

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：24701

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K16691

研究課題名（和文）異常感覚克服のための各種触覚機械受容器イオンチャネルの同定

研究課題名（英文）Identification of different tactile mechanoreceptor ion channels for overcoming sensory abnormalities

研究代表者

曽根勝 真弓（Sonekatsu, Mayumi）

和歌山県立医科大学・医学部・博士研究員

研究者番号：40725579

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：ヒトの指先と相同の触覚機械受容器を持つマウスのヒゲ毛根に投射する感覚神経には、rapidly adapting(RA)、slowly adapting type 1(SA1)、slowly adapting type 2(SA2)の3種類の機械受容器が存在する。これらの触覚機械受容器は、各種カリウムチャネル遮断薬に対する感受性が異なり、それぞれ異なる電位依存性カリウムチャネルが発現していることがわかった。さらにSA1、SA2 機械受容器応答には、電位依存性カルシウムチャネルも必要であることがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義
各種触覚機械受容器に発現する電位依存性カリウムチャネルの探索が進んだ。さらに進めていくことで、触覚伝達メカニズムの解明につながると考えられる。触覚伝達メカニズムが解明されれば、しびれや異常感覚の病態理解、ひいては治療法の新規開拓につながる。

研究成果の概要（英文）：Sensory nerves projecting to the whisker hair follicles of mice, which possess mechanoreceptors homologous to those in human fingertips, contain three types of mechanoreceptors: rapidly adapting (RA), slowly adapting type 1 (SA1), and slowly adapting type 2 (SA2). It has been found that these receptors exhibit different sensitivities to various potassium channel blockers, indicating that distinct voltage-gated potassium channels are expressed in each receptor type. Furthermore, voltage-gated calcium channels has been also required for SA1 and SA2 mechanoreceptor responses.

研究分野：末梢神経 電気生理学 触覚 イオンチャネル

キーワード：触覚 電気生理学 single fiber recording 電位依存性カリウムチャネル

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

触覚は物体の形状や質感の認識、愛着形成などの社会的な交流においても重要な感覚であり、機械刺激疼痛やしびれ、アロディニアなどにも非常に重要な要素である。触覚機械受容器は、触覚の入力を電気信号に変換し、末梢神経を介して脳へ伝えるために重要な役割を果たしているが、イオンチャンネルレベルでのそのメカニズムは未だ不明な点が多い。

2. 研究の目的

新たに確立した電気生理学的手法である Pressure-clamped single-fiber recording を用いて、触覚機械受容器に発現するチャンネルを同定し、触覚認知メカニズムの一部を解明することを目的とした。

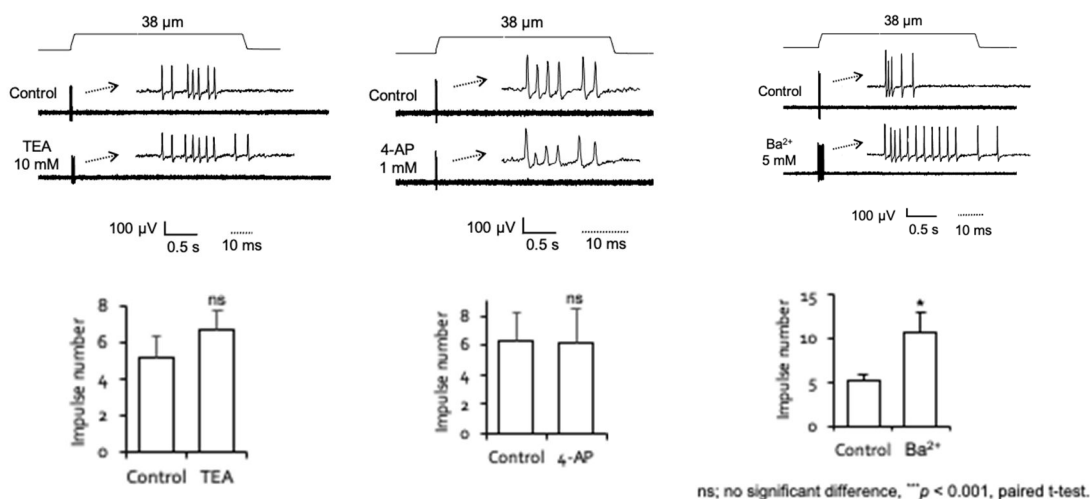
3. 研究の方法

8-10 週齢 C57BL/6 雄マウスのヒゲ毛根を、ヒトの指先と相同の標本として用いた。ヒゲ毛根に投射する有髄神経に Pressure-clamped single-fiber recording を適用し、rapidly adapting (RA)、slowly adapting type 1 (SA1)、slowly adapting type 2 (SA2) 機械受容器に分類した。

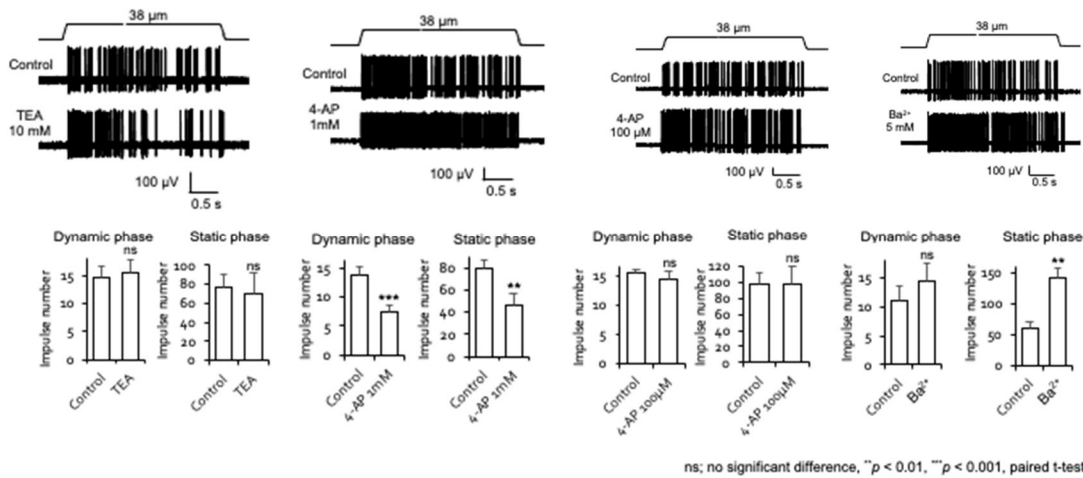
各種触覚機械受容器の触刺激に対するそれぞれの発火パターンを規定していると考えられる、電位依存性カリウムチャンネルの発現の違いについて、代表的な電位依存性カリウムチャンネル遮断薬であるテトラメチルアンモニウム (TEA)、4-アミノピリジン (4-AP) を用いて電気生理学的に検討した。さらにバリウム (Ba)、カドミウム (Cd) 選択的カリウムチャンネル阻害剤等も用いて検討を行った。

4. 研究成果

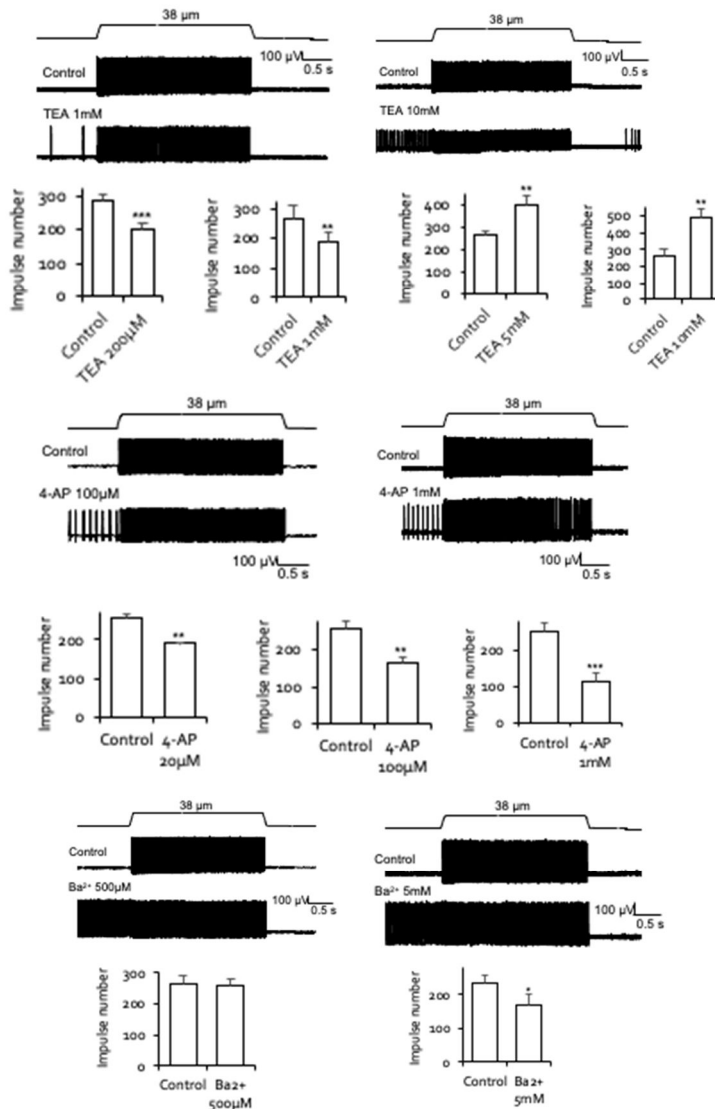
RA 機械受容器は、電位依存性カリウムチャンネル遮断薬である TEA、4-AP には反応せず、Ba により有意に発火数が増加した。この結果から RA 機械受容器の求心性神経には、TEA や 4-AP では刺激されない Ba 感受性のカリウムチャンネルが存在することが示唆された。



SA1 機械受容器は TEA による有意な変化は見られなかったが、4-AP、Ba により有意な変化を示した。4-AP は主に A 型の電位依存性カリウムチャンネルの代表的な遮断薬であるが、低濃度 (100 μM) では SA1 応答に変化はなく、高濃度 (1 mM) でのみ SA1 応答を有意に減少させた。さらに SA1 応答は、セロトニン作動性の触覚応答が報告されているメルケル終盤から発生すると考えられたため、セロトニン (5-HT) の灌流投与も行ったところ、有意に発火が抑制された。また、メルケル細胞はカルシウムイオンによる活動電位の発火が報告されているため、電位依存性カルシウムチャンネル遮断薬であるカドミウム (Cd) を灌流投与したところ、SA1 応答も有意に減少した。



SA2 機械受容器は TEA、4-AP、Ba すべてに有意な反応を示した。TEA は主に遅延整流型の電位依存性カリウムチャネルの代表的な遮断薬であるが、高濃度 (5mM、10mM) TEA は SA2 機械受容器の触刺激による活動電位数を有意に増加させた。反対に低濃度 (1mM、200 μ M) TEA は、SA2 機械受容器の触刺激による活動電位数を有意に減少させた。4-AP は高濃度でのみ SA1 機械受容器の触刺激による応答を変化させたが、SA2 機械受容器に関しては、低濃度 (20 μ M) でも有意に発火応答が減少した。さらに、5-HT の灌流投与による変化はなかったが、Cd により SA2 機械受容器の活動電位数は有意に減少し、SA2 機械受容器の神経終末には電位依存性カルシウムチャネルも発現していると考えられた。



電位依存性カリウムチャンネルには複数のファミリーが存在し、それぞれのサブファミリーは TEA や 4-AP、Ba に対して異なる感受性を持つが、RA、SA1、SA2 機械受容器は TEA、4-AP、Ba にそれぞれ異なる感受性を示したことで、これら触覚機械受容器特有の発火パターンの違いは、発現している電位依存性カリウムチャンネルの違いに起因していると考えられた。これらの結果から、各種触覚機械受容器が持つカリウムチャンネルのサブタイプを絞り込むために、より選択的なカリウムチャンネル阻害剤を用いて研究を継続した。Kv1.1 阻害薬である Dendrotoxin-K による、RA、SA1、SA2 機械受容器の発火数の有意な変化はなかった。Kv7 阻害薬である Linopirdine では、RA 機械受容器の発火数に有意な変化はなかったが、SA1、SA2 機械受容器では発火数が有意に減少し、Kv7 チャンネルの SA 応答への関与が示唆された。SA2 機械受容器の発火数は、Kv3.4 阻害薬である BDS-1 では有意な変化はなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Sonekatsu Mayumi, Yamada Hiroshi, Nishio Naoko, Gu Jianguo G	4. 巻 18
2. 論文標題 Effects on low threshold mechanoreceptors in whisker hair follicles by 5-HT, Cd ²⁺ , tetraethylammonium, 4-aminopyridine, and Ba ²⁺	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Pain	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/17448069221076606	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 曾根勝真弓、下江隆司、木戸勇介、松山雄樹、村田顕優、岩崎博、山田宏
2. 発表標題 各種触・圧覚受容器は異なる電位依存性カリウムチャンネルを有する
3. 学会等名 第 65 回日本手外科学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 曾根勝真弓、Jianguo G Gu、西尾尚子、山中学、谷口亘、下江隆司、神埜聖治、井上慎吾、木戸勇介、松山雄樹、村田顕優、筒井俊二、岩崎博、中塚映政、山田宏
2. 発表標題 各種触覚機械受容器の電位依存性カリウムチャンネル遮断薬に対する感受性の違い
3. 学会等名 第 33 回日本末梢神経学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 曾根勝真弓、Jianguo G Gu、山中学、西尾尚子、下江隆司、神埜聖治、木戸勇介、松山雄樹、村田顕優、岩崎博、山田宏
2. 発表標題 遅順応型の触覚機械受容器応答には電位依存性カルシウムチャンネルが重要な役割を果たしている
3. 学会等名 第 37 回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Sonekatsu M, Gu GJ, Shimoe T, Kanno S, Kido Y, Matsuyama Y, Murata S, Nishio N, Yamanaka M, Tsutsui S, Iwasaki H, Yamada H
2. 発表標題 Breakthrough electrophysiological technique: Pressure-clamped single-fiber recording from skin-nerve preparation
3. 学会等名 Orthopaedic Research Society 2022 annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 曾根勝真弓、岩崎 博、筒井俊二、谷口 亘、下江隆司、神埜聖治、山中学、太地 良、木戸勇介、松山雄樹、山田 宏
2. 発表標題 各種触覚機械受容器はそれぞれ異なる電位依存性カリウムチャネルを有する
3. 学会等名 第36回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mayumi Sonekatsu, Jianguo G. Gu, Manabu Yamanaka, Naoko Nishio, Takashi Shimoe, Seiji Kanno, Yusuke Kido, Yuki Matsuyama, Akimasa Murata, Hiroshi Iwasaki, Hiroshi Yamada
2. 発表標題 Voltage-gated calcium channels play an important role of impulse generation in slowly adapting type mechanoreceptors
3. 学会等名 Orthopaedic Research Society 2023 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------