

【第91回生涯教育講座】

温度受容のメカニズムと その病態生理学的な役割

し 紫 どう 藤 おさむ 治

キーワード：TRP チャネル，カプサイシン，体温調節，糖尿病

私たち恒温動物は内部あるいは外部環境が変化しても自己の深部体温を一定に保つことができる。そのためには外部の環境の温度と調節されるべき深部体温自体をモニターすることが必要である。前者については外界との接点である皮膚からの温度情報が有効であり、事実、皮膚には温受容器と冷受容器というセンサーがあることが古くから知られている。深部体温のモニター用のセンサーについて体温調節の最上位中枢である前視床下部を中心として温ニューロンと冷ニューロンの二種類の温度感受性ニューロンが存在することが知られている。これら温度に応答するセンサーについては電気生理学的に良く調べられており、例えば皮膚の温受容器と冷受容器に関する有名な図がある(図1)。しかし、どのようなメカニズムで、どのような分子によって温度が受容されるのかは長い間不明であった。1990年後半になり、唐辛子などの辛み成分であるカプサイシン (capsaicin) の受容体の研究から transient receptor potential (TRP) といわれるカチオンチャネルのあるものが生物の温度受容の重要な役割を有することが分

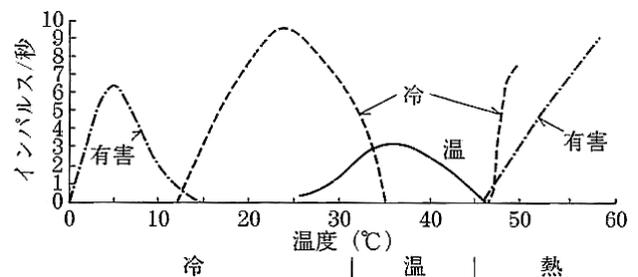


図1 皮膚の神経の温度に対する応答パターン
(Zottermann Y, Ann Rev Physiol 15:
357-372, 1953, より)

かってきた。本教育講座では温度感受性 TRP チャネルを概説するとともに、その極めて多岐にわたる役割の中で生理学的あるいは病態生理学的な意義のごく一端を簡潔に紹介したい。

温度感受性 TRP チャネル

TRP チャネルはショウジョウバエの光受容体異常変異株の原因遺伝子として1989年同定された *trp* の変異株で、光に対する応答電位が一過性で持続しないとことから名づけられた。TRP チャネルは *trp* を中心としたスーパーファミリーを形成しており、哺乳類では TRPC (conventional or canonical), TRPV (vanilloid), TRPM (melastatin), TRPML (mucolipin), TRPP (polycystin), TRPA (ankyrin) の6つのサブ

Osamu SHIDO

島根大学医学部環境生理学講座

連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町89-1

表1 温度感受性 TRP チャネルの温度閾値と主な発現部位および温度以外の活性化刺激

受容体	活性化温度閾値	発現部位	他の活性化刺激
TRPV1	43℃<	感覚神経, 脳, 膀胱上皮	カプサイシン, H ⁺ アリシン, 脂質, パニロトキシン, 機械刺激
TRPV2	52℃<	感覚神経, 脳, 脊髄, 肺, 肝臓, 脾臓, 大腸	機械刺激, 成長因子
TRPV3	32~39℃<	皮膚, 感覚神経, 脳, 脊髄, 胃, 大腸	サイモール, メントール, カルバクロール, 不飽和脂肪酸
TRPV4	27~35℃<	皮膚, 感覚神経, 脳, 腎臓, 肺, 内耳	低浸透圧刺激, 脂質, 機械刺激
TRPM4 TRPM5	暖かい	心臓, 肝臓など 味細胞, 膵臓	Ca ²⁺
TRPM2	36℃<	脳, 膵臓など	cyclic ADP-ribose β-NAD ⁺ , ADP-ribose
TRPM8	<25~28℃	感覚神経, 膀胱上皮, 前立腺	メントール, イシリン 膜リン脂質
TRPA1	<17℃	感覚神経, 内耳	アリルイソチオシアネート, シナモアルデヒド, 機械刺激, ルバクロール, アリシン, Ca ²⁺

(からだと温度の事典、2010、朝倉書店、東京、より改変)

ファミリーが確認されている。この中で、初めて分子実体が明らかになった熱、痛みなどの刺激に対するセンサーであるカプサイシン受容体 TRPV 1 (TRP Vanilloid 1) の発見以降、ここ10年間で9つの TRP チャネルが温度感受性であることが示されている (表1)。9つの温度感受性 TRP チャネルのうちの5つは、熱あるいは暖かい温度のセンサーで、他の2つが冷たい温度のセンサーとなる。ほとんどが非選択性カチオンチャネルで、温度刺激により Na⁺イオンあるいは Ca²⁺イオンを通過させ、チャネルが発現している細胞を脱分極させる (興奮させる)。現在、TRPV 3, TRPV 4, TRPM 2, TRPM 8 などが正常な深部体温や皮膚温近辺で活性化して機能することが明らかになりつつあり、これら温度感受性 TRP チャネルが生理的に体温を調節する上で

重要な温度受容機能を担っていると考えられている。一般的に言うと、暖かい温度に TRP チャネルが応答し感覚細胞などが興奮すると、熱放散の増加や熱産生の抑制などの対暑熱反応が誘導され、深部体温は低下することになり、逆に冷刺激に応答する TRP チャネルにより対寒反応が誘導され、深部体温は上昇する方向に動く。しかし、温度感受性 TRP チャネルは生体の様々な組織、臓器等に広く分布しており、その大きな特徴は、温度以外にも多くの化学物質や物理的の刺激に反応する “多刺激受容体” として機能することである (表1)。そして、これが温度と他の生理機能や外的刺激等との間で様々な相互作用をもたらす要因となっている。以下に代表的な温度感受性 TRP チャネルの温度感受性とその推察される病態生理学的役割を紹介する。

TRPV 1 と体温調節, 病態生理

TRPV 1 は極めて多くの組織や臓器に発現しており, その役割も多岐に及ぶが, 先ずは体温調節に関する役割を考察する。43°C以上の熱に応答する TRPV 1 は生体の浅部, 深部の多くの感覚神経細胞に存在している。43°Cは生体組織には有害な温度でありその温度は TRPV 1 を介した痛み刺激になることから, TRPV 1 が生理的な体温調節に直接関与するか疑問の声もあった。しかし, TRPV 1 のアゴニストであるカプサイシンにより対暑熱反応が誘導されること (後述), および, 以下の理由によりこのチャンネルが皮膚温および深部体温のセンサーとして生理的な役割を持つ可能性が強くなっている。近年, 鎮痛を目的とした研究として TRPV 1 のアンタゴニストを使用する臨床研究が行われてきているが, ヒト¹⁾では, アンタゴニストの投与により高体温が誘導されることが報告されている。さらに, ラットなどのげっ歯類においても同様な現象が確認された²⁾。つまり, TRPV 1 は生理的に暖かさに対するセンサーとして働いており, その刺激により体温が上がらないよう調節が行われていることが示唆される。先述のように, *in vitro* の研究では TRPV 1 は43°C以上の温度に応答する。それに加え, このチャンネルは H⁺イオン (プロトン) に強く応答する他, ブラジキニン, プロスタグランジン E₂, プロスタグランジン I₂ など様々な生理的活性物質に応答する。例えば, TRPV 1 を直接活性化しないような少量のプロトンであっても TRPV 1 の活性化閾値が37°C程度の深部体温近辺にまで低下することが示されている。したがって, 多くのプロトン, 生理的物質が豊富な生体内部では, 実際は TRPV 1 の温度に応答する閾値はかなり低いと考

えられる。さらに, TRPV 1 は体温調節中枢のある前視床下部のニューロンにも発現している (図2)。これらから, TRPV 1 は正常な深部体温維持に重要な役割をもつ温度感受性チャンネルの一つであると考えられている。

TRPV 1 のリガンドの一つであるカプサイシンによる体温の変化については, 古くから非常に多くの研究がある。げっ歯類を用いた研究では, カプサイシンの腹腔内投与などで, 深部体温が低下することが確認されている。上述のように TRPV 1 が体温調節中枢を含む生体内で温度上昇に応答するように生理的に機能しているのであれば, 当然の結果と考えられる。ヒトも唐辛子などを口に含むと熱い感覚を覚え, 非常に短い潜時でほぼ全身の発汗と皮膚血管の拡張が起こる。これらは熱を体外に放散する反応なので, 体熱バラン

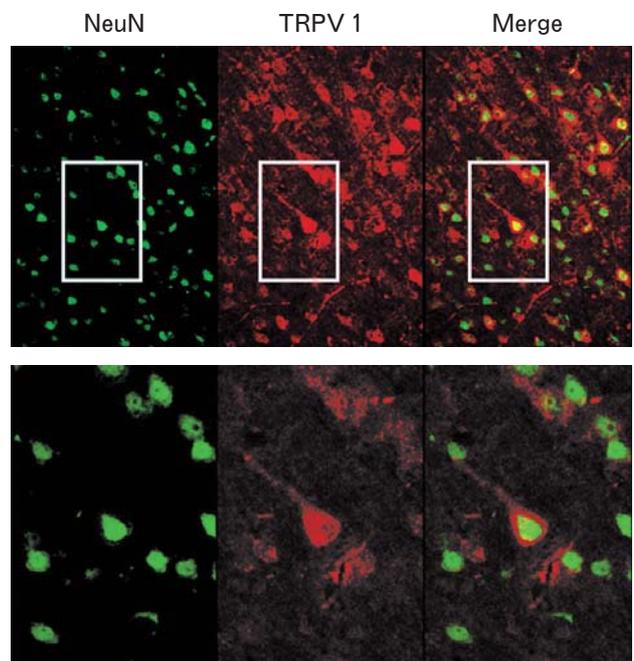


図2 ラットの視床下部での TRPV 1 (赤) と成熟神経マーカーである NeuN (緑) との染色。TRPV 1 と NeuN と二重染色された細胞は黄色 (Merge) に染色され, 視床下部のニューロンに TRPV 1 が発現していることを示す。

スは負となり、しばらくすると深部体温は下がっていくことになる。熱帯地方でより辛いものが好まれる原因の一つとして、カプサイシンが暑さに対して熱放散反応を維持するのに役立つと考えられていた。しかし、カプサイシンのTRPV1を介した作用は極めて多岐にわたり、近年、熱産生器官である褐色脂肪組織の代謝を促進するなど、一次的あるいは二次的に熱産生を高める可能性も示唆されている。ある研究グループはカプサイシン、あるいは辛みを感じないカプサイシンのアナログであるカプシエイトの経口摂取によって、ヒトの深部体温が上昇すると報告している。カプサイシンの深部体温に及ぼす効果はその投与経路、投与量、被験者の管理状況などで変化する可能性があるが、ヒトや動物におけるTRPV1ブローカー投与の実験結果からも^{1,2)}、一般的には深部体温を下げる方向に働くと考えていて良いと思われる。

知覚系の後根神経節の細胞群ではTRPV1は17°C以下の侵害性冷刺激に対して応答するTRPA1と共発現しており、このため、皮膚温が43°Cを超えると熱さのみならず冷感が誘導されると考えられている(図1)。

体温調節に関する温度感受以外にも、TRPV1は様々なパターンの炎症、免疫機能、呼吸器系の反射など、多くの病態生理的応答に関与している。詳細は他書に譲るが、例えばカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)やP物質の放出などによる神経原性炎症の誘導因子となる、あるいは過剰発現が炎症性腸疾患(inflammatory bowel disease: IBD)や過敏性腸症候群(irritable bowel syndrome: IBS)の誘因となる可能性が指摘されている。また、胃や下部消化管ではTRPV1は腸管神経節や神経叢の全般に発現しており、粘膜

防御機構を賦活し、粘膜の保護や創傷の治癒に重要な役割を果たしていると考えられる。

TRPV 3, TRPV 4 の役割

TRPV3とTRPV4は皮膚の細胞などに発現しており、それぞれ、32°C以上、27°C以上の温度域に応答する。この温度域は、生物が実生活上で頻繁に曝露される温度域であるため、実際に生理的に機能している温度センサーと考えられている。ただし、体温調節中枢である前視床下部のニューロンに両チャンネルが発現しているとの報告もあるが、免疫組織化学的に染色した場合の抗体の特異性に問題がありそうで、我々を含むより特性の高い抗体を用いたいくつかの検討では、両チャンネルは明確には検出されていない。現時点では、その体温調節中枢における生理的役割はまだ確定されているとは言えない。

TRPV3は皮膚では感覚神経終末ではなくケラチノサイト(角化細胞)に存在している³⁾。温度受容によりケラチノサイトから伝達物質としてATPが放出され、皮下の温感を伝達する感覚神経を興奮させる。このようにTRPV3は表皮の体温の変化を中枢に伝えることが主機能とされるが、温度以外にもシップや軟膏に用いられるカンフルやメントールにも反応することが知られる。TRPV4は低浸透圧で活性化されるチャンネルとして、腎臓や内耳などの上皮細胞に特異的に発現している。また、ケラチノサイトを含む上皮系の細胞にも発現しており、その重要な作用の一つとして水分の保持や外部からの異物の浸入を防ぐ上皮細胞のバリアー機能にかかわることが推定されている。さらに、骨格筋の疾患や代謝に関与し、肥満と関連する可能性も報告されている。これらチャンネルもBリンパ球応答の制御などを介して、

アレルギー疾患とのかかわりがあることが示唆されている。

TRPM 2 と糖尿病, その他の TRPM ファミリー

TRPM ファミリーはメラノーマ (悪性黒色腫) 細胞の腫瘍の悪性度に反比例して発現量が減少する TRPM 1 およびそのホモログである。そのなかで, TRPM 2 は ADP (adenosine diphosphate)-ribose や β -NAD (nicotinamide adenine dinucleotide)⁺によって活性化するチャネルであることが知られていたが, 最近, 温度感受性があり, 約36°C以上で活性化する Ca^{2+} 透過性の高い非選択性カチオンチャネルであることが見いだされた。

TRPM 2 は膵臓においてはランゲルハンス島に限局して発現している。免疫化学組織学検討では TRPM 2 はインスリンの発現と重なったがグルカゴンとは重なっていないことから, TRPM 2 は β 細胞に発現しておりインスリンの分泌調節に関連することが推察されている⁴⁾。その後, β 細胞からのグルコース依存性のインスリン放出が温度依存性であること, TRPM 2 をブロックすると温熱刺激で起こったインスリン放出が有意に抑制されることが明らかとなり, 内因性の TRPM 2 が膵臓からの温度依存的なインスリン放出に関与することが判明した。以上のことから, TRPM 2 の機能制御は血糖コントロールにつながると推定され, TRPM 2 活性化物質はII型糖尿病の治療薬となる可能性が考えられている。また, TRPM 4 もグルコース負荷に β 細胞からのインスリン分泌に関与するとされる。一方, 糖尿病の治療として運動療法がある。その作用機序は短期, 長期の運動により分けられて説明されるが, 例えば, ある程度継続する運動により, 骨格筋に

おける糖の取り込みに必要な GLUT 4 (glucose transporter 4) の発現と細胞膜への移動が促進され, その結果インスリン感受性が高まるといわれている。しかし, 運動すると骨格筋で多量の熱が産生され深部体温が上昇する。したがって, 単純に考えると, 運動は体深部にある膵臓自体の温度をも上昇させる刺激となり, β 細胞の膜上にある TRPM 2 を活性化することで β 細胞からのインスリンの分泌閾値を低下させると言える。その結果, 運動による耐糖能を亢進に繋がること推察される。現在, 深部体温上昇自体がインスリンの分泌と耐糖能にいかに関与するかを検討している研究グループがある。

我々は飲食物の温度により味覚が異なることを良く経験する。最も顕著に感じられるのは甘みで, 同じショ糖濃度でも温度の高い溶液中は低い溶液より甘みが強く感じられる。苦み, 旨みについても同様である。これは, 舌の味蕾にある味細胞に TRPM 5 が発現していることに由来すると考えられている⁵⁾。TRPM 5 は温度の上昇に応答するカチオンチャネルであるため, 口腔内に入った飲食物の温度が高いと TRPM 5 を発現している味細胞が脱分極し, その味細胞特有の味覚の閾値が下がることになる。すなわち, 動物実験でも確かめられているように, 温度が高いと味覚が鋭敏となる。暖かさに応答する TRPM 4 も味細胞に発現しており, 同様な作用があるといわれている。

結 語

生物は物理化学的法則の上に成り立っている。一般に生物の温度係数 (Q_{10}) は 2 ~ 3 とされるから, 体温が 1°C 上昇すると, 温度の直接の効果によって化学反応 (代謝) が約 13% 亢進する。したがって, 生体の様々な機能はその部の温度に直接

依存することになり、発熱時の代謝亢進や心拍数の上昇など、この事実はいまでも良く知られていた。しかし、温度感受性 TRP チャンネルについての知見が増えるにつれ、わずかの温度変化により単に Q_{10} では説明できないほど大きく多様な機能の変化が起こることが理解されるようになってきた。すなわち、生物のほとんどの細胞の活動は物理的に温度に依存するのみならず、自身で温度を受容しながらその機能を維持していることが分かってきた。本教育講座では幾つかの温度感受性 TRP チャンネルのごく一部の生理学的あるいは病

態生理学的役割を簡潔に紹介したが、その他にも、冷刺激で活性化する TRPA 1 と TRPM 8 (メントール受容体) の気道過敏や冷氣吸入の際の気道応答における役割など、温度感受性 TRP チャンネルは様々な温度に依存する重要な疾患、症状、症候に関係する可能性がある。一つのチャンネルについてレビューが書けるほどのデータが蓄積されるようになっているが、今後、それぞれの TRP チャンネルについて、さらなる病態生理学的観点からの研究が発展することが期待されている。

参 考 文 献

- 1) Gavva NR et al. Pharmacological blockade of the vanilloid receptor TRPV1 elicits marked hyperthermia in humans. *Pain*, 136(1-2): 3-4, 2008.
- 2) Garami A et al. Contributions of different modes of TRPV1 activation to TRPV1 antagonist-induced hyperthermia. *J Neurosci.*, 30(4): 1435-1440, 2010.
- 3) Peier AM et al. A heat-sensitive TRP channel expressed in keratinocytes. *Science*, 296(5575): 2046-2049, 2002.
- 4) Uchida K et al. Lack of TRPM2 impaired insulin secretion and glucose metabolisms in mice. *Diabetes*, 2010.
- 5) Talavera K et al. Heat activation of TRPM5 underlies thermal sensitivity of sweet taste. *Nature*, 438(7070): 1022-1025, 2005.