HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	脊椎動物における温度受容機構の進化的変化と環境適応のつながり
Author(s)	齋藤, 茂
Citation	低温科学, 81, 71-80
Issue Date	2023-03-20
DOI	10.14943/lowtemsci.81.71
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/89116
Type	bulletin (article)
Note	第一章：変温動物
File Information	08_p071-080_LT81.pdf

Instructions for use

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

低温科学 81 （2023） 71-80
doi: 10.14943/lowtemsci. 81. 71

脊椎動物における温度受容機構の進化的変化と環境適応のつながり

齋藤　茂[1)]

2022 年 12 月 5 日受付，2023 年 1 月 6 日受理

動物は環境温度を鋭敏に感じとり適した温度を選択する，または危険な温度を忌避するなどの行動応答を介し外界の温度変化に能動的に適応する能力を発達させてきた．末梢の感覚神経から入力される温度情報は適切な行動応答に欠かせないことから，様々な種が多様な環境に適応する進化過程で温度受容機構は変化してきたと考えられる．近年，温度受容体を起点とした分子的なアプローチによる種間比較解析が進み，その機能が種間で異なることが明らかとなってきた．本総説では特に，環境適応に関連した温度応答行動，また温度受容体の進化的変化，およびその構造基盤を解明した最新の研究を紹介する．

The association between the evolutionary changes of the thermosensory system and environmental adaptation in vertebrates

Shigeru Saito[1]

Animals evolved the ability to sense and behaviorally respond to changing ambient temperatures. Sensory inputs from peripheral neurons are essential for exerting proper behavioral responses, thus the evolutionary changes of the thermosensory system likely played a fundamental role in the adaptation processes to diverse environments. In recent years, comparative analyses of temperature receptors were performed in various animal species, which revealed the divergence of their functional properties among species. The purpose of this review is to summarize the recent advances in the researches focusing on the evolutionary changes in both behavioral responses and temperature receptors related to the environmental adaptation, as well as the structural basis for the functional changes of temperature receptors.

キーワード：温度受容体，環境適応，温度応答行動，温度感受性 TRP チャネル，構造基盤
Temperature receptors, environmental adaptation, behavioral responses, thermosensitive TRP channels, structural basis

1．はじめに

温度は生体恒常性に欠かせない代謝機能や運動機能など様々な生理機能に影響を与え，時に生死をも左右し得る環境要因である．しかし，生物は極地のような寒冷地から砂漠のような灼熱の地域まで多様な温度条件の環境

連絡先
齋藤　茂
生理学研究所（生命創成探究センター）
〒444-8787　愛知県岡崎市明大寺町字東山 5-1
Tel. 0564-59-5287
e-mail：sshigeru@nips.ac.jp
1）自然科学研究機構　生理学研究所　細胞生理研究部門
（〒444-8787　愛知県岡崎市明大寺町字東山 5-1）
自然科学研究機構　生命創成探究センター　温度生物学研究グループ
（〒444-8787　愛知県岡崎市明大寺町字東山 5-1）
Division of Cell Signaling, National Institute for Physiological Sciences, National Institutes of Natural Sciences, Japan
（5-1 Higashiyama, Myodaiji, Okazaki, Aichi, 444-8787, Japan）
Thermal Biology Group, Exploratory Research Center on Life and Living Systems, National Institutes of Natural Sciences, Japan
（5-1 Higashiyama, Myodaiji, Okazaki, Aichi, 444-8787, Japan）

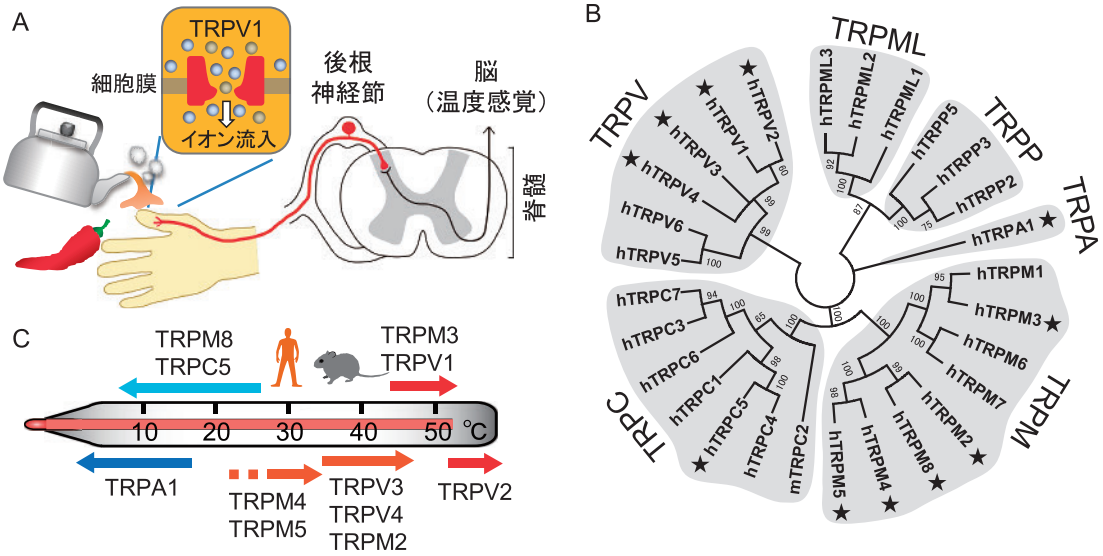

図 1：温度受容における TRP チャネルの役割
（A）温度受容のシグナル伝達経路．一次感覚神経に存在する TRP チャネルが温度刺激により開口し，神経細胞内に陽イオンを流入させる．ヒトやげっ歯類の TRPV1 は 43℃以上の高温だけでなく，唐辛子の辛み成分であるカプサイシンによっても活性化される．（B）ヒトの TRP チャネルの分子系統樹．ヒトやげっ歯類では TRP 遺伝子ファミリーは 28 種類ほどのメンバーで構成され，そのうち星印を付した 11 種類が温度刺激により活性化される．統計的な信頼性を表すブートストラップ値を系統樹の各節に示している．TRPC2 はヒトでは偽遺伝子化しているためマウスのチャネルを用いた．（C）ヒトやげっ歯類の温度感受性 TRP チャネルが受容する温度．矢印の開始点は各 TRP チャネルが活性化され始める温度（活性化温度閾値）を示す．

に適応し，地球上のほとんどの地域に分布を広げてきた．多様な環境へ適応する進化過程で様々な生理機能が変化し，生存可能な温度域が生物種間で変化してきたと考えられる．生存可能な温度域を測る指標として，個体が正常な姿勢を維持しながら活動できる温度の上限（臨界最高温度，脚注）や下限（臨界最低温度），また，致死温度が多くの動物種で決定され，生息地の温度条件に関連した種差が生じていることが示されてきた（Araujo et al., 2013; Sunday et al., 2011, 2012）．温度耐性の進化的変化には様々な遺伝子が関わってきたと予測され，例えば，不凍タンパク質（津田，山内の稿参照），ヒートショックタンパク質，代謝に関わる酵素などの遺伝子の比較解析が行われ，その進化機構に分子レベルで迫る研究が展開されてきた（Boothby, 2019; M. L. Liao et al., 2019; Tangwancharoen et al., 2018）．

ところで，臨界最高（最低）温度や致死温度は個体がいやおうなしに不適な高温や低温に曝された際の耐性能を表す指標であり，いわば受動的な温度暴露に対する適応機構を反映している．一方で動物は環境の温度を鋭敏に感知し適した温度の場所に移動する，または組織を損傷し得る低温や高温を忌避するなど，行動応答を介した能動的な適応機構も発達させてきた．そのような点を考慮すると温度選択行動および，その制御に欠かせない温度受容機構は温度耐性と協調しつつ多様な環境に適応する進化過程で変化してきたと考えられる．

神経系が発達した動物では環境温度は表皮下に分布する末梢神経で受容され，温度刺激によって生じたシグナルが中枢に伝達される．末梢の感覚神経で発現する TRP チャネルが温度受容体として 1997 年に同定されて以来，マウスなどのモデル生物を用いた研究が盛んに行われ，温度受容の分子機構の解明が飛躍的に進んだ（Caterina et al., 1997; Julius, 2013）．それにより温度受容体を起点とした分子的アプローチにより温度受容機構を種間で比較することが可能となり，様々な動物種を対象にした研究が展開されてきた（Bagriantsev & Gracheva, 2015; Laursen et al., 2015; Saito & Tominaga, 2015, 2017）．本稿では特に，温度受容機構の進化的変化と環境適応のつながりの解明に取り組んだ最新の研究を紹介する．

2. 動物の温度受容の仕組み

動物は表皮の温度変化を介して環境の温度を感じている．脊椎動物では温度は表皮下に分布する一次感覚神経の自由終末によって受容され，物理刺激である温度が電気的なシグナルに変換され，そのシグナルが脊髄を通し脳に伝わり温度感覚が生じる（図 1A）（Julius, 2013; Patapoutian et al., 2003）．温度受容の初期過程で重要な

役割を担う温度受容体の分子実体は長らく不明であったが，高温の受容体として Transient Receptor Potential Vanilloid 1（TRPV1）が 1997 年にラットから初めて同定された（Caterina et al., 1997）．この発見が 2021 年のノーベル医学・生理学賞の受賞対象になったことは記憶に新しい．TRPV1 は当初，唐辛子の辛み成分であるカプサイシンの受容体として同定された．カプサイシンは灼熱感を生じさせることから TRPV1 の高温に対する応答性が調べられ 43℃以上の高温でも活性化されることが明らかとなり，カプサイシンによって灼熱感がもたらされる興味深い生理現象の分子機構が解明された．

TRPV1 の発見を皮切りに，TRP 遺伝子ファミリーに含まれる 11 種類のイオンチャネルが温度受容体として機能することが明らかとなり，特に温度感受性 TRP チャネルと呼ばれている（図 1B）．これらのうち，4 種類が TRPV サブファミリーに，5 種類が TRP melastatin（TRPM）サブファミリーに，1 種類ずつが TRP ankyrin（TRPA）および TRP canonical（TRPC）サブファミリーに含まれる．TRP 遺伝子ファミリーのチャネルには温度受容以外の細胞内シグナル伝達に関わるものも存在することから，進化過程で遺伝子重複によりコピー数が増加し，温度受容体として機能するチャネルが各サブファミリー内で独立に生じてきたと考えられる．

多くの TRP チャネルは非選択的陽イオンチャネルであり，活性化に伴いナトリウムイオンやカルシウムイオンを細胞内に流入させる（図 1A）．一次感覚神経細胞において TRP チャネルを介した陽イオンの流入がトリガーとなり，更に電位依存性ナトリウムチャネルなどが活性化され神経発火につながると考えられている．それぞれの温度感受性 TRP チャネルは活性化される温度が異なり，ヒトやげっ歯類では TRPV1，TRPV2，TRPM3 は高温で，TRPV3，TRPV4，TRPM2，TRPM4，TRPM5 は体温近傍の暖かい温度で活性化される（図 1C）．一方で，TRPM8，TRPA1，TRPC5 は低温で活性化される．これらの TRP チャネルにより哺乳類が受容する温度域がほぼカバーされている（Bandell et al., 2007; Dhaka et al., 2006; Laing & Dhaka, 2016）．ヒトやげっ歯類の TRPA1 の温度感受性については議論があり，低温で活性化されるという報告がある一方で，温度刺激による活性化が認められない，または，低温と高温のどちらでも活性化されるという報告もある（Bandell et al., 2007; Talavera et al., 2020）．一方，鳥類，爬虫類，両生類などの脊椎動物や，昆虫などの無脊椎動物では TRPA1 は低温ではなく，高温により活性化され，魚類のゼブラフィッシュでは低温と高温で活性化されることが知られている（Gracheva et al., 2010; Kurganov et al., 2014; Laursen et al., 2015; Oda et al., 2016; Saito et al., 2014; Saito et al., 2017; Saito et al., 2012; Saito & Tominaga, 2017; Sato et al., 2014; Viswanath et al., 2003）．

また，TRP チャネルは温度だけでなく，機械刺激のような物理刺激や，化学物質でも活性化される特徴を持つ．例えば，TRPV1 は高温とカプサイシンだけでなく酸刺激によっても活性化され，また低温受容体である TRPM8 はミントの成分であるメントールによって活性化される．また，TRPA1 はワサビの辛み成分であるアリルイソチオシアネートや他にも様々な香辛料に含まれる複数の刺激性の化学物質によって活性化される．温度感受性 TRP チャネルは一次感覚神経だけでなく様々な組織で発現し，温度感覚以外の温度に関連した生理機能に関与することも知られている．温度感受性 TRP チャネルの詳細な生理機能については本稿の主眼ではないため他の総説を参照してほしい（Julius, 2013; Laing & Dhaka, 2016; Patapoutian et al., 2003; Talavera et al., 2020；富永真琴＆西田基宏，2019）．

3. 温度ニッチに連動した高温耐性と忌避温度の進化的変化

温度適応機構の解明には生理的，生態的な類似性を保ちつつ異なる温度ニッチに適応した近縁種の比較解析が有効であり，筆者らは無尾両生類を用いた研究を進めてきた（Saito et al., 2016; Saito et al., 2022; Saito et al., 2019; Saito & Tominaga, 2017；齋藤＆富永，2019）．両生類の繁殖には水場が必要不可欠であるが，産卵する季節や利用する水場の環境が種間で異なる．例えば，ニホンアカガエルは早春の氷が張るような寒冷期，シュレーゲルアオガエルは春，カジカガエル，ツチガエル，リュウキュウカジカガエルは春から盛夏にかけて産卵する（図 2A）．リュウキュウカジカガエルは温暖な南西諸島に分布し，それ以外の 4 種は本州，四国，九州に広く分布し同所的に生息する．繁殖期や産卵する水場の環境の違いにより，これらの種の幼生は異なる温度ニッチに適応してきたと考えられる．そこで幼生が経験する温度を調べるため，生息地での継時的な水温計測を行ったところ，涼しい時期に成長するニホンアカガエルのような種は高温をほとんど経験することがないのに対して，浅い水たまりに盛夏にも産卵するリュウキュウカジカガエルは日射が強い時間帯に 40℃近くの高水温に曝されることが分かった（Saito et al., 2022）．

そこで，これら 5 種の高温耐性および忌避温度を比較

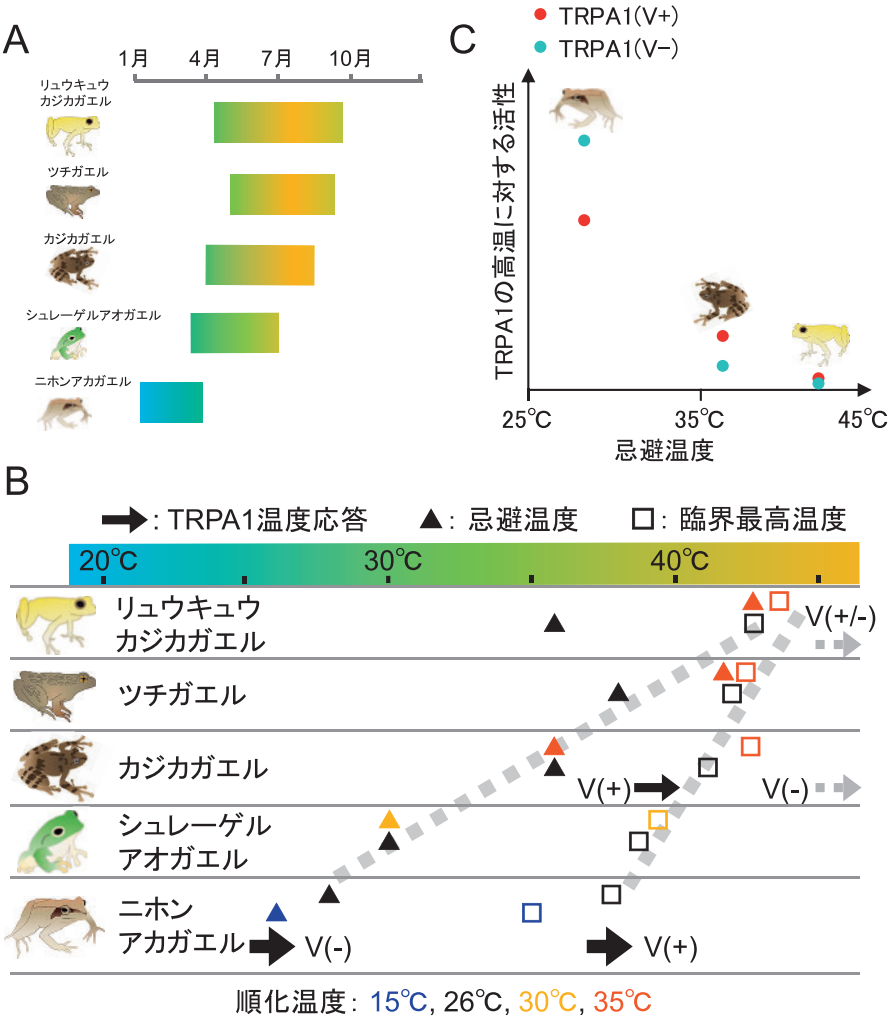

図 2：無尾両生類の温度応答特性の種間比較
（A）日本在来の 5 種の無尾両生類の繁殖時期．（B）5 種の無尾両生類の臨界最高温度，忌避温度，TRPA1 の比較．順化温度（飼育温度）によって臨界最高温度および忌避温度が変化するため異なる色で示している．TRPA1 の活性化温度閾値と活性の強さを矢印で示した．矢印が太いほど活性が大きく，灰色の矢印は活性がほぼ失われていることを表す．無尾両生類は 1 つのバリン残基が異なる 2 種類の TRPA1 スプライシングバリアントを保有しており，バリン挿入型を V（+），非挿入型を V（−）と表示している．ニホンアカガエルでは 2 種類の TRPA1 スプライシングバリアントの活性化温度閾値が大きく異なり，活性化温度閾値が低い TRPA1（V−）が高温応答行動に大きく寄与すると推測される．忌避温度が低いニホンアカガエルの TRPA1（V−）の活性化温度閾値はカジカガエルの TRPA1（V+）より 13℃ほど低かった．（C）3 種の無尾両生類の TRPA1（V+）と TRPA1（V−）の高温応答の比較．忌避温度が低い種ほど TRPA1 の高温に対する活性が大きい．リュウキュウカジカガエルの TRPA1（V+）と TRPA1（V−），カジカガエルの TRPA1（V−）は 45℃ほどの高温刺激を加えてもほとんど応答しなかった．

した．高温耐性の指標として，オタマジャクシが正常な姿勢で遊泳できる温度の上限（臨界最高温度，脚注）を決定したところ，5 種間で生息地の温度条件から予測される順序で違いが生じていた（図 2B）．次に忌避温度を種間で比較した．2 つの円形のチャンバーを細い通路でつないだ容器を作製し，それぞれのチャンバーを異なる温度に設定し，オタマジャクシが各チャンバーに滞在する時間を計測することにより忌避温度を決定した．その結果，臨界最高温度と相関した種差が認められ，これらの 2 つの要素が生息地の温度環境に連動して変化してきたことが分かった．忌避温度の種差は臨界最高温度の種差より 2.6 倍ほど大きく，更に，2 つの要素の関係性が種間で異なっていた．ニホンアカガエルやシュレーゲルアオガエルの幼生では忌避温度は臨界最高温度よりもずっと低いのに対して，リュウキュウカジカガエルやツチガエルの幼生では忌避温度は臨界最高温度より僅かに

低い温度であった（図 2B）．すなわち，高温に曝される機会が多い種では，進化過程で増強させた耐性能を最大限に活用できるように忌避温度が設定されており，一方で涼しい環境に適応した種では忌避温度は臨界最高温度よりもずっと低く保守的に設定されていることが明らかとなった（Saito et al., 2022）．

4. 環境適応に関連した温度感受性 TRP チャネルの機能進化

感覚神経において温度センサー分子としてはたらく TRP チャネルの機能変化は温度感覚の種間多様性を生み出してきたと考えられる．無尾両生類において高温忌避応答の種間差を生み出した分子基盤を解明するため，高温センサー分子として機能する TRPA1 を忌避温度が最高，中程度，最低であったリュウキュウカジカガエル，カジカガエル，ニホンアカガエルから単離し比較した（Saito et al., 2022）．これら 3 種は多くの脊椎動物が保有する既知の TRPA1 転写産物に加え，既知の TRPA1 転写産物の 277 番目に 1 つのバリン残基が挿入されるだけの新規のスプライシングバリアントを保有しており，バリン挿入型を TRPA1（V＋），非挿入型を TRPA1（V－）と命名した．興味深いことに 2 種類の TRPA1 スプライシングバリアントの温度応答特性は種ごとに異なっていた．ニホンアカガエルではどちらの TRPA1 も高温によって活性化された．カジカガエルでは TRPA1（V＋）は高温によって活性化されるが，TPPA1（V－）はほとんど活性化されなかった．リュウキュウカジカガエルではどちらの TRPA1 スプライシングバリアントも高温に対する活性がほとんど失われていた．TRPA1 の高温に対する活性をスプライシングバリアントごとに比較したところ，どちらの場合も忌避温度が最も低いニホンアカガエルでは TRPA1 の高温に対する活性が高く，一方で忌避温度が最も高いリュウキュウカジカガエルでは TRPA1 の高温応答はほとんど認められなかった．忌避温度が中程度のカジカガエルでは TRPA1 の高温に対する活性はリュウキュウカジカガエルとニホンアカガエルの間に位置していた（図 2C）．また，ニホンアカガエルの TRPA1 スプライシングバリアントはどちらも高温で活性化されるがその活性化温度閾値（活性化され始める温度）は 12℃ほど異なっていた（図 2B）．ニホンアカガエル TRPA1（V－）の活性化温度閾値はこれまで調べられた種のなかで最も低く，カジカガエルにおいて活性を保持している TRPA1（V＋）よりも 13℃ほど低かった．ニホンアカガエルのように低温環境に適応した種は TRPA1 の温度応答性が高く維持されているため高温刺激をより強く受容し，鋭敏に忌避すると考えられる．

筆者らは生息地の温度環境と連動した TRPA1 の機能差をアフリカに生息するツメガエルにおいても見出している．温度条件が異なる生息地に分布する 4 種のツメガエルを比較したところ，涼しい地域に生息する 2 種では TRPA1 の高温に対する活性が大きく，暑い地域に生息する 2 種では小さいことを明らかにした（図 3）（Saito et al., 2016; Saito et al., 2019; Saito & Tominaga, 2017）．更に，爬虫類においても温度ニッチと関連した TRPA1 の機能差が報告されている．同所的に分布し利用する微小環境が異なる 3 種のアノールトカゲを用いた比較解析において TRPA1 の活性化温度閾値が高温を好む種と，中温および低温を好む種の間で異なることが報告されている（Akashi et al., 2018）．

TRPV1 の温度応答特性も生息地の環境に応じて変化してきたと考えられる．砂漠のような高温環境に適応したラクダの TRPV1 は高温に対する活性がほぼ失われている（Laursen et al., 2016）．一方，寒冷な環境に適応しているサケ科に属するアマゴの TRPV1 の活性化温度閾値は約 29℃であり，40℃以上で活性化される哺乳類やツメガエルの TRPV1 と比較して著しく低いことが分かった（Yoshimura et al., 2022）．同様に，冷涼環境に生息するメキシコサンショウウオの TRPV1 の活性化温度閾値も約 31℃と低いことが知られている（Hori & Saitoh, 2020）．冷涼な環境に生息する種は高温暴露に脆弱であるため TRPV1 の温度感受性が高く維持されていると考えられる．

5. 低温受容体の機能進化と環境適応

低温センサー分子である TRPM8 にも生息環境と関連した違いが生じている．TRPM8 の低温に対する活性を哺乳類と鳥類の複数種で比較したところ，生息地の温度条件に応じた種差が存在し，温暖な地域に生息するアフリカゾウでは活性が最も高く，南極に生息するコウテイペンギンでは活性がほぼ喪失していることが報告された．更にコウテイペンギンの TRPM8 をマウスに導入した個体は低温忌避行動が減弱し，TRPM8 の機能が失われたノックアウトマウスと類似した温度選択行動を示すことが明らかとなった（Yang et al., 2020）．これらの結果は TRPM8 の低温応答特性の変化は実際に個体レベルの温度応答行動を変化させることを示している．

また，冬眠する恒温動物であるシリアンハムスターおよびジュウサンセンジリスでも TRPM8 の低温に対す

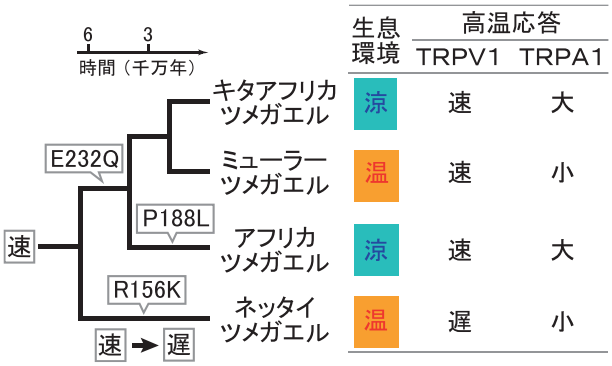

図 3：ツメガエルの高温センサーの温度応答特性の種間比較
温度条件が異なる地域に生息する 4 種のツメガエルの TRPA1 および TRPV1 の温度応答特性を比較した．TRPA1 の高温に対する活性は生息環境に関連した違いが生じていた．一方, TRPV1 の繰り返しの高温刺激に対する反応はネッタイツメガエルで遅く，他の 3 種では速いことからネッタイツメガエルに至る進化系統で変化したと推測される．アフリカツメガエルとネッタイツメガエルの TRPV1 の高温応答特性の違いに関わる 3 つのアミノ酸置換（E232Q，P188L，R156K）が生じた時期を系統樹に示した．数字は TRPV1 におけるアミノ酸の位置，アルファベットはアミノ酸の種類を表す．例えば，E232Q は TRPV1 の 232 番目の座位においてグルタミン酸（E）からグルタミン（Q）へアミノ酸が変化したことを表す．3 つのアミノ酸置換のなかで TRPV1 の高温応答特性が変化した時期に生じた変化は 1 つだけであった（R156K）．

る活性が著しく低下しており，加えてジュウサンセンジリスでは TRPV1 の高温に対する活性も減弱していることが報告された（Laursen et al., 2016; Matos-Cruz et al., 2017）．TRPM8 の温度応答性の喪失は冬眠機構の獲得に伴った現象であるという仮説が提唱されているが，比較対象の種が限られているため他の冬眠哺乳動物や近縁な非冬眠哺乳動物を用いた詳細な比較解析が必要である．

極端な低温を経験する種における TRPM8 の温度応答性の減弱は，高温環境に適応したリュウキュウカジカガエルの TRPA1 やラクダの TRPV1 の高温活性がほぼ失われている現象と類似しており，極限環境に適応した種ではセンサー分子の温度応答性を落とし，末梢から入力される刺激強度を低減させるような適応進化機構が存在することを示唆している．興味深いことに，いずれの種においても温度応答以外のチャネル機能は維持されている．コウテイペンギンおよびジュウサンセンジリスの TRPM8 はメントールで活性化される（Matos-Cruz et al., 2017; Yang et al., 2020）．ラクダやジュウサンセンジリスの TRPV1 はカプサイシンに，リュウキュウカジカガエルの TRPA1 はシンナムアルデヒド（シナモンに含まれる刺激性の化学物質）に対する活性が維持されている（Laursen et al., 2016; Saito et al., 2022）．これらの現象は TRP チャネルの機能のなかでも温度応答特性に自然選択が特異的に働いたことを意味している．

上述のように恒温動物では低温環境への適応進化に TRPM8 が関与してきたことを支持する結果が得られているが，変温動物ではそのような研究例は現時点では報告されていない．至適温度が異なるネッタイツメガエルとアフリカツメガエルの間で TRPM8 の温度応答特性が比較されたが 2 種間で違いは認められなかった（Myers et al., 2009）．筆者らが行った無尾両生類を用いた行動解析では，寒冷環境に適応したニホンアカガエルの幼生は 10℃ 以下の温度を生息地で経験するが 10℃ を明瞭に忌避した．また，ツチガエルの幼生は越冬できるため高い低温耐性を有していると予測されるが，室温より僅かに低い 22℃ を明瞭に忌避した（Saito et al., 2022）．変温動物は環境温度の低下に伴い採餌や，捕食者からの逃避などの生存に欠かせない運動機能が低下するため低温環境に留まることは適応的に不利であると推測される．そのため低温側の忌避温度は，実際に耐えることができる温度よりも高く設定されているのかもしれない．一方で，恒温動物は，冬眠機構を獲得した種を除けば，低温環境でも活動を維持する必要があるため低温受容を減弱させる変化は適応的であるのかもしれない．

6. 温度適応に関連した TRP チャネルの機能進化の構造基盤

温度適応の進化過程において TRP チャネルのどのアミノ酸置換により温度応答特性が変化したのか，また，それによってどのような構造的変化が生じたのかは興味が持たれる．TRP チャネルは 4 つのサブユニットにより構成される．1 つのサブユニットは 6 個の膜貫通ドメインを持ち，第 5 および第 6 膜貫通ドメインの間にポアドメインが存在し，4 つのサブユニットの中心にイオンが透過するポアが形成される（図 4）．N 末端および C 末端側の領域は細胞内に位置し，TRPV，TRPC および TRPA サブファミリーのチャネルには N 末端側にアンキリンリピートドメインと呼ばれる細胞内のドメインが複数存在し，C 末端側は N 末端側の領域と相互作用している（Cao et al., 2013; Gao et al., 2016; M. Liao et al., 2013; Paulsen et al., 2015）．

本稿で紹介した研究において TRP チャネルの温度応答特性を変えるアミノ酸置換が幾つか特定されている．高温に対する活性が異なるジュウサンセンジリスとラットの TRPV1 の比較により，細胞内のアンキリンリピートドメインの 2 つのアミノ酸置換が種差に関与すること

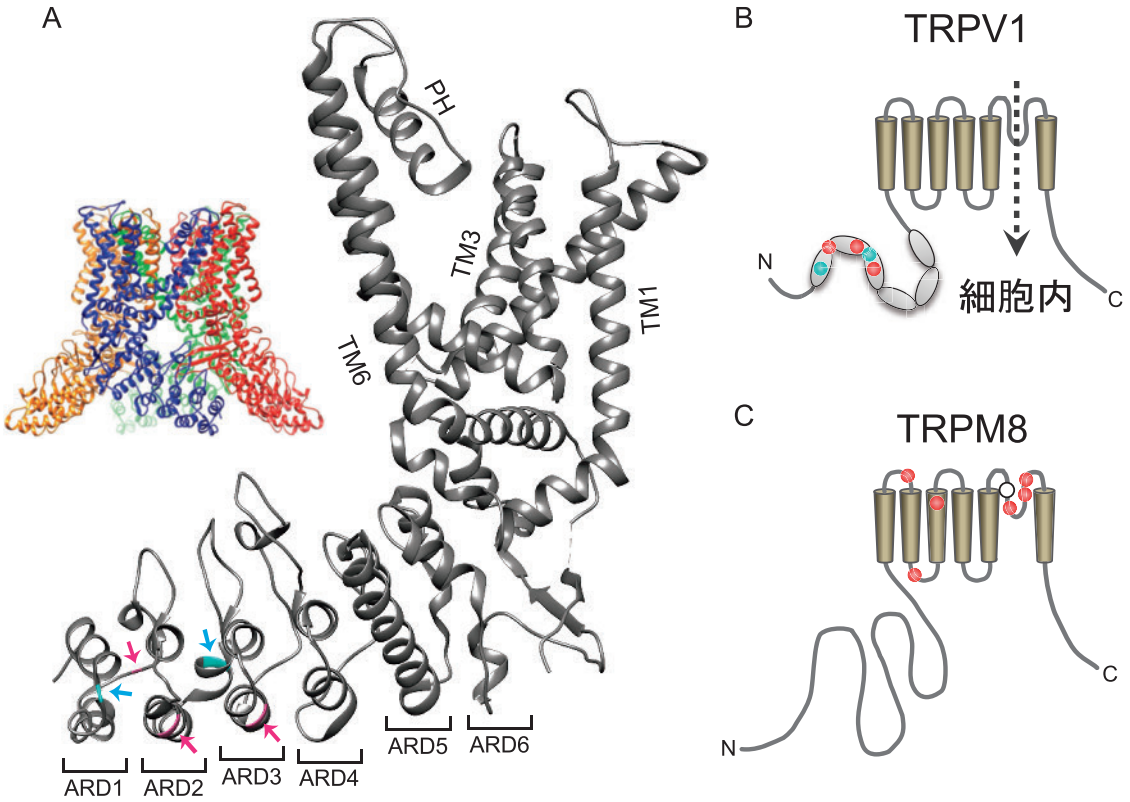

図 4：TRPV1 および TRPM8 の温度応答特性の種間差に関与するアミノ酸の位置
（A，B）ラット TRPV1 の立体構造と模式図．1 つのサブユニット（A 右）と 4 量体の立体構造（A 左）．ジュウサンセンジリスとラット（シアン），または，ネッタイツメガエルとアフリカツメガエル（マゼンタ）の TRPV1 温度応答特性の種差に関わるアミノ酸の位置を示した（A，B）．（C）ジュウサンセンジリスとラット（マゼンタ），および，アフリカゾウとコウテイペンギン（白）の TRPM8 の温度応答特性の種差に関わるアミノ酸の位置．ARD：アンキリンリピートドメイン，TM：膜貫通ドメイン，PH：ポアヘリックスドメイン．楕円および筒状の構造はそれぞれアンキリンリピートドメインおよび膜貫通ドメインを表す．

が報告されている（図 4A，B）（Laursen et al., 2016）．また，至適温度が異なるネッタイツメガエルとアフリカツメガエルにおいても TRPV1 の繰り返しの高温刺激に対する応答性が異なり，その違いにアンキリンリピートドメインの 3 つのアミノ酸置換が部分的に関与することを筆者らは明らかにした（図 3，図 4）（Saito et al., 2016）．リュウキュウカジカガエル，カジカガエル，ニホンアカガエルの TRPA1 の 2 種類のスプライシングバリアントの差異は 6 番目と 7 番目のアンキリンリピートドメインの間に挿入される 1 つのバリン残基のみであり，この部位が温度応答特性に大きな影響を与えることが明らかになった（Saito et al., 2022）．しかし，このバリンだけでは 3 種間の TRPA1 の機能差を説明できないことからバリンと相互作用する未同定のアミノ酸が種間で変化することにより温度応答特性の種間差が生み出されてきたと推測される．TRPM8 ではジュウサンセンジリスとラットの比較解析により，膜貫通ドメインおよびそれらをつなぐループ領域に分散する 6 個のアミノ酸置換が温度応答特性の違いに関与することが報告された（図 4C）（Matos-Cruz et al., 2017）．また，コウテイペンギンとアフリカゾウの TRPM8 の温度応答性の種差にはポアドメインに位置する 1 つのアミノ酸置換が関与しており（図 4C），更にポアドメインを構成するアミノ酸の疎水性の度合いが高い種ほど低温に対する活性が高い傾向があることが示されている（Yang et al., 2020）．

それでは，これらの研究で同定されたアミノ酸置換が進化過程において TRP チャネルの機能変化を実際に生み出してきたのだろうか．ジュウサンセンジリスの TRPV1 の例では，ラットとの比較で同定された 2 つのアミノ酸を他の種で比べた場合，TRPV1 の高温応答性が維持されている複数種においてジリスと同じ種類のアミノ酸が保持されていた．つまり，2 つのアミノ酸置換はラットにいたる進化系統で生じたことを意味しており，ジリスの進化系統で TRPV1 の温度応答性の喪失に関わったアミノ酸置換ではないことが分かる（Laursen et al., 2016）．またツメガエルの TRPV1 の場合は，温度応答性の変化はネッタイツメガエルに至る系統で生じたが，上述の 3 つのアミノ酸置換のうちネッタイツメガエ

ルの進化系統で生じたアミノ酸置換は１つだけであり，残りの２つは TRPV1 の温度応答特性が変化していない進化系統で生じたことが分かっている（図３）（Saito et al., 2019）．このように進化過程で機能変化に関与したアミノ酸置換を特定する際には複数の近縁な現生種を比較したうえで祖先状態を考慮し変化が生じた時期を調べる必要がある（Dean & Thornton, 2007; Yokoyama, 2013）．

環境適応に関連した TRP チャネルの温度応答性の変化にはチャネル構造の様々な部位に生じたアミノ酸が関与しており，また僅かな数のアミノ酸置換で大きく変化し得ることが分かってきた．今後，詳細な種間比較解析や突然変異体チャネル解析，更には低温電子顕微鏡などを用いた構造解析が進むことで環境適応に関連した温度センサーの機能変化の分子メカニズムがより深く解明されるだろう．

7. 今後の展望

本稿で紹介した研究ではほとんどの場合 TRP チャネルの温度応答特性と温度応答行動の相関関係を示す段階に留まっており，TRP チャネルの機能変化が実際に個体レベルの行動応答の変化につながるのかは検証されていない．近年，様々な種でゲノム編集が可能となってきたため今後は遺伝子改変動物を用いた実証的な研究が進んでいくだろう．末梢のセンサー分子の機能変化は，他の生理機能に影響を与えずに温度感覚を変化させるため，温度適応の標的分子として進化過程で利用されやすいと考えられる．しかし，末梢から中枢に至るまでのシグナル伝達経路や中枢での情報処理の変化により温度感覚の種間差が生み出されてきたことも十分に考えられる．今後，温度受容の異なる階層に関わる遺伝子を対象にした研究が発展し，温度適応機構の統合的な理解が進むことが望まれる．

謝辞

執筆にあたりご助言をいただいた生理学研究所の齋藤くれあ特任研究員，橋本照美技術支援員，また研究を進めるにあたり多くの支援をいただいた富永真琴教授に感謝申し上げます．

脚注

臨界最高（最低）温度：環境の温度を徐々に上昇（または下降）させた際に個体が平衡感覚を喪失し，ふらつく，または，ひっくり返るなど正常な姿勢で行動できなくなる温度．オタマジャクシの場合は水温を上昇させていく過程でふらつく，または仰向けに泳ぐなどの行動が生じた温度を臨界最高温度として決定した．

参考文献

Akashi, H. D., Saito, S., Cadiz Diaz, A., Makino, T., Tominaga, M., & Kawata, M. (2018). Comparisons of behavioural and trpa1 heat sensitivities in three sympatric cuban *anolis* lizards. *Mol Ecol,* **27**(9), 2234–2242. doi:10.1111/mec.14572

Araujo, M. B., Ferri-Yanez, F., Bozinovic, F., Marquet, P. A., Valladares, F., & Chown, S. L. (2013). Heat freezes niche evolution. *Ecol Lett,* **16** (9), 1206–1219. doi: 10.1111/ele.12155

Bagriantsev, S. N., & Gracheva, E. O. (2015). Molecular mechanisms of temperature adaptation. *J Physiol,* **593**(16), 3483–3491. doi:10.1113/jphysiol.2014.280446

Bandell, M., Macpherson, L. J., & Patapoutian, A. (2007). From chills to chilis: Mechanisms for thermosensation and chemesthesis via thermotrps. *Curr Opin Neurobiol,* **17**(4), 490–497. doi:S0959-4388(07)00097-9 [pii] 10.1016/j.conb.2007.07.014

Boothby, T. C. (2019). Mechanisms and evolution of resistance to environmental extremes in animals. *Evodevo,* **10**, 30. doi: 10.1186/s13227-019-0143-4

Cao, E., Liao, M., Cheng, Y., & Julius, D. (2013). Trpv1 structures in distinct conformations reveal activation mechanisms. *Nature,* **504** (7478), 113–118. doi: 10.1038/nature12823

Caterina, M. J., Schumacher, M. A., Tominaga, M., Rosen, T. A., Levine, J. D., & Julius, D. (1997). The capsaicin receptor: A heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature,* **389**(6653), 816–824. doi:10.1038/39807

Dean, A. M., & Thornton, J. W. (2007). Mechanistic approaches to the study of evolution: The functional synthesis. *Nat Rev Genet,* **8** (9), 675–688. doi: 10.1038/nrg2160

Dhaka, A., Viswanath, V., & Patapoutian, A. (2006). Trp ion channels and temperature sensation. *Annu Rev Neurosci,* **29**, 135–161. doi:10.1146/annurev.neuro.29.051605.112958

Gao, Y., Cao, E., Julius, D., & Cheng, Y. (2016). Trpv1 structures in nanodiscs reveal mechanisms of ligand and lipid action. *Nature,* **534** (7607), 347–351. doi: 10.1038/nature17964

Gracheva, E. O., Ingolia, N. T., Kelly, Y. M., Cordero-Morales, J. F., Hollopeter, G., Chesler, A. T., . . . Julius, D. (2010). Molecular basis of infrared detection by snakes. *Nature,* **464**(7291), 1006–1011. doi:nature08943 [pii] 10.1038/nature08943

Hori, S., & Saitoh, O. (2020). Unique high sensitivity to heat of

axolotl trpv1 revealed by the heterologous expression system. *Biochem Biophys Res Commun,* **521**(4), 914–920. doi:10.1016/j.bbrc.2019.10.203

Julius, D. (2013). Trp channels and pain. *Annu Rev Cell Dev Biol,* **29**, 355–384. doi: 10.1146/annurev-cellbio-101011-155833

Kurganov, E., Zhou, Y., Saito, S., & Tominaga, M. (2014). Heat and aitc activate green anole trpa1 in a membrane-delimited manner. *Pflugers Arch,* **466**(10), 1873–1884. doi: 10.1007/s00424-013-1420-z

Laing, R. J., & Dhaka, A. (2016). Thermotrps and pain. *Neuroscientist,* **22**(2), 171–187. doi:10.1177/1073858414567884

Laursen, W. J., Anderson, E. O., Hoffstaetter, L. J., Bagriantsev, S. N., & Gracheva, E. O. (2015). Species-specific temperature sensitivity of trpa1. *Temperature (Austin),* **2** (2), 214–226. doi: 10.1080/23328940.2014.1000702

Laursen, W. J., Schneider, E. R., Merriman, D. K., Bagriantsev, S. N., & Gracheva, E. O. (2016). Low-cost functional plasticity of trpv1 supports heat tolerance in squirrels and camels. *Proc Natl Acad Sci U S A,* **113**(40), 11342–11347. doi:10.1073/pnas.1604269113

Liao, M., Cao, E., Julius, D., & Cheng, Y. (2013). Structure of the trpv1 ion channel determined by electron cryo-microscopy. *Nature,* **504** (7478), 107–112. doi: nature12822 [pii] 10.1038/nature12822

Liao, M. L., Somero, G. N., & Dong, Y. W. (2019). Comparing mutagenesis and simulations as tools for identifying functionally important sequence changes for protein thermal adaptation. *Proc Natl Acad Sci U S A,* **116**(2), 679–688. doi:10.1073/pnas.1817455116

Matos-Cruz, V., Schneider, E. R., Mastrotto, M., Merriman, D. K., Bagriantsev, S. N., & Gracheva, E. O. (2017). Molecular prerequisites for diminished cold sensitivity in ground squirrels and hamsters. *Cell Rep,* **21**(12), 3329–3337. doi:10.1016/j.celrep.2017.11.083

Myers, B. R., Sigal, Y. M., & Julius, D. (2009). Evolution of thermal response properties in a cold-activated trp channel. *PLoS One,* **4**(5), e5741. doi:10.1371/journal.pone.0005741

Oda, M., Kurogi, M., Kubo, Y., & Saitoh, O. (2016). Sensitivities of two zebrafish trpa1 paralogs to chemical and thermal stimuli analyzed in heterologous expression systems. *Chem Senses,* **41**(3), 261–272. doi:10.1093/chemse/bjv091

Patapoutian, A., Peier, A. M., Story, G. M., & Viswanath, V. (2003). Thermotrp channels and beyond: Mechanisms of temperature sensation. *Nat Rev Neurosci,* **4** (7), 529–539. doi:10.1038/nrn1141 nrn1141 [pii]

Paulsen, C. E., Armache, J. P., Gao, Y., Cheng, Y., & Julius, D. (2015). Structure of the trpa1 ion channel suggests regulatory mechanisms. *Nature,* **520**(7548), 511–517. doi:10.1038/nature14367

Saito, S., Banzawa, N., Fukuta, N., Saito, C. T., Takahashi, K., Imagawa, T., . . . Tominaga, M. (2014). Heat and noxious chemical sensor, chicken trpa1, as a target of bird repellents and identification of its structural determinants by multispecies functional comparison. *Mol Biol Evol,* **31** (3), 708–722. doi:msu001 [pii] 10.1093/molbev/msu001

Saito, S., Hamanaka, G., Kawai, N., Furukawa, R., Gojobori, J., Tominaga, M., . . . Satta, Y. (2017). Characterization of trpa channels in the starfish *patiria pectinifera*: Involvement of thermally activated trpa1 in thermotaxis in marine planktonic larvae. *Sci Rep,* **7**(1), 2173. doi:10.1038/s41598-017-02171-8

Saito, S., Nakatsuka, K., Takahashi, K., Fukuta, N., Imagawa, T., Ohta, T., & Tominaga, M. (2012). Analysis of transient receptor potential ankyrin 1 (trpa1) in frogs and lizards illuminates both nociceptive heat and chemical sensitivities and coexpression with trp vanilloid 1 (trpv1) in ancestral vertebrates. *J Biol Chem,* **287**(36), 30743–30754. doi:M112.362194 [pii] 10.1074/jbc.M112.362194

Saito, S., Ohkita, M., Saito, C. T., Takahashi, K., Tominaga, M., & Ohta, T. (2016). Evolution of heat sensors drove shifts in thermosensation between xenopus species adapted to different thermal niches. *J Biol Chem,* **291** (21), 11446–11459. doi:10.1074/jbc.M115.702498

Saito, S., Saito, C. T., Igawa, T., Takeda, N., Komaki, S., Ohta, T., & Tominaga, M. (2022). Evolutionary tuning of transient receptor potential ankyrin 1 underlies the variation in heat avoidance behaviors among frog species inhabiting diverse thermal niches. *Mol Biol Evol,* **39**(9). doi:10.1093/molbev/msac180

Saito, S., Saito, C. T., Nozawa, M., & Tominaga, M. (2019). Elucidating the functional evolution of heat sensors among *xenopus* species adapted to different thermal niches by ancestral sequence reconstruction. *Mol Ecol,* **28**(15), 3561–3571. doi:10.1111/mec.15170

Saito, S., & Tominaga, M. (2015). Functional diversity and evolutionary dynamics of thermotrp channels. *Cell Calcium,* **57**(3), 214–221. doi:10.1016/j.ceca.2014.12.001

Saito, S., & Tominaga, M. (2017). Evolutionary tuning of trpa1 and trpv1 thermal and chemical sensitivity in vertebrates. *Temperature (Austin),* **4**(2), 141–152. doi:10.1080/23328940.2017.1315478

Sato, A., Sokabe, T., Kashio, M., Yasukochi, Y., Tominaga, M., & Shiomi, K. (2014). Embryonic thermosensitive trpa1 determines transgenerational diapause phenotype of the silkworm, *bombyx mori*. *Proc Natl Acad Sci U S A,* **111**(13), E1249–1255. doi:10.1073/pnas.1322134111

Sunday, J. M., Bates, A. E., & Dulvy, N. K. (2011). Global analysis of thermal tolerance and latitude in ectotherms. *Proc Biol Sci,* **278**(1713), 1823–1830. doi:10.1098/rspb.2010.1295

Sunday, J. M., Bates, A. E., & Dulvy, N. K. (2012). Thermal tolerance and the global redistribution of animals. *Nature Climate Change,* **2**(9), 686–690. doi:10.1038/Nclimate1539

Talavera, K., Startek, J. B., Alvarez-Collazo, J., Boonen, B., Alpizar, Y. A., Sanchez, A., . . . Nilius, B. (2020). Mammalian transient receptor potential trpa1 channels: From structure to disease. *Physiol Rev,* **100**(2), 725–803. doi:10.1152/physrev.00005.2019

Tangwancharoen, S., Moy, G. W., & Burton, R. S. (2018). Multiple modes of adaptation: Regulatory and structural evolution in a small heat shock protein gene. *Mol Biol Evol,* **35**(9), 2110–2119. doi:10.1093/molbev/msy138

Viswanath, V., Story, G. M., Peier, A. M., Petrus, M. J., Lee, V. M., Hwang, S. W., . . . Jegla, T. (2003). Opposite thermosensor in fruitfly and mouse. *Nature,* **423**(6942), 822–823. doi:10.1038/423822a

Yang, S., Lu, X., Wang, Y., Xu, L., Chen, X., Yang, F., & Lai, R. (2020). A paradigm of thermal adaptation in penguins and elephants by tuning cold activation in trpm8. *Proc Natl Acad Sci U S A,* **117**(15), 8633–8638. doi:10.1073/pnas.1922714117

Yokoyama, S. (2013). Synthetic biology of phenotypic adaptation in vertebrates: The next frontier. *Mol Biol Evol,* **30**(7), 1495–1499. doi:10.1093/molbev/mst075

Yoshimura, A., Saito, S., Saito, C. T., Takahashi, K., Tominaga, M., & Ohta, T. (2022). Functional analysis of thermosensitive trpv1 in an aquatic vertebrate, masu salmon (oncorhynchus masou ishikawae). *Biochem Biophys Rep,* **31**, 101315. doi:10.1016/j.bbrep.2022.101315

富永真琴＆西田基宏．（2019）．*Trp* チャネルのすべて（Vol. 270）：医歯薬出版株式会社．

齋藤茂＆富永真琴．（2019）．温度センサー trp チャネルの生息環境に応じた機能進化とその構造基盤．生物物理，**59**（1），005–008．doi:10.2142/biophys.59.005