

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：

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 **細胞外温度依存性の TRPM8 活性化温度閾値変化の解析**: 30 度のときには TRPM8 の冷刺激による活性化温度閾値が約 28 度で、40 度のときにはその活性化温度閾値が約 35 度まで上昇することが分かった。この活性化温度の閾値変化は phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP₂) 依存的であることを見いだした。また、human TRPM8 の 1008 番目のアルギニンがこの PIP₂ の作用に関わることが、点変異体解析によって明らかになった。同じ温度の水を、それ以前に曝露されていた温度によってより冷たく感じたり、より温かく感じたりする現象 (ウェーバーノ 3 ボトル実験) が末梢感覚神経末に発現するメントール受容体 TRPM8 の PIP₂ の依存的な活性化温度閾値の変化で説明できるかもしれないと考えられた (J. Neurosci., 2013)。② **TRPA1 スプライスバリエントによる機能制御機構の解析**: マウス感覚神経に Exon20 を欠失したスプライスバリエント TRPA1b を見いだした。TRPA1b は full length TRPA1 (TRPA1a) と結合して TRPA1a の細胞膜移行を促進し、TRPA1 の機能を増強させていることが分かった。また、マウスの炎症性疼痛モデルと神経障害性疼痛モデルにおいて、TRPA1 欠損マウスでは有意に機械刺激痛覚過敏が減弱しており、TRPA1 が炎症性疼痛および神経障害性疼痛発生に関わっていることが分かった。さらに、TRPA1a 遺伝子の発現増加は一過的であったが、TRPA1b 遺伝子は持続的に増加しており、この TRPA1b の増加が TRPA1 機能増強を介して炎症性疼痛および神経障害性疼痛発生をもたらしているものと考えられた (Nature Commun., 2013)。③ **亜鉛イオンによる TRPM5 の機能抑制機構の解析**: 細胞外亜鉛イオン (Zn²⁺) が細胞内 Ca²⁺ 濃度増加によって活性化した TRPM5 電流を生理的濃度域で濃度依存的に抑制することがわかった。また、温度によって増大した TRPM5 電流も抑制した。この細胞外 Zn²⁺ による抑制はポア阻害作用によらないことがわかったが、ポアループの複数のアミノ酸が関与していることが、点変異体解析によって明らかになった (J. Biol. Chem.,

2013)。

4) 学術論文

F. Fujita, K. Uchida, M. Takaishi, T. Sokabe and M. Tominaga, "Ambient temperature affects the temperature threshold for TRPM8 activation through interaction of phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate" *J. Neurosci.* **33**, 6154-6159 (2013).

S. Miura, K. Takahashi, T. Imagawa, K. Uchida, S. Saito, M. Tominaga and T. Ohta, "Involvement of TRPA1 activation in acute pain induced by cadmium in mice" *Mol. Pain* **9**, 7 (2013).

T. Mannari, S. Morita, E. Furube, M. Tominaga and S. Miyata, "Sensing of Blood-Derived Information by Astrocytic TRPV1 in the Sensory Circumventricular Organs of Adult Mouse Brains" *Glia* **61**, 957-971 (2013).

H. Ota, K. Katanosaka, S. Murase, M. Kashio, M. Tominaga and K. Mizumura, "TRPV1 and TRPV4 play pivotal roles in delayed onset muscle soreness" *PLoS ONE* **8**, e65751 (2013).

S. Oda, K. Uchida, X. Wang, J. Lee, Y. Shimada, M. Tominaga and M. Kadowaki, "TRPM2 contributes to antigen-stimulated Ca²⁺ influx in mucosal mast cells" *Pflüger Archiv. Eur. J. Physiol.* **465**, 1023-1030 (2013).

S. Tabuchi, T. Tsunematsu, T.S. Kilduff, S. Sugio, M. Xu, K.F. Tanaka, S. Takahashi, M. Tominaga M and A. Yamanaka, "Influence of inhibitory serotonergic inputs to orexin/hypocretin neurons on the diurnal rhythm of sleep and wakefulness" *SLEEP* **36**, 1391-1404 (2013).

Y. Zhou, Y. Suzuki, K. Uchida and M. Tominaga, "Identification of a splice variant of mouse TRPA1 that regulates TRPA1 activity" *Nat. Commun.* **4**, 2408 (2013).

K. Uchida and M. Tominaga, "Extracellular zinc ion regulates TRPM5 activation through its interaction with a pore loop domain" *J. Biol. Chem.* **288**, 25959-25955 (2013).

T. Tsunematsu, S. Tabuchi, K.F. Tanaka, E.S. Boyden, M. Tominaga and A. Yamanaka, "Long-lasting silencing of orexin/hypocretin neurons using archaerhodopsin induces slow-wave sleep in mice" *Behav. Brain Res.* **255C**, 64-74 (2013).

K. Nakatsuka, R. Gupta, S. Saito, K. Takahashi, M. Tominaga and T. Ohta, "Identification of molecular determinants for a potent mammalian TRPA1 antagonist by using species differences" *J. Mol. Neurosci.* **51**, 754-76 (2013).

5) 著書、総説

西本れい, 富永真琴 "Transient Receptor Potential (TRP)と臨床麻酔" *臨床麻酔* **3**, 339-347 (2013).

富永真琴, "寒冷時に指先が痛くなる理由" *日本医事新報* **4647**, 66-67 (2013).

富永真琴, "温度感受性 TRP チャネルと疾患" *医学のあゆみ* **245**, 831-837. (2013).

- 富永真琴, "皮膚の温度受容体の機能と製品開発" *FRAGRANCE JOURNAL* **7**, 53-57 (2013).
- 富永真琴, "植物由来の食品成分と温度感受性 TRP チャネル" *化学と生物* **51**, 592-594 (2013).
- 富永真琴, "温度感受性 TRP チャネル" *生体の科学* **64**, 436-437 (2013).
- 富永真琴, "TRP チャネル (TRPV1, TRPA1) の慢性疼痛への関与と鎮痛" *臨床整形外科* **48**, 1175-1178 (2013).
- 富永真琴, "TRP チャネルとかゆみ・痛みの関係—治療への応用を踏まえて" *Derma No.* **212**, 11-16 (2013).
- 鈴木喜郎, "カルシウム輸送体 TRPV5/6 の機能と異常" *腎と骨代謝* **26**, 175-180 (2013).

6) 国際会議発表リスト

- M. Tominaga**, "Nociception and TRP channels" Joint symposium on Institute of Biomedical Sciences, Academia Sinica & Tzu Chi University, Hualien (Taiwan), March 2013.
- M. Tominaga**, "Physiological Function of TRPV4 in choroid plexus" 8th International Conference for Neurons & Brain Diseases, Singapore (Singapore), July 2013.
- S. Saito**, "Functional evolution of noxious temperature and chemical receptors, TRPA1 and TRPV1, in vertebrates" SMBE2013 annual meeting of Society for Molecular Biology and Evolution, Chicago (USA) July 2013.
- M. Tominaga**, "Functional Regulation of TRPM5 and TRPA1" The 11th International Symposium on Molecular and Neural Mechanisms of taste and Olfactory Perception, Fukuoka (Japan), October 2012.
- M. Tominaga**, "Molecular mechanisms of nociception through TRPA1 activation" The 44th NIPS International Symposium & the 5th Asian Pain Symposium, Okazaki (Japan), December 2013.
- Y. Zhou**, "Identification of a splice variant of mouse TRPA1 that regulates TRPA1 activity" The 44th NIPS International Symposium & the 5th Asian Pain Symposium, Okazaki (Japan), December 2013.
- M. Takaishi**, "1,8-cineole, a TRPM8 agonist, is a novel natural antagonist of human TRPA1. The 44th NIPS International Symposium & the 5th Asian Pain Symposium, Okazaki (Japan), December 2013.

7) 招待講演

- M. Tominaga**, "Nociception and TRP channels" Joint symposium on Institute of Biomedical Sciences, Academia Sinica & Tzu Chi University, Hualien (Taiwan), March 2013.
- 富永真琴「TRP チャネルと安全性薬理」、第4回日本安全性薬理研究会学術集会、東京、2013年2月。
- 富永真琴「温度感受性 TRP チャネルと皮膚・免疫機能」、第24回多摩アレルギー懇話会、東京、2013年5月。
- 富永真琴「温度感受性 TRP チャネルによる温度受容・侵害受容」、第156回日本獣医学会学術集会、岐阜、2013年9月。
- M. Tominaga**, "Functional Regulation of TRPM5 and TRPA1" The 11th International Symposium on Molecular and Neural Mechanisms of taste and Olfactory Perception, Fukuoka

(Japan), October 2012.

富永真琴「侵害受容の分子機構」、第43回日本臨床神経生理学会学術大会、東京、2013年11月.

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

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、「マウス TRPA1 スプライスバリエントの病態生理学的意義は何か?」、富永真琴 (代表) (2013-2014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)

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) (2012-2014年)

科学研究費 若手研究 (B)、「温度感受性 TRP チャンネルの活性化への温度依存的な細胞膜脂質流動性変化の関与」、内田邦敏 (代表) (2013年-2014年)

科学研究費 若手研究 (B)、「ミクログリア機能への温度センサーTRPM2 の寄与」、加塩麻紀子 (代表) (2013年-2014年)

科学研究費 若手研究 (B)、“Roles of spinal dorsal horn TRP channels in neuropathic pain”、周一鳴 (代表) (2013年-2014年)

科学研究費 特別研究員奨励費、「I型糖尿病における TRPA1、TRPM2 チャンネル関与の検討」富永真琴 (代表) Derouiche Sandra (分担) (2013年-2015年)