

News Release



金沢大学
KANAZAWA
UNIVERSITY



World Premier International
Research Center Initiative



新学術創成研究機構

令和5年5月9日

各報道機関文教担当記者 殿

辛み受容体 TRPV1 の高速原子間力顕微鏡による 構造揺らぎの解析に成功！

金沢大学ナノ生命科学研究所／新学術創成研究機構の角野歩助教，中国・復旦大学生命科学学院の服部素之教授らの共同研究グループは，**辛みや熱の受容体である TRPV1(※1)チャネルの活性化に伴う構造揺らぎの変化を高速原子間力顕微鏡（高速 AFM）(※2)で一分子計測することに成功しました。**

TRPV1 は，43℃以上の熱やトウガラシに含まれるカプサイシンなどの辛み成分の受容体です。TRPV1 の活性化の際の構造的な揺らぎの変化が活性化の調節に重要である可能性が理論的研究により示唆されていましたが，これまで TRPV1 の揺らぎを実験により直接可視化することはできておらず、この受容体の詳細な動作機構に関しては不明点が残されていました。

本研究では，高速 AFM により，レシニフェラトキシン（RTX：作動剤，カプサイシンの 1000 倍の辛さ）とカプサゼピン（CPZ：拮抗剤）が結合した際，また，それらが結合していない場合の TRPV1 チャネルの 1 分子構造揺らぎを，高速 AFM を用いることにより，直接可視化することに成功しました。何も結合していない状態に比べて，RTX が結合すると構造揺らぎが増強され，一方で CPZ が結合すると揺らぎが抑制されることがわかりました。このような活性化状態に関連した構造揺らぎの変化は，TRPV1 の動作に重要な役割を果たすと考えられます。**これらの知見は将来，辛みや熱の知覚の生理現象分子メカニズムの解明や，その情報をもとにした鎮痛剤の開発に活用されることが期待されます。**

本研究成果は，2023 年 5 月 8 日（米国東部時間）に米国科学アカデミー紀要『*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (PNAS)』に掲載されました。

【研究の背景】

細胞膜に存在する TRPV1 は、43℃以上の熱やトウガラシに含まれるカプサイシンなどの辛み成分の受容体です。TRPV1 がこれらの刺激に応答して細胞膜に陽イオンの通路を開けることで、辛い、熱い、といった痛み感覚を引き起こします。この機能により、生物は熱いものから逃げたり、有害な刺激物を避けたりすることができます。1997年にこの受容体を発見した David Julius 博士は、この功績によって2021年にノーベル医学生理学賞を受賞しています。しかし、この受容体の詳細な動作機構に関しては不明な点が残されていました。これまでに、TRPV1の活性化の際に熱容量が増加することが温度感受性の分子基盤である、という熱容量変化モデルが2011年に提案され、実験的に支持されてきました。しかし、本当に TRPV1 の活性化状態に伴い熱容量が変化するのか、また、辛み成分の感受性についても同様の原理が適用されるのかは不明でした。また、理論的には、熱容量はエンタルピーの揺らぎに比例するため、TRPV1 の熱容量変化には構造的な揺らぎが関係していると予想されますが、これまで TRPV1 の揺らぎを直接可視化することはできませんでした。

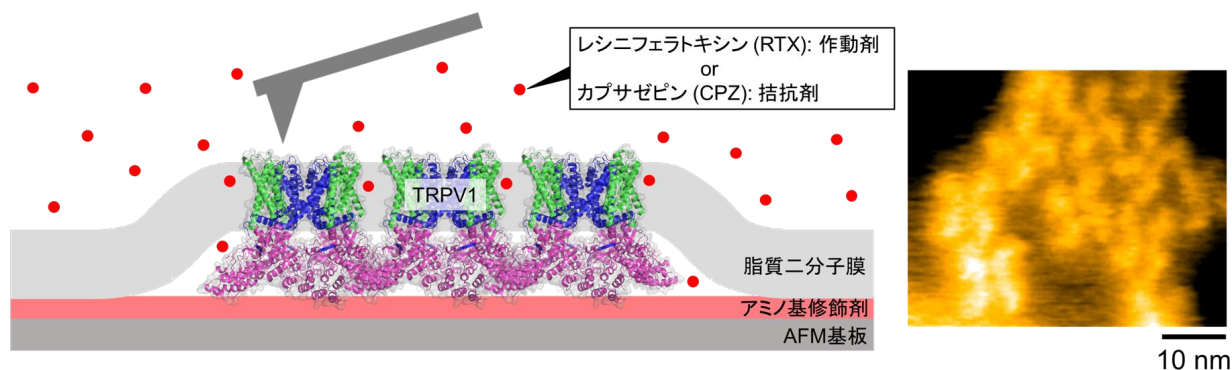
【研究成果の概要】

本研究では、高速 AFM により、レシニフェラトキシン (RTX：作動剤、カプサイシンの1000倍の辛さ) とカプサゼピン (CPZ：拮抗剤) が結合した際の TRPV1 チャネルの1分子構造揺らぎを直接可視化することに成功しました。単離精製した TRPV1 を、細胞膜環境を模倣した脂質二分子膜中へ埋め込み、観察溶液中に RTX や CPZ を添加して TRPV1 の表面構造の時間変化を観測しました (図左)。TRPV1 は4量体を形成するため、四つ葉のクローバーのような形が多数観測されました (図右)。また、この構造は時間とともに少しずつ変形しながら揺らいでいました。4つの粒子の位置の変動を詳細に解析すると、何も結合していない状態の TRPV1 の構造揺らぎに比べて、RTX が結合すると構造揺らぎが増強され、一方で CPZ が結合すると揺らぎが抑制されることがわかりました。この活性化状態に関連した構造揺らぎの変化は今回の研究で初めて可視化されたものであり、TRPV1 の開閉に重要な役割を果たすと考えられます。

【今後の展開】

本研究で得られた知見は将来、辛みや熱の感覚が生まれる分子メカニズムの解明や、その情報をもとにした鎮痛剤の開発に活用されることが期待されます。

本研究は、文部科学省世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)、日本学術振興会 (JSPS) 科学研究費助成事業、基盤研究 (B) (22H01919, 代表：角野 歩)、挑戦的研究 (萌芽) (22K19290, 代表：角野 歩) の支援を受けて実施されました。



© 2023 Sumino, et al., PNAS

図, TRPV1 チャネルの高速 AFM 観察の模式図(左)と, AFM 像(右)

【掲載論文】

雑誌名 : Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)

論文名 : Antithetic effects of agonists and antagonists on the structural fluctuations of TRPV1 channel

(TRPV1 チャネルの構造揺らぎに対する作動剤と拮抗剤の対極的效果)

著者名 : Ayumi Sumino,*⁺ Yimeng Zhao, ⁺ Daichi Mukai, Takashi Sumikama, Leonardo Puppulin, Motoyuki Hattori,* Mikihiro Shibata

+ Equal contributors

* Corresponding authors

(角野 歩, 趙 一夢, 向 大地, 炭竈 享司, レオナルド・プップリン, 服部 素之, 柴田 幹大)

掲載日時 : 2023 年 5 月 8 日 (米国東部時間) にオンライン版に掲載

DOI : 10.1073/pnas.2301013120

URL : <https://doi.org/10.1073/pnas.2301013120>

【用語解説】

※1 TRPV1: transient receptor potential vanilloid member 1

細胞膜に存在し, 辛み成分や 43℃以上の温度を感知して細胞内にカチオンを流入させるイオンチャネル型受容体。日本語名称は一過性受容体電位カチオンチャネルサブファミリーV メンバー1。

※2 高速原子間力顕微鏡（高速 AFM）

柔らかい板バネの先に付いた針の先端で試料に触れ、試料の表面形状を可視化する顕微鏡。針と試料の水平方向の相対位置を変えながら試料表面の高さを計測することにより、試料の表面形状を可視化する。また、試料の表面を高速（最速 33 フレーム／秒）にスキャンすることにより試料の動きを可視化することができる。

【本件に関するお問い合わせ先】

■研究内容に関すること

金沢大学ナノ生命科学研究so／新学術創成研究機構 助教

角野 歩（すみの あゆみ）

TEL：090-9901-3483

E-mail：sumino@staff.kanazawa-u.ac.jp

■広報担当

金沢大学ナノ生命科学研究so事務室

米田 洋恵（よねだ ひろえ）

今永 藤子（いまなが ふじこ）

TEL：076-234-4555

E-mail：nanolsi-office@adm.kanazawa-u.ac.jp