

人はなぜ「冷たい」を「痛い」と感じるのか — 活性酸素と痛みセンサーTRPA1 がカギを握る —

1. 背景

私たちは環境に適応して生きてゆくために、体外の情報を「感覚」として私たちは認識していますが、そのひとつとして温かさや冷たさといった「温度覚」があります。温度覚のおかげで、私たちは春のぬくもりや冬の寒さを感じることができます。既に、熱い、ひんやりとするといった温度覚の分子メカニズムはかなり明らかにされつつあるのですが、氷水に手を入れ続けたときに感じる「冷たい！」という痛みにも似た感覚をどうして感じるかは未だにはっきりとは分かっていませんでした。金子周司 京都大学大学院薬学研究科教授および中川貴之 京都大学医学部附属病院准教授らの研究グループは以前、抗がん剤のひとつであるオキサリプラチンが冷たい物に触れたりすると突然痛みにも似たしびれを起こすという変わった副作用を示すことに着目し、マウスでは、ワサビを含む様々な刺激性化学物質に対する痛みセンサーである transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) と呼ばれるタンパク質が関与することを突き止めていました。実はこの TRPA1 は発見当初、17°C以下の冷刺激に反応し、「冷たく痛い」感覚を発生させるセンサーであると考えられていました。しかし、その後の研究により、確かにマウスなどげっ歯類の TRPA1 は冷刺激に反応するものの、ヒトの TRPA1 は冷刺激には反応しないとする報告も出され、発見されてから十数年間、TRPA1 が本当に「冷たく痛い」感覚を担っているかどうか、世界中の温度覚研究者の議論の的となっていました。

私達は今回、オキサリプラチンの副作用が実際がんに治療中の患者で生じることを手掛かりにメカニズムをさらに詳細に解析しました。その結果、オキサリプラチンが正座後のしびれと同じような環境を作り出すことにより TRPA1 が非常に敏感な状態となり、冷刺激によってわずかに発生する活性酸素と呼ばれる生体内の刺激物質が TRPA1 を刺激することで、「冷たさ」を間接的に「痛み」に変換していることを明らかにしました。

2. 研究手法・成果

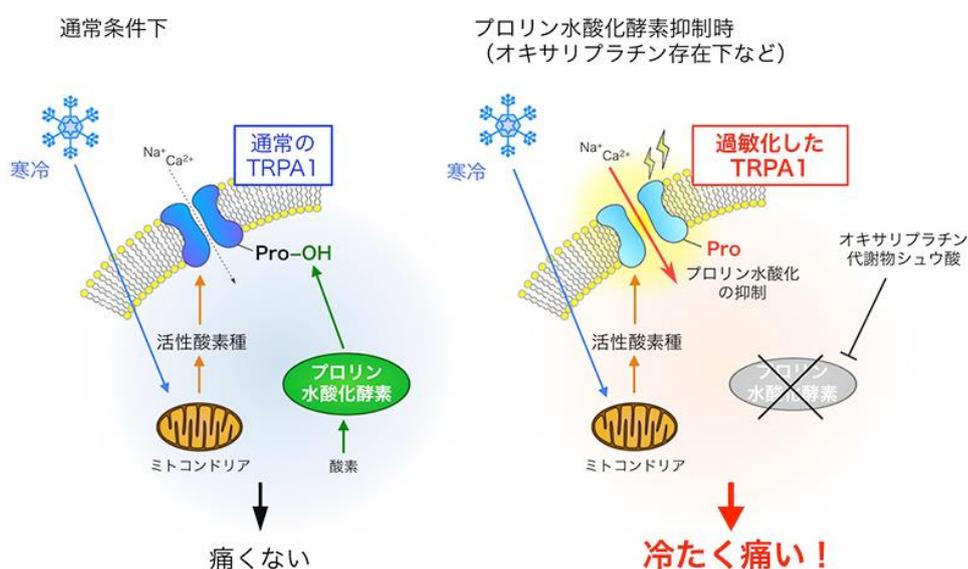
今回の研究ではまず、今まで報告されてきた通り、通常条件下ではヒト TRPA1 が冷刺激に全く反応しないことを確認しました。一方、オキサリプラチンによりヒト TRPA1 が活性酸素に対して非常に敏感になることを見出しましたが原因は不明でした。我々はそのメカニズム明らかにするため、オキサリプラチンの化学構造に着目しました。研究グループでは以前に、ヒト TRPA1 はプロリン水酸化酵素と呼ばれる酵素の働きで通常抑制された状態にあり、酸素濃度の低下によりこの酵素の働きが弱まると、ヒト TRPA1 が敏感な状態になることを報告しました。今回の研究の鍵となったのは、プロリン水酸化酵素を阻害する薬と、オキサリプラチンが有するオキサリル基、あるいは代謝物オキサレート（シュウ酸）の化学構造が似ているという点でした。早速検討してみると、予想通り、オキサリプラチンあるいはその代謝物オキサレートはプロリン水酸化酵素の活性を抑制し、ヒト TRPA1 のプロリン残基の水酸化が解除された結果、活性酸素に対して非常に敏感な状態となることを見出しました。しかも、敏感になったヒト TRPA1 は、冷刺激で反応を示すことを発見したのです。さらに、この応答には、活性酸素の産生が必要であることを突き止めました。つまり、冷刺激により活性酸素が僅かながら発生しますが、通常状態のヒト TRPA1 を刺激できるだけ十分な量ではなく無反応です。しかし、プロリン残基の水酸化が解除された

¹化学構造に白金分子を含む白金系抗がん剤で、他の抗がん剤と一緒に大腸癌、膀胱癌、胃癌などによく用いられます。

敏感なヒト TRPA1 はこの微量の活性酸素によっても刺激される、すなわち、ヒト TRPA1 は活性酸素を介して間接的に冷刺激を感知していることを明らかにしました。さらに私たちはこれらの現象が生体内でも実際に起こりうることを、マウスを用いて確認しています。

3. 波及効果

今回の発見は、ヒト TRPA1 もある条件下では冷刺激に応答することができることを世界で初めて示したもので、「冷たく痛い」感覚の発生機構を解明したと同時に、オキサリプラチンという抗がん剤の副作用のメカニズムを明らかにした研究でもあります。プロリン水酸化酵素の抑制は酸素濃度が低くなれば引き起こされることから、冷え性や手足の血流低下を伴う疾患（糖尿病や末梢閉塞動脈疾患など）による痛みやしびれにも関連しているのではないかと考えています。



4. 研究プロジェクトについて

研究資金提供者：本研究は、文部科学省科学研究費補助金基盤研究（B）および挑戦的萌芽研究、新学術領域「温度生物学」、公益財団法人ソルト・サイエンス研究財団、中富健康科学振興財団からの研究助成によって行われました。

共同研究機関：京大大学院薬学研究科生体機能解析学分野、京都大学医学部附属病院薬剤部、京大大学院工学研究科合成・生物化学専攻分子生物化学分野

<論文タイトルと著者>

タイトル：Cold sensitivity of TRPA1 is unveiled by the prolyl hydroxylation blockade-induced sensitization to ROS (TRPA1 の冷感受性はプロリン水酸化阻害による ROS への感受性増大により顕在化する)

著者：Takahito Miyake, Saki Nakamura, Meng Zhao, Kanako So, Keisuke Inoue, Tomohiro Numata, Nobuaki Takahashi, Hisashi Shirakawa, Yasuo Mori, Takayuki Nakagawa, Shuji Kaneko

掲載誌：Nature Communications