

# 心血管系組織における transient receptor potential (TRP) チャネルの役割\*

渡 邊 博 之

秋田大学大学院医学系研究科循環器内科学・呼吸器内科学講座

(平成 21 年 4 月 8 日掲載決定)

## Pathological Role of Transient Receptor Potential Channels in the Cardiovascular System

Hiroyuki Watanabe

*Department of Cardiovascular Medicine · Respiratory Medicine, Akita University Graduate School of Medicine,  
Akita 010-8543, Japan*

**Key words :** TRP channel, calcium, store-operated Ca entry, cardiac hypertrophy, smooth muscle cells, endothelium-dependent relaxation

### 動 向

筋収縮、神経伝達、分泌、細胞肥大、細胞増殖、細胞死など多くの生体反応は、Ca 依存性の細胞内シグナルをかいして起こっている。通常、細胞質内 Ca 濃度は 100 nM 以下に低く保たれているが、いったん細胞外から刺激が加わると、小胞体からの Ca 放出や細胞膜上イオンチャネルからの Ca 流入によって、細胞内 Ca 濃度は増加する。例えば、重要な内皮細胞機能である一酸化窒素 (NO)、プロスタサイクリン、platelet activating factor などの on demand な産生、tissue plasminogen activator, von Willebrand 因子の放出などは、アセチルコリン、アンギオテンシン、ずり応力、増殖因子などの細胞外刺激が Ca 流入を引き起こし、内皮細胞内シグナルを活性化した結果起こった反応である。これら分泌機能に加え内皮細胞は、血管内の溶質、蛋白質を組織中に移動させる血管透過性制御も

行っている。血管透過性は、内皮細胞のミオシン軽鎖リン酸化による細胞骨格、細胞収縮、細胞間結合の程度によって変化するが、その制御も細胞内 Ca シグナルをかいしている。さらに、細胞接着分子など多くの遺伝子の転写活性制御や、内皮細胞増殖などにも、細胞外からの Ca 流入は必須の現象である。心筋細胞や血管平滑筋細胞における細胞応答もその例外ではなく、興奮-収縮連関からの細胞収縮、後負荷増大あるいは液性因子で惹起される細胞肥大反応、いずれも細胞内 Ca の上昇がその誘因となっている。すなわち、これら Ca 透過性イオンチャネルは、細胞外からの刺激を細胞反応に変換するトランスデューサーの役割を担っているといえるだろう。このように心血管系の種々の細胞がその多彩な機能を発揮するうえで、Ca 流入は、一連の反応のトリガーとなる非常に重要な現象であるが、その Ca 流入チャネルの分子実体は不明であった。

細胞外からの Ca 流入経路となる Ca 透過性イオンチャネルは、その生理学的性質から電位依存性チャネル、リガンド作動性チャネル、伸展刺激活性化チャネル、温度感受性チャネル、受容体活性化チャネルに大別される。受容体活性化チャネルは、ホスファチジルイノシトール応答と関連した受容体 (G タンパク質共役型など) の活性化をかいして機能する陽イオンチャ

Correspondence : Hiroyuki Watanabe  
Department of Cardiovascular Medicine · Respiratory  
Medicine, Akita University Graduate School of Medicine,  
1-1-1 Hondo, Akita 010-8543, Japan  
Tel : 81-18-884-6110  
Fax : 81-18-836-2612  
E-mail : hirow@doc.med.akita-u.ac.jp  
\*第 19 回秋田医学会学術賞

ネルである。小胞体内 Ca 枯渇によって活性化される Ca 流入 (Store operated Ca entry; SOCE) を担うストア作動性 Ca チャネル (Store operated Ca channels; SOCs) もこれに含まれる。しかし、電位作動性チャネル以外の Ca 透過性チャネルの制御機構や分子の実体は、未だ十分に解明されていない。近年、リガンド作動性チャネル、伸展刺激活性化チャネル、温度感受性チャネル、受容体活性化チャネルの分子候補として transient receptor potential (TRP) チャネルタンパクが注目され、循環器領域以外の分野でも数多くの研究成果が報告されてきている。

### TRP チャネルとは

*trp* 遺伝子は、1989年ショウジョウバエの光受容応答変異株の原因遺伝子として発見された。*trp* タンパク質 (TRP) は、*trpl* タンパク質 (TRPL), TRPg とともにショウジョウバエ視細胞の微絨毛膜上にイオンチャネルを構成し、光活性化電流反応に関わっている。その後、多くの TRP ホモログが発見され、現在では 56 種類の陽イオンチャネルによって TRP スーパーファミリーが形成されている。TRP スーパーファミリーは、アミノ酸配列や分子構造の類似性から TRPC, TRPV, TRPM のほか TRPN, TRPP, TRPML, TRPA と計 7 つのサブファミリーに大別され、これら TRP チャネルは、全身の臓器に広く発現している。その基本的な分子構造は膜電位依存性イオンチャネルと類似しており、膜 6 回貫通型のイオンチャネルで細胞質内に N, C 末端が存在する。しかし、膜電位依存性イオンチャネルと異なり第 4 膜貫通領域に電圧センサーを持たず、多くはチャネル活性化に膜電位変化を必要としないという特徴がある。

この数年間にこれらチャネルの生体における機能解析も進み、TRPV1 がカプサイシン受容体、TRPM8 がメンソール受容体、TRPM5 が味覚受容体を形成していること、TRPV1, V2, V3, V4, TRPM8 チャネルは、それぞれ異なった温度閾値を持ち温痛覚の神経伝達に関与していること、*trpp* 遺伝子の変異が遺伝性疾患多発性嚢胞腎の原因となっていることなど、幾つかの驚くべき事実が明らかとなってきた。これらの発見とともに、心血管系の TRP チャネルに関しても精力的に研究が進められ、現在までのところ私達の知見も含め、多くの TRP チャネルの発現が、心血管系細胞で確認されている<sup>1)</sup>。ただし、成熟段階や各種病態において

TRP チャネルの発現パターンは異なっており、かつそれらは hetero-multimer となって一つのチャネルを形成することもあり、TRP チャネル機能の多様性が推測される。

私はこれまで、TRP チャネルと心血管病態の関連について研究してきた。本稿では、その中でも TRPC1 チャネルと心肥大反応、TRP チャネルと内皮機能の関連を中心に概説する。

### TRPC1 チャネルと心肥大反応

#### 心肥大反応と calcineurin-NFAT シグナル

これまでの心肥大関連の研究では、Ca はユビキタスなセカンドメッセンジャーとして扱われ、それら心肥大研究の主眼は転写因子活性化以後の細胞内シグナル伝達経路に置かれていた。したがって、Ca 流入に着目して心筋細胞肥大のメカニズムを解明しようとした研究は、これまでほとんど行われていなかった。しかし、近年心筋細胞にもこれまで知られていた電位依存性 Ca チャネル以外にも SOCs などの受容体活性化 Ca チャネルが存在すること、さらにその分子実体である TRP タンパクが発現していることが明らかとなってきた。ここでは、これまで得られた心肥大反応と TRP チャネルに関する知見を紹介する。

では、心筋細胞はどのようにしてこれら興奮-収縮連関にかかわる Ca と、心肥大反応を引き起こす Ca を区別しているのだろうか？ 興奮-収縮連関においては、L 型 Ca チャネル開口による Ca 流入と、それに引き続く筋小胞体からの Ca 放出いわゆる Ca induced Ca release がその主役となっている。しかし、心肥大反応にかかわる Ca イオンの actual source は、未だ明らかとなっていない。

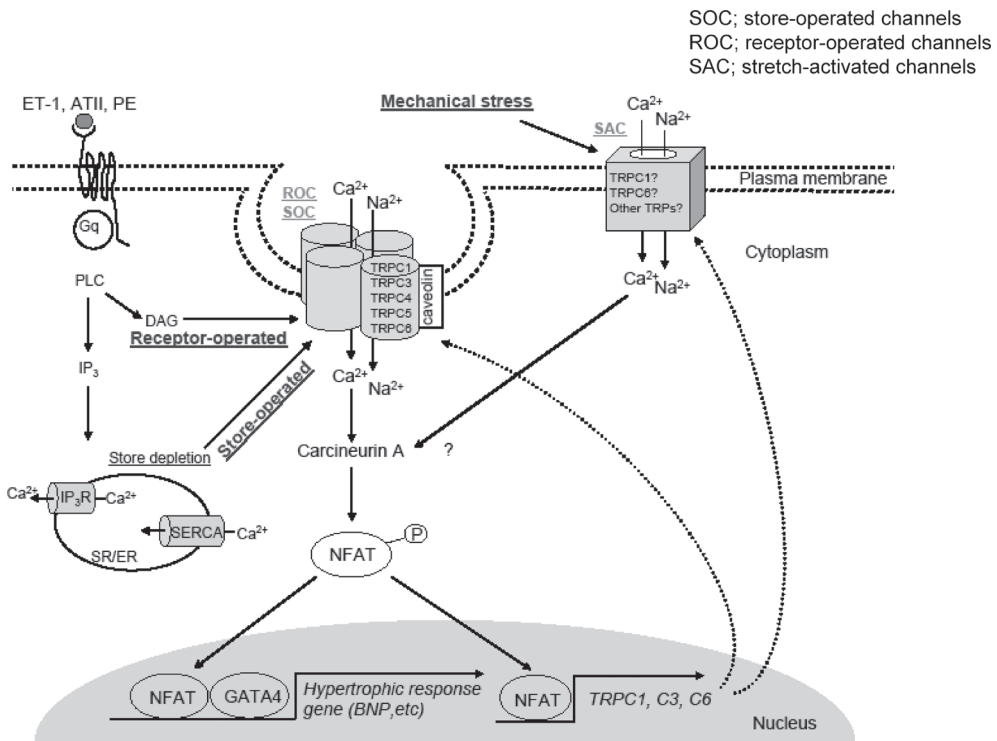
ヒト体細胞のほとんどは生後も増殖を続けるが、例外的に心筋細胞や神経細胞は出生直後に増殖能力を失うと考えられている。心筋細胞に関して言えば、生後細胞数はほとんど増加せず細胞容積が増大 (肥大) することにより心臓は成長する。一方、成人後もアスリートにみられるような生理的心肥大 (スポーツ心) は起こる。高血圧性心疾患や大動脈狭窄症などの心疾患で認められる心肥大も、はじめは圧負荷に対する防御機構と考えられるが、心肥大が進行すると心不全や不整脈発生につながり、生体にとって不都合なことが起こってくる (病的な心肥大)。病的な心肥大が心血管死亡率の独立した危険因子であり、心疾患の予後を増悪さ

せる重要な因子であることは、多くの大規模臨床試験ですでに証明されている。つまり、心肥大のメカニズムを明らかとし、病的な心肥大を抑制することは、心血管イベント発生を減少させ予後の改善につながることを意味している。

1998年心肥大シグナル研究を大きく発展させる契機となる研究成果がMolkentinらにより報告された。彼らが提唱した心肥大の細胞内メカニズムは、細胞内Ca<sup>2+</sup>上昇により活性化されたCalcineurin (Ca<sup>2+</sup>/カルモジュリン脱リン酸化酵素)がNFAT (Nuclear Factor of Activated T Cells) と呼ばれる転写因子を活性化(脱リン酸化)すると、NFATがGATA4と結合し肥大関連遺伝子の発現を亢進、最終的に心肥大が誘発されるというものであった。この仮説がさらに注目を浴びたのは、その後の研究で収縮タンパク異常による心肥大や、大動脈縮窄ラット、Dahlラットでの心肥大など、液性因子だけでなく血行力学的負荷による心肥大形成

においても、calcineurin-NFAT系が肥大進展の重要なシグナルであることが示されたことにある。

Calcineurin-NFATシグナルの研究は、循環器分野に先立ち免疫学の分野で先行した。CalcineurinがT細胞の転写因子であるNFATを介してIL-2等のT細胞に必須なサイトカインの転写調節をしていることがわかるに及んで、T細胞を中心とした広範な免疫現象に重要な転写因子と認められるに至った。T細胞に抗原刺激が加わると、はじめに二層性の細胞内Ca<sup>2+</sup>上昇が起こり、それに続いて種々の免疫反応シグナルが惹起される。興味あることに、この過程で高振幅かつ持続の短い (high amplitude, transient) Ca<sup>2+</sup>流入はNFATを活性化させることができず、振幅の程度は軽いが持続時間の長い (low amplitude, prolonged) Ca<sup>2+</sup>濃度上昇のみがNFATを活性化させることが知られている。つまり、T細胞では、細胞内Ca<sup>2+</sup>上昇の振幅や持続時間の違いで、異なった転写因子が活性化されている。この



(文献13から引用)

図1.

視点から、心肥大形成における細胞内 Ca と NFAT の活性化を考慮すると、興奮収縮連関でみられるような Ca 上昇の振幅が大きくかつ数百 ms で収束する Ca induced Ca release は、NFAT 活性化に適当な Ca シグナルとはいえず、それとは異なった低振幅でかつ遷延する Ca 流入が心肥大反応を引き起こすものと推定される。T 細胞においては、低振幅かつ持続性の Ca 流入は、SOCs の活性化を介して起こっている。SOCs は、アゴニスト刺激によるホスホリパーゼ C 活性化、それに伴う IP<sub>3</sub> 産生、小胞体からの Ca 放出 (IP<sub>3</sub> induced Ca<sup>2+</sup> release) の結果、小胞体 (ストア) が枯渇したことが引き金となって活性化される細胞膜イオンチャネルである。最近心筋細胞においても SOCs の存在が報告され、SOCE が NFAT の核内移行には心肥大反応に寄与することが示された。私達の研究でも、ラット培養心筋細胞にエンドセリン (ET-1; 10 nM) を投与し肥大した心筋細胞では、細胞表面積や BNP の発現増加とともに、タブシガーギン処置後の小胞体内 Ca 枯渇で活性化された SOCE が対照の約 2.5 倍に増加していた。さらに SOC の分子実体と想定される TRPC1 の遺伝子、蛋白発現を調べたところ、肥大心筋細胞では TRP C1 チャネルとその scaffolding protein である Homer タンパクの発現増加が確認された。つづいて、TRPC チャネルブロッカーである BTP2 (pyrazole 誘導体) の心筋肥大反応にたいする効果を検討したところ、BTP2 は ET-1 で誘発された細胞表面積増加や BNP 発現を著明に抑制した。さらに、siRNA を用いて TRPC1 をノックダウンさせた細胞では、ET-1 刺激による心筋肥大反応は減弱していた。これらの結果から TRPC1 タンパク、Homer の発現増加と、その結果としての SOCE 増加は、心肥大反応において重要な役割をはたしていることが示唆された<sup>2)</sup>。私達の結果とは異なり他のグループからは TRPC3 あるいは TRPC6 が、Calcineurin-NFAT シグナルの活性化に関与し心肥大反応を促進するという結果が発表されたが、TRPC チャネルが互いに hetero-multimer となって 1 つのチャネルを形成していること、TRPC1、-C3、-C6 は、そのプロモーター領域に NFAT 結合領域を持つため、NFAT 活性化後 feed-forward なメカニズムにより発現がさらに増加する可能性があることを考慮すると、肥大心において複数の TRPC タンパク発現が亢進している可能性がある [図 1]。電気生理学的には、肥大心筋細胞での TRPC1 チャネルタンパクの増加は、その電位非依存性という性質から収縮期よりも Ca の

電気的駆動力が大きくなる拡張期に細胞内 Ca 増加をもたらす、拡張期心筋トーンス上昇、triggered activity の誘発、その他種々の細胞障害性シグナルを引き起こすと推定される。また、SERCA2 をノックダウンした不全心モデルの心筋細胞では、TRPC4、C5 の発現が代償性に増加しており、不全心の Ca ハンドリング異常に TRP チャネルがかかわっている可能性も示唆されている。

#### メカノセンサーとしての TRPC1

心肥大を誘発する因子は大きく分けて、アンジオテンシン II や ET-1 のような液性因子と、左室壁にかかる圧負荷という機械的因子の 2 つが考えられる。ここまで液性因子による肥大刺激と TRPC1 の発現増加の関連について述べてきたが、機械的因子で誘発される心肥大に関しても TRPC1 活性化が関与しているのだろうか? *in vivo* の実験から、私達は Dahl 食塩感受性ラットや腹部大動脈縮窄ラットの肥大心筋細胞において、TRPC1 の発現が増加していることを明らかにした。また、最近 TRPC1 が stretch activated cation channel すなわちメカノセンサーとしても働くことが報告されており、今後、機械刺激による TRPC1 活性化と心肥大形成のメカニズムが明らかとなると推測される。

#### NRSE による TRPC1 発現制御

肥大心、不全心においては ANP, BNP, skeletal  $\alpha$ -actin など心筋胎児型遺伝子が再発現することが知られている。私達がラット心発達過程での TRPC1 の発現を調べたところ、TRPC1 は胎生期に多く発現し、新生児期、成熟期には減少するという心筋胎児型遺伝子の性格を有していた。最近 ANP, BNP 遺伝子の発現調節に NRSE (neuron-restrictive silencer element) として知られる転写抑制エレメントに結合する転写抑制因子である NRSF (neuron-restrictive silencer factor) が重要な役割を果たしていることが明らかとなった。桑原、斉藤らの報告によると NRSE-NRSF system は心筋胎児型遺伝子発現の抑制をかいして正常心筋の形質維持に働いており、肥大心、不全心においてはその抑制が解除され ANP, BNP, T 型 Ca チャネル、If チャネルの発現が亢進することが報告された。興味深いことに TRPC1 もイントロン 4 に NRSF 結合領域をもち、私達の研究では NRSF との結合が確かめられている。さらに、NRSF の dominant negative 変異体を強制発現

したトランスジェニックマウスでは、拡張型心筋症と似た病態を示すが、その心筋においても TRPC1 蛋白が増加していた<sup>3)</sup>。TRP チャンネルも NRSF によって制御されながら、心発達過程や心肥大形成過程に関与すると考えられる。

### TRP チャンネルと内皮機能

内皮細胞や平滑筋細胞などの血管組織にも多くの TRP チャンネルが存在し、それらが重要な生理機能を担っていることが次第に明らかとなってきた。私達も血管平滑筋細胞の増殖、肥大に、TRPC1<sup>4,5)</sup> や TRPP1<sup>6)</sup> が関与することを報告してきたが、ここでは、主に内皮 TRPV4 チャンネルの生理的役割について、私達の研究成果をまじえ紹介したい。

#### TRP チャンネルとアゴニスト誘発性内皮依存性弛緩反応

内皮細胞からの NO 放出は、血管平滑筋を弛緩させ内皮依存性血管拡張をもたらすほか、血小板凝集や平滑筋増殖を抑制するなど、内皮機能の主役をなしている。その細胞内メカニズムを見てみると、アセチルコリンなどのアゴニスト刺激が内皮細胞で NO を産生する過程には、細胞外からの持続的な Ca 流入が必要である。さらに細胞膜上のイオンチャンネルに注目してみると、この持続的な Ca 流入が起るためには、直接的な流入経路となる Ca 透過性チャンネル（ストア作動性 Ca 流入チャンネルや受容体作動性 Ca チャンネルなど）の活性化、または、間接的に電気的駆動力を増強して Ca 流入を増やす膜電位の過分極化、すなわち K チャンネル、Cl チャンネルなどの活性化が必要である。前者の内皮ストア作動性 Ca 流入チャンネルの分子実体としては、TRPC1、TRPC4 を示唆した報告がある。最初の報告は Brough らによってなされたが、彼らは、*trpc1* のアンチセンスオリゴヌクレオチドを肺動脈内皮細胞に入れて TRPC1 の発現を抑えたとき、ストア作動性 Ca 流入も減少することを示した。また、Freichel らは *trpc4* ノックアウトマウスを作製し、その内皮機能を解析した。その結果、*trpc4* ノックアウトマウスの大動脈内皮細胞では、ストア作動性 Ca 流入やチャンネル電流が消失しており、アセチルコリンによる内皮依存性血管拡張反応も著明に低下していた。このことから TRPC4 は、ストア作動性 Ca 流入チャンネルの構成要素となり、内皮での NO 産生等をおいして血管緊張を制御していると考えられた。しかし、こ

の結果だけからは、TRPC4 チャンネル蛋白がストア作動性 Ca 流入チャンネルと同一のものであると明言することはできない。なぜなら、培養細胞に過剰発現させた TRPC4 と、生来の内皮細胞におけるストア作動性 Ca 流入チャンネルとの間でチャンネル孔のイオン選択性などの性質に、相違が認められるからである。むしろ、TRPC4 チャンネル蛋白は他の TRP チャンネル蛋白 (TRPC1 や TRPC5 など) とともに heteromultimer となってストア作動性 Ca 流入チャンネルを構成していると考えられている。

#### 内皮 TRPV4 チャンネルと内因性アゴニスト

2000 年ドイツのグループによりクローニングされた TRPV4 チャンネルは、カプサイシン受容体と同じ TRPV subfamily に属する非選択性陽イオンチャンネルで、血管内皮、心筋、脳、腎尿細管上皮、交感、三叉神経節など全身の種々の臓器に分布していた。当初、その性質は低浸透圧刺激で活性化されることから、細胞容積の増大を感知するある種のメカノセンサーと考えられていた<sup>7,8)</sup>。私達は、TRPV4 チャンネルを過剰発現させた培養細胞を用いて、Ca 濃度測定システムによる活性化物質のスクリーニングを行った。その結果、4aPDD というホルボール誘導体が TRPV4 チャンネルの活性化物質であることを発見した<sup>9,10)</sup>。4aPDD は濃度依存性 (pEC<sub>50</sub> 6.7) に TRPV4 チャンネル電流を活性化し、細胞内 Ca 濃度を増加させた。また、single channel 記録 (inside-out patch) で細胞内側から 4aPDD を投与したところ、過分極側で 60 pS、脱分極側で 95 pS のコンダクタンスを有する TRPV4 チャンネルの活性化が確認された。このことから、当初メカノセンサーと考えられていたこの TRPV4 チャンネルが実は ligand-gated channel でもあるという事実が明らかとなった。TRPV4 チャンネルを発現しているマウス血管内皮細胞においても、培養細胞と同様の電気生理学的特性を持った 4aPDD 誘発性 TRPV4 チャンネル電流が活性化され、細胞内 Ca 濃度の上昇が観察された。しかし、このチャンネルの生理的役割を考えるうえでは、その生体内アゴニストが存在するか否かが、非常に重要な問題であった。そこで、私達は 4aPDD の化学構造と類似した生体内物質をスクリーニングし、その候補としてアナンダミド、2-arachidonoylglycerol (2AG) などのエンドカンナビノイド、アラキドン酸などをとりあげ、それら生体内物質の効果を TRPV4 を過剰発現させた培養細胞を用いて検討した。その結果、アナンダミド、

(6)

心血管系組織における transient receptor potential (TRP) チャネルの役割

2AG, アラキドン酸は TRPV4 チャネル電流を活性化させ、細胞内 Ca 濃度を増加させた。この反応は、マウス大動脈内皮細胞の TRPV4 チャネルでも確認された。さらにその活性化メカニズムを詳細に検討したところ、アナンダミド, 2AG, アラキドン酸は、それらの代謝産物である epoxyeicosatrienoic acids (EET) をかいして TRPV4 チャネルを活性化することがあきらかとなった<sup>11)</sup>。興味あることにこれら内因性アゴニストは炎症性物質であり、全て内皮依存性血管拡張反応を引き起こす物質として知られていたものであった。これまでのところアナンダミド, 2AG の血管拡張反応は、血管周囲神経終末端でのカプサイシン受容体 (TRPV1) の活性化やカンナビノイド受容体をかいした反応と理解されてきたが、一方でカプサイシン受容体やカンナビノイド受容体遮断薬を用いても、残存する血管拡張反応があることも知られていた。また、同様に EET の血管拡張反応は、血管平滑筋の  $Ca^{2+}$ -activated  $K^+$  channel の活性化がその機序と考えられていたが、それとは独立した血管拡張反応メカニズムが一部存在することも報告されていた。これら機序不明の血管拡張反応の説明として、内皮 TRPV4 チャネルがエンドカンナビノイド, アラキドン酸, EET の molecular target として働き、持続的な Ca 流入を引き起こし、NO 産生を促して血管拡張性に働いている可能性が考えられる。また、敗血症などこれら炎症性物質が多量に放出される病態では、容易に内皮 TRPV4 チャネルが活性化することが予想され、敗血症性ショックの際の血管拡張反応にかかわっている可能性もある。

#### 内皮 TRPV4 チャネルと体温変動

カプサイシン受容体 (TRPV1) が 43°C 以上の熱刺激で活性化され、熱の知覚刺激伝達系に寄与していることは知られていたが、私達は TRPV4 チャネルも温度刺激により活性化されることもあきらかにした<sup>12)</sup>。Voltage-clamp 法を用いて細胞膜電位を -50 mV に固定した状態で熱刺激を加えると、内向き電流と共に細胞内 Ca 濃度の上昇が認められた。驚くべきことに temperature-current plot から得られた TRPV4 チャネル活性化の閾値は、24°C とカプサイシン受容体と比べ著しく低い温度であった。TRPV4 チャネルを発現しているマウス血管内皮細胞でも、同程度の温度刺激により電流の活性化と、それに引き続く Ca 流入が生じることを確認した。これらの結果を生体反応と関連付けてみると、通常の生体内温度で TRPV4 チャネルは

常に開口しており、内皮細胞の静止時 Ca 濃度を規定していると考えられる。つまり、このことは TRPV4 チャネルが定常状態の NO 産生のみならず、細胞の恒常性維持にも重要であることを示唆している。さらに、四肢末梢血管が寒冷下で収縮し、温熱刺激下で拡張するといった生体反応を私達はよく経験するが、このような温度変化を受けやすい四肢末梢血管において、内皮 TRPV4 チャネルは warm & cold sensor として働き、内皮細胞内 Ca 濃度を制御することによって、末梢血管反応を調節しているものと推測される。

#### 内皮 TRPV4 チャネルとシェアストレス

以前から血管内のシェアストレスが内皮依存性弛緩反応を引き起こすことが知られていたが、そのシェアストレスセンサーの実体は知られていなかった。近年、ドイツのグループがシェアストレスによる内皮依存性弛緩反応が、TRPV4 のブロッカーで抑制されること、さらに TRPV4 K.O. マウスでは、内皮依存性弛緩反応が消失していることを明らかにし、シェアストレスセンサーの分子実体として TRPV4 チャネルが注目されてきている。シェアストレスによる内皮依存性弛緩反応は臨床的には、心血管イベント非発生率や心不全患者の生命予後と相関することが知られているが、私達の研究でも動脈硬化刺激となるアンジオテニン II が、TRPV4 チャネルタンパクの発現を抑制し、細胞内 Ca 流入の減少、最終的には NO 賛成の低下をもたらすことが明らかとなっている(宗久, 渡邊 未発表)。今後、内皮機能異常における TRPV4 チャネルの役割に関する研究は、さらに発展するものと期待される。

#### おわりに

TRP チャネルの心血管病態へのかかわりについて概説した。しかし、TRP チャネルの活性化機序や電気生理学的特性には多様性があること、TRPC チャネルタンパクは hetero-multimer となって 1 つのチャネルを形成すること、細胞内 Ca イオン自身もユビキタスなセカンドメッセンジャーであることから、それらの関連性は複雑で、現時点においてもまだほんの一部しか明らかになっていない。しかし、将来、TRP チャネルの病態生理学的役割がさらに解明されたとき、TRP チャネル修飾薬は血管病の新しい治療薬として登場してくる可能性を秘めている。

## References

- 1) Watanabe, H., Murakami, M., Ohba, T., Takahashi, Y. and Ito, H. (2008) TRP channel and cardiovascular disease. *Pharmacol. Ther.*, **118**, 337-351.
- 2) Ohba, T., Watanabe, H., Murakami, M., Takahashi, Y., Iino, K., Kuromitsu, S., Mori, Y., Ono, Y., Iijima, T. and Ito, H. (2007) Upregulation of TRPC1 in the development of cardiac hypertrophy. *J. Mol. Cell Cardiol.*, **42**, 498-507.
- 3) Ohba, T., Watanabe, H., Takahashi, Y. *et al.* (2006) Regulatory role of neuron-restrictive silencing factor in expression of TRPC1. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **351**, 764-770.
- 4) Takahashi, Y., Watanabe, H., Murakami, M., Ohba, T., Radovanovic, M., Ono, K., Iijima, T. and Ito, H. (2007) Involvement of transient receptor potential canonical 1 (TRPC1) in angiotensin II-induced vascular smooth muscle cell hypertrophy. *Atherosclerosis*, **195**, 287-296.
- 5) Takahashi, Y., Watanabe, H., Murakami, M., Ono, K., Munehisa, Y., Koyama, T., Nobori, K., Iijima, T. and Ito, H. (2007) Functional role of stromal interaction molecule 1 (STIM1) in vascular smooth muscle cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **361**, 934-940.
- 6) Ohba, T., Watanabe, H., Murakami, M., Radovanovic, M., Iino, K., Ishida, M., Tosa, S., Ono, K. and Ito, H. (2008) Amlodipine inhibits cell proliferation via PKD1-related pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **369**, 376-381.
- 7) Nilius, B., Watanabe, H. and Vriens, J. (2003) The TRPV4 channel: structure-function relationship and promiscuous gating behaviour. *Pflügers. Arch.*, **446**, 298-303.
- 8) Vriens, J., Watanabe, H., Janssens, A., Droogmans, G., Voets, T. and Nilius, B. (2004) Cell swelling, heat, and chemical agonists use distinct pathways for the activation of the cation channel TRPV4. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA.*, **101**, 396-401.
- 9) Watanabe, H., Davis, J.B., Smart, D. *et al.* (2002) Activation of TRPV4 channels (hVRL-2/mTRP12) by phorbol derivatives. *J. Biol. Chem.*, **277**, 13569-13577.
- 10) Watanabe, H., Vriens, J., Janssens, A., Wondergem, R., Droogmans, G. and Nilius, B. (2003) Modulation of TRPV4 gating by intra- and extracellular Ca<sup>2+</sup>. *Cell Calcium*, **33**, 489-495.
- 11) Watanabe, H., Vriens, J., Prenen, J., Droogmans, G., Voets, T. and Nilius, B. (2003) Anandamide and arachidonic acid use epoxyeicosatrienoic acids to activate TRPV4 channels. *Nature*, **424**, 434-438.
- 12) Watanabe, H., Vriens, J., Suh, S.H., Benham, C.D., Droogmans, G. and Nilius, B. (2002) Heat-evoked activation of TRPV4 channels in a HEK293 cells expression system and in native mouse aorta endothelial cells. *J. Biol. Chem.*, **277**, 47044-47051.
- 13) Watanabe, H., Murakami, M., Ohba, T., Ono, K. and Ito, H. (2009) The pathological role of transient receptor potential channels in heart disease. *Circ. J.*, **73**, 419-427.