

要 旨

環境温度の感知は地球上の生物の生存にとって重要な機能の一つであり、ヒトを含む哺乳類や鳥類などの内温（恒温）動物をはじめ、両生類、爬虫類、魚類といった外温（変温）動物、さらには無脊椎動物や単細胞生物に至るまで必須の機能です。これは全ての生理応答が温度に依存して変動するため、それぞれに適した生育環境を得るために生物は多様な温度感知機構と温度適応性を発達させてきました。体温調節は、体表面や深部組織に存在する温度受容器からの入力を受けた視床下部の神経が最上位の体温調節中枢として情報を統合し効果器へ出力することで実現されます。

温度受容に関わる研究は責任因子である温度センサーの分子実体が不明のまま長らく続いてきましたが、25 年前に哺乳類で初めて温度感受性分子としてカプサイシン受容体 TRPV1 チャンネルがクローニングされて以降、研究が大きく進展しました。この TRPV1 の発見に対して、2021 年のノーベル生理学医学賞が Dr. David Julius に授与され、私はその遺伝子クローニングと機能解析に携わって以来、25 年間、温度感受性 TRP チャンネルの研究を続けてきました。現在、11 の温度感受性 TRP チャンネル（TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPM2, TRPM3, TRPM4, TRPM5, TRPM8, TRPC5, TRPA1）が知られていますが、私は高温センサーの TRPV1, TRPV2 に加えて、TRPV4, TRPM2 が体温近傍の温かい温度を感知することを報告してきました。

感覚神経では、イオンチャンネル型温度受容体分子が温度で活性化して陽イオン流入から脱分極が起こり、電位作動性ナトリウムチャンネルの活性化から活動電位が惹起されると考えられています。その陽イオン流入をもたらすイオンチャンネルの中心的な分子が温度感受性 TRP チャンネルです。TRP チャンネルはカルシウム透過性が高いことから、流入したカルシウムが TRP チャンネルと複合体を形成しているカルシウム活性化クロライドチャンネルのアノクタミン 1（ANO1）を活性化して、クロライド流出からさらなる脱分極が引き起こされるモデルが提唱されています。ANO1 は TRPV1 のみならず、TRPA1, TRPV4 とも複合体を形成しており、TRPV4/ANO1 複合体は、脳脈絡叢上皮細胞では脳脊髄液の分泌に、唾液腺や涙腺では唾液や涙の分泌に関わっています。

11 の温度感受性 TRP チャンネルのうち 5 つ（TRPV3, TRPV4, TRPM2, TRPM4, TRPM5）は体温近傍の温かい温度で活性化します。温かい温度を感知する温度感受性 TRP チャンネルが感覚神経以外の組織に広く発現することから、私たちは身体中の細胞が温度を感知しながら生存するという概念を提唱してきました。例えば、TRPV3, TRPV4 は表皮ケラチノサイトで温かい温度を感知していますし、

TRPM2 は膵臓β細胞やマクロファージに発現して、それぞれインスリン分泌や免疫機能に関わっています。

TRP チャネルの構造は、主に 2017 年にノーベル化学賞が授与された低温電子顕微鏡を用いて原子レベルで明らかにされており、11 のうち 10 の構造が解明されています。TRPV1 の構造は 2013 年に、TRPA1 の構造は 2015 年に報告されています。イオンチャネルは脂質二重膜に埋まった形で存在することから、最近では脂質 (nanodisc) に埋まった形で構造が解かれ、膜脂質とイオンチャネルの関係が議論されています。

2021 年のノーベル賞受賞を機に、温度受容研究がより一層進展することを願っています。

参考文献

1. Caterina, M.J.; Schumacher, M.A.; Tominaga, M.; Rosen, T.A.; Levine, J.D.; Julius, D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* **1997**, *389*, 816-824.
2. Kashio, M.; Tominaga, M. TRP channels in thermosensation. *Curr. Opin. Neurobiol.* **2022**, *75*, 102591.
3. 富永真琴. 温度感受性 TRP チャネル *生化学* **2022**, *94* (2), 236-257.