

## 温度受容のしくみ

岡崎統合バイオサイエンスセンター 富永 真琴

### 1. はじめに

環境温の感知は生存にとって重要な機能の一つであり、ヒトや鳥類などの内温(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ある。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た。温度受容に関わる研究は責任因子である温度センサーが不明のまま長らく続いてきたが、約14年前に哺乳類で初めて温度感受性分子としてTRPV1チャンネルがクローニングされて以降、一気に花開いた。ここでは、初めに哺乳類の体温調節について簡単に紹介し、続いて哺乳類を中心に急速に発展しつつある温度受容の分子機構に焦点を当て、その進化についても概説したい。

### 2. 体温調節における温度受容器としての皮膚・神経

内温動物は深部体温を維持するために環境温をモニターして、行動性(着衣、運動、食物摂取など)あるいは自律性(ふるえ・非ふるえ熱産生、皮膚血管反応、立毛、発汗など)の体温調節を行う。このような調節は、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細胞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る。

環境温の受容に主要な役割を果たしているのが体表面を覆う皮膚である。外界と生体内環境の境界にあたる皮膚には伝導や放射、水分蒸発といった熱放散器官としての役割もあるが、ここでは温度受容器官としての役割を述べる。皮膚表面での温度受容は点で感知ることがわかっており、温点・冷点と呼ばれている。その実態は真皮および表皮に分布する分岐した神経終末であり、今日では後述する温度感受性TRPチャンネルの一群が発現した神経線維が温度受容の一端を担っていると考えられている。しかしながら、これらの神経には「温かい」温度で活性化す

るTRPチャンネルはほとんど発現していない。30~40°Cで活性化するTRPチャンネルは皮膚を形成するケラチノサイトに多く発現しており、皮膚の温度受容器としての可能性が提唱されている(後述)。

### 3. 温度センサーとしての温度感受性TRPチャンネル

環境温を感じるためには、環境温度刺激が電気信号に変換されなければならない。温度を感知してイオンチャンネルが開くと陽イオンが神経細胞内に流入すれば、脱分極が引き起こされてそれが電位作動性ナトリウムチャンネルを開口させて活動電位が起こると考えられている。これが、感覚神経で温度刺激を電気信号に変換する最も簡単で最も効果的なメカニズムである(図1)。

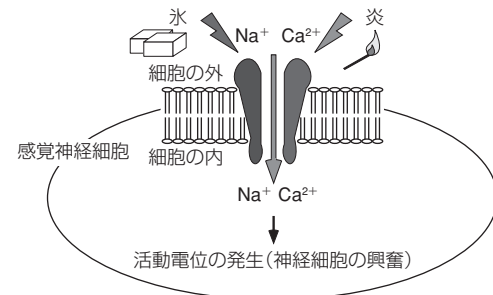


図1 温度刺激を電気信号に変換するメカニズム

1997年に、感覚神経のcDNAライブラリーから哺乳類で初めて温度で活性化されるセンサー分子としてTRPV1が発見された。これ以降、「温度感受性TRPチャンネル」と総称されるTRPチャンネルの一群が哺乳類を中心に次々と機能同定された。TRP(transient receptor potential)という名は、光刺激に対する受容器電位(receptor potential)が一過性(transient)で持続しないショウジョウバエの変異株から名付けられた。TRPチャンネルは7つのサブファミリー(TRPC, TRPV, TRPM, TRPML, TRPN, TRPP, TRPA)に分けられ、ヒトではTRPNを除く6つのサブファミリーに27のチャンネルが存在する。TRPチャンネルはヒトや齧歯類、鳥類、ショウジョウバエ、線虫、ゼブラフィッシュなどに

おいて視覚、味覚、嗅覚、聴覚、触覚、温覚、その他様々な物理・化学刺激の受容にきわめて重要であることがわかってきた。現在までに哺乳類で温度感受性が報告されたTRPチャンネルは9つである。これらはTRPV, TRPM, TRPAサブファミリーにまたがっており、それぞれの活性化温度閾値はヒトが区別しうる生理的な温度範囲に広く分布している(図2)。温度感受性TRPチャンネルは多くの化学・物理刺激に応答する「多刺激受容器」であり、有効刺激間にはクロストークが存在する(後述)。

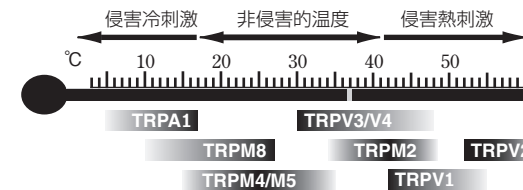


図2 哺乳類の温度感受性TRPチャンネルと活性化温度閾値

### 4. 温熱受容のしくみ

TRPV1は最初に同定された温度感受性TRPチャンネルであり、当初、トウガラシの主成分カプサイシンの受容体として遺伝子クローニングされた。トウガラシを食べると口の中がカッカする。そこで、培養細胞にTRPV1を強制発現させて熱刺激を加えたところ、TRPV1が活性化し、その活性化温度閾値は約42°Cであった。この42°Cという温度はヒトを含めた霊長類が痛みを感じ始める温度と非常によく一致しており、TRPV1は侵害性熱刺激受容体と考えられている。ちなみに「辛み」は「痛み」に似た感覚であり、味覚とは異なる。味覚は水溶性の味物質が舌の味蕾に存在する味細胞の味覚受容体に作用するが、脂溶性のカプサイシンは上皮細胞を通りぬけて感覚神経に発現するTRPV1に作用する。TRPV1は痛み受容体ではあるが、灼熱感をもたらす交感神経系を介して産熱も引き起こすことから、寒い地域では、「暖をとる」意味で、トウガラシは靴下や下着の中に入れられるし、生姜風呂(生姜の主成分はTRPV1を活性化する)は身体を温める。

このTRPV1はリン酸化等のタンパク質修飾によって機能増強が起こることが知られており、熱による活性化温度閾値が変化する。組織炎症が起こると炎症関連メディエーター(ATP, プロテアーゼ, ブラジキニン, プロスタグランジンなど)が産生・放出される。それら炎症関連メディエーターがそれら

の受容体に作用してタンパク質リン酸化酵素(PKCやPKA)が活性化しTRPV1をリン酸化する。その結果、TRPV1の活性化温度閾値が大幅に低下し、体温が活性化温度刺激によって恒常的な活性化が引き起こされて急性炎症性の痛みを引き起こすと考えられている。より小さな熱刺激によって痛みを感じる現象は「熱性痛覚過敏」とも呼ばれ、夏に日焼けして炎症が起こり、本来痛みを引き起こさないような低い温度刺激で痛みを感じる経験を説明する。TRPV1は私たちに痛みをもたらす複数の刺激(カプサイシン、熱や酸など)で活性化するが、それらの刺激は相乗効果を示すことが知られており、少量のカプサイシン刺激があればより低い温度でTRPV1は活性化する。熱々のカレーを食べるとより辛く感じる訳で、辛みを減じる最も効果的な方法が温度を下げる(冷水を飲む)ことなのも理解しやすい。

TRPV1が複数の侵害刺激による痛みに関わることは、TRPV1欠損マウスで50°Cを越す侵害熱刺激による痛みや炎症性の熱性痛覚過敏の減弱が見られたことから個体レベルで確かめられた。これらの事実からTRPV1は疼痛や痛覚過敏の治療ターゲットとして注目を集め、世界中でTRPV1阻害剤の臨床試験が行われている。しかし、カプサイシン摂取が発汗作用を促す(交感神経活動を高めることによる)ことからわかるように、TRPV1活性化は一時的な体温低下をもたらす。これまでに開発されたTRPV1阻害剤のいくつかはヒト臨床試験において高体温を引き起こす例が報告されているため、その臨床応用には慎重な検討が求められる。

TRPV2は感覚神経に発現してさらに高い熱刺激(> 52°C)で活性化する温度感受性TRPチャンネルとして報告されたが、52°Cを越える熱刺激に曝露することのない多くの組織でも発現が見られ、熱刺激以外の刺激が生理的な活性化刺激と考えられており、機械刺激がその候補となっている。

TRPV3とTRPV4は約30°C以上の温かい温度で活性化する。複数のハーブ成分がTRPV3を活性化することが知られており、ハーブのもたらす温感を説明できるかもしれない。TRPV3およびTRPV4の大きな特徴として、感覚神経よりも表皮ケラチノサイトに発現が多く見られる。ケラチノサイトと感覚神経との間にはシナプス構造はないと言われているが、特に髄鞘をもたない感覚神経の末端はケラチ

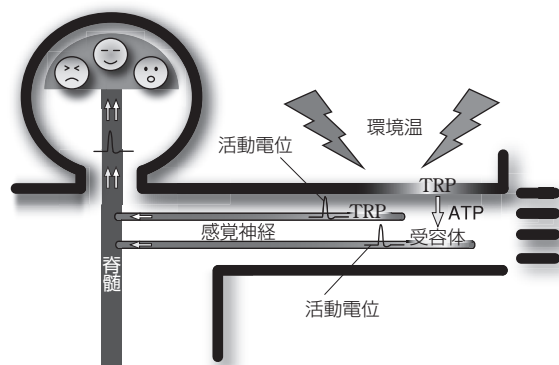


図3 感覚神経と皮膚で環境温を感知する

ノサイトの分化層まで達しており、両者間で何らかの物質を介した信号伝達が可能と推測されていた。ケラチノサイトがTRPV3, TRPV4によって温度を感知してATPを介して温度情報を感覚神経に伝えていることを示す実験結果が報告された。感覚神経と皮膚、2つの組織で環境温を感知しているようである(図3)。細胞内でエネルギー源として使われるATPが神経伝達物質としてはたらくことは広く知られており、グリア細胞から神経細胞、味細胞から味神経など、広く情報伝達に関わっていることが明らかになっている。

TRPV3とTRPV4の欠損マウスはいずれも野生型マウスと異なる温度選択行動を示した。野生型マウスと比較してTRPV3欠損マウスは至適温度帯を選別するまでの時間が有意に長く、TRPV4欠損マウスは野生型マウスより高い温度帯に滞在した。また、TRPV3欠損マウスは50℃以上の侵害熱刺激に対する忌避行動が、TRPV4欠損マウスは45～46℃の侵害熱刺激への応答がそれぞれ減弱していた。以上の結果は、TRPV3およびTRPV4が適切な環境温の選別や侵害熱の感知に関わる可能性を示している。TRPV4はまた、表皮ケラチノサイトで活性化して皮膚のバリア機能に関わることが明らかになっている。皮膚のバリア機能は温度の影響を大きく受けることがわかっており、冷たい温度ではバリア機能がはたらくにくい。TRPV4が皮膚温(通常33～34℃)で活性化し皮膚のバリア機能を強めて皮膚からの水分蒸散を防いでいるのではないかと考えられている。冬期に皮膚が乾燥するのはTRPV4が活性化しにくくなってバリア機能が弱くなって水分蒸散が大きくなることも原因かもしれない。

TRPV3やTRPV4が表皮ケラチノサイトで環境

温の受容に関わっていることから、「感覚組織としての上皮」という概念が提唱されている。皮膚を含む上皮細胞が細胞外環境を感知するセンサーとして機能しているのではないかと、という考え方である。事実、尿がたまって尿意を感じさせる最初の細胞は膀胱の上皮ではないかと報告され注目を集めた。尿がたまり膀胱壁が伸展されて生じる機械刺激を、膀胱上皮細胞に発現するTRPV4が体温下で感知し、ATPを介して感覚神経にその情報を伝達している、というのである。事実、情報を受け取る側の感覚神経のATP受容体欠損マウスでは膀胱機能異常が起こるといふ。

## 5. 冷受容のしくみ

TRPM8は約26℃以下で活性化する冷刺激受容体で、「冷涼感」を与えるミント成分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与え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)。だからアイスクリームの上にミントが乗っているのである。夏にはシャンプー・ボディシャンプーなどのバスアメニティをはじめ、デザートやハーブティーなどの食にいたるまで、ミントを使った商品を多く見かける。いずれもメントールがTRPM8を活性化することによる冷涼感を期待したものだが、薄荷(ハッカ)湯もさっぱりして気持ちがよい。でも、薄荷湯の本当の効果は身体を温めることである。メントールによって感覚神経に冷たいと感じさせると身体を温めるために産熱が促されるからである。メントールで感覚神経をだますことによって環境温が高くても冷たいと感じさせることができるので、エコに利用できるかもしれない。

TRPM8はTRPV1と同じ細胞には発現しないことから、冷刺激と熱刺激受容は神経経路が異なると考えられる。TRPM8欠損マウスは、温度勾配をつけた床の上で野生型マウスよりも低温側に広く分布し、二者択一テストでは10～25℃の温度帯と30℃の温度帯とを区別できなかった。アセトン塗布による冷却テストにおいてもTRPM8欠損マウスの応答は有意に減弱していた。神経障害性疼痛モデルを用いた検討でもTRPM8欠損マウスにおいて冷覚過敏の発症が顕著に抑制された。これらのことから、TRPM8は非侵害から侵害レベルの冷刺激受容と炎症性冷覚過敏の発症に関わっていると考え

られているが、侵害冷刺激受容体本体であるかどうかを結論するにはさらなる研究が必要である。

TRPA1は、17℃以下の侵害冷刺激で活性化されるチャンネルとして報告されたが、その後、ワサビやシナモンのような侵害刺激をもたらす化学物質で活性化されることがわかり、TRPV1を発現する神経の一部にTRPA1が発現していることから、侵害刺激受容体として機能していることは間違いない。しかし、私たちはワサビやシナモンを食べても冷感を感じないことから、TRPA1が直接冷刺激を感じているかは結論が出ていない。TRPA1チャンネル活性はカンファー(樟脳)や高濃度のメントールによって阻害される。多くの塗布するタイプの鎮痛剤や鎮痙剤にカンファーやメントールが配合されているのは、抗TRPA1効果を狙ったものと考えられている。

## 6. その他の温度感受性TRPチャンネル

TRPM2やTRPM4, TRPM5は温かい温度域で活性化するチャンネルだが、感覚神経には発現が認められず温度知覚には関与しないと言われている。しかしながら、以下に示すように種々の温度依存的な生理応答に重要である。

TRPM2は約36℃以上の温度で活性化するが、カルボキシル末端に刺激物質β-NADやADPリボースの結合部位があり、温度とリガンドの同時刺激で活性が増強する。膵臓のβ細胞では深部体温下で常に活性化し、インスリン分泌に寄与することが示されており、TRPM2欠損マウスは耐糖能異常(ブドウ糖負荷によってより大きな血糖の上昇)を示す。TRPM2欠損マウスでは、小腸から分泌されるインスリン放出を促すインクレチンホルモンによる膵臓からのインスリン分泌も阻害されており、膵臓の機能に大きく関わることを明らかになっている。

TRPM4とTRPM5は15～35℃の温度帯で活性が上昇する。活性化には温度に加えて細胞内Ca<sup>2+</sup>の上昇が必須だが、チャンネル自身はNa<sup>+</sup>だけでCa<sup>2+</sup>を通さない。TRPM5欠損マウスもインスリン分泌が障害されて耐糖能異常を示すことが知られている。また、TRPM5は味細胞に発現が見られ、TRPM5欠損マウスでは甘味応答の温度依存的増強が見られなかったことから、「温かいと甘味が増す」現象には、味覚受容体下流でのTRPM5活性化が関わっていると考えられている。

以上のように、感覚神経だけでなく一定の深部体温下にある身体中の多くの細胞が温度感受性TRPチャンネルを介して温度依存的な制御を受けて機能することがわかる。

## 7. 温度感受性TRPチャンネルの進化

これまでに説明した温度感受性TRPチャンネルを介した環境温の感知は哺乳類だけのものであろうか。種々の生物の温度感受性TRPチャンネルの遺伝子クローニングとその機能解析から、ショウジョウバエやハチも温度感受性TRPチャンネルを使って環境温を感知していることが明らかになっている。哺乳類では主にTRPVチャンネルとTRPMチャンネルを使って環境温を感じているが、ショウジョウバエやハチは複数のTRPAチャンネルを使って環境温を感知している。熱帯に生息するカエルもTRPMチャンネルやTRPVチャンネルを使って環境温を感知しており、この温度受容メカニズムは進化的にかなり保存されている。しかし、哺乳類で温かい温度を感知するTRPV3はニシツメガエルでは17℃以下の冷たい温度を感知する。生物は、それぞれの生育環境に適応するために、進化の過程でうまくTRPチャンネルのレパートリーと活性化温度閾値を変化させてきたと言える。赤外線は分子振動を引き起こして発熱させる。ピット器官をもつヘビやコウモリは敵や獲物の存在を感知するために赤外線を感じるができると考えられているが、赤外線によって発生した熱を感じるのがそれぞれTRPA1, TRPV1であることが最近明らかになって注目を浴びている。まさしく、生物は温度感受性TRPチャンネルを駆使して温度を感知しているようだ。

## 8. おわりに

今後、様々な生物の温度感受性TRPチャンネルとその機能が明らかになり、「温度受容」に限らずこれまで分子で語られてこなかった多くの温度生理学の現象が温度感受性TRPチャンネルを中心とした分子で理解できる日も遠くないかもしれない。

### 参考文献

- 1) からだと温度の事典 彼末一之監修(朝倉書店)