

# TRP チャネルと感覚—痛みと温度感覚に焦点をあてて—

## TRP Channels and Sensing Function—Focusing on Thermosensation—

富 永 真 琴

Makoto Tominaga

自然科学研究機構岡崎統合バイオサイエンスセンター細胞生理研究部門

**要 旨** 細胞は、環境情報を他のシグナルに変換し、細胞質・核や周囲の細胞に伝達することによって環境変化にダイナミックに対応している。地球上のほぼすべての生物は温度を感じて生存しており、環境温度受容の中心的分子が温度感受性 TRP チャネルである。このチャネル群は昆虫から哺乳類まで広く保存されており、哺乳類では低温から高温までの一定の温度域をカバーする9つのチャネルが知られている。感覚神経では温度感受性 TRP チャネルの活性化による陽イオン流入が脱分極から電位作動性 Na<sup>+</sup> チャネルの活性化を引きおこし活動電位が起これと考えられている。42度以上と15度以下の温度は痛みを引きおこすことから、その温度域で活性化するチャネルは痛み受容体としても捉えることができる。どのようにして温度がチャネルの開口をもたらすのかは明らかになっていない。結晶構造は明らかになっておらず、低温電子顕微鏡による単粒子解析の結果が報告されている。

キーワード：痛覚、温度感覚、TRP チャネル

### 1. はじめに

細胞は、それを取り巻く環境の変化の中で、その環境情報を他のシグナルに変換し、細胞質・核や周囲の細胞に伝達することによって環境変化にダイナミックに対応している。さらに、細胞で得られた感覚情報は生物個体の生存適応に必要な不可欠な個体の感覚情報へと統合される。特に、視覚、聴覚、味覚、嗅覚等では細胞で得られる感覚情報はそのまま個体の感覚情報となる。細胞外環境情報は大きく化学物質情報と物理情報に分けられており、化学物質にはイオン、アミノ酸、蛋白質、脂質等に加えて、匂い、フェロモン、味物質などの低分子有機化合物からガス（一酸化窒素や二酸化炭素）にいたるまで多岐にわたる物質が含まれ、物理情報には電位変化、容積変化、光、浸透圧、機械刺激、温度刺激等が含まれる。細胞外環境に直接接する膜蛋白質は細胞膜センサーとして細胞感覚に重要な役割を果たしているが、特に TRP チャネルは化学物質刺激・物理刺激のセンサーとして注目を浴びている。本稿では、痛み刺激と温度刺激に焦点をあてて TRP チャネルと感覚について概説したい。

### 2. 侵害刺激受容と温度刺激受容

痛みは、化学物質などの化学的あるいは機械刺激や温度などの物理的刺激によって引きおこされる感覚で、そうした侵害刺激から身体を遠ざけようとするための最も基本的な生体防御機能の一つである。また、痛みは、眠れない、嫌だという

不快情動を伴う全身的な感覚である。一方、環境温の感知は生存にとって重要な機能の一つであり、ヒトや鳥類などの内温（恒温）動物をはじめ、両生類、爬虫類、魚類といった外温（変温）動物、さらには無脊椎動物や単細胞生物に至るまで必須の機能である。これは全ての生理応答が温度に依存して変動するため、それぞれに適した生育環境を得るために生物は多様な温度感知機構と温度適応性を発達させてきた。このように侵害刺激受容と温度刺激受容は地球上の全ての生物が持っているであろう基本的な感覚である。このような刺激受容はどのように行われているのであろうか。感覚神経終末で侵害刺激・温度刺激を受容する最も簡単で有効的なメカニズムは、陽イオンの流入がもたらす脱分極によって電位作動性ナトリウムチャネルを活性化させて、活動電位を発生させることである（図1）。侵害刺激・温度刺激を電気信号に変換する過程で、陽イオンの流入を司る陽イオン透過性のイオンチャネルの活性化が必要となる。それらはイオンチャネル型侵害刺激受容体・温度受容体と呼ばれ、多くは高いカルシウム透過性を持つ。このチャネルの本体がTRPチャネルである。

### 3. TRP チャネルとは

TRP チャネルは、ショウジョウバエの光受容器異常変異株の原因遺伝子として同定された *trp* を筆頭にスーパーファミリーを形成している<sup>1-3)</sup>。TRP (Transient Receptor Potential) という名は、*trp* 変異株で光応答電位が一過性で持続せず、細胞外からの Ca<sup>2+</sup> 流入が減弱し視覚に異常があることから名付けられた。現在、TRP チャネルは7つのサブファミリーに分けられており、TRPC、TRPV、TRPM、TRPML、TRPN、TRPP、TRPA と呼ばれる。一部の例外を除き、1つのサブユニットは6つの膜貫通ドメインとイオン流入のポアを形成するドメイ

〒444-8787 愛知県岡崎市明大寺町東山5-1  
TEL: (0564) 59-5286; FAX: (0564) 59-5285  
E-mail: tominaga@nips.ac.jp  
2011年10月9日受付

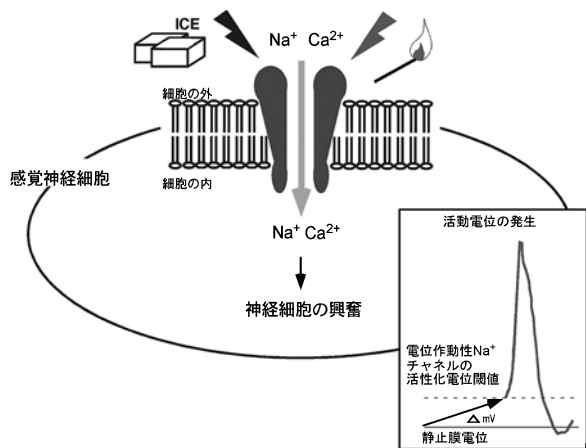


図1 感覚神経において温度刺激が電気信号に変換されるメカニズム。陽イオンの流入による脱分極によって電位作動性Na<sup>+</sup>チャンネルが活性化して活動電位が発生する。

ンを1つ持ち、4量体で機能的なチャンネルを形成すると考えられている。ヒトではTRPNを除く6つのサブファミリーに27のチャンネルが存在する。TRPチャンネルはヒトや齧歯類、鳥類、ショウジョウバエ、線虫、ゼブラフィッシュなどにおいて視覚、味覚、嗅覚、聴覚、触覚、温覚、その他様々な物理・化学刺激の受容にきわめて重要であることが分かってきた。

最初の温度受容体であるカプサイシン受容体TRPV1の1997年の発見以降、14年間で9つのTRPチャンネルが温度感受性であることが示された<sup>4,5)</sup>(表1)。これらはTRPV, TRPM, TRPAにまたがっており、それぞれの活性化温度閾値は最も低いTRPA1(17度以下)から最も高いTRPV2(52度以上)まで幅広い(図2)。温度感受性TRPチャンネルの大

きな特徴は、温度以外にも多種のリガンドや他の物理刺激に応答する「多刺激受容体」として機能することであり、有効刺激間にはクロストークが存在する(後述)。この14年間の精力的な解析によって、温度感受性TRPチャンネルが持つ個性的な性質や生理機能が次々と明らかになりつつある。42度以上の高温刺激と15度以下の低温刺激は痛みを惹起することから、その温度域に活性化温度閾値があるTRPV1, TRPV2, TRPA1は侵害刺激受容体としても捉えうる。

#### 4. いかにして温度や侵害刺激はTRPチャンネル開口をもたらすのか

侵害刺激や温度刺激はいかにしてチャンネル開口をもたらすのであろうか。化学物質刺激については、リガンド結合部位が明らかになっている。構造が異なる多くの種類の化合物がTRPV1やTRPA1を活性化するメカニズムの一つとして、求電子剤による共有結合修飾が知られている。温度変化がチャンネル蛋白質の構造変化をもたらすであろうことは容易に想像できるが、ある一定の温度によってまるでスイッチがオフからオンになるようにチャンネルが開口するメカニズムは未だ明らかにされていない。温度感受性TRPチャンネルのいくつかは電位作動性開口メカニズムを持つとされており、その電位依存性が温度変化によって(熱受容体TRPV1は温度上昇によって、冷受容体TRPM8は温度低下によって)過分極側にシフトすることによって、見かけ上、静止膜電位付近で開口しているとする説がある。しかし、原子構造が明らかになっている電位作動性カリウムチャンネルのように膜貫通ドメインに電荷をもったアミノ酸の繰り返しはなく、この説に疑問が持たれている。また、温度上昇によってある種の膜脂質の産

表1 温度感受性TRPチャンネルの性質

熱い温度で活性化するチャンネル, 温かい温度で活性化するチャンネル, 冷たい温度で活性化するチャンネルでグループ化した。

受容体	活性化温度閾値	発現部位	他の活性化刺激
TRPV1	43°C <	感覚神経・脳	カプサイシン・酸・カンフル アリシン・脂質・2-APB・NO パニコロキシン・レシニフェラトキシンなど
TRPV2	52°C <	感覚神経・脳・脊髄 肺・肝臓・脾臓・大腸 膀胱上皮・筋肉・免疫細胞	機械刺激・成長因子・2-APB プロベネシド・リゾリン脂質など
TRPV3	32-39°C <	皮膚・感覚神経・脳 脊髄・胃・大腸	2-APB・サイモール・メントール・オイゲノール カンフル・カルバクロール・不飽和脂肪酸 など
TRPV4	27-35°C <	皮膚・脳・膀胱上皮 腎臓・肺・内耳・血管内皮	低浸透圧刺激・GSK1016790 脂質・機械刺激・4α-PDDなど
TRPM4 TRPM5	warm	心臓・肝臓など 味細胞・脾臓	カルシウム
TRPM2	36°C <	脳・脾臓・免疫細胞など	cyclic ADP-ribose・H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> β-NAD <sup>+</sup> ・ADP-ribose など
TRPM8	< 25-28°C	感覚神経・前立腺	メントール・イシリン 膜リン脂質 など
TRPA1	< 17°C (?)	感覚神経 エンテロクロマフィン細胞	アリルイソチオシアネート・アリシン シナモアルデヒド・機械刺激?・2-APB カルバクロール・アリシン・カルシウム 細胞内アルカリ化・H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> など

アリシン(ニンニクの辛味成分)、アリルイソチオシアネート(ワサビの辛味成分)  
シナモアルデヒド(シナモンの辛味成分)、カルバクロール(オレガノの主成分)、サイモール(タイムの主成分)

生が充進してチャネル開口がもたらされるとする説があるが、支持を得ていない。温度がチャネル蛋白質のみに作用するのか、膜脂質に作用するのか、あるいはその両方に作用するのかも明らかではなく、異なる組成の人工脂質二重膜を用いた精製チャネル蛋白質による解析が必要である。

チャネル構造を解くことは、チャネル開口メカニズムに迫る一つの方法である。しかし、膜蛋白質である TRP チャネルではいまだ明らかになっておらず、一部の温度感受性 TRP チャネルのアミノ末端のアンキリンリピートドメイン構造が報告されている<sup>6)</sup> (図3)。低温電子顕微鏡法を用いた単粒子解析の結果が TRPV1, TRPV4, TRPM2 で明らかになっており<sup>7-9)</sup>、いずれも長い細胞内ドメインを反映したドーム構造を持っているようである (図4)。

### 5. 温熱受容のしくみ

TRPV1 は最初に同定された温度感受性 TRP チャネルであり、当初、トウガラシの主成分カプサイシンの受容体として遺伝子クローニングされた。トウガラシを食べると口の中がカッカする。そこで、培養細胞にラットの TRPV1 を強制発現させて熱刺激を加えると TRPV1 が活性化し、その活性化温度閾値は約 42 度であった (図5)。この 42 度という温度はヒトを含め

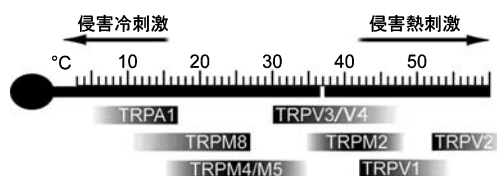


図2 温度感受性 TRP チャネルの活性化温度域

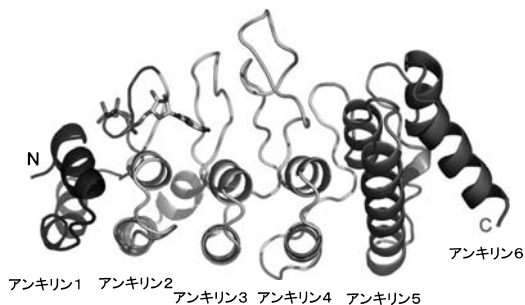


図3 TRPV1 のアミノ末端のアンキリンリピートドメインの結晶構造 (文献6) から改変引用)

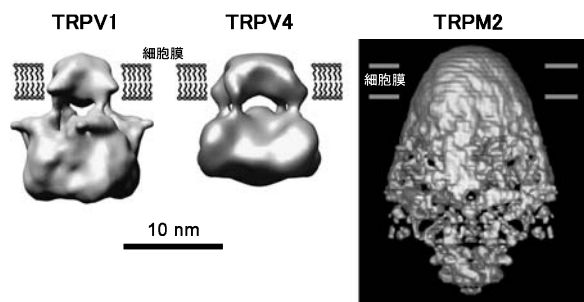


図4 低温電子顕微鏡法による単粒子解析での温度感受性 TRP チャネルの構造 (文献7) 8) 9) から改変引用)

た霊長類が痛みを感じ始める温度と非常によく一致しており、TRPV1 は侵害性熱刺激受容体と考えられている<sup>4,5)</sup>。因みに「辛み」は「痛み」に似た感覚であり、味覚とは異なる。味覚は水溶性の味物質が舌の味蕾に存在する味細胞の味覚受容体に作用するが、脂溶性のカプサイシンは上皮細胞を通りぬけて感覚神経に発現する TRPV1 に作用する。TRPV1 は痛み受容体ではあるが、灼熱感をもたらす交感神経系を介して産熱も引き起こすことから、「暖をとる」意味でカプサイシンは寒い地域では靴下や下着の中に入れられるし、生姜風呂 (生姜の主成分ジンゲロールは TRPV1 を活性化する) は身体を温める。

この TRPV1 はリン酸化等の蛋白質修飾によって機能増強が起こることが知られており、熱による活性化温度閾値が変化する<sup>4,5)</sup>。組織炎症が起こると炎症関連メディエーター (ATP, プロテアーゼ, ブラジキニン, プロスタグランジンなど) が産生・放出されることが知られているが、それら炎症関連メディエーターがそれらの代謝型受容体に作用して蛋白質リン酸化酵素 (PKC や PKA) が活性化し TRPV1 をリン酸化する。その結果、TRPV1 の活性化温度閾値が大幅に低下して体温が活性化温度刺激になって恒常的な活性化が引き起こされて急性炎症性疼痛を引き起こすと考えられている。より小さな熱刺激によって痛みを感じる現象は「熱性痛覚過敏」とも呼ばれ、夏に日焼けして炎症が起こり、本来痛みを引き起こさないような低い温度刺激で痛みを感じる経験を説明する。TRPV1 は私達に痛みをもたらす複数の刺激 (カプサイシン, 熱や酸など) で活性化するが、それらの刺激は相乗効果を示すことが知られており、少量のカプサイシン刺激があればより低い温度で TRPV1 は活性化する。熱々のカレーを食べるとより辛く感じる訳で、辛みを減じる最も効果的な方法が温度を下げる (冷水を飲む) ことなのも理解しやすい。

TRPV1 が複数の侵害刺激によって活性化して痛みをもたらすことは、TRPV1 欠損マウスで 50 度を越す侵害熱刺激に対する感受性の低下や炎症性の熱性痛覚過敏の減弱が見られ

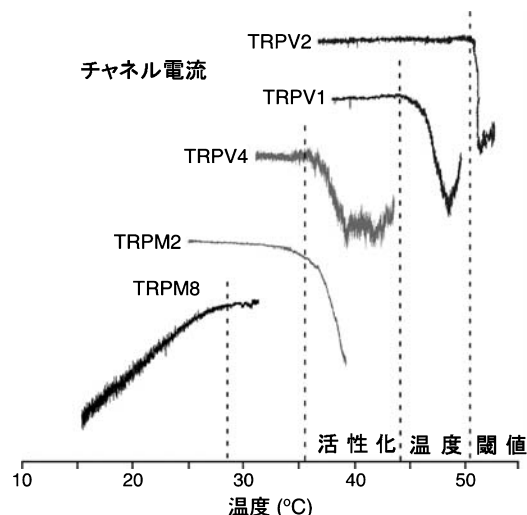


図5 HEK293 細胞に発現させた TRPV1, V2, V4, M2, M8 の温度活性化電流。点線はおよその活性化温度閾値を示す。

たことから個体レベルで確かめられた。これらの事実から TRPV1 は疼痛や痛覚過敏の治療ターゲットとして注目を集め、世界中で TRPV1 阻害剤の臨床試験が行われている。しかし、カプサイシン摂取が発汗作用を促す（交感神経活動を高めることによる）ことから分かるように、TRPV1 活性化は一時的な体温低下をもたらす。これまでに開発された TRPV1 阻害剤のいくつかはヒト臨床試験において 40 度を越す高体温を引き起こす例が報告されているため、その臨床応用には慎重な検討が求められる<sup>10)</sup>。

TRPV2 は感覚神経に発現してさらに高い熱刺激（52 度以上）で活性化する温度感受性 TRP チャネルとして報告されたが（図 5）、52 度を越える熱刺激に曝露することのない多くの組織でも発現が見られ、熱刺激以外の刺激が生理的な活性化刺激と考えられており、機械刺激がその候補となっている。

TRPV3 と TRPV4 は約 30 度以上の温かい温度で活性化する<sup>4,5)</sup>（図 5）。複数のハーブ成分が TRPV3 を活性化することが知られており、ハーブのもたらす温感を説明できるかもしれない。TRPV3 および TRPV4 の大きな特徴として、感覚神経よりも表皮ケラチノサイトに発現が多く見られる。ケラチノサイトと感覚神経の間にはシナプス構造はないと言われているが、特に髄鞘をもたない感覚神経の末端はケラチノサイトの分化層まで達しており、両者間で何らかの液性因子を介した信号伝達が可能と推測されていた。ケラチノサイトが TRPV3, TRPV4 によって温度を感知して ATP を介して温度情報を感覚神経に伝えていることを示す実験結果が報告された<sup>11)</sup>。感覚神経と皮膚、2 つの組織で環境温を感知しているようである。細胞内でエネルギー源として使われる ATP が神経伝達物質として働くことは広く知られており、グリア細胞から神経細胞、味細胞から味神経など、ひろく情報伝達に関わっていることが明らかになっている。

TRPV3 欠損マウス、TRPV4 欠損マウスはいずれも野生型マウスと異なる温度選択行動を示した。野生型と比較して TRPV3 欠損マウスは至適温度帯を選別するまでの時間が有意に長く、TRPV4 欠損マウスは野生型マウスより高い温度帯に滞在した。また、TRPV3 欠損マウスは 50 度以上の侵害熱刺激に対する忌避行動が、TRPV4 欠損マウスは 45～46 度の侵害熱刺激への応答がそれぞれ減弱していた。以上の結果は、TRPV3 および TRPV4 が適切な環境温の選別や侵害熱の感知に関わる可能性を示している。TRPV4 はまた、皮膚ケラチノサイトで活性化して皮膚のバリア機能に関わることが明らかになっている。皮膚のバリア機能は温度の影響を大きく受けることが分かっており、冷たい温度ではバリア機能が働きにくい。TRPV4 が皮膚温（通常 33-34 度）で活性化して皮膚のバリア機能を強めて皮膚からの水分蒸散を防いでいるのではないかと考えられている。冬期に皮膚が乾燥するのは TRPV4 が活性化しにくくなってバリア機能が弱くなって水分蒸散が大きくなることも原因かもしれない。

TRPV3 や TRPV4 が表皮ケラチノサイトで環境温の受容に関わっていることから、「感覚組織としての上皮」という概

念が提唱されている。皮膚を含む上皮細胞が細胞外環境を感知するセンサーとして機能しているのではないかと、という考え方である。事実、尿がたまって尿意を感じさせる最初の細胞は膀胱の上皮ではないかと報告されて注目を集めた。尿がたまって膀胱壁が伸展された機械刺激を膀胱上皮細胞に発現する TRPV4 が体温下で感知して  $Ca^{2+}$  を流入させ ATP を放出して感覚神経にその情報を伝達している、というのである<sup>12)</sup>。事実、情報を受け取る側の感覚神経の ATP 受容体欠損マウスでは膀胱機能異常が起こるといふ。

## 6. 冷受容のしくみ

TRPM8 は約 26°C 以下で活性化する冷刺激受容体で（図 5）、「冷涼感」を与えるメント成分メントールでも活性化して、メントールと冷刺激を同時に負荷することで活性化温度閾値が上昇する（より高い温度で冷たいと感じる）<sup>4,5)</sup>。だからアイスクリームの上にメントが乗っているのである。夏にはシャンプー・ボディシャンプーなどのバスアメニティをはじめ、デザートやハーブティーなどの食にいたるまで、メントを使った商品を多くみかける。いずれもメントールが TRPM8 を活性化することによる冷涼感を期待したものだが、薄荷（ハッカ）湯もさっぱりして気持がよい。でも、薄荷湯の本当の効果は身体を温めることである。メントールによって感覚神経に冷たいと感じさせると身体を温めないといけなると産熱が促されるからである。

TRPM8 は TRPV1 と同じ細胞には発現しないことから、冷刺激と熱刺激受容は神経経路が異なると考えられる。TRPM8 欠損マウスは、温度勾配をつけた床の上で野生型マウスよりも低温側に広く分布し、two-choice test では 10～25 度の温度帯と 30 度の温度帯とを区別できなかった。アセトン塗布による冷却テストにおいても TRPM8 欠損マウスの応答は有意に減弱していた。神経障害性疼痛モデルを用いた検討でも TRPM8 欠損マウスにおいて冷覚過敏の発症が顕著に抑制された。これらのことから、TRPM8 は非侵害から侵害レベルの冷刺激受容と炎症性冷覚過敏の発症に関わっていると考えられているが、侵害刺激受容体本体であるかどうかを結論するにはさらなる研究が必要である。

TRPA1 は、17°C 以下の侵害冷刺激で活性化されるチャネルとして報告されたが、その後、ワサビやシナモンのような侵害刺激をもたらす化学物質で活性化されることがわかり、TRPV1 を発現する神経の一部に TRPA1 が発現していることから、侵害刺激受容体として機能していることは間違いない<sup>4,5)</sup>。しかし、私達はワサビやシナモンを食べても冷感を感じないことから、TRPA1 が直接冷刺激を感じているかは結論が出ていない。TRPA1 チャネル活性はカンファー（樟脳）によって阻害される。多くの塗布するタイプの鎮痛剤や鎮痒剤にカンファーが配合されているのは、抗 TRPA1 効果を狙ったものと考えられている。

## 7. その他の温度感受性 TRP チャネル

TRPM2 や TRPM4, TRPM5 は温かい温度域で活性化する

チャネルだが (図 5), 感覚神経には発現が認められず温度知覚には関与しないと言われている。しかしながら, 以下に示すように種々の温度依存的な生理応答に重要である。TRPM2 は約 36 度以上の温度で活性化するが, カルボキシル末端に刺激物質  $\beta$ -NAD や ADP リボースの結合部位があり, 温度とリガンドの同時刺激で活性が増強する。膵臓の  $\beta$  細胞では深部体温下で常に活性化し, インスリン分泌に寄与することが示されており, TRPM2 欠損マウスは耐糖能異常を示す。TRPM2 欠損マウスでは, 小腸から分泌されるインスリン放出を促すインクレチンホルモンによる膵臓からのインスリン分泌が阻害されており, 膵臓の機能に大きく関わるということが明らかになっている<sup>13)</sup>。TRPM4 と TRPM5 は 15 ~ 35 度の温度帯で活性が上昇する。活性化には温度に加えて細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  の上昇 (500 nM 以上) が必須だが, チャネル自身は  $\text{Na}^+$  だけで  $\text{Ca}^{2+}$  を通さない<sup>45)</sup>。TRPM5 欠損マウスもインスリン分泌が障害されて耐糖能異常を示すことが知られている<sup>13)</sup>。また, TRPM5 は味細胞に発現が見られ, TRPM5 欠損マウスでは甘味応答の温度依存的増強が見られなかったことから, 「温かいと甘味が増す」現象に味覚受容体下流での TRPM5 活性化が関わっていると考えられている。以上のように, 感覚神経だけでなく一見変化の少ない深部体温下にある身体中の多くの細胞が温度感受性 TRP チャネルを介して温度依存的な制御を受けて機能することが分かる。

## 8. 温度感受性 TRP チャネルの進化

これまでに説明した温度感受性 TRP チャネルを介した環境温の感知は哺乳類だけのものであろうか。種々の生物の温度感受性 TRP チャネルの遺伝子クローニングとその機能解析から, ショウジョウバエやハチでも温度感受性 TRP チャネルを使って環境温を感知していることが明らかになっている。哺乳類では主に TRPV チャネルと TRPM チャネルを使って環境温を感じているが, ショウジョウバエやハチは TRPA チャネルを使って環境温を感知している。しかも複数の TRPA チャネルを持っている<sup>14)</sup>。熱帯に生息するカエルも TRPM チャネルや TRPV チャネルを使って環境温を感知しており, この温度受容メカニズムは進化的にかなり保存されている。しかし, 哺乳類で温かい温度を感知する TRPV3 はニシツメガエルでは 17 度以下の冷たい温度を感知する<sup>15)</sup>。生物は, それぞれの生育環境に適応するために, 進化の過程でうまく TRP チャネルのレパートリーと活性化温度閾値を変化させてきたと言える。赤外線は分子振動を引き起こして発熱させる。ピット器官を持つヘビやコウモリは敵や獲物の存在を感知するために赤外線を感じることができると考えられているが, 赤外線によって発生した熱を感じるのがそれぞれ TRPA1, TRPV1 であることが最近明らかになって注目を浴びている<sup>16,17)</sup>。異なる生物で異なる温度感受性 TRP チャネルによって赤外線によって発生した熱を感知するように進化したらしい。TRPV3 と同様に, 進化のどの過程で TRPA1 が熱感受性から冷温感受性に変化したのかは不明である。しかし,

生物は温度感受性 TRP チャネルを駆使して温度を感知しているのは間違いない。温度感受性 TRP チャネルがいかにより温度によって開口しているかは未だ謎であるが, 比較的アミノ酸の相同性が高いオルソログ間で活性化温度閾値が著しく異なることは, オルソログ間のアミノ酸比較が温度受容に関わる構造基盤の解明につながる可能性を示している。

## 9. おわりに

TRP チャネルは様々な感覚刺激のセンサーとして機能することが明らかになり, 特に温度刺激のような物理刺激の受容に関わるということが明らかになって注目を集めている。このチャネル群の解析によって, TRP チャネル作用薬によって感覚を調節することが可能になるであろう。また, 今後, 「温度受容」に限らずこれまで分子で語られてこなかった多くの感覚生理学の現象が温度感受性 TRP チャネルを中心とした分子で理解できる日も遠くないかもしれない。

## 文 献

- 1) Venkatachalam, K. and Montell, C.: *Annu. Rev. Biochem.*, **76**, 387–417 (2007)
- 2) Ramsey, S.L., Delling, M. and Clapham, D.E.: *Annu. Rev. Physiol.*, **28**, 619–647 (2006)
- 3) Nilius, B., Owsianik, G., Voets, T. and Peters, J.A.: *Physiol. Rev.*, **87**, 165–217 (2007)
- 4) Dhaka, A., Viswanath, V. and Patapoutian, A.: *Annu. Rev. Neurosci.*, **29**, 135–161 (2006)
- 5) Tominaga, M. and Caterina, M.J.: *J. Neurobiol.*, **61**, 3–12 (2004)
- 6) Lishko, P.V., Procko, E., Jin, X., Phelps, C.V. and Gaudet, R.: *Neuron*, **54**, 905–918 (2007)
- 7) Moiseenkova-Bell, V.Y., Stanciu, L.A., Serysheva, I.I., Tobe, B.J. and Wensel, T.G.: *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **105**, 7451–7455 (2008)
- 8) Maruyama, Y., Ogura, T., Mio, K., Kiyonaka, S., Kato, K., Mori, Y. and Sato, C.: *J. Biol. Chem.*, **282**, 36961–36970 (2007)
- 9) Shigematsu, H., Sokabe, T., Danev, R., Tominaga, M. and Nagayama, K.: *J. Biol. Chem.*, **285**, 11210–11218 (2010)
- 10) Caterina, M.J.: *Pain*, **136**, 3–4 (2008)
- 11) Mandadi, S., Sokabe, T., Shibasaki, K., Katanosaka, K., Mizuno, A., Moqrish, A., Patapoutian, A., Fukumi-Tominaga, T., Mizumura, K. and Tominaga, M.: *Pflüger Archiv. Eur. J. Physiol.*, **458**, 1093–1102 (2009)
- 12) Mochizuki, T., Sokabe, T., Araki, I., Fujishita, K., Shibasaki, K., Uchida, K., Naruse, K., Koizumi, S., Takeda, M. and Tominaga, M.: *J. Biol. Chem.*, **284**, 21257–21264 (2009)
- 13) Uchida, K. and Tominaga, M.: *Endocr. J.* **58**, 1021–1028 (2011)
- 14) Sokabe, T. and Tominaga, M.: *Commun. Integr. Biol.*, **2**, 170–173 (2009)
- 15) Saito, S., Fukuta, N., Shingai, R. and Tominaga, M.: *PLoS Genet.*, **7**, e1002041 (2011)
- 16) Gracheva, E.O., Ingolia, N.T., Kelly, Y.M., Cordero-Morales, J.F., Hollopeter, G., Chesler, A.T., Sa'nchez, E.E., John C. Perez, J.C., Jonathan S. Weissman, J.S. and Julius, D.: *Nature*, **464**, 1006–1012 (2010)
- 17) Gracheva, E.O., Cordero-Morales, J.F., González-Carcacia, J.A., Ingolia, N.T., Manno, C., Aranguren, C.I., Weissman, J.S. and Julius, D.: *Nature*, **476**, 88–91 (2011)