

ユニークな人間の「体温」

巻頭インタビュー

自然科学研究機構岡崎統合バイオサイエンスセンター
細胞生理研究部門教授

構成●飯塚りえ *composition by Rie Iizuka*

富永真琴

影響は想像以上！ 温度が左右する生体反応

最近では、例えば風邪で熱が出ても、40℃以上のよほどの高熱でなければ必要以上に熱を下げなくなった。体温上昇によって免疫細胞の一つであるマクロファージの活動がさらに活性化されることが発見されたことと大きく関係する。インスリン分泌もまた、体温と密接な関わりがあることも分かってきた。体温が生体に与える影響は想像以上に大きいようだ。

恒温動物は体温を保つために、熱を産生したり、放散したりする機構を持っています。その方法には、皮膚への血流を減らして皮膚からの熱の放散を防いだり、血管を開いて血流を増やして熱の放散を進めたりといったものがあります。例えば寒くなった時にぶるぶると震えがきますが、これは筋肉を震わせて熱を作り出そうとしているのです。また褐色脂肪細胞という細胞は、熱の産生に寄与しています。以前は新生児にしかないと言われていましたが、成人にも存在し、体温が低下した時に熱を作る働きをすることが分かってきました。

ヒトや鳥類といった恒温動物から、両生類、さらに

無脊椎動物、単細胞生物まで、あらゆる生物が、生命を維持するべく環境温度に対応するというメカニズムを持っているのです。言わずもがなですが、温度を感知して体温を適正に保つというのは、恒温動物の生存にとって非常に重要だからです。

ではまず、どのように環境温を感知するのでしょうか？ それには、皮膚が重要な役割を果たします。

温度を感知して開く皮膚の「通路」

皮膚は、「温点」「冷点」という神経終末で温度を感知していますが、ここには、温度を感知する温度感受性TRP (Transient Receptor Potential) チャネルというイオンチャネル*が発現した神経線維があると考えられています(図1)。

細胞は細胞膜に覆われて、通常、イオンの行き来はありませんが、必要な時に物質を通すための穴のようなものがあります。この一つが温度感受性TRPチャネルで、温度を感知すると開くイオンチャネルです。これが開口すると、細胞膜の外にある陽イオン(ナトリウムイオンやカルシウムイオン)が細胞内に流れ込みます。細胞内外には通常60mVほどの電位差がありますが、ナトリウムイオンやカルシウムイオンが流れ込むことで、この電位差が崩れます。するとこれに反

富永真琴(とみなが・まこと)
1984年愛媛大学医学部医学科卒業後、京都大学医学部附属病院勤務(内科研修医)。92年京都大学大学院医学研究科博士課程修了(医学博士号取得)。カプサイシン受容体遺伝子のクローニングと解析の研究に従事したことをきっかけに、基礎医学に目覚め、93年岡崎国立共同研究機構生理学研究所助手として勤務。University of California, San Francisco、筑波大学講師、三重大学医学部教授などを経て現職。



*イオンチャネル：細胞の生体膜にある膜タンパクで、特定のイオンを選択的に透過させる「通路」のような役割を果たす。

応して、ナトリウムチャンネルが開き、活動電位というものが発生します。活動電位が発生すると、その電気信号が脳に届いて、熱い、冷たいといった温度の感覚を引き起こすことになります。

1997年にTRPV1チャンネルの遺伝子がクローニングされて以降、温度感受性TRPチャンネルの研究が進み、現在、9つ(ないし10)が見つかっています。TRPチャンネルは、7つのサブファミリー (TRPC、TRPV、TRPM、TRPML、TRPN、TRPP、TRPA)に分類されており、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ことが分かっています。

これら、温度に反応するTRPチャンネルは、温度を感知するだけに留まらず、まったく別の刺激でも活性化することが分かっています。

むしろ、私たちが初めてTRPV1チャンネルの機能を同定したのは、トウガラシの主成分であるカプサイシンの受容体としてでした。その後、辛いものを食べると、口の中がカッカして熱く感じることに着目し、TRPV1に熱刺激を加えてみたところ、約43℃以上の温度で活性化するという現象が観察されたのです。その実験によって、TRPV1が温度の受容体でもあることが分かりました。

辛みは、うま味、甘味、塩味、苦味、酸味の五味には含まれていません。「味」を感じさせるのは水溶性の物質で、舌にある味蕾で感じますが、トウガラシの辛みは、上皮細胞の下にある感覚神経のTRPV1に作用して感じるのです。ただ、舌以外にあるTRPV1では、カプサイシンの刺激を辛みではなく、痛みとして受容されることが分かっています。

カプサイシンを塗布した部位にぬるま湯をかけると、痛みが増強されますが、これは、カプサイシンによってTRPV1が活性化する温度が43℃からぐっと下がるからです。

「痛み知覚」と「温度知覚」の関係

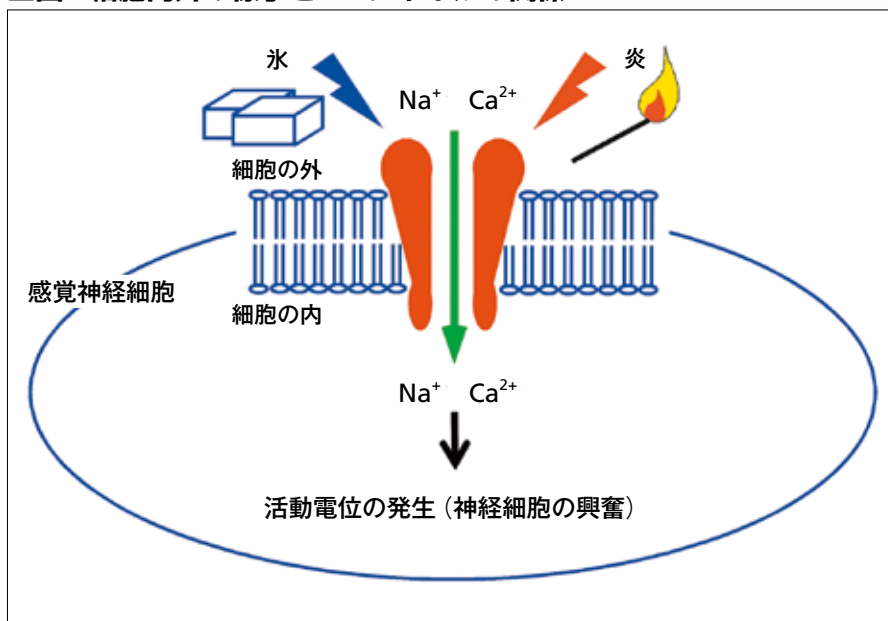
TRPV1のリン酸化によってもTRPV1活性化の温度が下がります。炎症が起こっている組織では、プロスタグランジンなど炎症関連メディエーターという物質が産生され、それらの受容体が活性化してTRPV1のリン酸化が起こります。日焼けをすると、普段は痛みを感じないような温度で痛みを感じるようになるのも同じ仕組みによるものです。

これらの現象を見ると、痛みの知覚と温度の知覚には関係があると考えられます。ちなみに、ヒトが心地よいと感じる温度は、痛みを感じる温度の少し下、

40℃から42℃程度です。なぜ、このような微妙な差があるのかは分かっていませんが、いずれにしても一定の温度以上、あるいは以下で痛みを感じ、その痛みは、辛みを感じるチャンネルと同じチャンネルが感知しているのです。

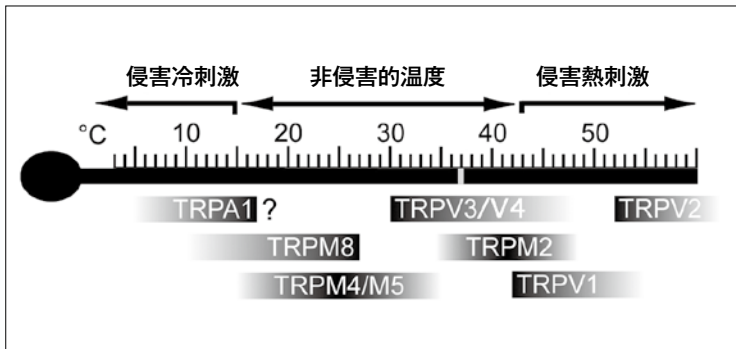
カプサイシンを塗布した場所では、痛みを感じるとともに、腫脹も見られます。これは、ヒトの体で痛みがある部位は、組織障害が起きていると認知され、その部位を修復するために血管を拡張して血液を大量に送るという機能が働くからです。体内の深部にあった血液が多く集まるので温かくなります。俗に言う「熱を持つ」とい

■図1 細胞内外の様子とTRPチャンネルの関係



温度を感知したTRPチャンネルが開き、陽イオンが細胞内に流れ込むと、電位差が崩れてナトリウムチャンネルが開き、活動電位が発生して、脳に温度の感覚が伝わる。

■図2 各温度感受性TRPチャンネルの検知温度閾値 (ヒト)



TRPチャンネルによって反応する温度が異なるが、体温に近いところに多く存在しているのは興味深い。

う状態です。そして血管から細胞が漏れ出てその部分のボリュームが増えることになる、つまり腫れたり、表面に近いところでは、大量の血液が見えるので赤くなります。

カプサイシンは関節炎などの痛みを抑える薬として使用されることもあります。これは、カプサイシンでTRPV1が活性化し過ぎることが細胞にとって好ましくない状況なので、TRPV1を活性化されにくくすることで、同時に他の痛み刺激による活性化をも抑えようという作用が働くことを利用したものです。

先述したように、TRPV1だけでなく、温度を感じるTRPチャンネルは、この他にもいくつかあり、43°C以上で反応する、25～28°Cほどで反応するなど、反応する温度域が異なっています(図2)。

重要なのは、温度感受性TRPチャンネルがそれぞれ、温度以外の刺激によっても活性化するということです。

メントールは、メントなどに含まれる成分として知られていますが、これはTRPM8というチャンネルで感知されます。TRPM8はまた、25～28°Cの温度で活性化するので、メントールを含むメント

に触れると、本来は冷たいものでなくとも、冷たいと感じるようになります。

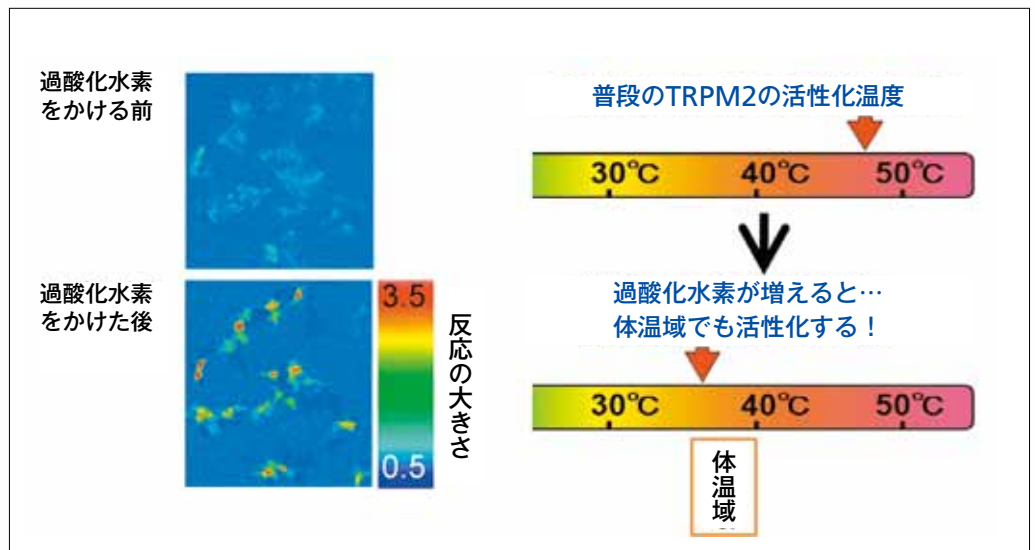
夏に使われる多くの入浴剤にはメントールが使われています。湯に浸かっている時は、その温度を感知しているので冷たいとは感じませんが、湯船から出ると、湯の温度の刺激はなくなって、代わりに皮膚に浸透した脂溶性のメントールによってTRPM8が活性化することになります。先述したように、TRPM8は25～28°Cで活性化するチャンネルです。このチャンネルの活性化

によって、体はあたかもその温度を感知しているように錯覚し、ヒンヤリとするのです。

アイスクリームにミントを添えるのも同じ仕組みです。メカニズムは知らずとも、経験的に知っている感覚神経の錯覚を利用していることだったわけです。

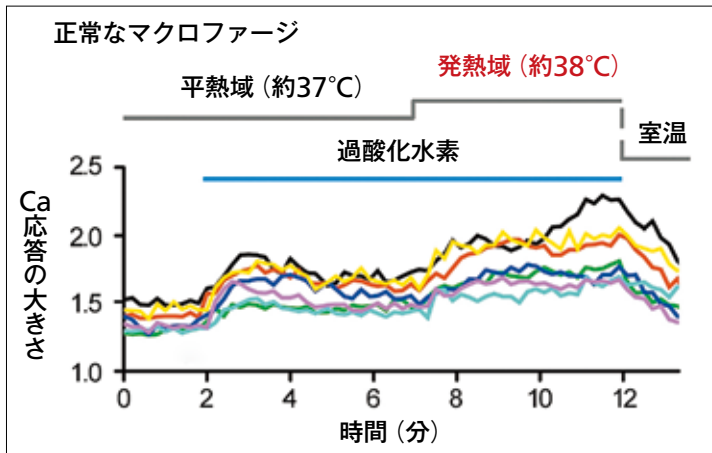
ただ、メントール成分が含まれるハッカ湯に入る効能というのは、実は汗を抑え、冷たく感じさせることではありません。先人の知恵なのですが、普通は入浴すると皮膚が温まって熱放散が起き、体温が急激に下がります。これがいわゆる湯冷めです。ところが、我々の体は良くできていて、カプサイシンで熱くなったら、発汗して体温を下げようという機構が働きますし、メントールが浸透して「冷たい」という信号が伝われば、体を温める方向に脳が動き出すのです。つまりハッカ

■図3 過酸化水素によるTRPM2の変化



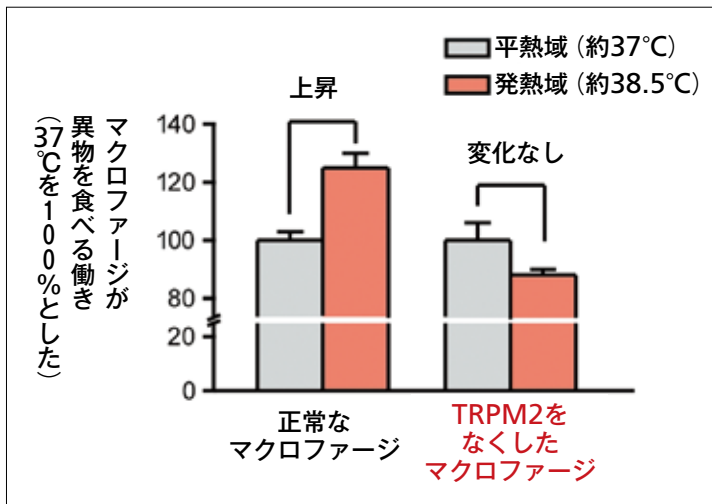
温度センサーであるTRPM2を持った培養細胞の体温域の温度に対する反応。過酸化水素をかける前後で反応が異なる。TRPM2が、普段反応しない体温域の温度でも反応できるように温度反応性が変化したためであることが分かる。

■図4 マクロファージの平熱域と発熱域の温度に対する反応



過酸化水素がある時、マクロファージが平熱域(約37°C)よりも発熱域(約38°C)でより強く反応することが分かる。

■図5 体温で増強するマクロファージ機能



マクロファージの免疫応答である異物を食べる働きが発熱域で上昇。一方TRPM2温度センサーをなくしたマクロファージでは、平熱域と発熱域で変化がない。

湯は、冷やすことよりも湯冷めをさせないためのものなのです。

「マクロファージ」と体温の関係

かなり昔のものになりますが、マウスを発熱させ、A群には解熱剤を与えて熱を下げ、B群は熱を放置するという有名な実験がありました。この実験では、A群のマウスの方が多く死んでしまうという結果になりました。これは生物にとって、体温が高くなることが、大切な役割を果たすことを示唆しているのではないかと思います。

温度受容体の機構を研究する中で、私たちは2012年、免疫細胞「マクロファージ」と体温の関係を発見しました。

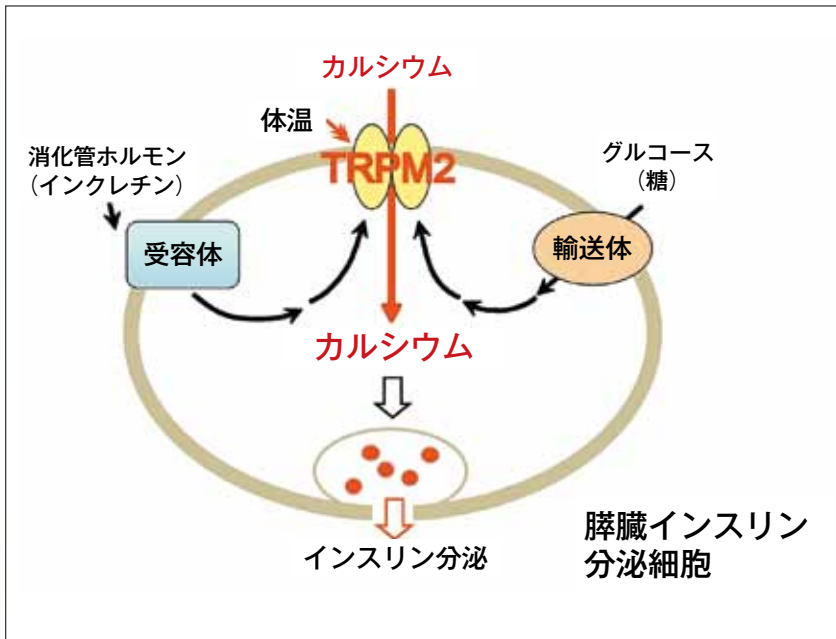
マクロファージは、知られているように白血球の一種で、死滅した細胞や体内の異物、細菌などを捕食して消化する、体内の掃除をするような役割を担っています。

私たちの体内に細菌や病原菌が侵入すると、マクロファージはその場へ駆けつけて捕食を始めます。この時マクロファージは、殺菌のために活性酸素の一種である過酸化水素を発生させます。一方、温度受容体であるTRPM2は、通常、47°Cほどで活性化しますが、マクロファージが産生した過酸化水素水に反応して、活性化する温度が下がり、37°Cほどでも活性化するようになります(図3)。これは「感作」と呼ばれる現象です。過酸化水素水が、TRPM2を活性化させるスイッチのような役割を果たすということです。また、体温が上昇して38.5°Cになると、マクロファージの働きがさらに増強されることも実験で観察できました。これは、細菌や病原体に接して発熱すると、TRPM2の活性化によって免疫機能を増強するシステムと考えることもできます(図4、5)。

この研究では、TRPM2そのものが過酸化水素水によって酸化していること、さらに過酸化水素水がTRPM2のどの部分にどのように作用しているのかなど具体的な仕組みも解明しています。将来的には、マクロファージの働きを調整するような薬剤の開発などにも応用できるのではないかと考えられます。

免疫細胞と温度受容体の関係は、これまであまり注目されていませんでしたが、免疫細胞がサイトカインを産生するためには、細胞内のカルシウム濃度が上昇する必要があります。そのメカニズムは明らかになっていませんが、TRPチャンネルがカルシウムの取り込みに欠かせない役割を果たしていること、また免疫細胞が体温の上昇に伴って活性化することも異論の余地はなく、これらに鑑みれば免疫と体温の関係は、決して浅くないと考えています。TRPM2というチャンネルは、他の免疫細胞も持っているので、同様の事象が観

■図6 TRPM2と膵臓から分泌されるインスリン



膵臓インスリン分泌細胞(β細胞)のTRPM2は糖(グルコース)刺激と消化管ホルモン(インクレチン)刺激によるインスリン分泌の両方に関わっており、膵臓β細胞にカルシウムを流入させてインスリン分泌を促していると考えられる。

察できないか、実験を重ねているところです。

TRPM2だけでなく、体温近傍で活性化するチャンネルにTRPV3、TRPV4、TRPM4、TRPM5などがあります。感覚神経には発現がないことから、温度知覚には関わっていないとされていますが、熱い、冷たいという感覚を伴わなくとも、温度に対するさまざまな生理応答に関わっていることは分かっています。

体温上昇でインスリンの分泌が促進

TRPM2は、感作されると36℃以上で活性化するチャンネルですが、これは膵臓の細胞に多く発現しており、深部体温下で常に活性化して、インスリンの分泌に寄与していることが分かりました(図6)。

インスリンが分泌し過ぎてしまう低血糖発作は、しばしば入浴中、つまり体温が上昇した時に起こります。また、軽度の血糖上昇に対する最も効果的な治療は運動です。これは、運動によって血中の糖が骨格筋に取り込まれやすくなるためとされていますが、私たちはそれ以前に、運動をすれば体温が上昇し、それによって膵臓のTRPM2活性が促されてインスリンが分泌されると考えています。実験では、TRPM2のノックアウトマウスは、膵臓からのインスリン分泌が減少し、

血糖コントロールに異常を来すという結果が出ています。

TRPM5は15～35℃で活性化するチャンネルで、TRPM5ノックアウトマウスでもインスリン分泌が阻害されて、血糖コントロールに異常を来すこと、またTRPM5が、味細胞にも発現して、甘味の感知に関与していることも分かっています。TRPM5の活性温度域は15～35℃ですから、「ぬるい」という程度の温度で甘味の感覚が増すのです。このことも、血糖コントロールと温度の関係を示しているのかもしれませんが。

また、TRPV4は、ヒトの体温域で活性化するチャンネルですが、私たちは、このチャンネルが皮膚の接着能を高めることを突き止めています。

皮膚の上皮は、細胞が網の目状になっており、細胞と細胞の間が緊密に接着していればいるほど、皮膚のバリア機能もより高くなります。バリア機能が高まれば、外から異物が入ってくることも、また内から外に水分が出てしまうことも少なくなるのですが、そのバリア機能は、以前から皮膚を温めることによって高まることが知られていました。そこで、その機構にTRPチャンネルが関与しているのではないかと調べてみたところ、結果は想定通りだったというわけです。冬になると肌が乾燥するのは湿度が低くなるからという説が一般的ですが、冬に外気温が15℃になれば皮膚温も25℃以下になり、皮膚の接着能が下がって、細胞から水分が蒸散して乾燥するのではないかと考えられます。

普段の暮らしで、私たちの体が最も高温に曝される部位は、口腔内です。TRPV3は、多くの場所に発現していますが、口腔内の上皮細胞にも多く存在しています。そして口の中にできた傷が治りやすいことは、皆さんご存じでしょう。TRPV3が口の中の温度で活性化して傷の治癒を促しているのです。ここにも、私たちが経験的に理解している事実の背景にある、科学的なメカニズムの一端が見えていると思います。

TRPチャンネルは、ヒト以外の生物に共通するものが多くあります。

TRPA1というチャンネルは、痛みのチャンネルであると同時に、マウスでは17℃以下の温度で活性化するという報告があります。このチャンネルはまた、ワサビなどに多く含まれるアリルイソチオシアネートという辛み物質で活性化するチャンネルでもあることが分かっています。私たちがワサビで冷たさを感じているかどうかは議論の余地がありますが、多くの昆虫ではTRPA1がアリルイソチオシアネートで活性化するチャンネルであるとともに、痛みや熱のチャンネルであることが分かっています。多くの防虫剤は、昆虫のTRPA1を活性化する物質を含んでおり、昆虫はそれを痛み(熱さ)と感じて近づかないわけです。

毒ヘビや吸血コウモリにはピットという器官があります。赤外線を感じると、分子運動が高まって熱が発生し、それを感知して周囲の動物の存在を知ることができるのです。ピット膜には、それぞれTRPA1、TRPV1が存在してピット膜の温度上昇を感知することが分かり、注目を集めました。

さらに私たちは、さまざまな生物で、TRPA1が活性化する温度を調べてみたところ、TRPA1の活性温度が、高温である生物と、低温である生物に分かれることを見つけました。しかも恒温動物である鳥のTRPA1は、変温動物と同様に高温に反応するのです。進化と温度感知の関係も、興味深いところです。

温熱生理学は古くからある研究分野ですので、すでに研究つくされたと思われるかもしれませんが、実は、体温は、非常に身近な現象でありながら、分かっていないことが少なくありません。

そもそも、ヒトの平均体温は37℃とされていますが、なぜ37℃なのかもよく分かっていません。地球上の動物の体温がすべて37℃というわけではありませんから、その必然性を環境に求めるのは無理があります。

生物は、体温の変化に応じて調節を行う仕組みを持っていますが、その司令塔となる脳自体は、温度によってどのように変化するのか、確かなことは分かっていません。

発熱すると、おでこを冷やそうとしますが、熱を下げるという目的においては、ほとんど意味を成しませ

ん。というのも額を冷やそうとするのは、単に不快感があるからです。体の部位によって快、不快の温度が異なり、例えば顔は温度が高いことを不快と感じ、腹部の周辺は冷たいよりは、むしろ温かい方が快適と感じます。理由は分かっていません。

生物の体温は、24時間でリズムを刻み、その中で大きく体温が変化します。体内時計を司る遺伝子を壊したノックアウトマウスでは体温リズムも壊れてしまいます。

いまだ謎が多い体温と生体の関係

多くの生物が冬眠をしますが、このメカニズムもよく分かっていません。厳寒の地でカチカチに凍ったカエルが、春になる頃、何事もなかったかのように活動を始めますし、マグマが流れ何百度という熱水が噴き出す海底で棲息している生物もいます。ヒトには絶対にできませんが、彼らは温度を感じているのかいらないのか、感じているなら、どのようにそのような温度に耐えるのかは謎です。

温度で性が決まるという生物も少なからず存在します。ある種のワニは一定以下の温度でメスになり、ある種のカメは逆にオスになることが知られています。温度を感じる分子が性を決めるということです。

停留精巣は、睪丸が陰嚢内に降りてこないという男子の生殖器の異常です。体内にあると睪丸が37℃に保たれ、その温度では精子が形成されないのですが、なぜ、自分の体温であるにもかかわらず、精子が形成されないのでしょうか？

生物の体の内外に温度に左右される事象がたくさんあるのです。最近では、その点に注目が集まり、イオンチャンネルの研究者をはじめ、研究者は世界的に増加傾向にあります。イオンチャンネルに変異があれば、そのチャンネルが発現しているタンパク質にも異常があることを意味しているので、イオンチャンネルの解明が進むことで、さまざまな病気の解明につながるのではないかと考えられます。2015年7月からは、私がリーダーとなって「温度を基軸とした生命現象の統合的理解」(温度生物学)の研究が始まりました。当たり前と思っていた体温について、新しい発見があれば、と考えています。

