

## 総説特集 味覚に関する ISOT サテライトシンポジウム

# 辛み感覚と TRP チャネル/anoctamin 1 の機能連関

富永 真琴

(自然科学研究機構岡崎統合バイオサイエンスセンター\*)

口腔内の感覚は、味細胞に発現する味覚受容体以外の分子によっても感知され、辛み受容に強く関わる分子として三叉神経に発現して温度感受性 TRP チャネルに属するカプサイシン受容体 TRPV1 とワサビ受容体 TRPA1 が知られている。TRPV1, TRPA1 ともに高い  $Ca^{2+}$  透過性を有しており、TRPV1, TRPA1 を通って細胞内に流入した  $Ca^{2+}$  が  $Ca^{2+}$  活性化クロライドチャネル anoctamin 1 (ANO1) を活性化してクロライド流出からさらなる脱分極をもたらすことが明らかになった。これは辛みを増強する新たなメカニズムであり、ANO1 制御によって辛みをコントロールできる可能性を示唆する。

キーワード：辛み、TRPV1、TRPA1、anoctamin 1

### はじめに

カプサイシン受容体 TRPV1 とワサビ受容体 TRPA1 は、ともに温度感受性 TRP チャネルに属し、舌に分布する三叉神経舌枝に発現して、脂溶性の辛み物質の受容に関わる。その活性化から陽イオンが流入し脱分極が引き起こされ、電位作動性  $Na^+$  チャネルが活性化して活動電位が発生する。これが、単純だが非常に有効な辛み刺激を電気信号に変換するメカニズムである。TRPV1, TRPA1 はともに高い  $Ca^{2+}$  透過性を有する。侵害刺激受容に関わる TRPV1, TRPA1 は、侵害刺激を發する傷害組織の治癒促進のために大量の血液と免疫担当細胞を動員すべく CGRP (calcitonin gene-related peptide) やサブスタンス P を放出する (神経原性炎症と呼ばれる) ためと考えられている。しかし、多くの  $Ca^{2+}$  流入はほかに大きな役割を持っていたのである。

### 1. 温度感受性 TRP チャネル

*trp* 遺伝子は 1989 年にショウジョウバエの光受容応答変異株の原因遺伝子として発見され、*trp* 変異

株において光刺激に対する受容器電位 (receptor potential) 変化が一過性 (transient) であることから命名された。*trp* がコードする蛋白質 (TRP) の多くはカルシウム透過性の高い非選択性陽イオンチャネルを形成している。遺伝子解析の結果、多くの TRP ホモログが同定され、TRP イオンチャネルスーパーファミリーは 7 つのサブファミリー: TRPC (canonical), TRPM (melastatin), TRPV (vanilloid), TRPML (mucolipin), TRPP (polycystin), TRPA (ankyrin), TRPN (nompC) に分けられるが、哺乳類には TRPN サブファミリーはなく 28 のチャネルが、そしてヒトでは TRPC2 が偽遺伝子となっており 27 のチャネルが 6 つのサブファミリーを構成している (図 1)<sup>1)</sup>。電位作動性  $Na^+$  チャネルの活性化に必要な脱分極をもたらすその陽イオンの流入を司る陽イオン透過性のイオンチャネルの中心的分子群の 1 つが TRP イオンチャネルであり<sup>2)</sup>、11 の TRP チャネル (TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPM2, TRPM3, TRPM4, TRPM5, TRPM8, TRPA1, TRPC5) に温度感受性があることが報告されている。

Involvement of the functional interaction between TRP channels and anoctamin1 in the pungent sensation

Makoto Tominaga : Professor; Division of Cell Signaling, Okazaki Institute for Integrative Bioscience \*

\*Higashiyama 5-1, Myodaiji, Okazaki 444-8787, Japan ; E-mail: tominaga@nips.ac.jp ; Tel: 0564-59-5286 ; Fax: 0564-59-5285

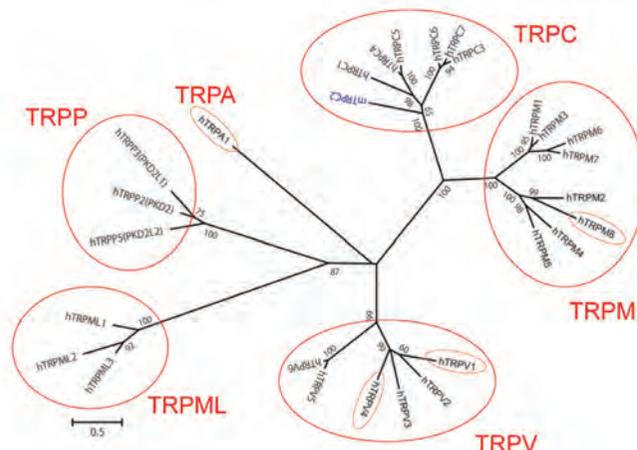


図1. ヒト TRP チャンネルの分子系統樹

アミノ酸置換数を JTT 法により推定し、最小進化法により分子系統樹を作成した。各枝の数値は統計的な信頼性（ブートストラップ値）を表している。ヒトでは TRPC2 が偽遺伝子となっているので、マウス TRPC2 を用いた（青）。本稿で紹介する TRPV1, TRPV4, TRPA1, TRPM8 をオレンジで示す。scale: 遺伝的距離（アミノ酸置換率）。

## 2. TRPV4 と anoctamin1 の機能連関

TRPV4 は、2000 年に低浸透圧刺激によって活性化する受容体として報告され、2002 年に温度感受性を持つことが明らかになった。マウス脳で発現解析を行ったところ、TRPV4 の遺伝子と蛋白質は脈絡叢上皮細胞で強い発現が観察された。脈絡叢の最も重要な機能は脳脊髄液の産生であり、成人で 1 日に 550 ml を産生するがその分子メカニズムは明らかになっていない。そこで、脈絡叢上皮（脳室と血管側を隔てる 1 層の上皮細胞で構成される）が体温下で血管側から流入した水によって膨張し、膜の進展刺激で TRPV4 が活性化して  $Ca^{2+}$  が流入して  $Ca^{2+}$  活性化クロライドチャンネルが活性化すると考えた。脈絡叢上皮細胞では細胞内クロライドイオン濃度が高いことが知られており、クロライドチャンネルの活性化はクロライドの流出をもたらす、水の排出を駆動するからである。

TRPV4 と  $Ca^{2+}$  活性化クロライドチャンネル anoctamin 1 (ANO1) を共発現させた HEK293T 細胞で、TRPV4 の活性化刺激によってクロライド電流が観察された<sup>3)</sup>。単離した野生型マウスの脈絡叢上皮細胞でも TRPV4 の活性化刺激で同様のクロライド電流が観察され、37 度において低浸透圧刺激で大きなクロライド電流が記録された。このクロライド電流は、

TRPV4 欠損マウスから調整した脈絡叢上皮細胞では観察されなかった。また、TRPV4 と ANO1 が複合体を形成していることが生化学的に確認された。さらに、TRPV4 と ANO1 を共発現させた細胞で、TRPV4 の活性化刺激によって細胞容積の著しい減少が起こった。

## 3. TRPV1/TRPA1 と anoctamin1 の機能連関

脈絡叢上皮細胞で観察された TRP チャンネルと  $Ca^{2+}$  活性化クロライドチャンネルの機能連関が他の組織でも起こっていると推定される<sup>4)</sup>。クロライドイオンの移動方向は単純に個々の細胞におけるクロライドイオンの平衡電位で決定される。感覚神経細胞では細胞内クロライドイオン濃度が高いことが報告されており、クロライドチャンネルの開口はクロライドイオンの流出から脱分極をもたらす（図 2）。

TRPV1 と ANO1 はマウス三叉神経節の神経細胞に共発現していた。TRPV1 と ANO1 を共発現させた HEK293T 細胞で、細胞外に  $Ca^{2+}$  が存在する時のみカプサイシン刺激によって大きなクロライド電流が観察された。同様のクロライド電流は TRPA1 と ANO1 を共発現させた細胞でも観察された。マウス後根神経節細胞では、ANO1 の特異的阻害剤存

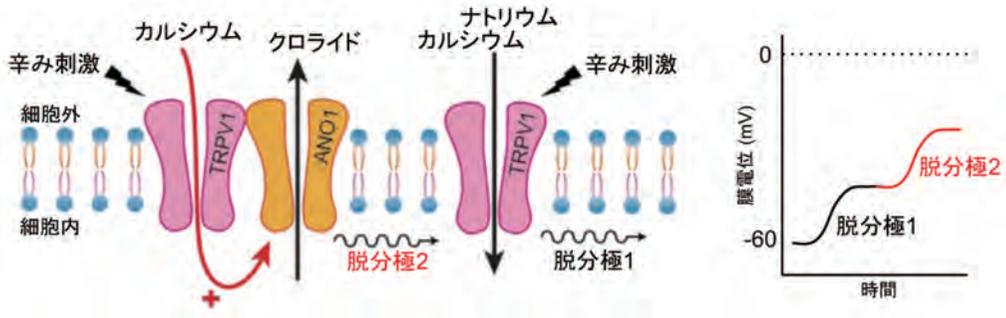


図2. TRPV1 の活性化で起こる脱分極のモデル図

侵害性辛み刺激によって TRPV1 が活性化すると陽イオン流入によって脱分極が起こる (脱分極1)。TRPV1 を通って流入したカルシウムによって ANO1 が活性化してクロライドイオンが流出してさらなる脱分極が起こる (脱分極2)。

在時にカプサイシン活性化電流が有意に小さかった。これは、感覚神経においてカプサイシン刺激によって陰性電位で観察される内向き電流が、TRPV1 を介した陽イオンの流入と ANO1 を介した陰イオンの流出の2つの成分で成り立っていることを示している<sup>5)</sup>。

#### 4. メントールと TRPV1

TRPM8 は約 26 度以下で活性化する冷刺激受容体で、「冷涼感」を与えるメントールでも活性化して、メントールと冷刺激を同時に負荷することで活性化温度閾値が上昇する (より高い温度で冷たいと感じる)<sup>1)</sup>。メントールは長い間、鎮痛・消炎を目的として使われてきた。TRPV1 活性化による辛みをおさえるためにもメントールは有効である。しかし、TRPM8 と TRPV1 が発現する神経は異なり、カプサイシンとメントールの作用連関は脊髄レベルでしか考えられない。しかし、最近、メントールが直接 TRPV1 活性を抑制することが報告され<sup>6)</sup>、三叉神経終末でメントールが辛みをおさえて鎮痛に働くことが示され、注目を浴びている。

#### おわりに

口腔内の感覚には、味細胞に発現する味受容体のみならず温度感受性 TRP チャネルを含む分子も関わることが明らかにされており、温度感受性 TRP チャネルの制御機構解明から口腔内感覚の制御につながることを期待される。

#### 謝 辞

第 17 回国際味と匂学会 (ISOT) のサテライトシンポジウムにおいて講演の機会を賜りました ISOT 組織委員長の二ノ宮裕三 九州大学教授に御礼申し上げます。また、本講演を日本味と匂学会誌に掲載の推薦をいただきました日本味と匂学会に感謝申し上げます。

#### 文 献

- 1) Gees, M., Owsianik, G., Nilius, B. and Voets, T. TRP channels. *Comp. Physiol* 2, 563-608 (2012)
- 2) Julius D.: TRP channels and pain. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 29, 355-384 (2013)
- 3) Takayama, Y., Shibasaki, K., Suzuki, Y., Yamanaka, A., Tominaga, M. Modulation of water efflux through functional interaction between TRPV4 and TMEM16A/anoctamin 1. *FASEB J.* 28, 2238-2248 (2014)
- 4) Tominaga, M., Takayama, Y. Interaction between TRP and Ca<sup>2+</sup>-activated chloride channels. *Channels* 8, 3 (2014)
- 5) Takayama, Y., Uta, D., Furue, H., Tominaga, M. Pain-enhancing mechanism through interaction between TRPV1 and anoctamin 1 in sensory neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 112, 5213-5218 (2015)
- 6) Takaishi, M., Uchida, K., Suzuki, Y., Matsui, H., Shimada, T., Fujita, F., Tominaga, M. Reciprocal effects of capsaicin and menthol on thermo-sensation through regulated activities of TRPV1 and TRPM8. *J. Physiol. Sci.* 66, 143-155 (2016)

<著者紹介>

富永 真琴

- 1984年 愛媛大学医学部医学科卒業  
1992年 京都大学大学院医学研究科博士課程修了  
1993年 生理学研究所助手  
1996年 カリフォルニア大学サンフランシスコ校博士研究員  
1999年 筑波大学基礎医学系講師（分子神経生物学）  
2000年 三重大学医学部教授（生理学第一）  
2004年 自然科学研究機構岡崎統合バイオサイエンスセンター（生理学研究所）教授  
総合研究大学院大学生理科学専攻教授兼任（現在に至る）

