

令和5年7月14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
佐賀大学
慶應義塾大学医学部
東京工科大学

プレスリリース内容

皮膚の表皮細胞が温かいと感じる温度感覚を生み出していることを発見

私たちは外界の温度を感覚神経で感知し、その信号が脳まで送られて、熱い、冷たい、温かい、という温度感覚が生じます。しかし、私たちの全身を覆う最大の臓器である皮膚も温度を感知しているかどうかは、意外にも意見が分かれていました。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、LEI Jing NIPS リサーチフェロー、佐賀大学の城戸瑞穂教授、慶應義塾大学医学部皮膚科学教室の天谷雅行教授、東京工科大学の松井 毅教授らの研究グループは、皮膚の表皮細胞にある TRPV3（トリップヴイスリー）が温かい温度を感知して温度依存性行動につなげていることを明らかにしました。本研究により、皮膚の表皮細胞が温度感知に関係していることが明らかになり、近年意見が分かれていた議論に終止符が打たれました。

Nature Communications 誌（日本時間 2023 年 7 月 20 日 18 時解禁）に掲載されました。

我々が「熱い」「冷たい」などの温度を感じる際に、非常に重要な役割を果たすのは感覚神経です。感覚神経には温度感受性 TRP チャンネルと呼ばれる一群のイオンチャンネルが存在し、なかでも 2021 年ノーベル医学生理学賞の研究対象である TRPV1（43 度以上で活性化）や TRPM8（29 度以下で活性化）などの活動が脳に伝えられると、「熱い」「冷たい」といった温度感覚が生まれます。

しかし、32-39 度ほどの温かい温度で活性化する TRPV3 は、感覚神経には、ほとんど存在しておらず、多くは皮膚の表皮組織に存在しています。感覚神経だけでなく、皮膚の表皮細胞も温度を感知している、という概念は以前から提唱されていましたが、いろいろな意見があり、表皮組織の TRPV3 の反応が、脳まで伝わり、温度感覚を生むのかについては、結論が出ていませんでした。

そこで、本研究において研究グループは、TRPV3 の働きを詳細に調べるため、TRPV3 と同じく表皮細胞に存在し、機能がよく分かっていない蛋白質 TMEM79 に着目しました。

まず、TRPV3 と TMEM79 を培養細胞に共発現させ、TRPV3 を活性化させた際の電流を調べました。その結果、TRPV3 のみが存在している場合に比べて、TMEM79 と TRPV3 が共に存在すると TRPV3 の電流が小さくなることが分かりました (図 1)。この結果から、TMEM79 が TRPV3 による電流に影響を与えていることが明らかになりました。

そこで、TMEM79 欠損マウスを作製し、TMEM79 欠損マウスの温度嗜好性行動を観察しました。ドーナツ型の Thermal Gradient Ring 装置を使い、室温 25 度の状態で、床温度を 10 度から 45 度の間でなだらかに変化させたところ、野生型マウスは約 30.4 度を好んだ一方、TMEM79 欠損マウスは、より温かい温度 (34.4 度) にすばやく移動しました (図 2)。TMEM79 欠損により、表皮細胞の TRPV3 電流の大きさが変わった結果、マウスの温度感覚に影響が出ていることが分かります。

実際に、TMEM79 を欠損したマウス尾の表皮細胞における TRPV3 電流の大きさを調べたところ、通常のマウスに比べて、TRPV3 の電流が大きくなりました (図 3)。通常の状態では TMEM79 によって TRPV3 電流の大きさが抑えられていますが、TMEM79 を欠損させることで、TRPV3 電流が大きくなったと考えられます。

最後に、研究グループは、なぜ TRPV3 と TMEM79 が共に表皮細胞に存在すると、TRPV3 の電流が小さくなるのかを検証しました。通常 TRPV3 は細胞膜に発現しますが、TMEM79 と共発現させると TRPV3 は細胞膜から細胞内に移動しました (図 4)。細胞膜上の TRPV3 量が減少したので、TRPV3 の電流が小さくなったと考えられます。また、細胞全体の TRPV3 量も減少していることや、多くの TRPV3 は蛋白質分解に関わるリソゾームに存在することから、TRPV3 が分解されていることが示唆されました。さらに、細胞膜上に TRPV3 と TMEM79 が結合して存在することも分かりました。

以上のことから、研究グループは皮膚の表皮細胞で TRPV3 が TMEM79 と結合して、表皮の TRPV3 量を制御することで、皮膚の温度感受性をコントロールしていると結論しました（図5）。これまで、皮膚の表皮細胞の情報が脳まで伝わり温度感覚を生むのかどうかについては議論的になっていましたが、明確に「表皮細胞が温度感覚に影響を与えている」ことが示され、これまでの論争に終止符が打たれました。TRPV3, TMEM79 の機能を制御して私たちの温度感覚をコントロールする方法が可能となるものと期待されます。

本研究は JSPS 科研費 JP21H02667、JP20H05768 の助成を受けたものです。

今回の発見

1. 表皮細胞に存在する TRPV3 チャンネルが温度感覚に影響を与えることが分かりました。
2. 表皮細胞の TRPV3 チャンネルは、蛋白質 TMEM79 に影響を受けて電流が変化することが分かりました。
3. TMEM79 欠損マウスは野生型マウスと比べて高い床温度を好むことが分かりました。
4. TMEM79 は TRPV3 の細胞膜量をコントロールして、皮膚での温かい温度を感知する能力を制御していると考えられます。

図 1 TMEM79 を共発現させると TRPV3 の電流が小さくなる

TRPV3 を発現した培養細胞と TRPV3, TMEM79 の両方を発現した培養細胞で TRPV3 による電流を比較したところ、TMEM79 を共発現させると TRPV3 電流が小さくなることが分かりました。2-APB は TRPV3 の活性化剤です。

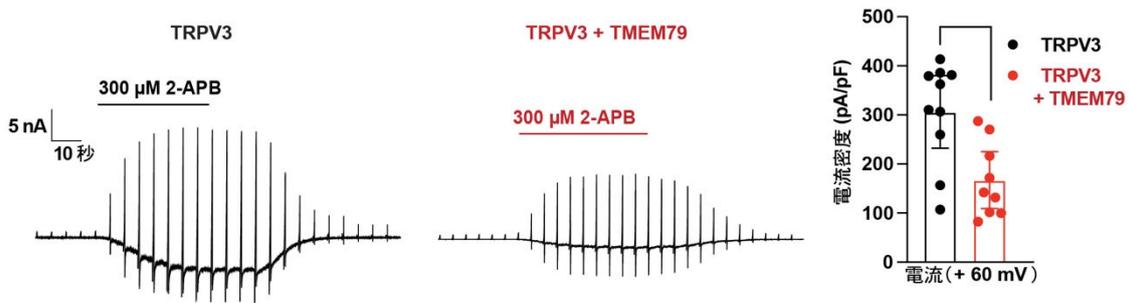


図 2 TMEM79 欠損による温度嗜好性の変化

温度嗜好性行動解析装置 (Thermal Gradient Ring、左) での解析で、野生型マウスに比較して TMEM79 欠損マウスは、より高い温度を好みました (右)。なお、TRPV3 欠損マウスは先行研究で知られている通り、温度嗜好性が乏しくなっていることがわかります。

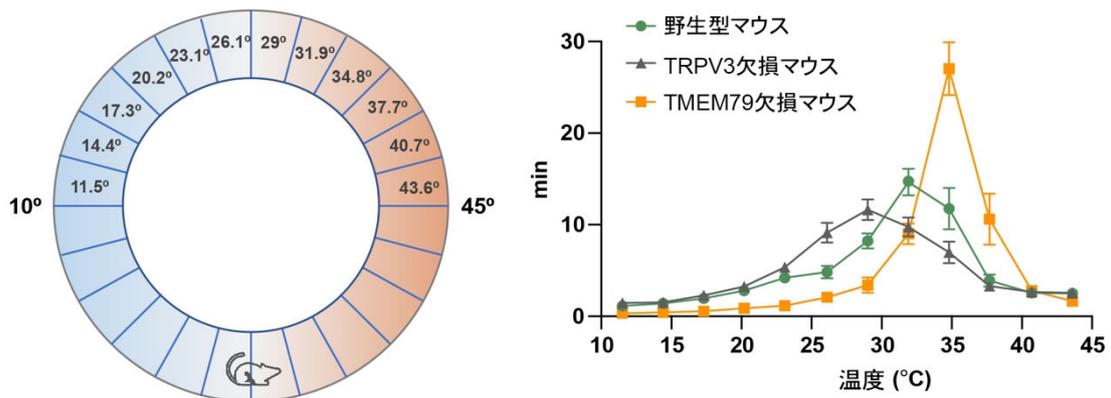


図 3

TMEM79 欠損表皮細胞での TRPV3 電流の増大

TMEM79 欠損マウスの表皮細胞では、同じく表皮細胞にあつて温かい温度を感知する TRPV4 電流 (GSK101 に対する電流) に変化ないものの、TRPV3 電流 (2-APB に対する電流) が大きいことが分かりました。

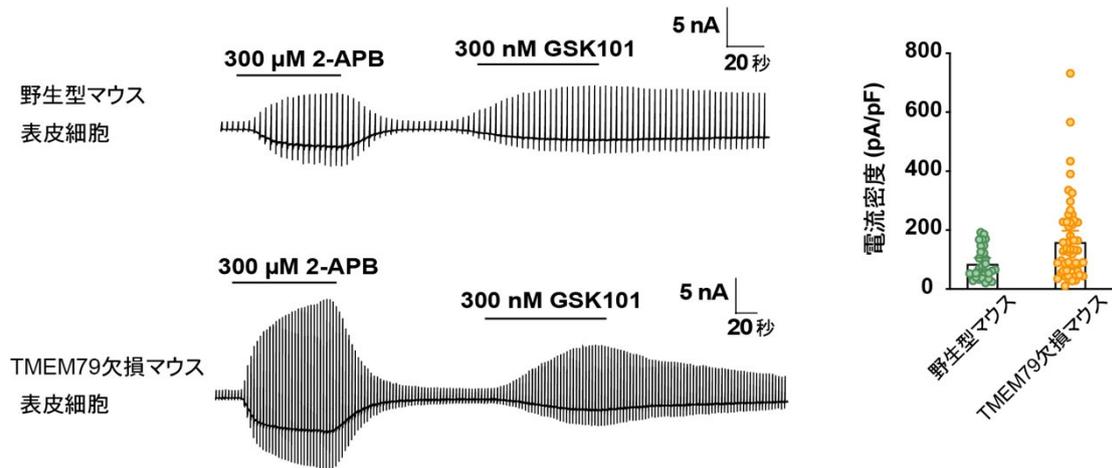
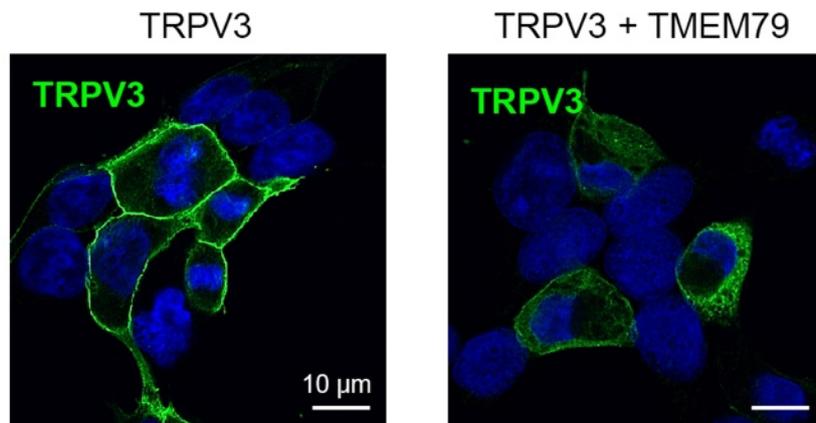


図 4

TMEM79 の共発現による TRPV3 タンパク質の細胞膜から細胞内への移動

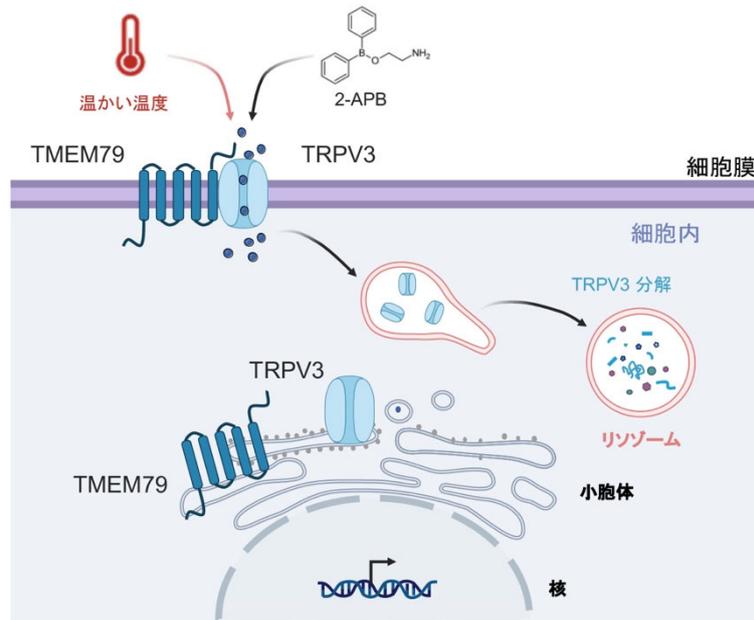
TMEM79 を共発現させると TRPV3 が細胞膜から細胞内へ移動することがわかりました。青色は細胞の核を示しています。



5

まとめ

マウスの表皮細胞で温度感受性 TRPV3 チャンネルと TMEM79 が結合して細胞膜上の TRPV3 を細胞内に取り込むように働き、さらにリソゾームでの分解をもたらしていることがわかりました。



この研究の社会的意義

今回の研究から、表皮細胞にある TMEM79 というタンパク質が温度感受性 TRP チャンネルの 1 つである TRPV3 と結合し、細胞膜上の TRPV3 量を調節して温かい温度を感知する能力をコントロールしていることがわかりました。これは、皮膚の表皮細胞が受け取った温度に関する情報が脳まで伝わり、温度感覚を生み出していることの証拠です。TRPV3 や TMEM79 の量や機能を制御することで温かいと感じる温度感覚をコントロールできる可能性が期待されます。

論文情報

Involvement of skin TRPV3 in temperature detection regulated by TMEM79 in mice.

Jing Lei, Reiko U. Yoshimoto, Takeshi Matsui, Masayuki Amagai, Mizuho A. Kido, Makoto Tominaga.

Nature Communications (日本時間 2023 年 7 月 20 日 18 時解禁)