

## 第 68 回 日本薬学会東海支部大会 - 種差を用いた TRPA1 の亜鉛活性化に関わるアミノ酸の同定

○松原匡希、波多野紀行、鈴木裕可、村木由起子、村木克彦

愛知学院大学薬学部薬効解析学講座

### 【概要】

2022 年 7 月 9 日、愛知学院大学楠本キャンパスで開催された「第 68 回日本薬学会東海支部総会・大会」へ参加し、以下の研究内容を発表した。

### 【目的】

TRPA1 は種々の化学物質などにより活性化するイオンチャンネルであり、多くの哺乳動物において侵害受容器として機能している。Zn<sup>2+</sup>は TRPA1 の生体内活性物質の 1 つであり、Zn<sup>2+</sup>による TRPA1 活性化には細胞内ヒスチジン残基 (H984) が重要であることが報告されている。一方 TRPA1 のアゴニスト感受性には種差があるが、Zn<sup>2+</sup>による TRPA1 活性化に種差が存在するか明らかでない。本研究では、Zn<sup>2+</sup>感受性の種差に着目し、Zn<sup>2+</sup>による TRPA1 活性化メカニズムの解明を目指した。

### 【方法および結果】

HEK293 にヒト TRPA1 (hTRPA1)、マウス mTRPA1 (mTRPA1)、トリ TRPA1 (gTRPA1) 及びそれらの点変異体を強制発現させ、電気生理学的手法および細胞内 Zn<sup>2+</sup>画像解析法を用いて機能解析を行った。hTRPA1 及び mTRPA1 は 1-30 μM Zn<sup>2+</sup>で活性化したが、gTRPA1 は 30 μM Zn<sup>2+</sup>に非感受性であった。一方、Zn<sup>2+</sup>非透過性の点変異体 hTRPA1 D915A は Zn<sup>2+</sup>非感受性となったが、hTRPA1 D915A と gTRPA1 は細胞内に Zn<sup>2+</sup>を直接負荷すると活性化された。さらに hTRPA1 のポア近傍に存在する R919 をトリ型とした hTRPA1 R919H は Zn<sup>2+</sup>に低感受性となったが、gTRPA1H920R の Zn<sup>2+</sup>感受性は野生体と同様低かった。SNP データベースではヒト TRPA1 の R919 に 3 種類の変異 (R919stop, R919Q, R919P) が報告されている。そこで各変異

体を作成し、その Zn<sup>2+</sup>感受性を検討したところ、R919P は Zn<sup>2+</sup>低感受性であった。

### 【考察】

Zn<sup>2+</sup>によるヒト TRPA1 の活性化には、TRPA1 を介した細胞内への Zn<sup>2+</sup>流入が寄与し、その制御にポア近傍のアミノ酸残基が重要であることが示唆された。

### 【感想】

日本薬学会東海支部大会に参加させていただくにあたって、指導して下さった薬効解析学講座の村木克彦教授、波多野紀行講師、鈴木裕可講師、並びに研究室の学生方に感謝いたします。

本結果をもとにさらなる研究に励みます。