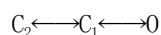


# 論文内容要旨

学籍番号 B2DD5001 氏名 荒木健太郎

Transient Receptor Potential V1 (TRPV1) チャンネルはカプサイシンで活性化される他、43°C以上の温熱刺激、機械刺激、プロトン (H<sup>+</sup>, 酸) でも活性化されるポリモーダルな受容体であり、非選択的陽イオンチャンネルでもある。TRPV1 チャンネルは1次感覚ニューロンである後根神経節細胞や三叉神経節細胞に発現し、侵害刺激による脱分極性の受容器電位 (receptor potential) の発生に関わることが示唆されている。TRPV1 チャンネルの電流-電圧関係は外向き整流性を示すが、現在までに、TRPV1 チャンネルの外向き整流性は詳細に解析されていない。すなわち、外向き整流性はチャンネル固有の性質か、活性化薬により生じる性質か明らかにされていない。そこで、本研究では TRPV1 チャンネルをコードする遺伝子を HEK293 細胞へ導入し、発現した TRPV1 チャンネルの外向き整流性とチャンネル開閉のキネティクスについて、パッチクランプ法を用いて詳細に検討した。

Mg<sup>2+</sup>を含まない外液中でカプサイシンを用いて TRPV1 チャンネルを活性化させた時の電流-電圧関係が Mg<sup>2+</sup>を含む外液中での電流-電圧関係と同様に外向き整流性 ("J-shape") を示した。更に、カプサイシンの代わりに H<sup>+</sup>で活性化させた時も同様に電流-電圧関係が "J-shape" を示したことから、NMDA 受容体の様に Mg<sup>2+</sup>やカプサイシンが外側からチャンネルをブロックし "J-shape" を形成している可能性は否定できる。つまり、"J-shape" は TRPV1 チャンネル自体が持つ特性であると考えられる。カプサイシン存在下と酸性環境下で TRPV1 チャンネルが開くと TRPV1 チャンネルは更に膜電位依存的に開口した。つまり、脱分極性矩形波により TRPV1 チャンネルは電位依存的かつ時間依存的に活性化された。何れの環境下でもその活性化相は2つの指数関数の和でフィッティングされることから、以下に示す3つの状態 (2閉口状態, 1開口状態) が示唆された。



しかし、カプサイシン存在下と酸性環境下では、TRPV1 チャンネルの膜電位依存性活性化の速度は明らかに異なり、H<sup>+</sup>よりカプサイシン刺激下の方が速い時定数 ( $\tau_{au1}$ ) と遅い時定数 ( $\tau_{au2}$ ) とともに約10倍小さい値であった。これは、H<sup>+</sup>はカプサイシン結合部位とは別の部位に作用し TRPV1 チャンネルを開口させることを支持するものであり、H<sup>+</sup>とカプサイシンでは TRPV1 チャンネルの電位依存性活性化機構に対する影響が異なる可能性が示唆された。