

平成 28 年 10 月 28 日現在

機関番号：17701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26861234

研究課題名(和文) TRPA1による酸素感知の意義

研究課題名(英文) Contribution of TRPA1 to arousal and respiratory activation to hypoxia

研究代表者

黒木 千晴 (Kuroki, Chiharu)

鹿児島大学・医学部・歯学部附属病院・医員

研究者番号：20725650

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：TRPA1が呼吸ガス中の酸素濃度を体内に取り込む前に感知し、呼吸調節を引き起こす早期警告系としての役割を持っているのではないかという仮説を検証した。鼻腔三叉神経でのTRPA1による軽度低酸素の感知は重度低酸素となる前に、生体防御反応としての覚醒と呼吸の活性化を引き起こし、早期警告系としての役割をもっていることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：We hypothesized that TRPA1 detect oxygen concentration in inspired gas and respiratory regulation, as early alarm system. We revealed that pathway through TRPA1 contribute to arousal from sleep and respiratory activation, as a defensive response to hypoxia. Pathway through TRPA1 suggested to locate on the trigeminal nerve in nasal cavity. This defense response is more important in mild hypoxia than severe hypoxia. We concluded TRPA1 is an early alarm system for hypoxia in airway.

研究分野：麻酔、生理学

キーワード：TRPA1 低酸素 鼻腔三叉神経

1. 研究開始当初の背景

生体にとって、酸素は必要不可欠であるとともに、時として毒性を示す。そのため、体内へ取り込む酸素を鋭敏に感知し、組織への酸素供給を制御する仕組みが重要である。ヒトにおける酸素感知には、化学受容器の中でも頸動脈小体が特に重要であると考えられており、体内(血中)の酸素濃度は頸動脈小体によってモニターされ、低酸素を検出すると呼吸が増加するという低酸素呼吸増強反射はよく知られている。一方、高酸素を検出する機構は知られておらず、高酸素呼吸抑制反射は頸動脈小体の基礎活動の抑制によるとされている。TRPA1は、これまで温度・機械刺激・浸透圧・種々の化学物質・pH等を検出するセンサーとしての役割が知られていたが、新たに、酸素を感知するというユニークな役割を持っていることが報告されている。TRPA1は高酸素および低酸素を感知して活性化し、TRPA1欠損マウスにおいて、高酸素および低酸素ガス吸入に伴う迷走神経の活性化が著しく損なわれていることが確認されている。これは、生体が頸動脈小体からの入力の他にも低酸素検出系を持つ可能性を示唆し、初めて高酸素検出系を持っていることを示した優れた成果であるが、その生物学的意義の検証はこれからの課題である。

2. 研究の目的

TRPA1は、気道や肺の感覚神経終末に存在し、疼痛、咳、呼吸の変化などの生体防御反応を惹起させることが知られている。TRPA1はこれまで温度・機械刺激・浸透圧・種々の化学物質・pHなどを検出する環境センサーとしての役割が知られていたが、新たに、高酸素・低酸素を感知するというユニークな役割を持っていることが報告されている。TRPA1が呼吸ガス中の酸素濃度を体内に取り込む前に感知し、呼吸変化を引き起こす早

期警告系として役立っているという仮説を検証し、その生理学的存在意義を明らかにする。

3. 研究の方法

TRPA1欠損マウスと対照野生型マウスを用い、

- ・高酸素、低酸素、有害物質への行動変化(回避、覚醒、ストレス反応)や生理学的変化(呼吸、循環、体温)を調べる。

- ・血中の酸素濃度や有害物質濃度が変化する前に、行動変化、生理学的変化を引き起こすことが可能なかどうかを、吸気と血中の酸素濃度の同時測定により検討する。TRPA1によるどの部位からの入力ที่สำคัญなのか、嗅神経、鼻腔の三叉神経、気管からの迷走神経求心性線維、頸動脈小体・舌咽神経のいずれが入力神経として重要であるのかを、それぞれの神経を破壊または薬理的にブロックして検討する。

TRPA1の活性化による覚醒、呼吸、循環、体温調節に至るまでの脳内神経回路を、組織化学的手法ならびに電気生理学的手法を用いて検索する。

4. 研究成果

生理学的変化を調べ、自然睡眠からの低酸素刺激による覚醒、呼吸の活性化にTRPA1を介した入力ที่สำคัญであることが明らかとなった。TRPA1からの入力神経を検討するため、低酸素刺激による三叉神経の活性化を細胞外シグナル調節キナーゼリン酸化体によって確認し、TRPA1を介した入力は重度低酸素より軽度低酸素において三叉神経にTRPA1および意義を持つことが明らかとなった。鼻腔内三叉神経にTRPA1および低酸素感受性を付与するプロリン水酸化酵素が存在することを組織科学的に証明した。鼻腔三叉神経、気道迷走神経を別々に刺激するため、上気道と下気道を分離換気して低酸素刺

激を行い、鼻腔三叉神経の役割が重要であることが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計2件)

酸素および刺激ガスセンサーとしての TRPA1 チャンネルの役割.

桑木共之

九州高気圧環境医学会誌

15: 1-6, 2015.

査読あり

Intermittent but not sustained hypoxia activates orexin-containing neurons in mice.

Keiji Yamaguchi, Takahiro Futatsuki,

Jumpei Ushikai, Chiharu Kuroki, Toshiaki

Minami, Yasuyuki Kakihana, Tomoyuki

Kuwaki

Resp Physiol Neurobiol 206:11-14, 2015,

DOI 10.1016/j.resp.2014.11.003

査読あり

〔学会発表〕(計10件)

捕食者回避における嗅神経と TRPA1 含有三叉神経の役割

赤星里佳、片山由璃子、山口蘭、Jordan Pauli、柏谷英樹、桑木共之

第11回環境生理プレコングレス

2016.3.21 北海道大学(北海道札幌市)

捕食者回避には嗅神経と TRPA1 含有三叉神経が共に必要である

赤星里佳、片山由璃子、山口蘭、Jordan Pauli、柏谷英樹、桑木共之

第43回自律神経生理研究会

2015.12.5 日本光電本社研修センター(東京都新宿区)

Trigeminal TRPA1 contributes to irritant-induced respiratory slowing.

Tomoyuki Kuwaki & Keiichi Inui

NIPS international workshop 2015 "TRPs and SOCs ~Unconventional Ca²⁺ Physiology~".

2015. 6.4-5 Okazaki Conference Center (愛知県岡崎市)

Nasal but not tracheal TRPA1 contributes to irritant-induced respiratory slowing

刺激物質誘発性の呼吸数低下には鼻腔内の TRPA1 が寄与する

Keiichi Inui, Tomoyuki Kuwaki

第120回日本解剖学会総会・全国学術集会第92回日本生理学会大会合同大会 P2-250

2015.3.21-23 神戸国際会議場(兵庫県神戸市)

JPS 65S:S215, 2015.

鼻腔内 TRPA1 を介した刺激物誘発性呼吸数低下

戌亥啓一、桑木共之

第10回環境生理シンポジウム

2015.3.20 北野プラザ六甲荘(兵庫県神戸市)

TRPA1 in airway sensory neurons acts as an oxygen sensor to modulate breathing and behavior

Tomoyuki Kuwaki

日本薬理学会サテライト酸素・活性酸素・膜輸送国際シンポジウム International symposium on Ion channels, transporters,

and small molecules as key regulators of homeostatic system (hosted by the 88th annual meeting of The Japanese Pharmacological Society and Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas "Oxygen Biology"

and small molecules as key regulators of homeostatic system (hosted by the 88th annual meeting of The Japanese Pharmacological Society and Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas "Oxygen Biology"

2015.3.17-20 名古屋国際会議場(愛知県名古屋市)

間欠的低酸素刺激はオレキシン神経を活性化する

山口桂司、二木貴弘、牛飼純平、黒木千晴、桑木共之

第8回桜ヶ丘地区基礎系研究発表会

2015.1.28 鹿児島大学桜ヶ丘キャンパス(鹿児島県鹿児島市)

Mild hypoxia activates trigeminal neurons and wakes up sleeping mice through TRPA1

Chang Ping Chen, Chiharu Kuroki, Tomoyuki Kuwaki

第24回日本病態生理学会

2014.8.8-10 北九州国際会議場(福岡県北九州市)

Mild hypoxia activates trigeminal neurons and wakes up sleeping mice through TRPA1

Chang Ping Chen, Chiharu Kuroki, Shao Wu Ou, Tomoyuki Kuwaki

第4回鹿児島神経科学研究会

2014.7.12 鹿児島大学桜ヶ丘キャンパス(鹿児島県鹿児島市)

環境ガス早期警報装置としてのTRPA1

桑木共之 米満亨 黒木千晴 高橋重成 森泰生

TRPA1研究会2014

2014.6.5-6 生理学研究所(愛知県岡崎市)

〔図書〕なし

〔産業財産権〕なし

〔その他〕なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

黒木千晴(Kuroki Chiharu)

鹿児島大学医学部・歯学部附属病院 医員

研究者番号:20725650

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし