Review Article

Involvement of TRP channels in analgesic action of Kampo medicine

Yi Dai^{1,2}

¹ Department of Pharmacotherapy and Oriental Medicine, School of Pharmacy,
Hyogo University of Health Sciences

² Department of Anatomy and Neuroscience, Hyogo College of Medicine

Abstract

Transient receptor potential (TRP) ion channels form a family of ligand-gated ion channels that function as molecular detectors of physical stimuli, including light, temperature, chemical and mechanical stimuli. Several TRP channels including TRPV1, TRPA1 and TRPM8 are expressed by nociceptors and play crucial roles in sensation of pain. Recently, several traditional herbal medicines (Kampo medicines) have attracted attention due to their excellent effects on management of pain in clinic. Many ingredients of these Kampo medicines could activate or inhibit TRP channels, which indicates involvement of TRP channels in analgesic action of the Kampo medicine. This review focuses on the increasing evidence of TRP channel modulation by natural compounds and try to find the molecular mechanism of Kampo medicine in treating pain disease.

Keywords

TRP channels; Herbal medicine; Pain; Nociceptor; Natural compound

Received: 20 April 2021

漢方薬の鎮痛作用における TRP チャネルの関与

戴 毅^{1,2}

¹ 兵庫医療大学 薬学部

² 兵庫医科大学 解剖学 神経科学部門

はじめに

TRP は, transient receptor potential 遺伝子がコードするタンパクで, 受容体活性化非選択的陽イオンチャネルとして機能し, 光, 温度,

化学物質, 機械刺激などさまざまな刺激に応答して活性化される。一次知覚ニューロンに発現する TRP ファミリーメンバーである TRPV1 や TRPA1, TRPM8 などのチャネルは, 侵害刺激のセンサーとして痛みの受容, 伝達におい

て重要な役割を担っている。

近年、優れた鎮痛効果を有する漢方薬の臨床報告が多く見られ、痛みの治療における漢方薬の役割が注目されるようになってきている。また、漢方処方薬の薬理機序を科学的に解析する研究が数多く報告され、多くの漢方薬の薬理作用が現代科学の視点からも理解できるようになってきている。疼痛性疾患の治療に頻用される漢方薬とその構成生薬を解析すると、その大多数がその何れの構成生薬には、現代の薬理研究によって明確な鎮痛効果を示す単体化合物が含まれていることがわかる。たとえば、メントール（薄荷の成分）やジゲロール（生姜の成分）やシンナムアルデヒド（桂皮の成分）など天然薬物由来の化合物は TRP チャネルを活性化する薬理活性を示す一方、レスベラトロール（虎杖根の成分）やカンファー（樟腦の成分）は一部の TRP チャネルに対して抑制作用を示す。これらの天然薬物成分を含む漢方薬の鎮痛作用には TRP チャネルの関与が考えられる。

本稿では、我々は近年取り組んできた TRP チャネルに対する天然薬物成分の薬理作用の研究成果を紹介し、漢方薬の鎮痛効果における TRP チャネルの関与機序を提示したい。これらの知見は TRP チャネルをターゲットとする鎮痛薬開発の手掛かりや参考になることを願う。

鎮痛薬、天然薬物と TRP チャネル

ほぼすべての疾患には何らかの痛みが伴う。痛みの治療は QOL の改善に不可欠のため、疾患の治療においてはまず痛みの治療を優先させることが多い。こうした背景において近代薬学史上もっとも早い時期に誕生したのは痛みの治療薬である。

現代の鎮痛薬はオピオイド類、NSAID 類と

鎮痛補助薬の 3 種類に分類されているが、この中で、オピオイド類と NSAID 類の代表的な医薬品はいずれも天然薬物由来である。モルヒネは 1805 年に Friedrich Sertürner 博士により植物のケシから単離され、最強の鎮痛薬として長年使われてきた。アスピリン（アセチルサリチル酸）は、その原料となるサリチル酸が 1828 年に Johann Buchner 博士によりヤナギの樹皮から抽出成功し、1897 年に Felix Hoffmann 博士によって初めて合成された。人類は最も早く鎮痛に用いた天然薬物の中、上述のオピオイド受容体作用するモルヒネ類とシクロオキシゲナーゼ（cyclooxygenase; COX）酵素を阻害する NSAID 類以外には、カプサイノイドと呼ばれる化合物を含有するトウガラシ類がある¹⁾。カプサイシンは John C. Thresh 博士が 1876 年にトウガラシから同定した成分で、古くから伝統医療の中で鎮痛薬として使われてきた²⁾。その薬理機序の解明は 1997 年のカプサイシン受容体（TRPV1）のクロニングを待たなければならなかったが、現在もカプサイシンクリームやカプサイシンパッチといった医薬品が使われている^{1,3)}。

近年、痛みの分子メカニズムの解明に伴い、TRPV1 をはじめとする一部の TRP チャネルは痛みのセンサータンパクとして、疼痛の受容、伝達と制御において極めて重要な役割を担うことが明らかとなっていった。現在、多くの製薬会社は TRP チャネルを作用する薬の開発に力を注いでいるが、副作用の問題もあり、現時点においてまだ成功例が報告されていない⁴⁾。一方、古くから鎮痛に使われてきた漢方薬の成分には TRP チャネルに作用する化合物が数多く報告されている。

Table 1 Kampo medicines for treatment of pain

漢方薬	構成生薬（下線は TRP チャネル活性のある生薬）	適応
牛車腎気丸	附子・ <u>桂枝</u> ・牛膝・車前子・乾地黄・山薬・沢瀉・牡丹皮・山茱萸・茯苓	<u>神経障害性疼痛（知覚鈍麻を含む）</u>
八味地黄丸	附子・ <u>桂枝</u> ・乾地黄・山薬・沢瀉・牡丹皮・山茱萸・茯苓	・末梢神経障害（糖尿病性・抗がん剤誘発性）
桂枝加蒼朮附湯	附子・ <u>桂枝</u> ・芍薬・ <u>生姜</u> ・大棗・ <u>蒼朮</u> ・甘草	・坐骨神経痛
真武湯	附子・芍薬・ <u>生姜</u> ・ <u>蒼朮</u> ・茯苓	・帯状疱疹後神経痛
麻黄附子細辛湯	附子・細辛・麻黄	・三叉神経痛
桂枝加苓朮附湯	附子・ <u>桂枝</u> ・芍薬・大棗・ <u>生姜</u> ・ <u>蒼朮</u> ・茯苓・甘草	
呉茱萸湯	呉茱萸・ <u>生姜</u> ・大棗・人参	<u>腹部の痛み</u>
温経湯	呉茱萸・ <u>生姜</u> ・ <u>桂枝</u> ・芍薬・ <u>川芎</u> ・半夏・麦門冬・当帰・人参・阿膠・牡丹皮・甘草	・生理痛 ・胃痛
当帰四逆加呉茱萸生薑湯	呉茱萸・ <u>生姜</u> ・ <u>桂枝</u> ・芍薬・細辛・ <u>当帰</u> ・木通・甘草・大棗	・腹痛（腸管運動亢進） ・腹痛（腸管運動麻痺）
安中散	<u>桂枝</u> ・延胡索・ <u>茴香</u> ・ <u>良姜</u> ・牡蛎・甘草・縮砂	・胆石、尿路結石の痛み
芍薬甘草湯	芍薬・甘草	
桂枝加芍薬湯	<u>桂枝</u> ・芍薬・ <u>生姜</u> ・大棗・甘草	
大建中湯	乾姜・蜀椒・人参・膠飴	
葛根湯	<u>桂枝</u> ・芍薬・ <u>生姜</u> ・葛根・麻黄・大棗・甘草	<u>頭頸部の痛み</u>
呉茱萸湯	呉茱萸・ <u>生姜</u> ・大棗・人参	・慢性頭痛
五苓散	<u>桂枝</u> ・沢瀉・猪苓・ <u>蒼朮</u> ・茯苓	・頸部痛
釣藤散	釣藤・ <u>生姜</u> ・石膏・橘皮・半夏・麦門冬・茯苓・人参・菊花・防風・甘草	・片頭痛 ・頭痛（高血圧）
二蒼朮湯	<u>生姜</u> ・ <u>羌活</u> ・威靈仙・ <u>天南星</u> ・半夏・ <u>蒼朮</u> ・白朮・陳皮・茯苓・香附子・黄芩・甘草	・頭痛（カゼ）
薏苡仁湯	<u>桂枝</u> ・芍薬・薏苡仁・ <u>当帰</u> ・麻黄・ <u>蒼朮</u> ・甘草	<u>運動器の傷み（関節・筋肉）</u>
防己黄耆湯	<u>生姜</u> ・防己・黄耆・ <u>蒼朮</u> ・大棗・甘草	・腓腹筋痙攣の痛み
五積散	<u>桂枝</u> ・芍薬・ <u>川芎</u> ・ <u>生姜</u> ・乾姜・ <u>蒼朮</u> ・陳皮・茯苓・半夏・ <u>当帰</u> ・白芷・枳実・桔梗・大棗・甘草・麻黄・厚朴	・関節リウマチの痛み ・膝関節症
治打撲一方	<u>桂枝</u> ・ <u>川芎</u> ・檳榔・川骨・丁子・甘草・大黄	・四十肩の痛み
越婢加蒼朮湯	<u>生姜</u> ・麻黄・大棗・ <u>蒼朮</u> ・甘草・石膏	・慢性腰痛
疎経活血湯	芍薬・乾 <u>生姜</u> ・羌活・ <u>川芎</u> ・白芷・ <u>当帰</u> ・地黄・ <u>蒼朮</u> ・桃仁・茯苓・牛膝・陳皮・威靈仙・防己・防風・竜胆・甘草	・骨関節・筋腱の障害
大防風湯	附子・乾 <u>生姜</u> ・芍薬・ <u>川芎</u> ・羌活・地黄・ <u>蒼朮</u> ・防風・ <u>当帰</u> ・黄耆・杜仲・人参・甘草・牛膝・大棗	

〔戴毅, 野口光一: 痛みに対する漢方とニューロサイエンス. 最新医学 第 71 巻 11 号: 114-118, 2016 より引用改変〕

Fig.1 Evodiamine (EVO) activates TRPV1 channels like capsaicin.

(A) Representative traces showing the complete blockage of EVO-induced currents by capsazepine (10 μ M). The horizontal bars indicate the duration of the compound application. (B) I-V curves with an outward rectification show the current-voltage relationship of induced whole-cell currents. Sample traces with depolarization from -100 to +100 mV applied from a holding potential of -60 mV are shown on the application of capsaicin (0.1 μ M) and EVO (10 μ M) in a separate cell. The bath solution (BS) was used as the steady-state leak current. (C) Concentration-response curve for capsaicin (filled squares) and EVO (open circles)-induced currents, which showing that EVO activates the TRPV1 channel as a partial agonist. EVO were applied until the evoked currents underwent desensitization. Data for each point were generated from 5 to 14 separate cells in whole-cell recordings. CAP: capsaicin, CPZ: capsazepine.

[Wang et al., J. Nat. Prod. 2016; 79: 1225-1230 より引用改変]

鎮痛効果を持つ漢方薬

現代の漢方臨床において、多くの漢方薬は優れた鎮痛効果が証明されている。たとえば、激しい腹痛を伴うイレウスに使用される大建中湯、過敏性腸症候群に伴う腹痛の治療に使われる桂枝加芍薬湯、生理痛に処方される桂枝茯苓丸など、内臓痛の治療には漢方薬が活用されることが多い。一方、内臓痛のみならず、糖尿病性ニューロパシーや抗がん剤誘発性ニューロパシーに対して、牛車腎気丸や八味地黄丸の効果が数多く報告されている。また、難治性頭痛や偏頭痛には呉茱萸湯や五苓散が優れた鎮痛効果が証明されている。関節リウマチや肩関節周囲炎（五十肩）の痛みには桂枝加朮附湯や二朮湯が奏効するケースが多い。興味深いことは、こ

れらの漢方薬を解析すると、大多数がその何れの構成生薬には、明確な鎮痛効果を示す単体化合物が含まれ、その多くは TRP チャンネルに作用することが現代の薬理研究によって明らかになっている（Table 1）⁵⁾。

TRP チャンネルをモジュレートする 天然薬物成分から見る 漢方薬の鎮痛作用

1. 呉茱萸とエボジアミン：頭痛に効く呉茱萸湯

呉茱萸湯は偏頭痛の代表的な漢方処方である⁶⁾。その主構成生薬の呉茱萸に含まれている化合物エボジアミン (evodiamine) は、TRPV1 チャンネルのパーシャルアゴニストであることが

Fig.2 Cotreatment with evodiamine (EVO) suppresses capsaicin-induced TRPV1 activation.

Agonists were applied until the evoked currents underwent desensitization. Concentration-response curves for capsaicin (filled squares) and a mixture of capsaicin and 0.1 μ M (open squares), 0.6 μ M (open circles), 1 μ M (filled circles), or 10 μ M (open triangles) of EVO. Data for each point were generated from separate cells in whole-cell recordings and are expressed as the ratio of the response normalized to that of 10 μ M capsaicin. Data represent the means $\pm$ SEM, $n = 5-14$ cells in each experiment. The holding potential used was -60 mV. CAP: capsaicin.

[Wang et al., J. Nat. Prod. 2016; 79: 1225-1230 より引用
改変]

我々の研究で明らかになった。Fig.1で示すように、パッチクランプの実験において、培養DRGニューロンにエボジアミンを投与すると、内向き電流が観察されるが、この電流はTRPV1の選択的アンタゴニストであるカプサゼピン (capsazepine) によって完全にブロックされる (Fig.1A)。また、I-Vカーブプロットでは、エボジアミン電流はカプサイシン電流と同じ特徴が示された (Fig.1B)。興味深いことに、エボジアミンの投与濃度をいくら挙げても、引き起こした電流のマグニチュードはカプサイシンの1/3にも及ばなかった (Fig.1C)。すなわち、カプサイシンはTRPV1のフルアゴニストであることに対して、エボジアミンはその

パーシャルアゴニストである可能性が示唆された。パーシャルアゴニストの特徴として、他のアゴニストが存在しない場合はチャンネルを活性化する働きをするが、他のアゴニストが存在すると、それを邪魔してチャンネルを抑制する働きを持つ。我々は、TRPV1強制発現細胞にカプサイシンとエボジアミンを同時に投与し、カプサイシンに対するエボジアミンの抑制作用を検討したところ、エボジアミンはカプサイシンの用量反応曲線を右にシフトさせ、EC50を高めることが確認できた (Fig.2)。すなわち、エボジアミンはTRPV1のパーシャルアゴニストとして働き、呉茱萸湯の鎮痛効果にはこのパーシャルアゴニスト作用は寄与する可能性が示唆された⁷⁾。

2. 乾姜・山椒とジンゲロール・サンショオール：腹痛に効く大建中湯

多くの医療施設で、術後イレウスに大建中湯を処方するようになっている。大建中湯は腹痛に効く漢方として1300年前から作られ、現代においても腹痛に用いられる臨床報告は多く見られている^{8,9)}。我々は大腸炎動物モデルを用いてその鎮痛効果を確認した¹⁰⁾。大建中湯は乾姜、山椒、人参と膠飴で構成される。乾姜の含有成分であるジンゲロールとショウガオール、山椒の含有成分であるサンショオールは、どちらもTRPV1およびTRPA1のアゴニストとして知られている^{11,12,13,14)}。カルシウムイメージング法を用いた研究では、後根神経節 (dorsal root ganglion; DRG) ニューロンにおいて、ジンゲロールの刺激で細胞内カルシウム上昇が見られるニューロンの95%は、カプサイシンの刺激に対してもレスポンスすることが示された (Fig.3)。大建中湯を服用している間には、その含有成分であるサンショオールやジンゲロールは感覚神経に発現しているTRPV1と

A

B

Fig.3 Gingerol and Shogaol induced calcium influx in the capsaicin-positive DRG neurons.

Representative images of calcium imaging experiments show gingerol (A) and Shogaol (B)-induced calcium response and their respective percentage of responsive ratio to capsaicin.

TRPA1 を刺激し続けることが推測される。カプサイシンに比べてサンショオールやジンゲロールの EC50 は高いため^{11,12,13,14}，これらの刺激は非常にマイルドで痛みを引き起こさないが，持続刺激は感覚神経を脱感作させることができるため¹⁵，大建中湯の鎮痛作用に寄与すると考えられる。

3. 桂皮(桂枝)とシンナムアルデヒド：さまざまな痛みにも用いられる桂皮含有漢方薬

鎮痛効果を有する漢方薬の多くは桂皮を含有している。例えば，生理痛に用いられる桂枝茯苓丸と温経湯や，頭痛に使われる五苓散，腹痛に効く安中散と桂枝加芍薬湯，抗がん剤誘発性ニューロパシーに用いられる牛車腎気丸と八味地黄丸などはすべて桂皮を含有している (Table 1)。桂皮の主成分であるシンナムアルデヒド (cinnamaldehyde) は TRPA1 の選択的アゴニストとして知られている¹⁶。一般的に皮膚や末梢臓器への TRPA1 のアゴニスト投与は痛みを引き起こすと考えられているが，TRPV1 と同様に，チャネルの持続的な活性化あるいは強い活性化はその後のチャネル機能の

Fig.4 Agonists-induced TRPA1 desensitization.

Representative traces show repeated application of cinnamaldehyde (A) and AITC (B)-induced tachyphylaxis of TRPA1 currents. Cinna: cinnamaldehyde; AITC: allyl isothiocyanate.

低下 (脱感作) が生じて，逆に痛みを抑制する効果が期待される。我々は培養 DRG ニューロンを用いた *in vitro* 実験では，TRPA1 はシンナムアルデヒドの反復刺激によって脱感作 (タキフィラキシー) が確認された (Fig.4)¹⁷。一方，システミックな投与は感覚神経の脊髄ターミナルの TRPA1 に作用し，細胞内カルシウムシグナルを介して電位依存性ナトリウムチャネルやカルシウムチャネルを抑制することが報告されている¹⁸。さらに，シンナムアルデヒド

Fig.5 Bath application of atractylodin induced long-lasting TRPA1 channel activation in the hTRPA1 transfected HEK cells.

(A) Sample traces illustrate TRPA1 single-channel currents induced by AITC (top, $n=4$), ATR (middle, $n=6$), and ATR + HC (bottom, $n=6$) on the hTRPA1 expressing HEK293 cell recorded by cell-attached configuration. Holding potential was 60 mV. (B) Bar graph shows single-channel conductance. (C) Summary of the open probability of TRPA1 channel before and after washing out of AITC, ATR, or ATR+HC. Data represent mean $\pm$ standard error of mean, * $p<0.05$, one-way analysis of variance with the Tukey post hoc test or Student's t -test. AITC: allyl isothiocyanate; ATR: atractylodin; HC: HC-030031; Po: open probability.

[Kanda et al., Int. J. Mol. Sci. 2021 Mar 31; 22(7): 3614]

の腹腔内または髄腔内投与は用量依存的にマウスの疼痛行動 (hot-plate test) を抑制し、TRPA1 ノックアウトマウスではこの効果が消失する。これらのデータは桂皮を含む漢方薬の鎮痛機序には TRPA1 の関与が強く示唆された。

4. 蒼朮とアトラクチロジン：五十肩の特効薬である二朮湯

我々の研究室では TRPA1 アゴニスト作用のある生薬成分をスクリーニングしていたところ、ユニークな化合物アトラクチロジン (atractylodin) が見つかった。カルシウムイメージングの実験において、培養 DRG ニューロンや TRPA1 強制発現の HEK 細胞に対して、ただ 30 秒間のアトラクチロジン投与は 1 時間以上にわたって細胞内カルシウムの持続上昇が見られた。このカルシウムレスポンスは TRPA1 のインヒビター (HC030031) によって抑制されるが、HC030031 をワーシアウトした後再び見られる。パッチクランプ法を用いたシングルチャネル解析 (セルアタッチモード) において同様な電気生理学的特徴が観察された

(Fig.5)。この持続的な TRPA1 活性化メカニズムは不明であるが、ホールセルパッチクランプモードでは内向き電流が観察されないため、何らかの細胞内シグナルは関与していることが間違いない。さらに、システミックなアトラクチロジン投与が実験動物の痛み行動を軽減させることが観察された¹⁹⁾。これは、持続的な TRPA1 の活性化 (細胞内へのカルシウム流入) は TRPA1 を発現する感覚神経細胞の脱感作を引き起こすため、結果として鎮痛に働いたのではないかと考えられる。アトラクチロジンは生薬蒼朮の主成分であるが、蒼朮含有漢方の二朮湯は肩関節周囲炎 (五十肩) の痛みに、大防風湯はリウマチの関節痛に優れた効果が認められている^{20,21)}。これらの漢方処方作用機序には、アトラクチロジンによる TRPA1 の持続的活性化とそれを起因とする感覚神経の脱感作は関与する可能性が考えられる。

5. 虎杖根 (イタドリ) とレスベラトロール：赤ワインは鎮痛効果がある?

民間薬として利尿・鎮咳・鎮痛に長く使われ

Fig.6 Resveratrol suppresses IAITC in DRG neurons.

A, B: Representative traces show IAITC in the absence (A) or presence (B) of resveratrol (RES, 30 μ M). C: Resveratrol significantly inhibits IAITC (pA). Numbers in parenthesis indicate cells tested. * $p < 0.05$, unpaired t-test. AITC was perfused until current reaching the peak. Holding potential (V_h) = -60 mV in all experiments.

[Yu et al., Mol. Pain. 2013 Feb 15; 9: 3]

てきた虎杖根という生薬があり、その別名は「イタドリ」という。イタドリの名前は、痛みをとる薬効があるから名付けられたと思われる。虎杖根には赤ワインにも含まれるポリフェノールの一種で、有名なレスベラトロール (resveratrol) が含まれている。我々はこのレスベラトロールの TRP チャンネルに対する薬理作用を調べた。ホールセルパッチクランプの実験において、培養 DRG ニューロンにレスベラトロールをアプライすると、カプサイシンが惹起した TRPV1 電流には何ら作用を認めないが、アリルイソチオシアネート (Allyl isothiocyanate; AITC) に惹起した TRPA1 の電流を顕著に抑制することが観察された (Fig.6)。この *in vitro* の実験データをサポートするように、カプサイシンと AITC の皮下注射に誘発した痛みに対して、レスベラトロールの投与は AITC の痛みに対してのみ鎮痛効果を示した²²⁾。すなわち、レスベラトロールは TRPV1 ではなく、TRPA1 のアンタゴニストとして働くことが証明された。虎杖根は古くから鎮痛効果があると民間医療で証明されてきたが、同じくレスベラトロールを含む赤ワインにも鎮痛効果があ

るかもしれない。ちなみに、*in vitro* 実験で TRPA1 を抑制するレスベラトロールの IC₅₀ は 0.75 μ M であるため、この血清濃度に達するには、ワインボトル 5 本以上を一気飲みで飲む必要がある。

おわりに

現在、TRP チャンネルに作用する天然薬物成分は 80 種類以上が見つかっている²³⁾。これらの化合物をその薬理作用で分類すると、フルアゴニスト、パーシャルアゴニストとアンタゴニストに分けることができる。フルアゴニストは侵害受容神経を脱感作すること、またはその脊髄ターミナルにおいて電位依存性ナトリウム・カリウムチャンネルを抑制する働きで鎮痛効果が発揮される^{18,19)}。一方、パーシャルアゴニストとアンタゴニストは TRP チャンネル機能を抑制することを通して、侵害刺激を受容する感覚神経の活動を抑えることで、痛みの伝達を抑えることが考えられる^{7,22)}。

本稿では、いくつかの生薬成分による TRP チャンネルの制御機構について紹介した。漢方薬

は複数生薬の組み合わせでできた複合処方なので、数十種類乃至数百種類の化合物が含まれている。当然、漢方薬に含まれる1つの成分の薬理作用でその漢方の鎮痛効果をすべて解釈できるわけではないと考える。しかしながら、個々の含有成分のTRPチャネルに対する薬理作用は漢方薬全体の鎮痛作用に寄与することは間違いない。TRPチャネルのモジュレーションは鎮痛効果を有する漢方薬の薬理機序の1つであろう。

本稿で紹介した研究の一部は「Hyogo Innovative Challenge」事業の助成を受けて行われた。

文 献

- 1) Haanpää, M., Treede, R.D., Capsaicin for neuropathic pain: linking traditional medicine and molecular biology, *Eur. Neurol.*, 68 (2012) 264–275.
- 2) Szallasi, A., Blumberg, P.M., Vanilloid (Capsaicin) receptors and mechanisms, *Pharmacol. Rev.*, 51 (1999) 159–212.
- 3) Nilius, B., Szallasi, A., Transient receptor potential channels as drug targets: from the science of basic research to the art of medicine, *Pharmacol. Rev.*, 66 (2014) 676–814.
- 4) Kaneko, Y., Szallasi, A., Transient receptor potential (TRP) channels: a clinical perspective, *Br. J. Pharmacol.*, 171 (2014) 2474–2507.
- 5) 戴毅, 野口光一, 痛みのClinical Neuroscience 痛みに対する漢方とニューロサイエンス, 最新医学, 71 (2016) 2134–2138.
- 6) Odaguchi, H., Wakasugi, A., Ito, H., Shoda, H., Gono, Y., Sakai, F., Hanawa, T., The efficacy of goshuyuto, a typical Kampo (Japanese herbal medicine) formula, in preventing episodes of headache, *Curr. Med. Res. Opin.*, 22 (2006) 1587–1597.
- 7) Wang, S., Yamamoto, S., Kogure, Y., Zhang, W., Noguchi, K., Dai, Y., Partial Activation and Inhibition of TRPV1 Channels by Evodiamine and Rutaecarpine, Two Major Components of the Fruits of *Evodia rutaecarpa*, *J. Nat. Prod.*, 79 (2016) 1225–1230.
- 8) Horiuchi, A., Nakayama, Y., Tanaka, N., Effect of Traditional Japanese Medicine, Daikenchuto (TJ-100) in Patients With Chronic Constipation, *Gastroenterology Res*, 3 (2010) 151–155.
- 9) Wakasugi, M., Suzuki, Y., Tei, M., Ueshima, S., Akamatsu, H., Nishida, T., Effects of Daikenchuto on postoperative gastrointestinal motility in colorectal carcinoma patients with abdominal pain and distension: a prospective, randomized trial, *Surg. Today*, 50 (2020) 1524–1529.
- 10) Kogure, Y., Kanda, H., Wang, S., Hao, Y., Li, J., Yamamoto, S., Noguchi, K., Dai, Y., Daikenchuto attenuates visceral pain and suppresses eosinophil infiltration in inflammatory bowel disease in murine models, *JGH Open*, 4 (2020) 1146–1154.
- 11) Koo, J.Y., Jang, Y., Cho, H., Lee, C.H., Jang, K.H., Chang, Y.H., Shin, J., Oh, U., Hydroxy- α -sanshool activates TRPV1 and TRPA1 in sensory neurons, *Eur. J. Neurosci.*, 26 (2007) 1139–1147.
- 12) Sugai, E., Morimitsu, Y., Iwasaki, Y., Morita, A., Watanabe, T., Kubota, K., Pungent qualities of sanshool-related compounds evaluated by a sensory test and activation of rat TRPV1, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 69 (2005) 1951–1957.
- 13) Yin, Y., Dong, Y., Vu, S., Yang, F., Yarov-Yarovoy, V., Tian, Y., Zheng, J., Structural mechanisms underlying activation of TRPV1 channels by pungent compounds in gingers, *Br. J. Pharmacol.*, 176 (2019) 3364–3377.
- 14) Morera, E., De Petrocellis, L., Morera, L., Moriello, A.S., Nalli, M., Di Marzo, V., Ortar, G., Synthesis and biological evaluation of [6]-gingerol analogues as transient receptor potential channel TRPV1 and TRPA1 modulators, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 22 (2012) 1674–1677.
- 15) Matsushita, A., Fujita, T., Ohtsubo, S., Kumamoto, E., Traditional Japanese medicines inhibit compound action potentials in the frog sciatic nerve, *J. Ethnopharmacol.*, 178 (2016) 272–280.
- 16) Bandell, M., Story, G.M., Hwang, S.W., Viswanath, V., Eid, S.R., Petrus, M.J., Earley, T.J., Patapoutian, A., Noxious cold ion channel TRPA1 is activated by pungent compounds and bradykinin, *Neuron*, 41 (2004) 849–857.
- 17) Dai, Y., Wang, S., Tominaga, M., Yamamoto, S., Fukuoka, T., Higashi, T., Kobayashi, K., Obata, K., Yamanaka, H., Noguchi, K., Sensitization of TRPA1 by PAR2 contributes to the sensation of inflammatory pain, *J. Clin. Invest.*, 117 (2007) 1979–1987.
- 18) Andersson, D.A., Gentry, C., Alenmyr, L., Killander, D., Lewis, S.E., Andersson, A., Bucher, B., Galzi, J.L., Sterner, O., Bevan, S., Högestätt, E.D., Zygmunt, P.M., TRPA1 mediates spinal antinociception induced by acetaminophen and the cannabinoid Delta(9)-tetrahydrocannabinol, *Nat. Commun.*, 2 (2011) 551.

- 19) Kanda, H., Yang, Y., Duan, S., Kogure, Y., Wang, S., Iwaoka, E., Ishikawa, M., Takeda, S., Sonoda, H., Mizuta, K., Aoki, S., Yamamoto, S., Noguchi, K., Dai, Y., Atractylodin Produces Antinociceptive Effect through a Long-Lasting TRPA1 Channel Activation, *Int. J. Mol. Sci.*, 22 (2021) 3614.
- 20) Arai, Y.C., Shimo, K., Inoue, M., Sakurai, H., Ohmichi, Y., Matsubara, T., Nishihara, M., Kawai, T., Ikemoto, T., Inoue, S., Integration of a Kampo medicine, Nijutsuto, and Western medical treatment in the treatment of long-term frozen shoulder refractory to Western medical treatment: a case series, *J. Evid. Based Complementary Altern. Med.*, 20 (2015) 157–161.
- 21) Inoue, M., Ono, Y., Mizukami, H., Suppressive effect of Dai-bofu-to on collagen-induced arthritis, *Biol. Pharm. Bull.*, 27 (2004) 857–862.
- 22) Yu, L., Wang, S., Kogure, Y., Yamamoto, S., Noguchi, K., Dai, Y., Modulation of TRP channels by resveratrol and other stilbenoids, *Mol. Pain*, 9 (2013) 3.
- 23) Meotti, F.C., Lemos de Andrade, E., Calixto, J.B., TRP modulation by natural compounds, *Handb. Exp. Pharmacol.*, 223 (2014) 1177–1238.

Address for correspondence: Yi Dai
Department of Pharmacotherapy and
Oriental Medicine, School of Pharmacy,
Hyogo University of Health Sciences
1-3-6 Minatoshima, Chuo-ku, Kobe 650-8530, Japan

※ 本稿は第42回日本疼痛学会（2020年12月）「シンポジウム4：漢方薬を科学的に探究する！漢方鎮痛メカニズム研究の最前線」の講演内容をまとめたものである。