

本件の取り扱いについては、下記の解禁時間以降でお願い申し上げます。

新聞 : 日本時間 3月6日 (土) 朝刊
テレビ・ラジオ・インターネット : 日本時間 3月5日 (金) 午後7時



令和3年3月4日

記者クラブ 各位

自然科学研究機構 生理学研究所
自然科学研究機構 生命創成探究センター
自然科学研究機構 分子科学研究所

マウス TRPV イオンチャンネルにメントールが作用する構造基盤の解明

お世話になっております。

今回、自然科学研究機構 生理学研究所／生命創成探究センターの富永真琴教授は、マウス TRPV イオンチャンネルにメントールが作用する構造基盤を明らかにしました。本研究結果は、Communications Biology (日本時間 2021年3月5日 19時解禁) に掲載されました。

よろしく願いいたします。

3月6日 朝刊 解禁です。

<研究について>

生理学研究所 細胞生理研究部門

生命創成探究センター 温度生物学研究グループ

教授 富永真琴 (とみなが まこと)

Tel: 0564-59-5286 FAX: 0564-59-5285 携帯電話 (富永): 090-9305-3282

email: tominaga@nips.ac.jp

生命創成探究センター 生命分子動態シミュレーション研究グループ

分子科学研究所 計算分子科学研究部門

准教授 奥村久士 (おくむら ひさし)、助教 伊藤暁 (いとう さとる)

Tel: 0564-59-5213 FAX: 0564-55-7025

email: hokumura@ims.ac.jp, itoh@ims.ac.jp

<広報に関する事>

自然科学研究機構 生理学研究所 研究力強化戦略室

TEL: 0564-55-7722、FAX: 0564-55-7721

email: pub-adm@nips.ac.jp

本件の取り扱いについては、下記の解禁時間以降でお願い申し上げます。

新聞

: 日本時間 3月6日 (土) 朝刊

テレビ・ラジオ・インターネット

: 日本時間 3月5日 (金) 午後7時

プレスリリース内容

マウス TRPV イオンチャネルにメントールが作用する構造の解明

ミントに含まれるメントールや、クスノキに含まれるカンファーという成分は、モノテルペン化合物と呼ばれ、精油やかゆみ止めなどに広く使われています。メントールは冷たい温度で活性化する TRPM8 というイオンチャネルを活性化するため、私たちは「冷たい」と感じますが、メントールは TRPA1 や TRPV3 という異なるイオンチャネルにも作用します。メントールが作用する構造は TRPM8, TRPA1 では明らかになっていましたが、TRPV3 では分かっていませんでした。今回、自然科学研究機構 生理学研究所／生命創成探究センターの富永真琴教授は生命創成探究センター／分子科学研究所の奥村久士准教授、伊藤 暁助教との共同研究で、TRPV1, TRPV3 と呼ばれるイオンチャネルにおけるモノテルペンの作用標的を明らかにしました。TRPV チャネルの活性化機構の解明やそれらを標的とした薬剤開発に貢献できると推定されます。本研究結果は、Communications Biology (Nature 姉妹紙) に掲載 (日本時間 2021年3月5日 19時解禁) されます。

我々はミントを食べてスーッと冷たく感じたり、クスノキに含まれるカンファー (樟脳) を皮膚に塗ると清涼感を感じたりしますが、これは冷たい温度で活性化する TRPM8 というイオンチャネルが、メントールやカンファーによっても活性化されるからです。このように温度感受性 TRP チャネルは温度だけでなく、多くの植物由来成分で活性化されます。メントールは冷たい温度で活性化する TRPM8 の他にも、温かい温度で活性化される TRPV3 などにも作用します。また、カンファーも TRPM8 のほかに、43 度以上の痛みをもたらす熱刺激やカプサイシンで活性化する TRPV1 などにも作用します。このように、メントールやカンファーといったモノテルペンは複数の温度感受性 TRP チャネルに作用しますが、メントールの場合、TRPM8 を最もよく活性化するので、我々は「冷たい」と感じるのです。

温度感受性 TRP チャネルは多くの生物の生存にとって重要であるため、多くの研究が行われています。構造的には、6 回の細胞膜貫通領域をもつサブユニットが 4 つ集まって機能的な蛋白質をかたちづくっていることが知られているほか (図 1 左)、2017 年にノーベル化学賞が授与された「低温電子顕微鏡を用いた単粒子解析法」によって原子レベルの構造が明らかになっています (図 1 右)。TRP チャネルが活性化するメカニズムについては、メントールやカンファーが TRPM8 に作用する仕組みは明らかになっていますが、TRPV3 をどのように活性

本件の取り扱いについては、下記の解禁時間以降でお願い申し上げます。

新聞 : 日本時間 3月6日 (土) 朝刊
テレビ・ラジオ・インターネット : 日本時間 3月5日 (金) 午後7時

化するのか、どのアミノ酸残基が重要なのかは分かっていませんでした。

そこで研究グループは、まず初めに、イオンチャネルのアミノ酸を人工的に入れ替えることで、どのアミノ酸残基が TRPV3 の活性化に重要なかを調べる変異体解析を行いました。研究グループが注目したのは、第 4 および第 5 膜貫通ドメインの間のリンカーにある 2 つのアミノ酸残基、567 番目のアルギニンと 573 番目のグリシンです (図 1 左)。実際に 573 番目のグリシンをセリンに替えると、メントール やカンファーによって活性化されなくなりました (図 2)。この結果から、573 番目のグリシンがメントールによる活性化に重要であることが分かります。また、567 番目のアルギニンをリジンやフェニルアラニン等に替えて検討した結果、メントールによる活性化は見られなくなり、メントールによる活性化にアルギニンが重要であることが分かりました。さらにカンファーについては、アルギニンの正電荷が TRPV3 の活性化に重要であることも分かりました。

変異体解析で明らかになったアルギニンとグリシン残基がどのように TRPV3 の活性化に関わっているかを確認するために、TRPV3 の原子レベルでの構造をもとに結合モデルを作成して (図 3)、コンピュータを使って分子動力学シミュレーションを行いました。その結果、メントールやカンファーはマウス TRPV3 の 567 番目のアルギニンに直接結合することが確かめられました (図 4)。さらに 573 番目のグリシンは、アルギニンが結合した後のイオンチャネルの活性化に関わっていることが分かりました。

なお、このグリシンやアルギニン残基は、カプサイシンや熱い温度によって強く活性化する TRPV1 にも存在しています。そこで TRPV1 のアルギニンやグリシンがメントールに対してどのように反応するかを調べたところ、驚くべきことに、野生型の TRPV1 もメントールで活性化することが分かりました。また、TRPV1 のアルギニンやグリシンを他のアミノ酸に替えてみたところ、活性化されなくなりました。これらの結果から、TRPV1, TRPV3 で共通するアルギニンやグリシン残基がモノテルペンの作用に関わっていることが明らかになったのです。

モノテルペンは小さな脂質であり、低温電子顕微鏡での結合位置の特定が難しいことが知られています。今回、変異体を用いた電気生理学的解析と分子動力学シミュレーションを用いてモノテルペンの作用標的が明らかになったことで、TRPV チャンネルの活性化機構の解明やそれらを標的とした薬剤開発に貢献できるものと期待されます。

本件の取り扱いについては、下記の解禁時間以降でお願い申し上げます。

新聞 : 日本時間 3月6日 (土) 朝刊
テレビ・ラジオ・インターネット : 日本時間 3月5日 (金) 午後7時

本研究は文部科学省科学研究費補助金の補助を受けて行われました。

今回の発見

1. マウス TRPV3 でモノテルペンが作用する 2つのアミノ酸残基 (アルギニン R567 とグリシン G573) を発見しました。
2. その2つのアミノ酸残基がラット TRPV1 のモノテルペンによる活性化にも関わっていることが分かりました。
3. 分子動力学シミュレーション法を用いて、R567 が直接モノテルペンに結合することが分かりました。

本件の取り扱いについては、下記の解禁時間以降でお願い申し上げます。

新聞

: 日本時間 3月6日 (土) 朝刊

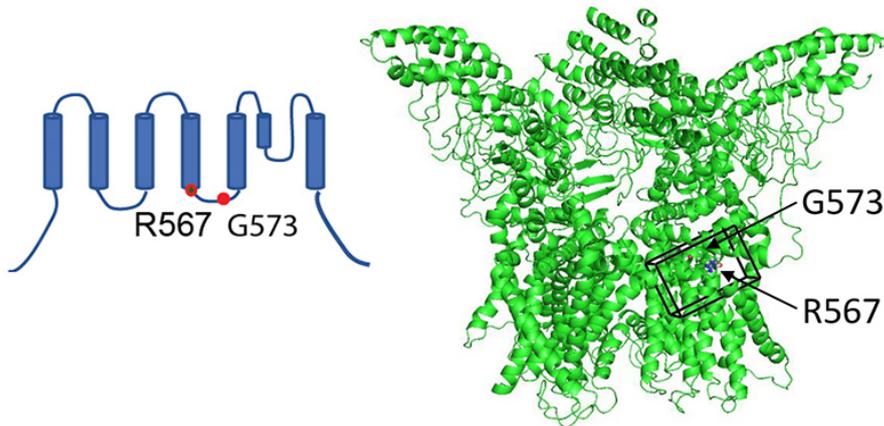
テレビ・ラジオ・インターネット

: 日本時間 3月5日 (金) 午後7時

図 1

TRPV3 の 1 つのサブユニットの構造モデルとリボン図

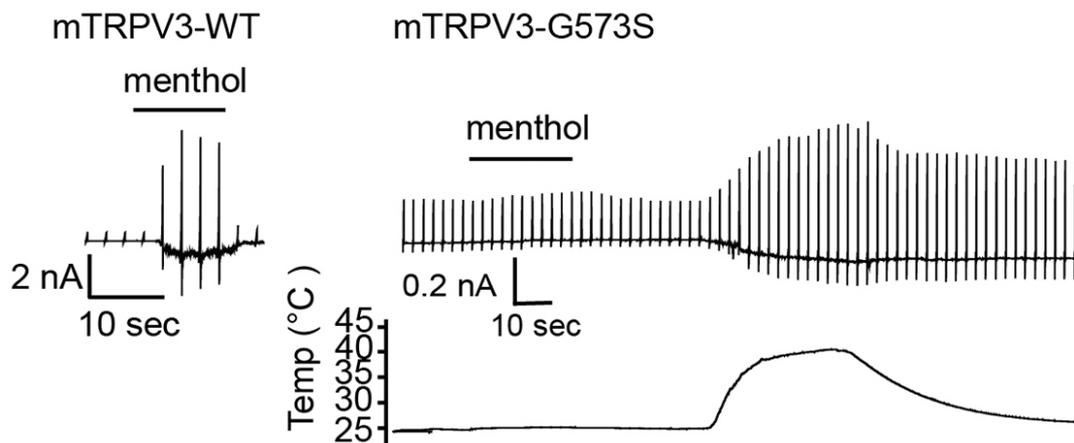
TRPV3 の 1 つのサブユニットの膜トポロジーモデル (左)。低温電子顕微鏡解析によって明らかになっている TRPV3 の構造のリボン図 (右)。



第 4, 第 5 膜貫通ドメインの間のリンカーにある 2 つのアミノ酸残基、567 番目のアルギニン (R567) と 573 番目のグリシン (G573) に着目しました。

図 2

パッチクランプ法を用いたマウス TRPV3 野生型と変異体の電流解析



野生型マウス TRPV3 (mTRPV3-WT) はメントール (menthol) で活性化しますが、573 番目のグリシンをセリンに替えた変異体 (mTRPV3-G573S) は活性化しません。しかし、mTRPV3-G573S では温度刺激による活性化能は保たれています。

本件の取り扱いについては、下記の解禁時間以降でお願い申し上げます。

新聞 : 日本時間 3月6日 (土) 朝刊
テレビ・ラジオ・インターネット : 日本時間 3月5日 (金) 午後7時

図3

TRPV3 原子モデルをもとにしたメントール (menthol) の結合モデル

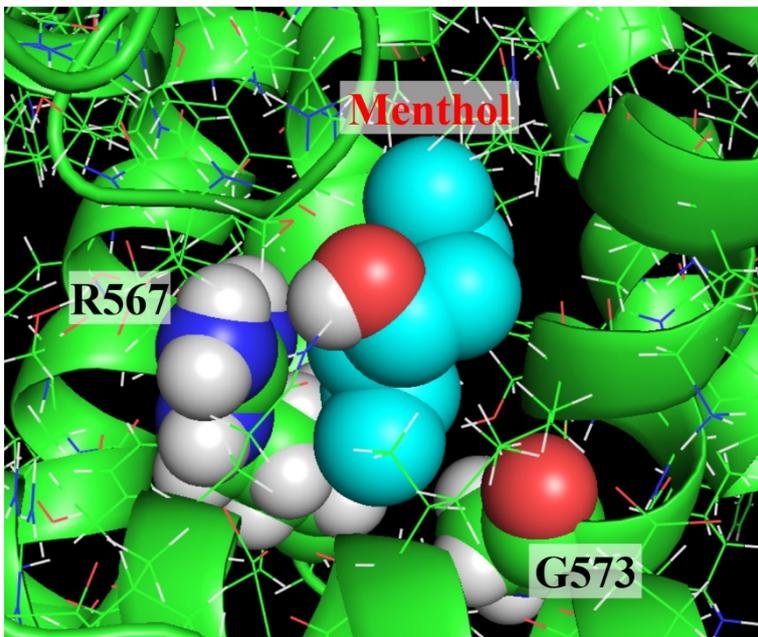
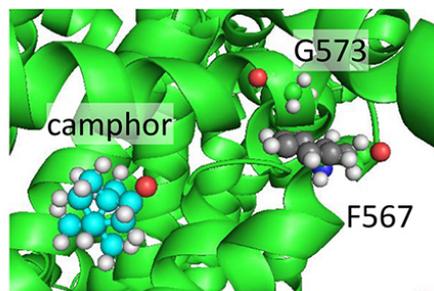
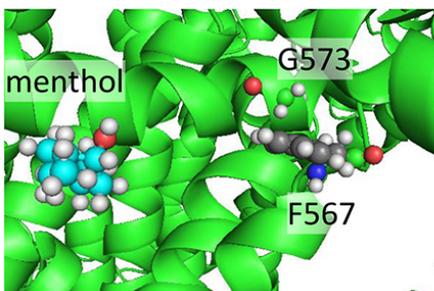
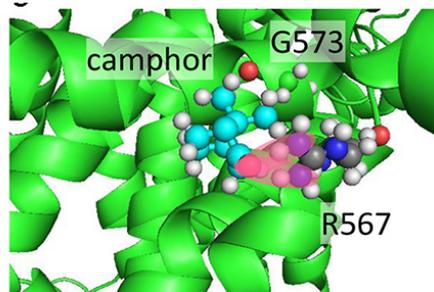
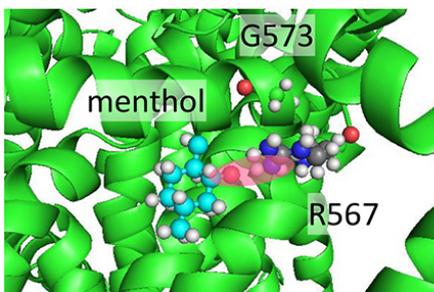


図4

分子動力学シミュレーションによるメントールとカンファアのマウス TRPV3 への結合解析



メントール (menthol) やカンファア (camphor) とアルギニン (R567) との距離は近い状態です (赤い楕円で示す) が、アルギニンをフェニルアラニン (F567) に置換すると

本件の取り扱いについては、下記の解禁時間以降でお願い申し上げます。

新聞	: 日本時間 3月6日 (土) 朝刊
テレビ・ラジオ・インターネット	: 日本時間 3月5日 (金) 午後7時

離れていき、結合ができなくなっていることが分かります。

この研究の社会的意義

今回の研究から、TRPV チャンネルの活性化機構のさらなる解明やそれらを標的とした薬剤開発に貢献できるものと期待されます。

本件の取り扱いについては、下記の解禁時間以降でお願い申し上げます。

新聞 : 日本時間 3月6日 (土) 朝刊
テレビ・ラジオ・インターネット : 日本時間 3月5日 (金) 午後7時

論文情報

Structural basis for promiscuous action of monoterpenes on TRP channels.

Thi Hong Dung Nguyen, Satoru G. Itoh, Hisashi Okumura, Makoto Tominaga.
Communications Biology (日本時間 2021年3月5日 19時解禁)

お問い合わせ先

<研究について>

生理学研究所 細胞生理研究部門

生命創成探究センター 温度生物学研究グループ

教授 富永真琴 (とみなが まこと)

Tel: 0564-59-5286 FAX: 0564-59-5285 携帯電話 (富永) : 090-9305-3282

email: tominaga@nips.ac.jp

生命創成探究センター 生命分子動態シミュレーション研究グループ

分子科学研究所 計算分子科学研究部門

准教授 奥村久士 (おくむら ひさし)、助教 伊藤暁 (いとう さとる)

Tel: 0564-59-5213 FAX: 0564-55-7025

email: hokumura@ims.ac.jp, itoh@ims.ac.jp

<広報に関すること>

自然科学研究機構 生理学研究所 研究力強化戦略室

TEL: 0564-55-7722、FAX: 0564-55-7721

email: pub-adm@nips.ac.jp