

温度を感じるしくみ——受容体分子の発見

富永真琴

総合研究大学院大学教授 生理科学専攻 / 自然科学研究機構岡崎統合バイオサイエンスセンター教授

私たちの体が温度を感じるしくみが、分子レベルで明らかになってきた。興味深いことに、温度を感じる分子は、痛みを感じる感覚や内臓の働きにも関係している。

日本に暮らす私たちは四季折々のさまざまな温度を感じて過ごしている。暑ければ汗をかくし、寒ければ上着をはおる。私たちの体は、感じた温度に意識的・無意識的に対応し、体温を適切にコントロールしている。

また、著しい高温や低温は生命を脅かすから、温度の感覚は危険を避けるためのシグナルにもなる。実際、約43℃以上

と約15℃以下の温度は、温度感覚に加えて痛みをもたらすと考えられている。「暑い」「冷たい」ではなく「痛い」となれば、体の対応もすばやくなるというわけだ。

このように重要な温度感覚だが、私たちの体がどんなしくみで温度を感じているのかは、最近までわからなかった。ここでは、私が携わった研究プロジェクトで初めて発見された温度受容体を中心

に、さまざまな温度を感じる受容体分子を紹介する。

「辛さ」と「熱さ」を感じるしくみは同じ

温度感覚であれ、視覚、聴覚であれ、私たちの感覚は、受けた刺激が電気信号に変わり、神経細胞を通して脳に伝わることで起こる(図1)。刺激は、末梢の感覚神経細胞が直接刺激を受け取る場合も

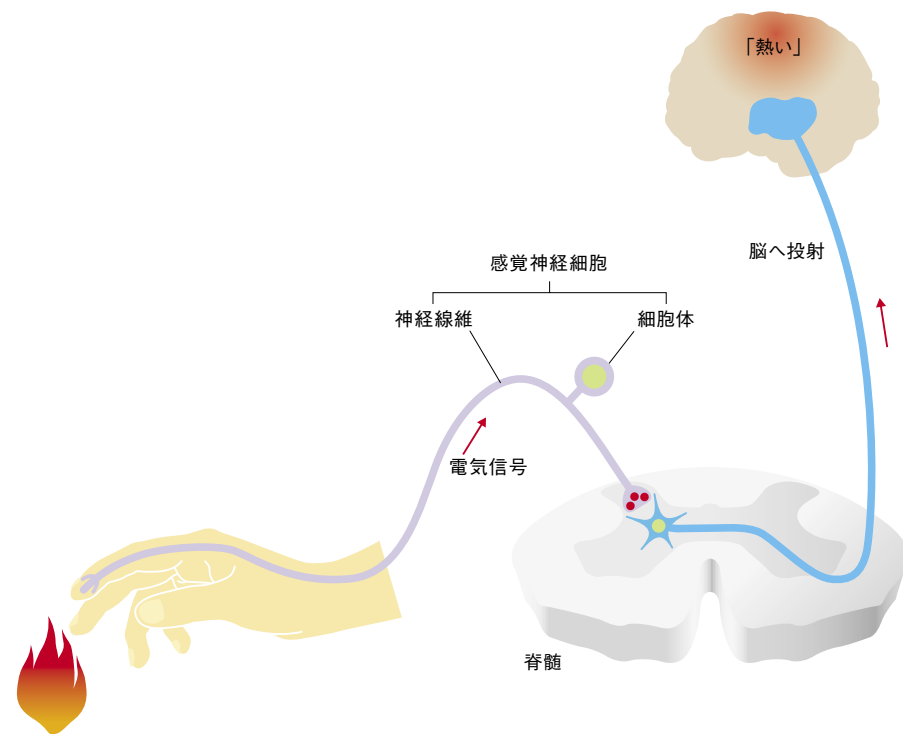


図1 温度の感覚は、受けた刺激が電気信号に変わって脳に伝わることで起こる。

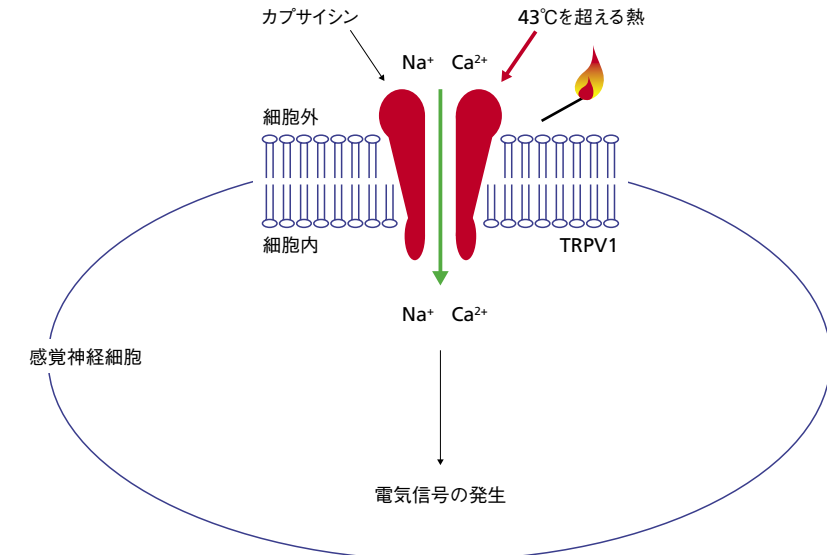


図2 カプサイシン受容体でもあり、温度受容体でもあるTRPV1。TRPV1は感覚神経細胞の細胞膜にあるイオンチャネルで、カプサイシンや43℃を超える熱刺激で開く。チャネルが開くと、Ca²⁺やNa⁺が流れ込む。これが引き金となって、別種のイオンチャネルから大量のNa⁺が流入し、活動電位が発生する。これが電気信号として、神経細胞を伝わっていく。

あるし、刺激を受け取る専門の細胞(受容器細胞)が受け取って感覚神経細胞に伝える場合もある。

例えば、視覚の場合は後者で、網膜に光を受容する細胞がある。光があたるとこの細胞の中のさまざまな分子が次々に変化して電気信号が発生する。その過程は詳しくわかっている。しかし、温度感覚の場合、前者であると考えられていたものの、温度の刺激が電気信号に変換される過程は長い間謎だった。

謎を解くきっかけになったのは、トウガラシの辛さに関する研究であった。甘味、塩味、苦味、酸味、うま味は、いずれも水溶性の味物質が舌の味蕾細胞で感知されて生じる。しかし、トウガラシの辛味物質であるカプサイシンは脂溶性であり、舌の上皮細胞を通り抜けて感覚神経で感知される。(ちなみに、トウガラシを食べた後で水を飲んでも辛味がなくなるのは、上皮細胞を通り抜けたカプサイシン分子は洗い流されないからである。)

トウガラシの辛味はむしろ痛みに似た感覚であり、感覚神経細胞がカプサイシンで刺激されることで生じる。このため、感覚神経細胞の表面にはカプサイシンと結合する受容体があると考えられてい

た。私は1997年に、カプサイシン受容体の単離と機能解析のプロジェクトに携わった。カプサイシン受容体(TRPV1)は838個のアミノ酸(ラットの場合)からなるタンパク質分子で、イオンチャネルの働きをすることがわかった。カプサイシンが結合するとTRPV1は活性化され(形が変化し)、細胞外から細胞内にカルシウムイオン(Ca²⁺)やナトリウムイオン(Na⁺)が流れ込む(図2)。これが引き金となって、別種のイオンチャネルから大量のNa⁺が神経細胞内に流入し、電気信号が発生する。

トウガラシを食べると口の中は灼けつくような熱さを感じることから、私たちは、TRPV1が熱によっても活性化されるのではないかと予想した。果たしてTRPV1は、カプサイシンが存在しなくても、43℃を超える熱刺激で活性化されることがわかった。熱刺激でイオンチャネルが開くことを、自分の目で世界で初めてとらえられたことは大きな感動だった。温度を感じる受容体の分子実体が初めて明らかになった瞬間だった。

冒頭でも述べたように、43℃は生体に痛みを引き起こす温度閾値である。この温度とTRPV1の活性化温度閾値が同じ

であることから、TRPV1は単なる温度受容体ではなく、侵害性熱刺激で活性化される受容体であることが明らかになった。さらに、TRPV1は、酸(プロトン)の刺激でも活性化する。カプサイシン、熱、酸は、いずれも痛みを引き起こすことから、TRPV1の反応性は、痛み刺激を伝える神経が複数の侵害刺激に反応することをよく説明している。

TRPV1が動物の体内で実際に熱受容体として機能していることは、TRPV1の遺伝子を欠いたマウス(TRPV1欠損マウス)が熱刺激に対して鈍い反応性しか示さないという現象によって確かめられている。「熱い」のも「辛い」のも英語では“hot”というが、この2つの刺激はまさしく同じメカニズムによって感じられることが明らかになったのだ。

痛みを感じる温度は変わる

TRPV1の活性化温度閾値である43℃という温度は一定なのだろうか。私たちは、炎症の起きている部位でこの閾値を下げるような反応が起こるのを見いだした。

炎症部位では、炎症関連メディエーターと呼ばれる一群の化学物質(ブラジ

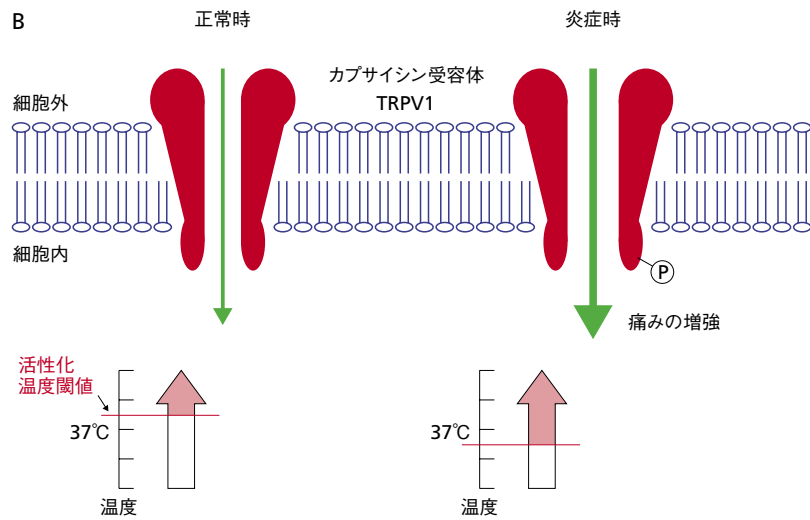
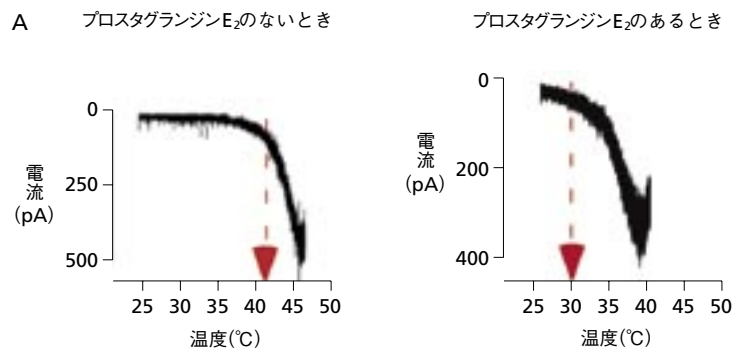


図3 炎症関連メディエーターによるTRPV1の感作。(A) TRPV1の活性化温度閾値はプロスタグランジンE₂ (プロスタグランジンの一種) によって10度以上も低下する。(B) 炎症時にはTRPV1のリン酸化(Ⓟで示す)によってチャネル活性が増強される。活性化温度閾値も大きく低下して、痛みの増強をもたらす。

キニン、プロスタグランジンなどが放出されて炎症性疼痛発生に関与すると考えられている。詳細は省くが、多くの炎症関連メディエーターがタンパク質リン酸化酵素を活性化させ、この酵素がTRPV1のうちの2個のアミノ酸(いずれもセリン)をリン酸化することがわかった。

リン酸化によってTRPV1のチャネル機能は増強され、活性化温度閾値は約30°Cにまで低下する(図3)。この温度は皮膚温(33°Cくらい)よりも低いので、体温でもTRPV1が活性化されて痛みが起こることになる。これは、急性炎症性疼痛発生の分子メカニズムの1つと考えられている。したがって、急性炎症時に患部を冷やすことは、低くなったTRPV1の活性化温度閾値よりも患部の温度を下げるという点で大きな意味がある。

私たちは、図3のメカニズムが動物の体内でも働いていることも確かめた。マウスは「痛い」といわないのにどうやっ

て確かめるのかというと、例えば、マウスの後肢足底にレーザーで熱刺激を加え、後肢を浮かせるような逃避行動を示すまでの時間(潜時)を測定する。潜時が短いほど、より弱い熱刺激で痛みを感じていると解釈できる。野生型(普通の)マウスでは、炎症関連メディエーターを足底に注射すると熱刺激に過敏になる(潜時が短くなる)が、TRPV1欠損マウスではあまり過敏にならないなどの結果が得られた。

カプサイシンは生体内に存在しない物質だが、TRPV1を活性化させる内因性の刺激物質は存在するのだろうか。これまでの研究から細胞膜脂質由来のいくつかの物質が候補となっているが、これらが内因性刺激物質かどうかは不明である。刺激物質よりもむしろ温度がもっとも重要な有効刺激だと、私たちは考えている。TRPV1は高い温度によって活性化されるだけでなく、炎症関連メディエ

ーターが存在すれば体温でも活性化され、幅広い温度がTRPV1の有効刺激となるからだ。

ところで、TRPV1という名前はあとからつけられたものである。この受容体が単離され、他のさまざまなタンパク質と構造を比較したところ、1989年にショウジョウバエの眼で発見されたTRP(transient receptor potential)イオンチャネルとよく似ていることがわかった。これが名前の由来である。ちなみに、ショウジョウバエのTRPイオンチャネルは、光に反応してCa²⁺やNa⁺の流入を引き起こす。

TRPイオンチャネルの仲間はいままでに数多く発見されてきており、その中にはTRPV1をはじめとする哺乳類の9つの温度受容体も含まれている(図4、表1)。以下では、TRPV1以外の8つについて紹介しよう。

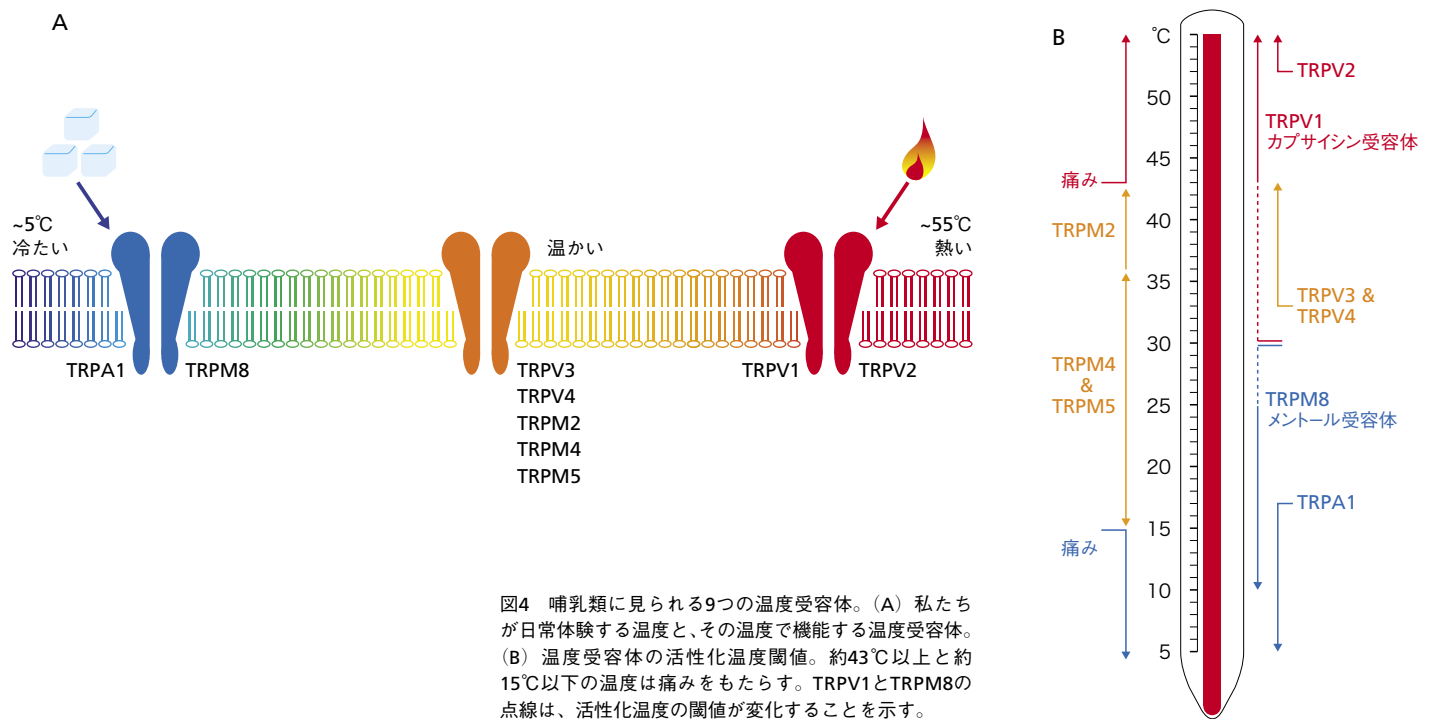


図4 哺乳類に見られる9つの温度受容体。(A) 私たちが日常体験する温度と、その温度で機能する温度受容体。(B) 温度受容体の活性化温度閾値。約43°C以上と約15°C以下の温度は痛みをもたらす。TRPV1とTRPM8の点線は、活性化温度の閾値が変化することを示す。

冷たい温度を感じる分子もある

私たちは、TRPV1に構造の近いTRPV2を単離した(表1)。TRPV2は50°Cを超える高い温度によって活性化されるが、カプサイシンや酸によっては活性化されない。TRPV1が無髄神経にあるのに対して、TRPV2は有髄神経にある。髄鞘に包まれた有髄神経は無髄神経よりも電気信号を速く伝えることができることから、生体にとってより危険なより高い温度の刺激はより速く伝達されるように作られていると考えられる。

TRPV1、TRPV2が高い温度を感じる受容体であるのに対し、冷たい温度の受容体もある。その1つがTRPM8だ(表1)。2002年にアメリカの2つのグループがメントール(ミントの主成分)と冷刺激によって活性化されることを報告した。口の中で清涼感をもたらすミントの受容体が冷たい温度によって活性化されることは、カプサイシンの受容体が熱によって活性化されるのとちょうど対称の関係にある。

これよりさらに低い温度の受容体がTRPA1である(表1)。TRPA1は、他の温度受容体とは少し構造が異なる。約

表1 哺乳類の9つの温度受容体の比較

受容体	活性化温度閾値	体のどこにあるか	温度以外の活性化刺激
TRPV1	43°C <	感覚神経・脳	カプサイシン・酸・アリシン ¹⁾ ・脂質
TRPV2	52°C <	感覚神経・脳・脊髄・肺・肝臓・心臓・大腸	機械刺激
TRPV3	32~39°C <	皮膚・感覚神経・脳・脊髄・胃・大腸	カンフル・カルバクロー ²⁾ ・2-APB ³⁾ ・サイモール ⁴⁾
TRPV4	27~35°C <	皮膚・感覚神経・脳・腎臓・肺・内耳	低浸透圧刺激・脂質・機械刺激(未確定)
TRPM4		心臓・肝臓など	
TRPM5	warm		カルシウムイオン
TRPM2	36°C <	脳・すい臓など	環状ADPリボース・β-NAD ⁺ ・ADPリボース
TRPM8	<25~28°C	感覚神経	メントール
TRPA1	<17°C	感覚神経・内耳	アリルイソチシアネート ⁵⁾ ・シナモアルデヒド ⁶⁾ ・カルバクロー ⁶⁾ ・アリシン・機械刺激(未確定)

注 1)ニニクの辛味成分、2)オレガノの主成分、3)2-アミノエトキシジフェニルボレート、4)タイムの主成分、5)ワサビの辛味成分、6)シナモンの辛味成分

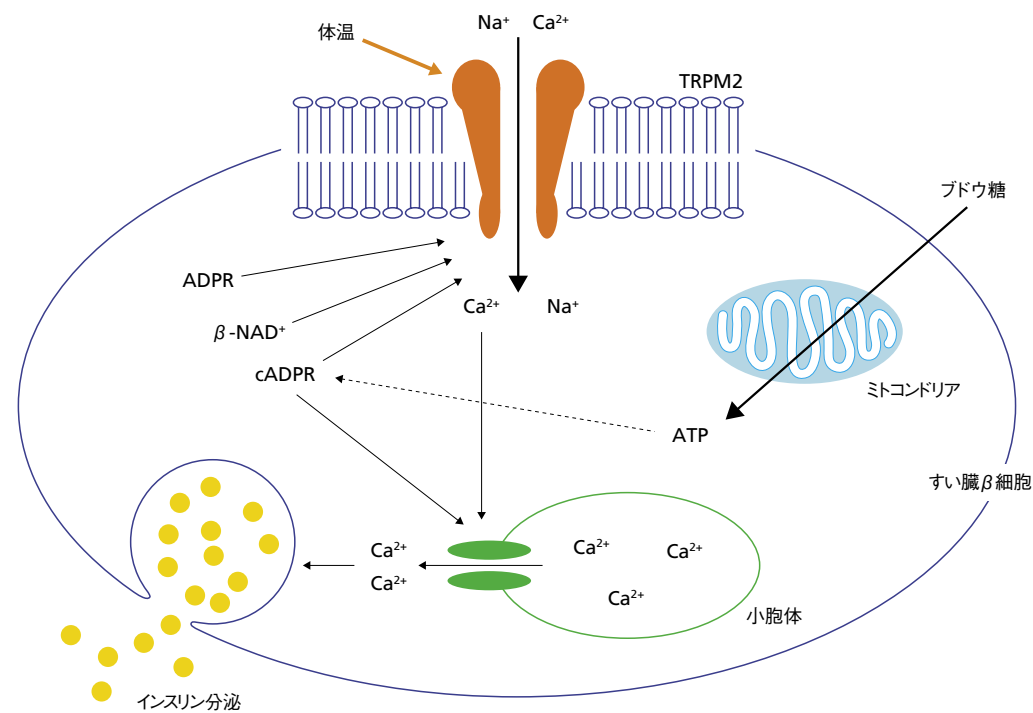


図5 すい臓β細胞におけるTRPM2の活性化を介したインスリン分泌機構。体温において、ADPリボース (ADPR)、β-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (β-NAD⁺)、環状ADPリボース (cADPR) はTRPM2を強く活性化して、細胞内Ca²⁺濃度を増加させ、それによってインスリン分泌をもたらす。

17℃以下の温度によって活性化されることが2003年に報告された。その後、辛味をもたらすワサビ、ニンニク、シナモンの主成分によって活性化されることが明らかになった。ワサビを食べると鼻がツーンとするが、これはワサビの主成分(アリルイソチオシアネート)が揮発性で鼻腔の感覚神経に作用するからだと考えられている。

これらのTRPA1刺激物質は辛味と灼熱感をもたらすが、冷感をもたらさない。さらに、動物実験でも冷刺激受容体として働いているかどうかははっきりしていない。ごく最近、TRPA1欠損マウスの解析結果が2つの研究室から報告されたが、一方は冷刺激感受性が野生型と変わらないと報告し、もう一方は野生型より有意に低下していると報告している。私たちも、TRPA1の冷刺激による活性化を観察しているが、TRPA1をもつすべての細胞で活性化が観察されるわけではないため、TRPA1が冷刺激によって直接活性化されている可能性は低いと考えている。しかし、TRPA1が種々の痛み刺激で

活性化することは明らかであり、TRPA1がTRPV1(熱さを痛みとして感じる)と同じ細胞にあることと考え合わせると、TRPA1が侵害刺激受容体として機能していることはまちがいない。TRPA1の活性は、後に示すTRPV3の刺激物質カンフル(ヒノキの樹精で防虫剤として使われる)やメントールによって抑制されることが明らかになっている。カンフルやメントールは多くの経皮的鎮痛薬に含まれており、TRPA1活性を抑制することによって作用すると考えることができる。

ここまでに、TRPV1、TRPV2、TRPM8、TRPA1を紹介してきたが、TRPV2を除く3つは植物由来の物質によって活性化されたり抑制されたりする。温度感覚をもたらしたり痛み感覚にかかわったりする多くの植物由来物質が温度受容体に作用するのは非常に興味深い。

表皮細胞も温度を感じている

高い温度と低い温度の中間の温度、つまり、温かい温度で活性化する受容体は、これまでに5つ報告されている。

2002年に、皮膚の表皮細胞によく見られる温度受容体としてTRPV3が報告された(表1)。この受容体は、30℃台の温度で活性化される。TRPV3欠損マウスの解析から、TRPV3が確かに皮膚での温度受容にかかわることが明らかになっている。また、上述のカンフルのほか、タイムやオレガノといったハーブの成分は、皮膚や鼻腔の上皮細胞にあるTRPV3に作用すると考えられている。しかし、多くのハーブがもつ鎮静作用などに、この受容体がどのように関与しているのかは不明である。

TRPV4も温かい温度の受容体である(表1)。やはり表皮細胞にあり、低浸透圧によって活性化する受容体として2000年に単離されていたが、2002年に、体温付近の温度によって活性化する温度受容体として機能することを私たちが報告した。TRPV4は皮膚のほかに脳の視床下部にも見られる。視床下部は私たちの体の体温や浸透圧の調節中枢として知られることから、そこでのTRPV4の機能が注目される。このため、私たちは野生型

マウスとTRPV4欠損マウスに温度プローブを埋め込み、自由行動下での体温を測定して、体温調節にTRPV4が関与しているかどうかを検討している。

前節までで紹介した高い温度と低い温度の受容体(TRPV1、TRPV2、TRPM8、TRPA1)は感覚神経の細胞に多く見られるのに対し、温かい温度の受容体であるTRPV3とTRPV4は皮膚の表皮細胞に多く見られる。一般に、温度は感覚神経によって感知されると考えられているが、ひょっとすると皮膚が感じた温度情報が感覚神経に伝達されるのかもしれない。

そこで私たちは、表皮細胞で感知された温度情報がどのようなメカニズムによって感覚神経に伝達されるのかを研究している。また、2つの温度受容体TRPV3、TRPV4はどちらも表皮細胞にあって活性化温度閾値が近いことから、それぞれに特異的な機能があると推察される。私たちはその研究も進めている。

TRPM4とTRPM5はさまざまな細胞にあることが知られていたが、最近、この2つの受容体が温かい温度によって活性化されることが報告された(表1)。TRPM5は前述の味蕾細胞のうち甘味、苦味、うま味を感知する細胞にあり、それらの味覚の感受性が温度によって大きく変化するのにかかわっていると考えられている。例えば、甘味は高い温度で強くなるが、これは、TRPM5が高い温度で活性化して甘味物質に対する受容体の感度を上昇させることによると推定されている。

体内温度を感じて働くすい臓の細胞

温かい温度で活性化される温度受容体の5つめは、TRPM2である(表1)。私たちの研究室の総合研究大学院大学の学生が、他にもTRPイオンチャンネルに類似した温度受容体がないかと探索して、冷刺激受容体TRPM8に構造が近い

[参考文献]

- 1) TRPV1 (カプサイシン受容体)のクローニングについて:M. J. Caterina *et al.*, *Nature* **389**, 816-824(1997).
- 2) TRPV2のクローニングについて:M. J. Caterina *et al.*, *Nature* **398**, 436-441(1999).
- 3) 炎症関連メディエーターによるTRPV1の活性化温度閾値の低下について:M. Tominaga *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **98**, 6951-6956(2001).
- 4) TRPV4の温度感受性について:A. Güler *et al.*, *J. Neurosci.* **22**, 6408-6414(2002).
- 5) TRPM2の活性化のインスリン分泌への関与について:K. Togashi *et al.*, *EMBO J.* **25**, 1804-1815(2006).

TRPM2が体温近傍の温かい温度で活性化する温度受容体であることを発見した(表1)。

また、私たちは、TRPM2が環状ADPリボースの分子ターゲットであることを見いだした(図5)。環状ADPリボースは、細胞内のCa²⁺濃度の調節に重要な分子である。TRPM2は温度刺激でも直接活性化されるが、そこに環状ADPリボースの刺激が加わると活性は著しく増強される。環状ADPリボースは室温ではTRPM2を活性化しないが、体温では強力なTRPM2刺激物質として機能するのである。

環状ADPリボースがすい臓でのインスリン分泌に関与することが報告されていたので、すい臓の細胞を調べたところ、TRPM2が見いだされた。しかもTRPM2をたくさんもつ細胞がインスリンを大量に作っていることが観察された。さらに、すい臓からのインスリン分泌が温度刺激で増大し、TRPM2を作れなくしたり働かなくしたりすると減少したことから、TRPM2がインスリン分泌に深くかかわっていることが明らかになった(図3)。すい臓は体の深部にあって37℃程度に保たれているので、TRPM2が温度変化にさらされることは少ないと思われる。TRPM2はおそらく、深部体温によって環状ADPリボースのような刺激物質が十分に刺激能を發揮できるように条件づくりをしているのだろう。

私たちは、TRPM2欠損マウスの解析を始めたところである。また、TRPM2に作用する物質のスクリーニングも進めている。TRPM2の刺激物質は、インスリン分泌を促進することにより糖尿病治療薬として機能する可能性があるからだ。TRPM2のすい臓での機能を解析することによって、インスリンの分泌メカニズムがさらに明らかになっていくことを期待している。

上に述べてきたように、1997年に初めての温度受容体TRPV1が発見されて以来、これまでに9つの温度受容体(温度感受性TRPイオンチャンネル)が明らかになっている。外界の温度変化にさらされる感覚神経や皮膚に加えて、深部体温にさらされる細胞で機能する温度受容体が発見されたことは特に興味深い。この発見は、感覚神経のみならず身体の中の多くの細胞が、温度という細胞外環境刺激を感じながら生存している可能性を示しているからだ。

私たちの研究室では、こうした温度受容にかかわる研究を「分子から動物個体までの生理学」をモットーに進めている。学生には、この研究を通じて、未知の分野を切り開いていく素晴らしさを経験してもらいたいと思っている。温度受容体の研究が進展することによって、身近でありながらあまりよくわかっていなかった温度感覚の分子メカニズムの解明が進むものと信じている。



富永真琴(とみなが・まこと) 数年の循環器内科医としての研修の後、臨床医学の大学院に入った。心筋細胞を研究するうちに心筋の収縮を担うイオンチャンネル活性に興味を抱くようになり、基礎医学の生理学の門をたたいた。1980年代はイオンチャンネル遺伝子のクローニングが急速に進みつつある時期で、留学したときに温度で活性化されるイオンチャンネルの発見に携わり、今に至っている。