

## 蚊やマウスの唾液の鎮痛効果のメカニズムの発見

私たちは蚊に刺されても痛みを感じにくく、刺された後に痒くなって初めて刺されたことを感じるのが珍しくありません。蚊は長く伸びた針のような口針で皮膚を切り開いていきます。この口針が細いので痛みを感じにくい（無痛性穿刺）と考えられていますが、刺すときに放出する唾液の無痛性穿刺への関与は知られていませんでした。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、関西大学 システム理工学部の青柳誠司教授、富山大学 学術研究部 薬学・和漢系の歌 大介准教授、生理学研究所 Derouiche Sandra 元特任助教らとの共同研究で、蚊の唾液がカプサイシン受容体 TRPV1、ワサビ受容体 TRPA1 という 2 つの痛みセンサーの機能を抑制して鎮痛を起こしていることをマウスにおいて明らかにしました。この抑制効果はマウスの唾液でも同様でした。私たち人間や動物はけがをしたところを舐めますが、これも鎮痛につながっていると言えます。本研究結果は、PAIN のオンライン版に掲載されました（日本時間 2021 年 5 月 16 日掲載）。

蚊は毎年、数十万人を死に至らしめているとても危険な生き物です。人間に「襲いかかってくる」わけではありませんが、蚊は病気を媒介するためです。たとえば、ガンビエハマダラカはマラリアを、ネッタイシマカはデング熱や黄熱などを、イエカは西ナイル熱などの病原体を媒介します。私たちは、蚊に刺されても痛みを感じることはほとんどなく、刺された後で痒くなって初めて感じるのが珍しくありません。蚊は長く伸びた口針で皮膚を切り開いていきます。この口針が細いので痛みを感じにくい（無痛性穿刺）と考えられています。蚊は刺すときにたくさんの唾液を放出しますが、その唾液には、血液を固まりにくくしたり、肥満細胞に働いてヒスタミンを放出させたりする作用があります。このヒスタミンが痒みをもたらすのです。しかし、蚊の唾液成分の無痛性穿刺への関与は知られていませんでした。

研究グループは、感覚神経にある、カプサイシン受容体 TRPV1 とワサビ受容体 TRPA1 に注目しました。TRPV1 と TRPA1 は痛み受容体としても知られており、鎮痛に関わっている可能性があります。そこで、唾液が TRPV1 と TRPA1 に

与える影響を検討しました。すると、蚊(図1)の唾液は濃度依存的にヒト TRPV1, TRPA1 の機能を抑制することがわかりました(図2)。また、蚊の唾液だけでなくマウスの唾液もマウス TRPV1, TRPA1 の機能を抑制したことから、唾液の TRPV1, TRPA1 に対する効果は普遍的であろうと考えられました。

蚊の唾液にはたくさんの成分が含まれています。研究グループは TRPV1, TRPA1 の機能を抑制する成分を特定するために、蚊の唾液を熱処理しました。もし蛋白質成分が重要であれば、熱処理を行うことで、蛋白質変性が起こり、抑制効果がなくなると考えられます。実際に、95度で20分処理すると TRPV1, TRPA1 の抑制効果がなくなったことから、蚊の唾液に含まれる蛋白質成分が TRPV1, TRPA1 の機能を阻害していると考えられます。またマウスの唾液も同様に、熱処理で TRPV1, TRPA1 は機能抑制効果を失いました。これまで、唾液に含まれるシアロルフィンという蛋白質に個体レベルで鎮痛効果があることが報告されていることから、シアロルフィンの効果を検討すると、シアロルフィンは濃度依存的にヒト TRPV1, TRPA1 の機能を抑制することが明らかになりました。これらの結果より、シアロルフィンが蚊やマウスの唾液の TRPV1, TRPA1 阻害効果に重要であることが分かります。

次に、個体レベルでの鎮痛効果を検討するために、マウスの足の裏にカプサイシンやワサビ成分アリルイソチオシアネートを投与して、痛み関連行動を観察した結果、蚊の唾液により、痛み関連行動が抑制されることが確認できました(図3)

また、足に機械刺激を加えると脊髄の神経が興奮しますが、このような脊髄の神経の興奮も蚊の唾液で抑制されることがラットを用いて明らかになりました(図4)。カプサイシンによるラットの脊髄の神経興奮は、やはりシアロルフィンにより抑制されることも確認できました。

以上のことから、蚊やマウスの唾液が痛みセンサーの TRPV1, TRPA1 の機能を阻害して鎮痛をもたらしていると結論されました。私たちヒトを含む多くの動物がけがをしたときに傷口を舐めますが、その理由の一つは唾液による鎮痛かもしれません。シアロルフィンをはじめ、唾液に含まれる成分の研究は新たな鎮痛薬開発につながるものと期待されます。

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. 蚊やマウスの唾液がカプサイシン受容体 TRPV1 とワサビ受容体 TRPA1 の機能を阻害することがわかりました。
2. 蚊の唾液がカプサイシンやワサビ成分による痛み関連行動を抑制することがわかりました。
3. 唾液に含まれるシアロルフィンが TRPV1, TRPA1 の機能を阻害する成分の有力な候補であることがわかりました。

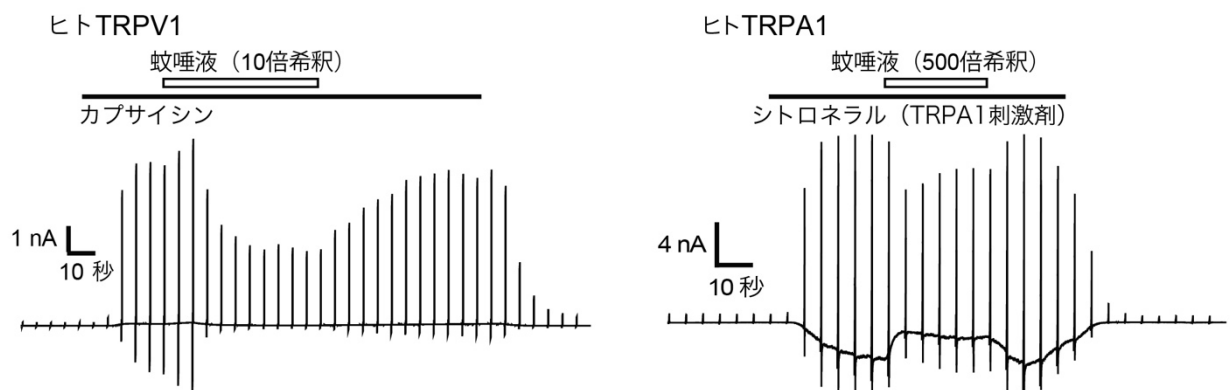
図 1 唾液を採取したアカイエカ

唾液を採取したアカイエカ。産卵時期に、より栄養価の高い蛋白質を得るためにメスだけ吸血します。



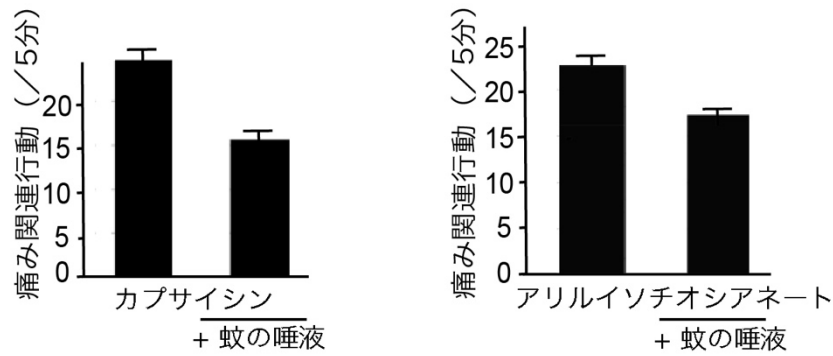
図 2 ヒトカプサイシン受容体 TRPV1、ワサビ受容体 TRPA1 の電流への蚊の唾液の効果

ヒトカプサイシン受容体 TRPV1 のカプサイシンによる電流とヒト TRPA1 のシトロネラル (TRPA1 刺激剤) による電流を蚊の唾液は抑制しました。



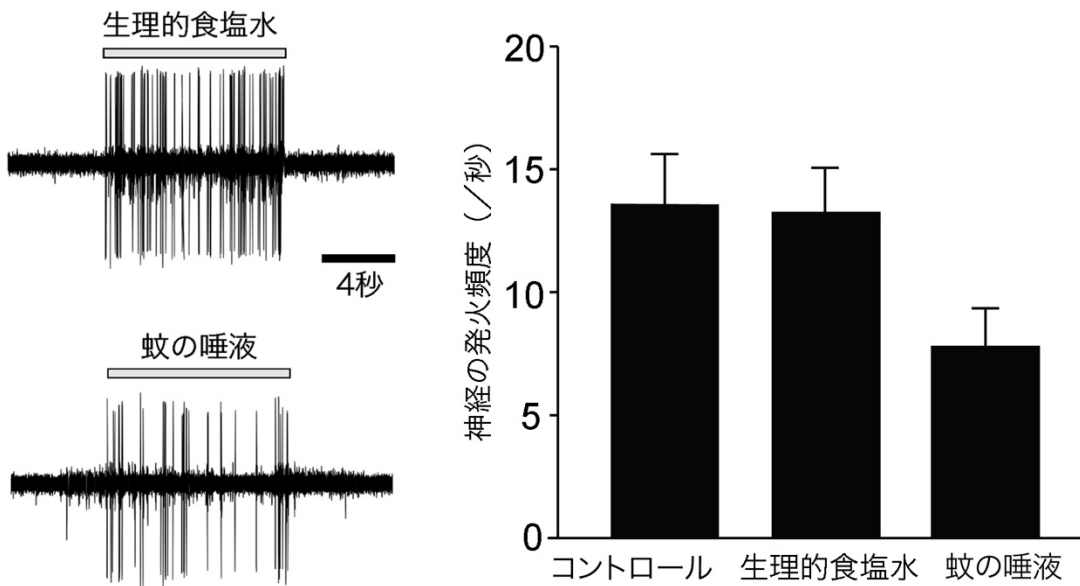
**図3** マウスでのカプサイシンあるいはアリルイソチオシアネート（TRPA1 刺激剤）による痛み関連行動への蚊の唾液の効果

カプサイシンやアリルイソチオシアネートをマウスの足底に投与して観察される痛み関連行動（舐め行動）が蚊の唾液によって抑制されました。



**図4** 機械刺激による脊髄の神経興奮への蚊唾液の効果

ラットの足に機械刺激を加えて脊髄の神経の興奮（発火頻度）を計測しました。蚊の唾液によって発火頻度が減少しました。



## この研究の社会的意義

今回の研究から、蚊やマウスの唾液が TRPV1 や TRPA1 の機能を阻害して鎮痛効果を発揮することがわかりました。私たちヒトを含む多くの動物がけがをしたときに傷口を舐めますが、その理由の一つは唾液による鎮痛かもしれません。シアロルフィンをはじめ、唾液に含まれる成分の研究は新たな鎮痛薬開発につながるものと期待されます。

## 論文情報

### **Inhibition of TRPV1 and TRPA1 by mosquito and mouse saliva.**

Sandra Derouiche, Tianbang Li, Yuya Sakai, Daisuke Uta, Seiji Aoyagi, Makoto Tominaga

PAIN

オンライン版：日本時間 2021 年 5 月 16 日掲載

## お問い合わせ先

<研究について>

自然科学研究機構 生理学研究所 細胞生理研究部門

教授 富永真琴（とみなが まこと）

Tel: 0564-59-5286 FAX: 0564-59-5285

email: tominaga@nips.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