

生命環境研究領域

(細胞生理)

富永真琴(教授)

1) 専門領域：分子細胞生理学、神経科学

2) 研究課題：

a) TRP チャネルに関する研究

3) 研究活動の概略と主な成果：

a) TRPV1 は初めて分子実体の明らかになった温度受容体であるが、哺乳類では9つの温度感受性 TRP チャネル (TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPM2, TRPM4, TRPM5, TRPM8, TRPA1) が知られており、それぞれ特異的な活性化温度閾値がある。強い熱刺激と冷刺激は痛みを惹起することから、温度感受性 TRP チャネルの一部は痛み受容体として捉えうる。TRPV5, TRPV6, TRPM6, TRPM7, TRPP3 も研究対象としている。① **TRPA1 活性化および制御機構の解析**：第一級アルコールが炭素鎖長依存的に TRPA1 を活性化して痛みを惹起することを明らかにし、亜鉛が活性化に関わることを見いだした (Pfluger Archiv, 2012)。ワサビに含まれる2つの isothiocyanate 成分 6-(methylsulfinyl)hexyl isothiocyanate (6-MSITC) と 6-(methylthio)hexyl isothiocyanate (6-MTITC) が TRPA1 を活性化することを明らかにした (Chemical Senses, 2012)。自然に存在する鎮痛薬を探索する目的で、TRPM8 を活性化して TRPA1 を阻害する物質をスクリーニングして、1,8-cineole がそうした性質をもつ理想的な物質であることが明らかになった (Molec. Pain, 2012) (マンダムとの共同研究)。② **TRPV4 による表皮ケラチノサイトのバリア機能制御機構の解析**：マウス表皮ケラチノサイトで温かい温度で活性化する TRPV4 がβカテニン、Eカドヘリンと複合体を形成してアドヘレンスジャンクションを強めて表皮バリア機能維持していることを報告した。ヒト皮膚標本を用いて TRPV4 が同様に表皮バリア機能に関わっていることを明らかにし、温度と TRPV4 化学物質によってダメージからの回復も大きく促進されることが明らかになった (Pfluger Archiv, 2012) (ポーラとの共同研究)。③ **TRPM2 の過酸化水素による感作機構の解析**：過酸化水素処理によって HEK293 細胞に発現させた TRPM2 の熱応答が増強されることが分かった。この増強は過酸化水素による TRPM2 の熱活性化温度閾値の低下 (感作) によることが明らかになり、過酸化水素によって酸化される TRPM2 のメチオニン残基を点変異体によって同定した。マウス腹腔マクロファージでも同様の過酸化水素による TRPM2 機能増強が観察され、TRPM2 欠損マクロファージでは消失していた。TRPM2 欠損マウスのマクロファージでは、サイトカインの産生や微少な温度上昇による貪食能の増強が観察されなかったことから、TRPM2 は細菌感染時にマクロファージで産生される過酸化水素で酸化されて機能増強し、マクロファージ機能を増強させて

感染に対処するものと考えられた(P.N.A.S., 2012)。④ カエルおよびトカゲ TRPA1 チャネルの遺伝子クローニングと機能解析：TRPA1 は冷刺激感受性をもつか温度感受性を持っていないと考えられている。TRPA1 は進化上で TRPV1 よりはるか古くからあり、昆虫では複数の TRPA1 が熱センサーとして機能することがわかっている。最近、毒ヘビ TRPA1 がピット器官での温度受容に関わっていることが報告されたので、ニシツメガエルとグリーンアノールトカゲの TRPA1 を遺伝子クローニングしたところ、どちらも 30-40 度の熱刺激で活性化する熱センサーとして機能することが分かった。化学物質感受性は保存されていた。ニシツメガエルでは感覚神経細胞に TRPV1, TRPA1 という 2つの温度センサーをもっていたものと考えられる(J. Biol. Chem., 2012)(鳥取大学太田利男博士との共同研究)。

#### 4) 学術論文

**M. Ohkita, S. Saito, T. Imagawa, K. Takahashi, M. Tominaga M and T. Ohta**, "Molecular cloning and functional characterization of *Xenopus tropicalis* frog transient receptor potential vanilloid 1 reveals its functional evolution for heat, acid and capsaicin sensitivities in terrestrial vertebrates" *J. Biol. Chem.*, **287**, 2388-2397 (2012).

**K. Shintaku, K. Uchida, Y. Suzuki, Y. Zhou, T. Fushiki, T. Watanabe, S. Yazawa and M. Tominaga**, "Activation of TRPA1 by a non-pungent capsaicin-like compound, capsiate" *Br. J. Pharmacol.* **165**, 1476-1486 (2012).

**T. Komatsu, K. Uchida, F. Fujita, Y. Zhou and M. Tominaga**, "Primary alcohols activate human TRPA1 channel in a carbon chain length-dependent manner" *Pfluger Archiv. Eur. J. Physiol.* **463**, 549-559 (2012).

**H. Usuda, T. Endo, A. Shimouchi, A. Saito, M. Tominaga, H. Yamashita, H. Nagai, N. Inagaki and H. Tanaka**, "Transient receptor potential vanilloid 1 - a polymodal nociceptive receptor - plays a crucial role in formaldehyde-induced skin inflammation in mice" *J. Pharmacol. Sci.* **118**, 266-274 (2012).

**N. Kida, T. Sokabe, M. Kashio, K. Haruna, Y. Mizuno, Y. Suga, K. Nishikawa, A. Kanamaru, M. Hongo, A. Oba and M. Tominaga**, "Importance of transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4) in epidermal barrier function in human skin keratinocytes" *Pfluger Archiv. Eur. J. Physiol.* **463**, 715-725 (2012).

**M. Kashio, T. Sokabe, K. Shintaku, T. Uematsu, N. Fukuta, N. Kobayashi, Y. Mori and M. Tominaga M**, "Redox signal-mediated sensitization of Transient Receptor Potential Melastatin 2 (TRPM2) to temperature affects macrophage functions" *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **109**, 6745-6750 (2012).

**Y. Kitagawa, A. Miyai, K. Usui, Y. Hamada, K. Deai, M. Wada, Y. Koga, M. Sakata, M. Hayashi, M. Tominaga and M. Matsushita**, "Pharmacological characterization of (3S)-3-(hydroxymethyl)-4-(5-methylpyridin-2-yl)-N-[6-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazine-8-carboxamide (JTS-653), a novel Transient Receptor

Potential Vanilloid 1 antagonist" *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **342**, 520-528 (2012).

**H. Ogawa, K. Takahashi, S. Miura, T. Imagawa, S. Saito, M. Tominaga and T. Ohta**, "H(2)S functions as a nociceptive messenger through Transient Receptor Potential Ankyrin 1 (Trpa1) activation" *Neuroscience* **218**, 335-343 (2012).

**S. Saito, K. Nakatsuka, K. Takahashi, N. Fukuta, T. Imagawa, T. Ohta and M. Tominaga**, "Analysis of Transient Receptor Potential Ankyrin 1 (TRPA1) in frogs and lizards illuminates both nociceptive heat and chemical sensitivities and coexpression with TRP Vanilloid 1 (TRPV1) in ancestral vertebrates" *J. Biol. Chem.* **287**, 30743-30754 (2012).

**K. Uchida, Y. Miura, M. Nagai and M. Tominaga**, "Isothiocyanates from *Wasabia japonica* activate transient receptor potential ankyrin 1 channel" *Chemical Senses* **37**, 809-818 (2012).

**M. Takaishi, F. Fujita, K. Uchida, S. Yamamoto, M. Sawada, C. Hatai, M. Shimizu and M. Tominaga**, "1,8-cineole, a TRPM8 agonist, is a novel natural antagonist of human TRPA1" *Molec. Pain* **8**, 86 (2012).

**K. Nagai, Y. Saitoh, S. Saito and K. Tsutsumi**, "Structure and Hibernation-associated Expression of the Transient Receptor Potential Vanilloid 4 Channel (TRPV4) mRNA in the Japanese Grass Lizard (*Takydromus tachydromoides*)" *Zoological Science* **29**, 185-190 (2012).

5) 著書、総説

**T. Tsunematsu and A. Yamanaka**, "The role of orexin/hypocretin in the central nervous system and peripheral tissues" *Vitam. Horm.* **89**, 19-33 (2012).

富永真琴, "酸味および辛み受容のメカニズム" *香料* **254**, 196-202 (2012).

富永真琴, "侵害受容性疼痛" *整形外科* **63**, 712-716 (2012).

木田尚子, 曾我部隆彰, 金丸晶子, 富永真琴 "皮膚の温度センサーTRPV4を活性化する化粧品素材の開発" *アレルギーの臨床* **32**, 659-665 (2012).

富永真琴, "刺激感受性: 温度感受性 TRP チャンネルの生理機能" *日本化粧品学会誌* **36**, 1-7 (2012).

6) 国際会議発表リスト

**M. Tominaga**, "Regulation of TRPA1 activity in pathological conditions" The 7<sup>th</sup> International Conference of Neurons and Brain Diseases, Montreal (Canada), June 2012.

□. **Saito**, "Functional evolution of nociceptive receptors TRPA1 and TRPV1 in vertebrates" 2012 Annual Meeting of Society for Molecular Biology and Evolution, Dublin (Ireland), □□□□□ 2012.

**M. Kashio**, "Redox signal-mediated sensitization of Transient Receptor Potential Melastatin 2 (TRPM2) to temperature affects macrophage functions" 4th International Congress on Cell membranes and Oxidative Stress, Isparta (Turkey) □□□□□ 2012.

**T. Tsunematsu**, "Long time silencing of orexin/ hypocretin neuronal activity using optogenetics in archaerhodopsin-3-expressing transgenic mice" 8th FENS Forum of Neuroscience, Barcelona (Spain) □□□□□□ 2012.

**M. Tominaga**, "Physiological significance of TRPM2 channel and evolutionary changes in the structure and function of thermosensitive TRP channels" 2012 International Ion Channel Conference, Jeju (Korea), August 2012.

**Y. Suzuki**, "Epithelial TRP channels for maternal-fetal calcium transport" 2012 International Ion Channel Conference, Jeju (Korea), August 2012.

**K. Uchida**, "The role of TRPM2 channel in pancreatic b-cell functions" 2012 International Ion Channel Conference, Jeju (Korea), August 2012.

**M. Kashio**, "Redox signal mediated sensitization of transient receptor potential melastatin 2 (TRPM2) to temperature affects macrophage functions" 2012 International Ion Channel Conference, Jeju (Korea), August 2012.

**Y. Zhou**, "A novel alternative splicing variant of mouse TRPA1 regulates its channel activity under physiological and pathological conditions" 14<sup>th</sup> World Congress of Pain, Milan (Italy), August 2012.

**S. Tabuchi**, "New model mice for narcolepsy using timing controlled gene expression system in transgenic mice which induces specific ablation of orexin/hypocretin neurons" Neuroscience 2012, □□□□□□□□□□□□□□(USA), October 2012.

**F. Fujita**, "Modal shift of cool sensor TRPM8 by changing ambient temperature and its application to cosmetics" 27th Congress of International Federation of Societies of Cosmetic Chemists, Johannesburg (South Africa), October 2012.

**M. Tominaga**, "Molecular mechanisms of nociception through TRPA1 activation" International Conference of Physiological Sciences, Suzhou (China), November 2012.

**T. Tsunematsu**, "Optogenetic manipulation of orexin neuronal activity affects sleep/wakefulness state in mice" The 7th Asian Sleep Research Society Congress, Taipei (Taiwan), December 2012.

7) 招待講演

**富永真琴**「治療標的としての皮膚の TRPV3,TRPV4」、第 85 回日本薬理学会年会、京都、2012 年 3 月。

**山中章弘**「オプトジェネティクスを用いたオレキシン神経活動抑制は徐波睡眠を誘導する」、第 117 回日本解剖学会全国学術集会、甲府、2012 年 3 月。

**富永真琴**「刺激感受性：温度感受性 TRP チャネルの生理機能」、第 37 回日本化粧品学会、東京、2012 年 6 月。

**M. Tominaga**, "Physiological significance of TRPM2 channel and evolutionary changes in the structure and function of thermosensitive TRP channels" 2012 International Ion Channel Conference, Jeju (Korea), August 2012.

**富永真琴**「TRP チャネルを介した侵害受容の分子機構」第 32 回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム、東京、2012 年 9 月。

**富永真琴**「動物におけるカルシウム透過性 TRP チャネルを介した環境温度受容」日本植物学会第 76 回大会、姫路、2012 年 9 月。

**富永真琴**「TRPV1, TRPA1 チャネルを介した侵害受容とその制御機構」第 42 回日本臨床神経生理学学会学術大会、東京、2012 年 11 月。

**M. Tominaga**, "Molecular mechanisms of nociception through TRPA1 activation" International Conference of Physiological Sciences, Suzhou (China), November 2012.

**富永真琴**「感覚神経に発現する温度感受性 TRP チャネルの生理機能」第 1 回ニューロカンファレンス和歌山、和歌山、2012 年 12 月。

**T. Tsunematsu**, "Optogenetic manipulation of orexin neuronal activity affects

sleep/wakefulness state in mice" The 7th Asian Sleep Research Society Congress, Taipei (Taiwan), December 2012.

8) 学会および社会的活動

日本生理学会理事 (富永真琴)

日本生理学会会員委員会委員 (富永真琴)

日本神経科学学会男女共同参画委員会委員 (富永真琴)

国際疼痛学会倫理委員会委員 (富永真琴)

日本疼痛学会理事 (富永真琴)

The Journal of Physiological Sciences, Editorial board member (M. Tominaga)

Pflüger Archiv European Journal of Physiology, Editorial board member (M. Tominaga)

Molecular Pain, Editorial board member (M. Tominaga)

9) 他大学での非常勤講師、客員教授

三重大学大学院医学研究科 非常勤講師 (富永真琴)

金沢大学医薬保健学域 非常勤講師 (富永真琴)

九州大学歯学研究院 非常勤講師 (富永真琴)

富山大学医学薬学教育部 非常勤講師 (富永真琴)

10) 受賞、表彰

第16回食創会「安藤百福賞」

11) 外部獲得資金

科学研究費 基盤研究 (A)、「温度感受性 TRPM2 チャンネルの活性制御機構と免疫応答への関与の解析」、富永真琴 (代表) (2011年-2014年) .

科学研究費 挑戦的萌芽研究、「侵害刺激感受性感覚神経の新分類と TRPV1, TRPA1 の機能連関」、富永真琴 (代表) (2011-2012年)

科学研究費 新学術領域研究 (公募)「脳内温度・浸透圧の感知メカニズムとその破綻」、富永真琴 (代表) (2012年-2013年)

総合研究大学院大学 学術融合研究事業、「生物の赤外線センシングメカニズムの基礎的調査研究」、富永真琴 (分担) (2012年) .

総合研究大学院大学 学術融合研究事業、「臍島移植をモデル系とした機械-化学応答細胞死のイメージングサイエンス」、富永真琴 (代表) (2012年) .

公益財団法人ソルト・サイエンス研究財団助成金「温度感受性 TRPM2 チャンネルを介した免疫機構の研究」富永真琴 (代表) (2012年)

科学研究費 若手研究 (B)、「胎仔骨石灰化のための母子間ミネラル輸送メカニズムの解明」鈴木喜郎 (代表) (2011-2012年)

科学研究費 若手研究 (B)、「TRPM2 を介したインスリン分泌機構と糖尿病発症への関与」内田邦敏 (代表) (2011-2012年)

## 12) 特許