

## カプサイシン受容体 TRPV1 を活性化するタランチュラ毒素

長谷川 慎哉

ヘビやクモのような動物が生産する毒には、麻痺・疼痛・致死などの作用がある。その作用機序は膜受容体やイオンチャネルをターゲットとしたものが主で、イオンの透過性を高めて脱分極を引き起こし、筋肉の弛緩などの影響を与えている。しかしながら、多様性の高いペプチド系の毒素では、未だ構造や標的タンパクへの結合様式について未解明である。

TRPV1 は 1997 年に単離、報告がなされているイオンチャネル型受容体であり、感覚神経終末において化合物・酸・熱の 3 つの外部刺激を痛みとして受容する。現在、炎症性疼痛のメカニズムを解明するために研究が進められている。また、疼痛の治療薬として、TRPV1 をターゲットとした片頭痛治療薬 SB-705498 の臨床試験も行われている。

今回、これら生物の生産する毒素とイオンチャネル型受容体の機能解明の一例として、タランチュラの毒素の構造と、標的である TRPV1 の活性化メカニズムについて紹介する。

### 紹介論文

A Bivalent Tarantula Toxin Activates the Capsaicin Receptor, TRPV1,  
by Targeting the Outer Pore Domain

Christopher J. Bohlen, and David Julius *et al.*

Department of Physiology, University of California, San Francisco

Cell 141, 834–845, May 28, 2010

### 要旨

ヘビやクモなどが脊椎動物に対して生産する毒素は、膜貫通型のイオンチャネルを標的として進化してきた。それらの毒素は、イオンチャネルの構造や機能を解明するバイオプローブとして有効であると考えられる。今回、著者等はタランチュラから単離したペプチド系毒素が、カプサイシン、及び、熱感受性のチャネルである TRPV1 を選択的かつ不可逆的に活性化することを明らかにした。毒素は、特徴的なタンデムリピート構造により抗体のような二価性を有しており、TRPV1 と高い相互親和性を示している。この” double-knot” 構造をもつ毒素が、チャネルの孔形成領域(仮定)と相互作用することによって、TRPV1 が開いた状態で固定され、TRPチャネルの外孔領域の構造変化が活性化に重要であることが明らかになった。

### 参考論文

Structural determinant of TRPV1 desensitization interacts with calmodulin

Mitsuko Numazaki and Makoto Tominaga *et al.*

PNAS vol. 100, no. 13, 8002–8006, June 24, 2003