

内因性脂質による TRP チャネルの制御 (TRP channel regulation by endogenous lipids)

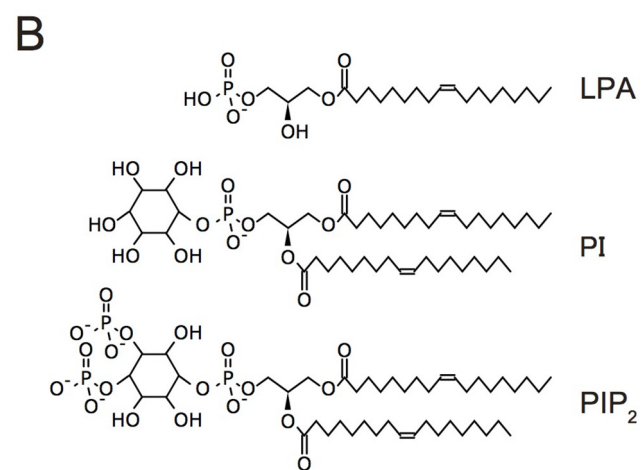
井上 飛鳥
(東北大学大学院 薬学研究科)

温度感受性イオンチャネルである TRP チャネルは、様々な内因性脂質分子によりその活性が制御されることが知られる。これまでに報告された脂質分子の多くは TRP チャネルの活性化因子 (Activator, Sensitizer) として作用するが、一部の脂質分子は TRP チャネルの活性を負 (inhibitor) に制御する。代表的な分子として酸化脂肪酸があり、例えば 4-ヒドロキシノネナール (4-HNE) が TRPA1 の活性化因子として、レゾルビン D (RvD1, RvD2) が TRPA1、TRPV1、TRPV3 の阻害因子として作用する。他にも、不飽和脂肪酸であるエイコサペンタエン酸 (EPA) やドコサヘキサエン酸 (DHA) が TRPM8 の阻害作用、リゾリン脂質であるリゾホスファチジン酸 (LPA) が TRPM7 の抑制、ホスホイノシタイドであるホスファチジルイノシトールニリン酸 (PIP₂) が TRPA1 阻害作用・TRPM8 活性化作用を示す。

クライオ電顕を用いたアポ TRPV1 の構造解析から、発現・精製過程に混入した考えられるホスファチジルイノシトール (PI) がバニロイド結合ポケットに結合していることが判明した。バニロイドアゴニスト結合型とアンタゴニスト結合型の TRPV1 の構造の比較から、アゴニストが S4-S5 リンカーをポケット内に引き寄せることでチャネルの内腔を形成する S6 が外側に動き、チャネルが開く。一方で PI 結合型の TRPV1 ではこのような構造変化は起きておらず、チャネル活性を負に制御するものと推測される。また、TRPV1 では変異体の解析から C 末端ドメインの正電荷を帯びた領域に PIP₂ や LPA が結合することが示されており、PIP₂ はチャネル活性を負に LPA は正に制御する。多数の脂質が TRP 活性に影響を与える中で、実際に生体内でどの脂質分子が役割を果たすかは今後の研究の課題である。

参考文献:

- ・Taberner FJ et al. *Biochim. Biophys. Acta*. 1848: 1818-1827 (2015)
- ・Gao Y et al. *Nature* 534: 347-351 (2016)



– 21 –