総説 カルシウムチャネル研究の新たな展開

TRP チャネルを中心としたシグナル複合体形成と
細胞の増殖・死の制御西田 基宏¹⁾, 原 雄二¹⁾, 井上 隆司²⁾, 森 泰生¹⁾

要約: Ca^{2+} はセカンドメッセンジャーとして、細胞の刺激応答にきわめて重要な役割を果たしている。通常、細胞内 Ca^{2+} 濃度 ($[\text{Ca}^{2+}]$) は低く ($\leq 100 \text{ nM}$) 維持されているが、いったん刺激が加わると細胞外からの Ca^{2+} 流入等を介して $[\text{Ca}^{2+}]$ が上昇し、様々な酵素活性、転写活性が制御される。イノシトール代謝回転と関連した受容体の活性化を介して機能する受容体活性化カチオンチャネル (receptor-activated cation channel: RACC) は、ホルモンや増殖因子によって惹起される Ca^{2+} 流入を担う最も重要な経路の一つである。TRP (transient receptor potential) は、RACC の分子の実体として注目されていたが、最近では浸透圧、温度、酸化還元状態の変化など様々な外的要因にも応答し活性化されることもわかってきた。また、遺伝子欠損細胞などを用いた解析から、TRP チャネルは他の生体分子と機能的なシグナル複合体を形成し、自身のチャネル活性や Ca^{2+} 流入によって惹起されるシグナル伝達を効率よく制御しており、増殖・分化や生存・死といった細胞応答を制御することが明らかになってきた。TRP は様々な病気の原因遺伝子としても考えられており、遺伝子改変動物や特異的な阻害薬開発を含めた今後の解析が期待される。

1. はじめに

細胞外からの Ca^{2+} 流入経路を形成する Ca^{2+} チャネルは、

キーワード: Transient receptor potential (TRP),
受容体活性化チャネル (receptor activated
cation channel: RACC),
 Ca^{2+} 透過型カチオンチャネル,
シグナル複合体, 恒常性

¹⁾ 岡崎国立共同研究機構 統合バイオサイエンスセンター
細胞生理

(〒444-8585 愛知県岡崎市明大寺町字東山 5-1)

²⁾ 九州大学大学院医学研究院生体情報薬理学

(〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出 3-1-1)

原稿受領日: 2003 年 1 月 9 日, 編集委員会依頼総説

電位依存性チャネル, リガンド作動性チャネル, 受容体活性化チャネル (RACC) の 3 つに大別される。中でも最近注目を集めているのが、RACC である。RACC は、ホスファチジルイノシトール (phosphatidylinositol: PI) 代謝回転と関連した受容体 (G タンパク質共役型受容体やチロシンキナーゼ型受容体など) の活性化を介して機能するカチオンチャネルである。小胞体 (endoplasmic reticulum: ER) からの Ca^{2+} 枯渇によって活性化される容量性 Ca^{2+} 流入 (capacitative calcium entry: CCE) を担うストア作動性 Ca^{2+} チャネル (store-operated Ca^{2+} channels: SOCs) もこれに含まれる。CCE 電流の一つが高 Ca^{2+} 選択性の CRAC (calcium release-activated current) であり、CRAC はイノシトール 1,4,5-三リン酸 (IP_3), Ca^{2+} イオノフォア, ER の Ca^{2+} ポンプ阻害薬 thapsigargin などの処理によって惹起される (1)。

アクチン重合剤などで ER と形質膜の接近を阻害することにより CCE が阻害されることから、ER の IP_3 受容体 (IP_3R) と形質膜 CCE チャネルとのカップリングそのものが活性化に重要であろうと考えられている。

2. TRP の単離と同定

trp 遺伝子は 1989 年、ショウジョウバエの光受容応答変異株の原因遺伝子として発見された (2)。 *trp* 変異体においては光受容器電位変化が transient であり、光活性化電流 (LIC) が野生型と比べて 1/10 以下に減少していた。TRP は、*trpl* (*trp*-like) タンパク質 (TRPL), 及び TRP と共に微絨毛膜上に LIC を惹起するイオンチャネルを構成する (3,4)。ショウジョウバエ視細胞において、LIC は G_q タンパク質活性化を介した PI 代謝回転によって惹起される (5)。ところが、TRP/TRPL 欠失変異体では LIC がほとんど消失するのにもかかわらず、 IP_3R ホモログ欠失変異体では LIC は影響を受けない (6,7)。一方、不飽和脂肪酸の適用により TRP, TRPL が、さらに DAG キナーゼ欠失 *rdgA* (retinal degeneration A) により TRP が活

Fig. 1 The phylogenetic tree for the TRP superfamily was generated using the Clustalw program. The full-length sequences were used for the alignment. Alignment using the partial sequences encoding the hydrophobic core of the proteins gave a very similar phylogenetic tree.

性化される(8,9). 従って, TRP/TRPL の活性化には IP_3 R による Ca^{2+} 放出や IP_3 R との相互作用よりもむしろ, DAG やアラキドン酸などの不飽和脂肪酸の関与が大きいと考えられる.

3. 脊椎動物 TRP チャネル

多くの脊椎動物 TRP ホモログが発見されている(図1). TRP は(1)TRPC (2)TRPV (3)TRPM (4)PKD ファミリーに大別される(10). 構造上の特徴として膜貫通領域および25アミノ酸残基からなる“TRPドメイン”の存在があげられる.

(1) TRPC (TRP-canonical)

ショウジョウバエ TRP との相溶性が高い TRPC では,

TRPC1-7が発見されている(表1). TRPCにはN末端にアンキリンリピート, 中央に6個の膜貫通領域, C末端にTRPドメインが存在し(図2), 四量体(ホモテトラマーまたはヘテロテトラマー)でチャネルを形成すると考えられている. 一般的には相溶性の高いTRPC間で四量体を形成しうることが報告されている(11). TRPCはRACCとして機能しており, 活性化が受容体刺激によるPLC活性化と関連している. TRPC3の活性化機構が最も詳細に研究され, IP_3 Rとの相互作用が必須であることが示された(12). さらにTRPC3/C6/C7はDAGによりストア枯渇とは異なる機構を介しても直接活性化されることが報告された(13). 一方, 他のTRPCと相溶性が低いTRPC2が精巢, 鋤鼻器官などに発現しており, 精子が卵表面に存在

Table 1 Characteristics of TRP canonical (TRPC) homologues

	Expression	Trigger	Permeation
TRPC1	ubiquitous	depletion of Ca^{2+} stores	$\text{Ca}^{2+} = \text{Na}^{+} = \text{Ba}^{2+}$
TRPC2	brain, vomeronasal organ, sperm	pheromone? ZP3	
TRPC3	brain (cerebellum, Purkinje's cells)	receptor stimulation DAG	$\text{Ca}^{2+}, \text{Na}^{+}$
TRPC4	brain, adrenal gland, vascular endothelial cells	receptor stimulation	$\text{Ba}^{2+} > \text{Ca}^{2+} > \text{Na}^{+} = \text{Cs}^{+}$
TRPC5	brain	receptor stimulation extracellular Ca^{2+}	Ca^{2+} $\text{Na}^{+}, \text{Ba}^{2+}, \text{Mn}^{2+}$
TRPC6	brain, lung, spleen, vascular smooth muscle	receptor stimulation DAG	Ca^{2+} Na^{+}
TRPC7	ubiquitous	receptor stimulation Ca^{2+} , DAG constitutively activated	$\text{Ca}^{2+} > \text{Na}^{+} = \text{Cs}^{+}$

Fig. 2 Hypothetical membrane topology of TRP channels.

Table 2 Characteristics of vanilloid receptor (TRPV) homologues

	Expression	Trigger	Peameation
TRPV1 (VR-1)	Dorsal root ganglia, trigeminal nerve	Capsaicin, heat (> 43), pH (< 5.9), Anandamide, 12-lipoxygenase Bradykinin TPA	Ca ²⁺ > Na ⁺ = Cs ⁺
TRPV2 (VRL-1, GRC)	Dorsal root ganglia, spleen, lung, brain,	Growth factor, heat (> 52)	Ca ²⁺ , Na ⁺ , Cs ⁺
TRPV3	Dorsal root ganglia, trigeminal nerve, skin, brain	heat (> 33)	
TRPV4 (OTRPC4, VR-OAC)	lung, kidney, spleen testis, liver	hypotonic stress heat (> 33)	Ca ²⁺ > Na ⁺ = Cs ⁺
TRPV5 (ECaC1)	brain, kidney, spleen, intestine, prostate	constitutively active	Ca ²⁺ Na ⁺
TRPV6 (CaT1, ECaC2)	spleen, kidney, intestine, placenta	constitutively active	Ca ²⁺ Na ⁺

する ZP3 と呼ばれる糖タンパク質と結合した際に生じる持続的な Ca²⁺流入を担っている(14). TRPC2 は, その欠損マウスでは性別の区別が出来ず, 雄同士の争いをしなくなることから, フェロモン感知を制御するチャネルであると考えられている(15). さらに, TRPC4 欠損マウスでは, 大動脈内皮細胞におけるアセチルコリン受容体活性化による Ca²⁺流入の減弱, 弛緩反応の異常が報告されている(16). このように TRPC / RACC の生理機能が次々と解明されている.

(2) TRPV

TRPV は, トウガラシの辛み成分であるカプサイシンに反応して活性化するカチオンチャネルとして同定された(17) vanilloid receptor (VR1: TRPV1) 及び, そのホモログ群である(表2). 炎症性ペプチドであるブラジキニンや内因性リガンドであるアナンダミドによっても活性化され, 発痛に関与する ATP によりチャネル活性が増強することから, TRPV1 が痛覚刺激の transducer として機能すると考えられている(18,19). また, TRPV1 は熱(43 以上)やプロトン(pH5.9 以下)にも反応する. VRL-1(vanilloid receptor like-1: TRPV2)は TRPV1 と約 50% の相同性をもつチャネルであるが(20), より高温(52 以上)で活性化され, カプサイシンやプロトンに対して反応しない. TRPV4 は肺, 腎臓, などに発現が多く, 細胞

外液浸透圧の減少により活性化されることから, 浸透圧センサーとして機能すると考えられる(21). ところで, CaT1 (TRPV6) は CRAC と機能的に類似していたことから, CRAC の分子の実体である可能性が示されたが, これを否定する報告もされ, 統一的な見解はまだ得られていない(22,23).

(3) TRPM

TRPM ファミリーは, melastatin-1 (TRPM1) 及びそのホモログである(表3). TRPM1 が, メラノーマ細胞の腫瘍の悪性度に反比例してその発現が減少し, TRPM8 が前立腺において癌の悪性度に応じて発現が増加していることなどから, TRPM ファミリーは細胞の分化, 増殖などに重要な役割を果たしていると考えられていた(24). TRPM2, M6, M7 の C 末端の細胞質内領域には, 酵素モチーフが存在する. TRPM2 は C 末端に, DNA 修復酵素 MutT の pyrophosphatase として機能する Nudix モチーフを有し, ADP-ribose, -NAD⁺ が作用し, TRPM2 を活性化させる(25,26). TRPM6, M7 の C 末端には atypical α -kinase モチーフが存在する. この酵素領域が ATP 含量を感知し, TRPM7 活性化をもたらす(27). TRPM7 を欠失させた細胞は致死であることから, TRPM7 は細胞内の代謝状態を検知することで, 細胞の恒常性の維持や生存に働くと考えられる(28). TRPM4 は [Ca²⁺]_i の上昇によ

Table 3 Characteristics of melastatin-1 (TRPM) homologues

	Expression	Trigger	Characteristics
TRPM1 (melastatin-1)	Melanoma, eye	constitutively active ?	
TRPM2 (LTPC2, TRPC7)	brain, lung, spleen, bone marrow, leukocytes	ADP-ribose, b-NAD ⁺ reactive oxygen species	Nudix motif nonselective
TRPM3 (KIAA1616)	?	?	
TRPM4	ubiquitous	[Ca ²⁺] increase	nonselective (Ca ²⁺ impermeable)
TRPM5 (MTR1)	ubiquitous	?	
TRPM6 (CHAK2)	kidney, intestine	[ATP] decrease ?	atypical α -kinase motif
TRPM7 (TRP-PLIK, LTRPC7, CHAK1)	heart, lung, liver, kidney, brain	[ATP] decrease	atypical α -kinase motif
TRPM8 (CMR1, TRP-p8)	Dorsal root ganglia, trigeminal nerve, prostate,	hypothermia, menthol	

り活性化され、主に Na⁺ を透過し、細胞膜の脱分極を引き起こすチャネル (Ca²⁺-activated nonselective cation channel) であることが最近報告された(29)。TRPM6 は、腎臓、腸に発現が多いこと、TRPM7 が Mg²⁺ を透過することから、TRPM6/M7 は腸からの Mg²⁺ 吸収体であるとも考えられている。特に、家族性低 Mg²⁺ 血症が TRPM6 の変異によって起こる可能性が指摘されている(30)。TRPM8 は冷感刺激活性化カチオンチャネルであり、TRPM8 発現細胞に冷却した外液、またはメンソールなどを適用した場合に、カチオン流入が引き起こされる(31)。

(4) PKD

常染色体優性遺伝性嚢胞腎 (autosomal dominant polycystic kidney disease: ADPKD) は腎の皮質、髄質に多数の嚢胞が形成される高罹患率 (約 0.1%) の疾患である。その原因遺伝子の一つとして単離された PKD ファミリーは、PKD2, PKD2-like (PKDL), PKD2L2 からなるファミリーであり、C 末端に EF ハンド様構造、coiled-coil 構造を有する。接着因子様構造を持つ PKD1 (ADPKD の原因遺伝子の一つ) と複合体を形成して細胞膜上に移行し PKD2 はチャネルとして働く(32)。PKD2 は小胞体上にも存在し、小胞体からの Ca²⁺ 放出も担うことが示唆された(33)。しかしながら、PKD2 の変異と嚢胞形成のメカニズムはほとんど分かっていない。また、PKDL や PKD2L2

の生理機能は未知であり、今後の研究が注目される。

3. TRP と細胞応答

TRP を介した Ca²⁺ 流入は、シグナル伝達、筋収縮、細胞増殖・死といった多くの生理応答に関与する。以下に我々のグループの知見を含め、最新の TRP 研究を紹介したい。

(1) TRPC1 と Ca²⁺ シグナリング

TRPC1 はまさに最初に発見された脊椎動物ホモログである。細胞株への一過的発現実験において、TRPC1 はストアー枯渇を引き起こす刺激によってのみ活性化されることが報告されていることから、CCE の分子の実体ではないかと考えられてきた。しかし、免疫 B 細胞株 DT40 における TRPC1 の発現分布を免疫組織学的に調べた結果、驚くべきことに TRPC1 は形質膜というよりはむしろ ER に発現していることがわかった(34)。また、TRP1 欠損 B 細胞株では、ストアー枯渇刺激によって引き起こされる CCE のみならず、受容体刺激による ER からの Ca²⁺ 放出も減弱していた。さらに、受容体刺激により引き起こされる Ca²⁺ 振動 (Ca²⁺ オシレーション)、転写因子 NF-AT の活性も抑制されていた。すなわち、TRPC1 はチャネルとしての機能のみならず、IP₃R をもつ小胞体と形質膜とを共役させるアクセサリタンパクとしての役割も担っている

Fig. 3 Hypothetical mechanism of CCE activation by TRPC1. TRPC1 is localized in the endoplasmic reticulum (ER) and coupled with IP₃R. When the stimulation such as receptor activation or the store depletion is applied, TRPC1 is translocated to the plasma membrane (PM). The association of TRPC1 with IP₃R is maintained. The membrane-inserted TRPC1 is finally activated in concert with IP₃R activation, to induce capacitative Ca²⁺ entry.

Fig. 4 Pivotal role of phospholipase C (PLC) in receptor-activated Ca²⁺ mobilization.

と考えられる。また、TRPC1は単にSOCの分子実体として形質膜に局在しているわけではなく、非刺激時にはERに存在し、刺激依存的に何らかの形でERから表面膜に移行しCCEを生じる可能性が示される(図3)。

(2) 血管平滑筋におけるRACCとして機能するTRPC6

ウサギ門脈平滑筋において、 α_1 -アドレナリン受容体刺激により活性化されるRACCは、フルフェナム酸による増強など、電気生理学的性質がTRPC6と極めてよく一致

している。我々の研究により、特異的プローブを用いた *in situ* ハイブリダイゼーション法、免疫染色などの結果から、TRPC6 の高レベルな発現が平滑筋で確認された。さらに TRPC6 特異的アンチセンスオリゴヌクレオチドが、 α_1 -アドレナリン受容体電流を著しく減少させることから、本 RACC の実体が TRPC6 であることが証明された(35)。この知見は生体内における特定の RACC と TRP ホモログを直接対応づけた最初の成功例である。

(3) 酸化状態を感知する TRPM2

活性酸素種は、様々な疾患を引き起こす原因因子として考えられている。しかし、生体内の酸化状態を敏感に察知し、 Ca^{2+} 流入を引き起こすチャンネルの分子実体は全くわかっていなかった。TRPM2 チャンネル発現細胞に低濃度の過酸化水素を処理したところ、神経細胞等で見られるような Ca^{2+} 流入が惹起された(26)。TRPM2 の C 末端の Nudix モチーフ欠失変異体では、チャンネル活性が損なわれることなどから、TRPM2 の酸化による活性化は、 $-\text{NAD}^+$ の Nudix モチーフへの直接作用によることが示された。インスリノーマ細胞株 RIN-5F、単球細胞株 U937 に存在する TRPM2 をアンチセンス法により発現低下させたところ、過酸化水素や $\text{TNF}\alpha$ による細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇及び細胞死が抑制された。このように TRPM2 は、酸化還元状態の変化を感知することで活性化され、能動的に細胞死を誘導するチャンネルであると考えられる。

(4) 細胞周期を制御する PKD

嚢胞形成は上皮細胞の過剰な増殖とアポトーシスの両方によって引き起こされることから、PKD は細胞の周期制御に関わっていることが示唆されてきたが、そのメカニズムの一端が最近明らかにされた(36)。すなわち、PKD1 の発現が JAK-STAT 経路を活性化し、 $\text{p}21^{\text{waf1}}$ の発現誘導を引き起こすことで G_0/G_1 期に細胞周期を停止させるというのである。この過程には PKD2 の存在を必須とすることから、PKD2 は PKD1 と複合体を形成することで、恒常的に上皮細胞の過剰増殖を抑制していると考えられる。

4. シグナル複合体を構成する TRP チャンネル

TRP は、単なる Ca^{2+} 流入経路の一つとして機能するだけでなく、他の酵素分子と機能的結合することで TRP チャンネルを中心としたシグナル複合体 (signalplex) を形成している。TRP チャンネルと結合する分子として PDZ ドメインをもつ INAD (inactivation no after potential D) や Na^+ / H^+ exchanger regulating factor (NHERF)、カルモジュリン (CaM)、 IP_3R 、phospholipase C (PLC) などが報告されている。中でも特に最近、PLC と TRP との機能的結合が重要だと考えられている。

Runnels らは、TRPM7 の自発活性が Gq タンパク質共

役型受容体刺激により抑制を受けることを報告している(37)。TRPM7 の自発活性は PI-4,5-P_2 量によって制御されていた。また、TRPM7 のキナーゼドメインは PLC (PLC および PLC) の C2 ドメインと結合することが示された。 PI-4,5-P_2 量によるチャンネル活性の制御は、*Drosophila* TRP や TRPV1 においても報告されており、PLC による活性制御は多くの TRP に共通したメカニズムであると考えられる。

最近、Patterson らは、PLC がリパーゼ活性に依存せず受容体刺激によって引き起こされる CCE を増大させることを報告した(38)。いくつかの細胞株に PLC 1 を発現させると、受容体刺激やストアー枯渇によって引き起こされる細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇がさらに増大する。この増大は酵素活性を持たない変異体を発現させても観察され、PLC の SH3 ドメインを欠損させることで消失することを示した。また、PLC 1 の SH3 ドメインが TRPC3 の N 端と結合することも明らかにした。しかし、彼らは CCE が活性化される際の PLC の酵素活性を調べていないことから、酵素活性の役割を否定することはできない。事実、DT40 細胞株を用いて CCE が活性化される際の酵素活性を調べた結果、受容体刺激やストアー枯渇によって引き起こされる細胞外からの Ca^{2+} 流入が PLC 2 を活性化し、産生された IP_3 と DAG が持続的な Ca^{2+} 応答を引き起こすことを我々は見出している(39)。さらに HEK293 細胞を用いた一過的発現系で、PLC 2 の酵素活性に依存して TRPC3 が活性化されることも明らかにしている。従って、PLC の酵素活性に依存した成分と非依存的な成分の両方が受容体活性化の Ca^{2+} 動員に関与すると考えられるが、いずれにしても PLC が TRP を介した Ca^{2+} シグナルを活性化する上で最も重要な役割を果たしていることは間違いない(図4)。

5. TRP を用いたシグナル複合体の解析

各 TRP の個性が明らかになってきた最近では、TRP チャンネルは native な細胞におけるシグナル複合体構成を解析するよい生化学的道具としても用いられるようになってきている。Delmas らは、TRPC1 が IP_3R を介した Ca^{2+} ストアー枯渇によって活性化することを利用し、 Gq タンパク質共役型受容体刺激による IP_3R 活性化を評価する「バイオセンサー」として使用した(40)。一方、TRPC6 がストアー非依存的に DAG によって活性化するという性質を利用し、 IP_3R とつながらない経路「バイオセンサー」とした。その結果、SCG neuron におけるムスカリン受容体 (M1R) とブラジキニン受容体 (B2R) はともに Gq 共役型受容体であるにもかかわらず、B2R 刺激では IP_3R を介した Ca^{2+} 応答が見られるのに対し、M1R 刺激ではほと

んど見られないことがわかった。すなわち, B2R では受容体と IP₃R とのカップリングが存在することを TRPC1 チャンネルの活性によって明らかにしたのである。

このように, TRP チャンネル複合体は PI 代謝回転のみならず, 酸化ストレス, 熱, 浸透圧, pH の変化などによっても活性化されることから, 細胞膜近傍におけるさまざまな刺激に応答する生理的な「バイオセンサー」として働いていることが考えられる。

6. 最後に

今後, 各 TRP ホモログの機能的性質, 生理的意義などが次々と確かめられていくと思われる。同時に, シグナル複合体形成に関する TRP の関与が明らかになることは, 想像に難しくない。特に後者に関しては, TRP がシグナル増幅機構と一体になって, 存在する細胞・組織において生理的意義を保証する機構であると考えられる。すなわち, 今後は, シグナル複合体をとおした, TRP チャンネルや他のシグナル伝達タンパク質の機能制御の解明が重要である。複合体形成に重要なタンパク質間相互作用と, それを修飾する物質の探索が創薬につながることは間違いない。

文 献

- Hoth M and Penner R: Depletion of intracellular calcium stores activates a calcium current in mast cells. *Nature* **355**, 353-356 (1992)
- Montell C and Rubin GM: Molecular characterization of the *Drosophila* trp locus: a putative integral membrane protein required for phototransduction. *Neuron* **2**, 1313-1323 (1989)
- Phillips AM, Bull A and Kelly LE: Identification of a *Drosophila* gene encoding a calmodulin-binding protein with homology to the trp phototransduction gene. *Neuron* **8**, 631-642 (1992)
- Xu XZ, Chien F, Butler A, Salkoff L and Montell C: TRPgamma, a *Drosophila* TRP-related subunit, forms a regulated cation channel with TRPL. *Neuron* **26**, 647-657 (2000)
- Peretz A, Suss-Toby E, Rom-Glas A, Arnon A, Payne R and Minke B: The light response of *Drosophila* photoreceptors is accompanied by an increase in cellular calcium: effects of specific mutations. *Neuron* **12**, 1257-1267 (1994)
- Niemeyer BA, Suzuki E, Scott K, Jalink K and Zuker CS: The *Drosophila* light-activated conductance is composed of the two channels TRP and TRPL. *Cell* **85**, 651-659 (1996)
- Acharya JK, Jalink K, Hardy RW, Hartenstein V and Zuker CS: InsP₃ receptor is essential for growth and differentiation but not for vision in *Drosophila*. *Neuron* **18**, 881-887 (1997)
- Chyb S, Raghu P and Hardie RC: Polyunsaturated fatty acids activate the *Drosophila* light-sensitive channels TRP and TRPL. *Nature* **397**, 255-259 (1999)
- Raghu P, Usher K, Jonas S, Chyb S, Polyanovsky A and Hardie RC: Constitutive activity of the light-sensitive channels TRP and TRPL in the *Drosophila* diacylglycerol kinase mutant, rdgA. *Neuron* **26**, 169-179 (2000)
- Montell C, Birnbaumer L, Flockerzi V, Bindels RJ, Bruford EA, Caterina MJ, Clapham DE, Harteneck C, Heller S, Julius D, et al: A unified nomenclature for the superfamily of TRP cation channels. *Mol Cell* **9**, 229-231 (2002)
- Hofmann T, Schaefer M, Schultz G and Gudermann T: Subunit composition of mammalian transient receptor potential channels in living cells. *Proc Natl Acad Sci USA* **99**, 7461-7466 (2002)
- Kiselyov K, Xu X, Mozhayeva G, Kuo T, Pessah I, Mignery G, Zhu X, Birnbaumer L and Muallem S: Functional interaction between InsP₃ receptors and store-operated Htrp3 channels. *Nature* **396**, 478-482 (1998)
- Hofmann T, Obukhov AG, Schaefer M, Harteneck C, Gudermann T and Schultz G: Direct activation of human TRPC6 and TRPC3 channels by diacylglycerol. *Nature* **397**, 259-263 (1999)
- Jungnickel MK, Marrero H, Birnbaumer L, Lemos JR and Florman HM: Trp2 regulates entry of Ca²⁺ into mouse sperm triggered by egg ZP3. *Nat Cell Biol* **3**, 499-502 (2001)
- Stowers L, Holy TE, Meister M, Dulac C and Koentges G: Loss of sex discrimination and male-male aggression in mice deficient for TRP2. *Science* **295**, 1493-1500 (2002)
- Freichel M, Suh SH, Pfeifer A, Schweig U, Trost C, Weissgerber P, Biel M, Philipp S, Freise D, Droogmans G, et al: Lack of an endothelial store-operated Ca²⁺ current impairs agonist-dependent vasorelaxation in TRP4^{-/-} mice. *Nat Cell Biol* **3**, 121-127 (2001)
- Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD and Julius D: The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* **389**, 816-824 (1997)
- Premkumar LS and Ahern, GP: Induction of vanilloid receptor channel activity by protein kinase C. *Nature* **408**, 985-990 (2000)
- Numazaki M, Tominaga T, Toyooka H and Tominaga M: Direct phosphorylation of capsaicin receptor VR1 by protein kinase Cepsilon and identification of two target serine residues. *J Biol Chem* **277**, 13375-13378 (2002)
- Caterina MJ, Rosen TA, Tominaga M, Brake AJ and Julius D: A capsaicin-receptor homologue with a high threshold for noxious heat. *Nature* **398**, 436-441 (1999)
- Strotmann R, Harteneck C, Nunnenmacher K, Schultz G and Plant TD: OTRPC4, a nonselective cation channel that confers sensitivity to extracellular osmolarity. *Nat Cell Biol* **2**, 695-702 (2000)
- Yue L, Peng JB, Hediger MA and Clapham DE: CaT1 manifests the pore properties of the calcium-release-activated calcium channel. *Nature* **410**, 705-709 (2001)

- 23) Voets T, Prenen J, Fleig A, Vennekens R, Watanabe H, Hoenderop JG, Bindels RJ, Droogmans G, Penner R and Nilius B: CaT1 and the calcium release-activated calcium channel manifest distinct pore properties. *J Biol Chem* **276**, 47767-47770 (2001)
- 24) Tsavaler L, Shapero MH, Morkowski S and Laus R: Trp-p8, a novel prostate-specific gene, is up-regulated in prostate cancer and other malignancies and shares high homology with transient receptor potential calcium channel proteins. *Cancer Res* **61**, 3760-3769 (2000)
- 25) Perraud AL, Fleig A, Dunn CA, Bagley LA, Launay P, Schmitz C, Stokes AJ, Zhu Q, Bessman MJ, Penner R, et al: ADP-ribose gating of the calcium-permeable LTRPC2 channel revealed by Nudix motif homology. *Nature* **411**, 595-599 (2001)
- 26) Hara Y, Wakamori M, Ishii M, Maeno E, Nishida M, Yoshida T, Yamada H, Shimizu S, Mori E, Kudoh J, et al: LTRPC2 Ca²⁺-permeable channel activated by changes in redox status confers susceptibility to cell death. *Mol Cell* **9**, 163-173 (2002)
- 27) Runnels LW, Yue L and Clapham DE: TRP-PLIK, a bifunctional protein with kinase and ion channel activities. *Science* **291**, 1043-1047 (2001)
- 28) Nadler MJ, Hermosura MC, Inabe K, Perraud AL, Zhu Q, Stokes AJ, Kurokaki T, Kinet JP, Penner R, Scharenberg AM, et al: LTRPC7 is a Mg.ATP-regulated divalent cation channel required for cell viability. *Nature* **411**, 590-595 (2001)
- 29) Launay P, Fleig A, Perraud AL, Scharenberg AM, Penner R and Kinet JP: TRPM4 is a Ca²⁺-activated nonselective cation channel mediating cell membrane depolarization. *Cell* **109**, 397-407 (2002)
- 30) Walder RY, Landau D, Meyer P, Shalev H, Tsolia M, Borochowitz Z, Boettger MB, Beck GE, Englehardt RK, Carmi R, et al: Mutation of TRPM6 causes familial hypomagnesemia with secondary hypocalcemia. *Nat Genet* **31**, 171-174 (2002)
- 31) Peier AM, Moqrich A, Hergarden AC, Reeve AJ, Andersson DA, Story GM, Earley TJ, Dragoni I, McIntyre P, Bevan S, et al: A TRP Channel that senses cold stimuli and menthol. *Cell* **108**, 705-715 (2002)
- 32) Hanaoka K, Qian F, Boletta A, Bhunia AK, Piontek K, Tsiokas L, Sukhatme VP, Guggino WB and Germino GG: Co-assembly of polycystin-1 and -2 produces unique cation-permeable currents. *Nature* **408**, 990-994 (2000)
- 33) Koulen P, Cai Y, Geng L, Maeda Y, Nishimura S, Witzgall R, Ehrlich BE and Somlo S: Polycystin-2 is an intracellular calcium release channel. *Nat Cell Biol* **4**, 191-197 (2002)
- 34) Mori Y, Wakamori M, Miyakawa T, Hermosura M, Hara Y, Nishida M, Hirose K, Mizushima A, Kurokaki M, Mori E, et al: Transient receptor potential 1 regulates capacitative Ca²⁺ entry and Ca²⁺ release from endoplasmic reticulum in B lymphocytes. *J Exp Med* **18**, 673-681 (2002)
- 35) Inoue R, Okada T, Onoue H, Hara Y, Shimizu S, Naitoh S, Ito Y and Mori Y: The transient receptor potential protein homologue TRP6 is the essential component of vascular α 1-adrenoceptor-activated Ca²⁺-permeable cation channel. *Circ Res* **88**, 325-332 (2001)
- 36) Bhunia AK, Piontek K, Boletta A, Liu L, Qian F, Xu PN, Germino FJ and Germino GG: PKD1 induces p21waf1 and regulation of the cell cycle via direct activation of the JAK-STAT signaling pathway in a process requiring PKD2. *Cell* **109**, 157-168 (2002)
- 37) Runnels LW, Yue L and Clapham DE: The TRPM7 channel is inactivated by PIP2 hydrolysis. *Nat Cell Biol* **4**, 329-336 (2002)
- 38) Patterson RL, van Rossum DB, Ford DL, Hurt KJ, Bae SS, Suh PG, Kurokaki T, Snyder SH and Gill DL: Phospholipase C- is required for agonist-induced Ca²⁺ entry. *Cell* **111**, 529-541 (2002)
- 39) Nishida M, Sugimoto K, Hara Y, Mori E, Morii T, Kurokaki T and Mori Y: Amplification of Ca²⁺ signaling by Ca²⁺ entry-dependent translocation and activation of phospholipase C 2 in B lymphocytes. *J Pharmacol Sci* **91**, Suppl I, 95P (2003)
- 40) Delmas P, Wanaverbecq N, Abogadie FC, Mistry M and Brown DA: Signaling microdomains define the specificity of receptor-mediated InsP3 pathways in neurons. *Neuron* **34**, 209-220 (2002)

Abstract - TRP channels: formation of signal complex and regulation of cellular functions. Motohiro NISHIDA¹⁾, Yuji HARA¹⁾, Ryuji INOUE²⁾ and Yasuo MORI¹⁾ (¹⁾Center for Integrative Bioscience, Okazaki National Research Institutes, Okazaki 444-8585, Japan, ²⁾Department of Pharmacology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka 812-8582, Japan).

Folia Pharmacol. Jpn. (Nippon Yakurigaku Zasshi) **121**, 223 ~ 232 (2003)

Cellular stimulation from the surrounding extracellular environment via receptors and other pathways evoke activation of Ca^{2+} -permeable cation channels. An important clue to understand the molecular mechanisms underlying these receptor-activated cation channels (RACC) was first provided through molecular studies of the transient receptor potential (trp) protein (TRP), which controls light-induced depolarization in *Drosophila* photoreceptor cells. Recent studies have revealed that these TRP channels are also activated by diverse stimuli such as heat, osmotic stress, and oxidative stress. Furthermore, involvement of TRP channels has been demonstrated in signaling pathways essential for biological responses, such as proliferation, differentiation, and cell death. These findings encourage usage of TRP channels and their signalplexes as powerful tools for the development of novel pharmaceutical targets.

Keywords: transient receptor potential (TRP); receptor-activated cation channel (RACC); Ca^{2+} -permeable cation channel; signalplex; homeostasis

著者プロフィール

西田 基宏 (にしだ もとひろ)

岡崎国立共同研究機構・統合バイオサイエンスセンター・細胞生理研究室, 助手, 薬学博士.

2001年 東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了後, 現職.

研究テーマ: 分子薬理学. 主に細胞内シグナル伝達経路の解析.

趣味: 実験 (モットーは, 論より証拠).

原 雄二 (はら ゆうじ)

岡崎国立共同研究機構・統合バイオサイエンスセンター・非常勤研究員, 理学博士.

2002年 総合研究大学院大学博士課程修了後, 現職.

研究テーマ: TRPチャネル活性化機構の解明.

趣味: 囲碁 (三段), 探索行動, グルメ雑誌の購読.

井上 隆司 (いのうえ りゅうじ)

九州大学大学院医学研究院生体情報薬理学講座, 助教授, 医学博士.

研究テーマ: 受容体作動性 Ca 流入機構と TRP 蛋白質の分子薬理学. 微小循環における新型電位依存性 Ca チャネルの生理学・薬理学. 古くなりますが, 詳しくは本誌 105 巻 1 号 39 頁を参照して頂ければ幸いです.

森 泰生 (もり やすお)

岡崎国立共同研究機構・統合バイオサイエンスセンター・細胞生理研究室, 教授, 医学博士.

1992年 博士取得 (医学) (京都大学大学院), '89年~'92年 京都大学医学部 助手, '92年~'95年 米国オハイオ州立シンシナティ大学医学部薬理学教室 客員助教授, '95年~'96年 米国オハイオ州立シンシナティ大学医学部分子薬理学研究所 助教授, '96年~'01年 岡崎国立共同研究機構 生理学研究所 助教授, '98年 ハーバード大学医学部客員教授, '01年~ 岡崎国立共同研究機構 統合バイオサイエンスセンター 教授.

研究テーマ: カルシウムチャネルの分子生理学. カルシウムシグナル伝達チャネル群におけるタンパク質間相互作用の分子生物学.

趣味: 無為に仕事の構想を練ること, マンガなどの読書.