

プレスリリース内容

「さする」となぜ神経の突起が伸びるのかという分子機構  
—細胞伸展の感知センサー動作原理を発見—

2010年に群馬大学大学院医学系研究科の柴崎貢志 准教授は世界で初めて神経回路形成時に細胞膜上に「さする」様な物理的な刺激が加わり、これを TRPV2 タンパク質が感知することで、神経の突起をより長く伸ばすことを見いだしました（下図）。TRPV2 センサーは、突起を伸ばそうとする神経では、「さする」などの伸展を促す物理的な刺激を感じる“細胞伸展センサー”として働くことをつきとめた成果です（柴崎ら、The Journal of Neuroscience 2010年発表、下図）。

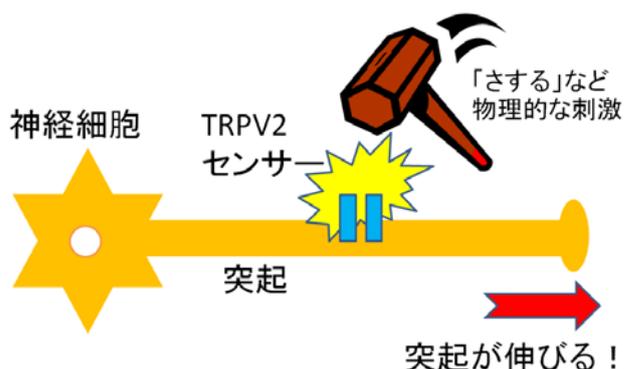


図 1

以前報告（柴崎ら、The Journal of Neuroscience 2010年発表）した研究の概要図。

今回、柴崎貢志 准教授は、神経が伸びていく際に重要なセンサー・タンパク質 TRPV2（トリップブイ2）がどのようにして、「さする」様な物理刺激をキャッチし、神経の突起を伸ばすことにつなげているのかを分子レベルで明らかにしました。傷ついた神経の再生にもつながる大きな成果です。12月22日（米国東部標準時間）づけの米国実験生物学会誌 “The FASEB Journal”（ザ・ファセブジャーナル）にオンライン掲載されました（冊子体は2017年6月に発刊予定）。

本研究では、柴崎准教授らは、“細胞伸展センサー”として働く TRPV2 センサーの動作原理に焦点をあてました。そして、TRPV2 は細胞の骨に相当する“細胞骨格タンパク質”と結合していることを見いだしました。「さする」様な物理刺激が加わると、まずこの“細胞骨格タンパク質”が振動し、この上に乗っている TRPV2 も連動して振動することで、

TRPV2 センサーがオンになることを見いだしました。そして、TRPV2 センサーがオンになると細胞外から大量のカルシウムイオンが TRPV2 センサーを通過して細胞内へと流入することを観察しました。これがきっかけとなって、神経先端部の動きが加速し、“細胞骨格タンパク質”の構成にも組み換えが生じ、神経の突起が伸びるという現象が産み出されることを世界で初めて突き止めました。

さらに、TRPV2 センサーは、「さする」様な物理刺激が加わると瞬時（30 ミリ秒=0.03 秒以内）に刺激が加わった場所へと急速且つ大量に集積する性質を持つことも発見しました。このように刺激場所へと集積することで、より効率的に「さする」様な物理刺激信号をキャッチ・増幅し、神経の突起を伸ばせることも明らかになりました。体の深部に位置している神経が外界から来る刺激をうまく感知・増幅させている機構を突き止めました。

柴崎准教授は、「損傷部位を自然となでたりさすったりする行為には、TRPV2 センサーを活性化させ、損傷部位の神経突起の再生を促そうという無意識の意味合いが込められている可能性があります。事故などで運動障害を負った人が、リハビリを繰り返すことで、なぜ運動機能を取り戻すことが出来るのかは科学的には不明な点ばかりです。我々の実験結果から、リハビリとして運動することで大きな物理刺激が加わり、これが TRPV2 センサーを活性化させていると考えられます。そして、TRPV2 センサーが傷ついた神経回路の再生を促している可能性が高いです。今回、「さする」様な物理刺激をキャッチする TRPV2 センサーの動作原理が明らかになったため、この知見を応用すれば、さらに効果的なリハビリ（運動機能回復）手法の開発につながると考えられます。また、TRPV2 を活性化させる薬剤を開発することで、傷ついた神経回路の再生に役立つと期待されます。」と語っています。

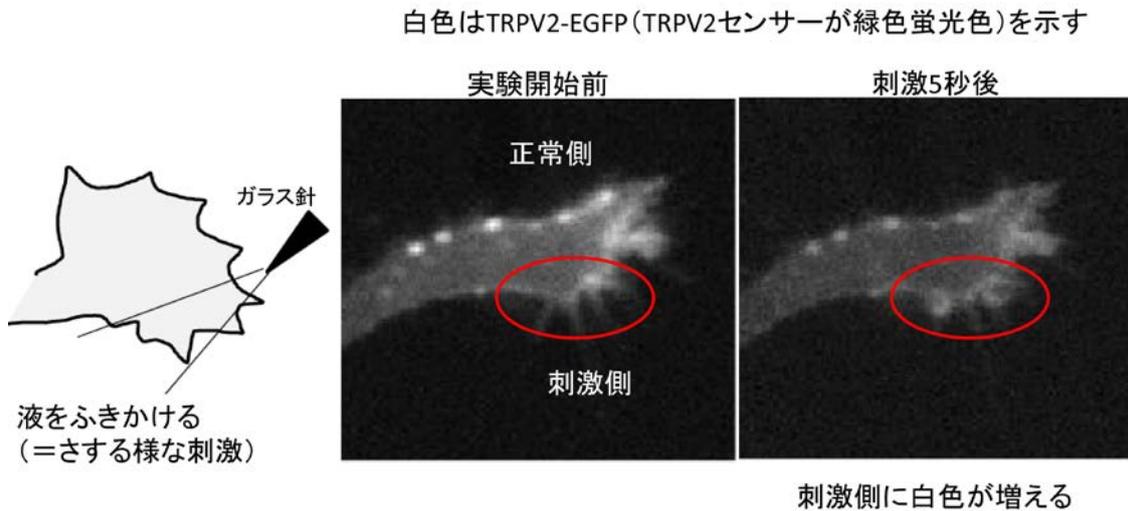
本研究は文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 B、新学術領域「温度生物学」の補助を受けて行われました。

## 今回の発見

- 1) TRPV2 センサーは、さする様な刺激が加わった際に瞬時にその刺激場所に集まり、刺激を増幅していることを突き止めました。
- 2) さらに、TRPV2 センサーは“細胞骨格タンパク質”と結合していることを見いだし、「さする」様な物理刺激が加わると、まずこの“細胞骨格タンパク質”が振動し、この上に乗っている TRPV2 も連動して振動することで、TRPV2 センサーがオンになることを見いだししました。
- 3) TRPV2 センサーがオンになると細胞外から大量のカルシウムイオンが細胞内へと流入し、神経先端部の動きが加速することで、“細胞骨格タンパク質”の構成にも組み換えが生じ、神経の突起が伸びるという現象が産み出されることを世界で初めて突き止めました。

図 1

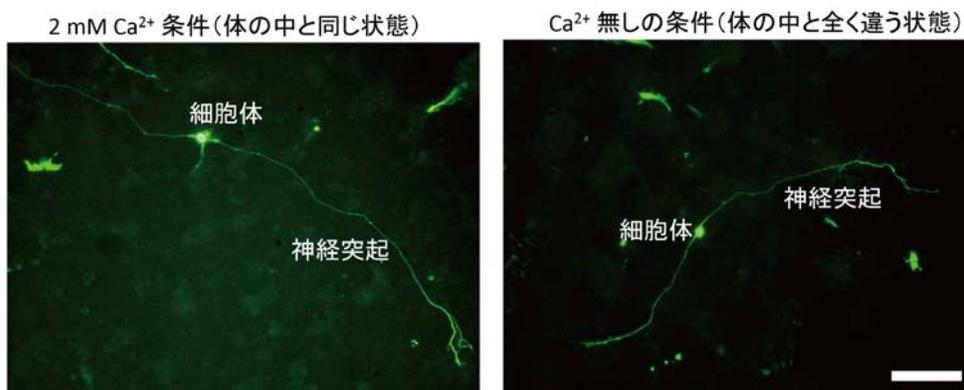
神経の突起にさする様な刺激を与えるとTRPV2センサーがその場所に集まってくる



マウスの感覚神経細胞の先端部分の様子。一番左の図に示すように、極細のガラス針を神経に近づけて、一部分にだけ液を拭きかけることで人工的にさする様な刺激を加えました。TRPV2センサーの細胞内での局在を可視化出来るようにTRPV2に緑色蛍光タンパク質を融合した人工遺伝子を神経に発現させています。このため、TRPV2センサーが存在する部分のみが白く見えています(右図)。赤色で囲んだ、さする様な刺激が加わった場所では白色の面積が大きくなっており、この場所にTRPV2センサーが集まったことが分かります。

図 2

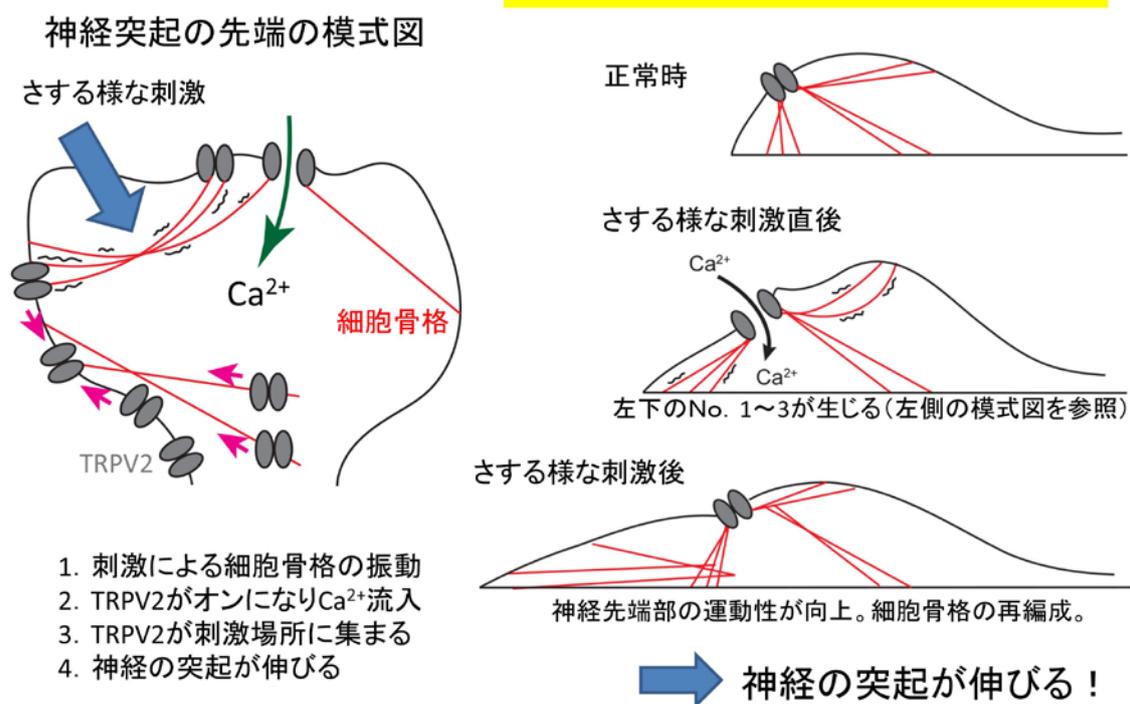
さする様な刺激がTRPV2センサーを活性化し、 $Ca^{2+}$ が細胞内に流入、その結果として、神経の突起が伸びる



神経細胞をゆらしながら培養し、培養液を攪拌させることで神経細胞に常にさする様な刺激が加わるようにしました。つまり、この刺激により TRPV2 センサーがオンになり、神経の突起がぐんぐん伸びます（左図）。ところが、刺激が存在していても、細胞外のカルシウムイオンが存在していない条件では、神経の突起はあまり伸びませんでした。この実験とその他の実験結果を総合し、さする様な刺激が TRPV2 センサーをオンにし、細胞内にカルシウムイオンが流入することが神経の突起を伸ばす役割を果たしていることが分かりました。

**図 3** 本研究成果により得られた新たなポイント（まとめ）

**さする様な刺激で神経突起が伸びる**



神経が伸びていく際には、「ひっぱられたり」、「さすられたり」といった物理的な刺激を感じるのに TRPV2 センサーが重要な役割を果たしていることがわかりました。傷ついた神経が突起を伸ばしていく際などの損傷からの回復過程で重要な役割を果たすものと考えられ、神経再生への応用が期待されます。

**この研究の社会的意義**

1) 損傷神経のリハビリによる回復効果を分子レベルで解明できる可能性

本研究によって、TRPV2 センサーが「ひっぱったり」「さすったり」などの物理的な刺

激を感じて反応する分子メカニズムを明らかにしました。そして、神経の突起の伸びを促す分子機構も解き明かしました。このため、交通事故などで激しい神経損傷を負った場合に、リハビリをして損傷部位を動かすと、なぜ運動機能が回復していくのかが分子レベルで説明出来るようになりました。また、打撲などで傷ついた皮膚の神経の損傷部位を自然とさすってしまう行為は、神経突起の伸びを促し、神経回路の再生も促す効果があると考えられます。

## 2) 神経回路の損傷を回復させる薬剤の開発へ

さらに、TRPV2 センサーを薬物などで効果的に刺激、あるいは TRPV2 と結合している細胞骨格タンパク質を刺激できれば、神経突起の伸びを効果的に促すことができると考えられます。このため、神経の再生治療の進展に役立つと考えられます。

### 論文情報

TRPV2 activation by focal mechanical stimulation requires interaction with the actin cytoskeleton and enhances growth cone motility.

Sugio S, Nagasawa M, Kojima I, Ishizaki Y, **Shibasaki K** (柴崎准教授が責任著者)

米国実験生物学会誌 The FASEB Journal (ザ・ファセブジャーナル) オンライン掲載  
(冊子体は 2017 年 6 月に発刊予定)

### お問い合わせ先

<研究に関すること>

柴崎 貢志 (しばさき こうじ)

現所属: 群馬大学大学院医学系研究科 脳神経発達統御学講座 准教授

<広報に関すること>

国立大学法人群馬大学昭和地区事務部総務課

広報係長 池守 善洋(いけもり よしひろ)

電話 :027-220-7895、FAX :027-220-7720

E-mail: m-koho@jimu.gunma-u.ac.jp