: 2046-2049, 2002.
- 25) Mandadi S, Sokabe T, Shibasaki K, *et al.* TRPV3 in keratinocytes transmits temperature information to sensory neurons via ATP. *Pflugers Arch* 458: 1093-1102, 2009.
- 26) Kittaka H, Tominaga M. The molecular and cellular mechanisms of itch and the involvement of TRP channels in the peripheral sensory nervous system and skin. *Allergol Int* 66: 22-30, 2017.
- 27) Yamamoto S, Shimizu S, Kiyonaka S, *et al.* TRPM2-mediated Ca²⁺ influx induces chemokine production in monocytes that aggravates inflammatory neutrophil infiltration. *Nat Med* 14: 738-747, 2008.

- 28) Knowles H, Heizer JW, Li Y, *et al.* Proc Natl Acad Sci USA 108: 11578-11583, 2011.
- 29) Haraguchi K, Kawamoto A, Isami K, *et al.* TRPM2 contributes to inflammatory and neuropathic pain through the aggravation of pronociceptive inflammatory responses in mice. J Neurosci 32: 3931-3941, 2012.
- 30) So K, Haraguchi K, Asakura K, *et al.* Involvement of TRPM2 in a wide range of inflammatory and neuropathic pain mouse models. J Pharmacol Sci 127: 237-243, 2015.
- 31) Shang X, Wang Z, Tao H. Mechanism and therapeutic effectiveness of nerve growth factor in osteoarthritis pain. Ther Clin Risk Manag 13: 951-956, 2017.
- 32) Keeble J, Russell F, Curtis B, *et al.* Involvement of transient receptor potential vanilloid 1 in the vascular and hyperalgesic components of joint inflammation. Arthritis Rheum 52: 3248-3256, 2005.
- 33) Kelly S, Chapman RJ, Woodhams S, *et al.* Increased function of pronociceptive TRPV1 at the level of the joint in a rat model of osteoarthritis pain. Ann Rheum Dis 74: 252-259, 2015.
- 34) Nummenmaa E, Hämäläinen M, Moilanen LJ, *et al.* Transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) is functionally expressed in primary human osteoarthritic chondrocytes. Arthritis Res Ther 18: 185, 2016.
- 35) Horváth Á, Tékus V, Boros M, *et al.* Transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) receptor is involved in chronic arthritis: in vivo study using TRPA1-deficient mice. Arthritis Res Ther 18: 6, 2016.
- 36) Miyake T, Shirakawa H, Kusano A, *et al.* TRPM2 contributes to LPS/IFN γ -induced production of nitric oxide via the p38/JNK pathway in microglia. Biochem Biophys Res Commun 444: 212-217, 2014.
- 37) Zhang J, Shi XQ, Echeverry S, *et al.* Expression of CCR2 in both resident and bone marrow-derived microglia plays a critical role in neuropathic pain. J Neurosci 27: 12396-12406, 2007.
- 38) Costigan M, Moss A, Latremoliere A, *et al.* T-cell infiltration and signaling in the adult dorsal spinal cord is a major contributor to neuropathic pain-like hypersensitivity. J Neurosci 29: 14415-14422, 2009.
- 39) Isami K, Haraguchi K, So K, *et al.* Involvement of TRPM2 in peripheral nerve injury-induced infiltration of peripheral immune cells into the spinal cord in mouse neuropathic pain model. PLoS ONE 8: e66410, 2013.
- 40) Tashima R, Mikuriya S, Tomiyama D, *et al.* Bone marrow-derived cells in the population of spinal microglia after peripheral nerve injury. Sci Rep 6: 23701, 2016.

TRP channels and chronic pain in elderly

Takayuki Nakagawa

Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Kyoto University Hospital

Abstract

TRP channels, a superfamily of Ca²⁺-permeable non-selective cation channels, act as biosensors for detecting extracellular and intracellular environmental stimuli to transduce intracellular signaling, and play diverse physiological roles. It is well documented that TRPV1, TRPA1 and other TRP channels act as nociceptors for thermal and chemical noxious stimuli in nociceptive primary sensory neurons, while various TRP channels are also expressed in non-neuronal cells, such as skin and immune cells, and contribute to the generation and prolongation of pain. In response to tissue inflammation or peripheral nerve injury, inflammatory mediators released from mast cell, neutrophils and macrophages trigger neuroinflammation, which induce sensitization of nociceptive TRP channels, leading to hypersensitivity of primary sensory neurons. Furthermore, they induce hypersensitivity of nociceptive spinal dorsal horn neurons through activation of spinal glial cells (microglia and astrocytes). Such peripheral sensitization and subsequent central sensitization lead to the enhancement and prolongation of pain. Some TRP channels contribute to these processes of chronic pain. In elderly, these functions of TRP channels may be facilitated by the aging-related potentiation and prolongation of neuroinflammation and by other factors (poor peripheral circulation, excess production of reactive oxidative species and aging of skin).

Keywords : chronic pain, TRP channel, reactive oxygen species, sensitization, aging