

研究成果報告書

研究テーマ (和文)	神経回路形成時の細胞内局所発熱のメカニズムとその生理学的意義		
研究テーマ (英文)	Physiological significance of intracellular thermogenesis in axonal growth		
研究期間	2019年～2022年	研究機関名 長崎県立大学	
研究代表者	氏名	(漢字)	柴崎 貢志
		(カタカナ)	シバサキ コウジ
		(英文)	Koji Shibasaki
	所属機関・職名	長崎県立大学 栄養健康学科 細胞生化学研究室・教授	
共同研究者 * 2名をこえる場合は、【別紙追加用紙】(P3)に3人目以降を追記してください。	氏名	(漢字)	
		(カタカナ)	
		(英文)	
	所属機関・職名		
	氏名	(漢字)	
		(カタカナ)	
		(英文)	
所属機関・職名			
概要 (600字～800字程度にまとめてください。)			
<p>TRPV2は52℃以上の侵害熱刺激を感知する熱センサーとしてクローニングされた非選択的カチオンチャネルである(Nature 1999)。クローニング後、長い間、侵害熱に対する痛み受容に関わる分子と考えられてきた。</p> <p>ところが、研究実施者は、胎仔期の脊髄運動神経・DRG感覚神経においてTRPV2が既に発現していることを見いだした。子宮内の胎仔が52℃以上の熱刺激に暴露されることは通常あり得ない。このため、生体内に新規のTRPV2リガンドが存在する可能性が考察された。解析を進めたところ、末梢(皮膚・筋肉など)に向けて非常に長い軸索を伸長している時に細胞膜にかかる膜伸展刺激でTRPV2が活性化し、軸索伸長を促進させていることを突き止めた(J. Neurosci. 2010)。さらに我々はTRPV2が膜伸展刺激を感知し、軸索伸長を促進させる分子基盤を同定した(JPS 2016, FASEB J 2017)。</p> <p>研究実施者は、1細胞内の局所温度測定技術を開発し(Nature Commun. 2012, 細胞内に導入した蛍光プローブの蛍光寿命の違いを可視化することで、生きた細胞内部の温度分布を計測。1つのミトコンドリアの温度状態をも可視化する)、神経軸索伸長中の温度変化と温度センサー分子活性変化の相関性を調べ、細胞内温度分布と神経回路形成の関連性を解析した。その結果、伸長中の軸索内部に細胞質と比較し2℃程度高いホットスポットが存在することや体温よりも約2℃高い温度がTRPV2の機械刺激感受性を亢進させていることを発見した。</p>			

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）						
雑誌	論文課題	Oxidation sensitizes TRPV2 to chemical and heat stimuli, but not mechanical stimulation.				
	著者名	Oda M, Fujiwara Y, Ishizaki Y, Shibasaki K.	雑誌名	Biochemistry and Biophysics Report		
	ページ	101173	発行年	2 0 2 1	巻号	28
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ページ	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ページ	

英文抄録（100語～200語程度にまとめてください。）

We previously reported that TRPV2 is a mechanosensor channel which contributes to axonal outgrowth in membrane stretch dependent manner (J. Neurosci. 2010, JPS 2016, FASEB J. 2017), although TRPV2 was originally cloned as a noxious heat sensor (>52° C). These results indicate that TRPV2 is an important component for the responses against the stretch. In this study, we examined the intracellular temperature distribution during axonal outgrowth by a temperature-imaging method. We found that specific high temperature regions (2~4° C higher) were occasionally localized in the growth cones. We hypothesized that the higher temperature might accelerate the sensitivity of TRPV2 for mechanical stimuli. Hence, we evaluated the mechanical stimuli-evoked TRPV2 currents at various temperatures by a whole cell patch-clamp recording. Surprisingly, physiological temperature (37° C) was insufficient to sensitize the TRPV2 activation. Unexpectedly, over 39° C condition dramatically accelerates the TRPV2 sensitivity for mechanical stimuli.