

LECTURES

生体はいかに温度をセンスするか—TRP チャネル温度受容体—

三重大学医学部ゲノム細胞医科学大講座
分子細胞生理学研究分野 (生理学第一)

富永 真琴

はじめに

日本に暮らす私たちは1年を通して四季折々様々な温度を感じて過ごしており、「冷たい (寒い) (cold)」「涼しい (cool)」「暖かい (warm)」「熱い (暑い) (hot)」など、感じる温度を表す言葉は多い。私たちはそれらの温度を感じ、意識的・無意識的にそれに対応している。また一方、発熱は生体の防衛反応の一環としての積極的な体温上昇であり、体温をコントロールするためには体温を検出する必要がある。このような温度受容が主として末梢感覚神経もしくは中枢神経で行われていることは容易に想像できるが、どのようなメカニズムで起こっているかは長い間謎であった。外界の温度受容の場合、末梢感覚神経が温度刺激を電気信号 (活動電位) に変換してその情報が中枢へと伝達されることは明らかであるが、受容体分子が明らかでないこと、物理的な刺激の受容はアプローチが難しいことによるとされてきた。

近年、末梢感覚神経に特異的に発現する温度受容体遺伝子がクローニングされ、それらが同じTRPスーパーファミリーに属するイオンチャネルであることが判明して注目を浴びている。そこで、熱受容体として機能するカプサイシン受容体を中心に、これまで明らかになっている6つの温度受容体を紹介したい。

TRPとは

transient receptor potential (*trp*) 遺伝子は、1989年に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 [1]。 *trp* 変異株では、光応答電位がその名前の通り一過性で細胞外からの Ca^{2+} 流入が減弱する。電気生理学的な解析から *trp* のコードする蛋白質 (TRP) は Ca^{2+} チャネルとして機能することが確認された。 Ca^{2+} チャネルは、電位作動性チャネル・リガンド作動性チャネル・受容体活性化チャネルに大別されるが、TRPは受容体活性化 Ca^{2+} チャネルの分子実体と考えられており、受容体活性化によるのみならず、さまざまな刺激にตอบสนองして活性化されることが明らかになってきている [2, 3]。現在までに多くのTRPホモログが発見されてきており、TRPスーパーファミリーは、TRPC, TRPV, TRPMに大きく分けられる [4] (図1)。構造上の特徴としては、6回の膜貫通領域を持つこととカルボキシル末端の25アミノ酸残基からなるTRPドメインの存在があげられる。

カプサイシン受容体遺伝子のクローニングと機能解析

熱刺激受容体は他のリガンド作動性イオンチャネルの別の有効刺激として明らかになった。痛みは化学的・温度刺激 (熱または冷刺激)・機械的な侵害性刺激によってある種の感覚神経終末が活性化されることによってひき起こされるが、こうした侵害性刺激受容体をもつ感覚神経 (nociceptor) は、刺激信号を脊髄・脳へと伝えて痛みとして知覚されると考えられている。トウガラシの主成分カプサイシン (capsaicin) は辛味とともに痛みをひき起こし、nociceptorを特異的に脱分

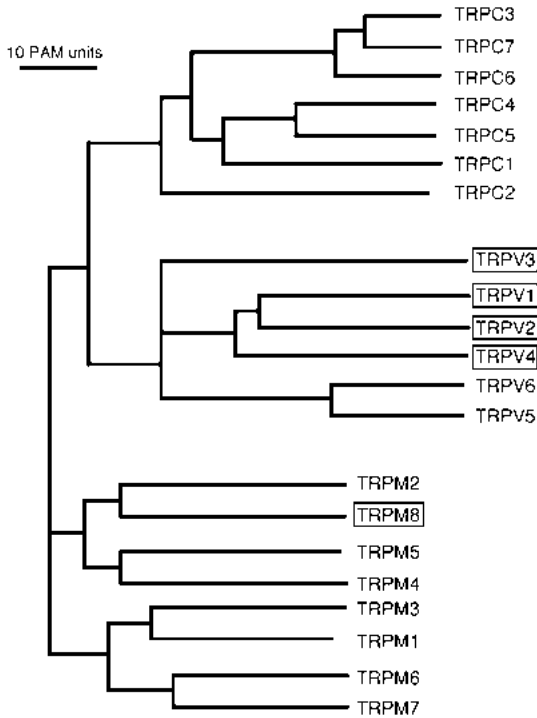


図1. TRPスーパーファミリーの系統発生樹
3つの大きなサブファミリーTRPC, TRPV, TRPMに分かれる。枠で囲ったものについて本文で紹介している。

極させて細胞内Ca²⁺濃度の増大をもたらすことが報告されていたので、カプサイシン投与による細胞内Ca²⁺濃度上昇を指標とした発現クローニング法を用いて1997年にカプサイシン受容体遺伝子が単離された [5]。カプサイシンはその構造にvanillyl基をもつことからその類縁体とともにvanilloidと総称されており、クローニングされた遺伝子のコードする受容体蛋白質は当初、vanilloid receptor subtype 1 (VR1)と命名された。現在では、前述のように他の5つのサブタイプとともにTRPサブファミリーTRPVを形成するために、TRPV1と分類されている。

TRPV1はそのアミノ酸配列から6回の膜貫通領域を有するイオンチャネルであろうと推定されたが、パッチクランプ法を用いた電気生理学的な機能解析によって、外向き整流性を有するCa²⁺透過性の高い非選択性陽イオンチャネルであるこ

とが明らかとなった。また、カプサイシンの他に生体において痛みを惹起する酸（プロトン）、熱（43度以上）によっても活性化される複数の有効刺激をもつ多刺激痛み受容体として機能することが判明した（図2, 3） [6]。43度というTRPV1の熱活性化温度閾値は、ヒトや動物に痛みを引き起こす温度閾値とほぼ一致しており、TRPV1が侵害性熱刺激受容に関与することを示している。パッチ膜だけのexcised patchで3つの刺激による単一チャネル電流が観察されたことから、TRPV1は細胞内セカンドメッセンジャーを介さずに3つの有効刺激によって直接活性化される事が推測された（図4） [6]。英語では「辛い」も「熱い」も“hot”だが、受容体の機能解析から同じ受容体TRPV1が辛味と熱をともに受容していて、“hot”を両方の表現に使うことに科学的根拠が与えられたのである。TRPV1は後根神経節の小径の細胞（おそらく無髄のC線維の細胞体）に発現することが、遺伝子レベル、蛋白質レベルで確認されており、痛みや熱がポリモーダル受容器と呼ばれるC線維で受容され伝達されるとする概念に一致する。

哺乳類において、複数の有効刺激をもつ、しかも物理的な刺激によって活性化する受容体はほとんど知られていない。TRPV1がほんとうに生体で痛み刺激受容体として機能していることは、TRPV1欠損マウスの行動解析から個体レベルで確かめられ、TRPV1欠損マウスはカプサイシン投与による痛み反応を示さず熱刺激感受性も低下していた [7, 8]。これらの3つの有効刺激、とくに熱刺激と酸刺激は単独で存在することはない。私達のからだは43度でなくてもいくらかの温度環境にあり、神経細胞は酸性でなくともいくらかのプロトン濃度に暴露している。これらの有効刺激は相互作用しているものと考えられている。熱くて辛いカレーライスを食べるからこそ辛いと感じるのである。

内因性リガンドの候補としていくつかの物質が報告されている。内因性cannabinoidのanandamidやlipoxygenase産物である12-(S)-hydroxyeicosatetraenoic acids (12HPETE)などで

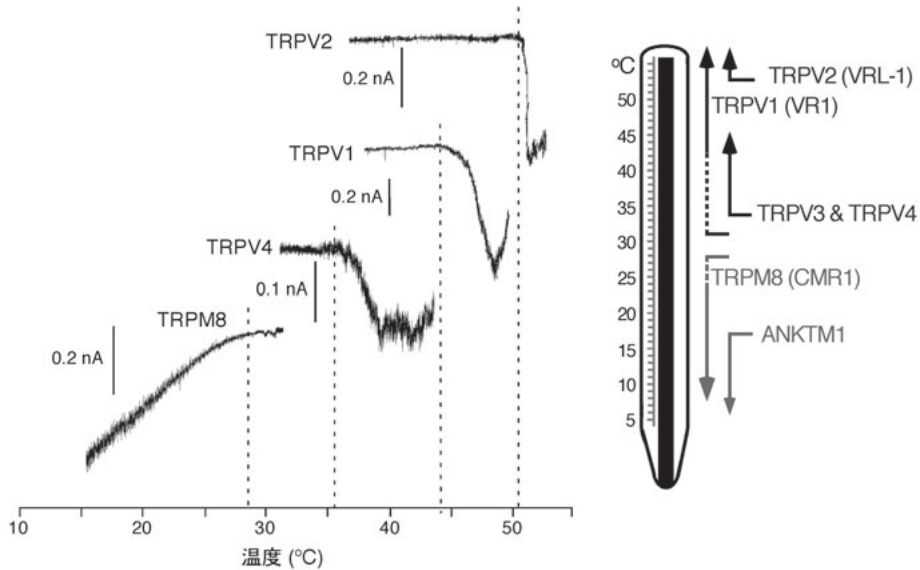


図2. 4つの温度受容体チャネル電流の温度依存曲線（左）と知られている温度受容体のカバーする温度（右）

左：保持電位 -60mV での全細胞電流。下向きが活性化して細胞内に流入する内向き電流を示す。点線は活性化温度閾値を示す。カプサイシン受容体 TRPV1 は約 43 度以上、TRPV2 は約 51 度以上、TRPV4 は約 36 度以上、TRPM8 は約 28 度以下で活性化する。

右：冷から熱の温度刺激を感知する5つの TRP ファミリーメンバー温度受容体と ANKTM1 を示す。TRPV4 を除く5つのチャネルは温度痛み刺激受容に関与することが推定されている。TRPV1 の低温側、TRPM8 の高温側の点線は、受容体の機能制御によって活性化温度閾値が変化しうることを示す（本文参照）。

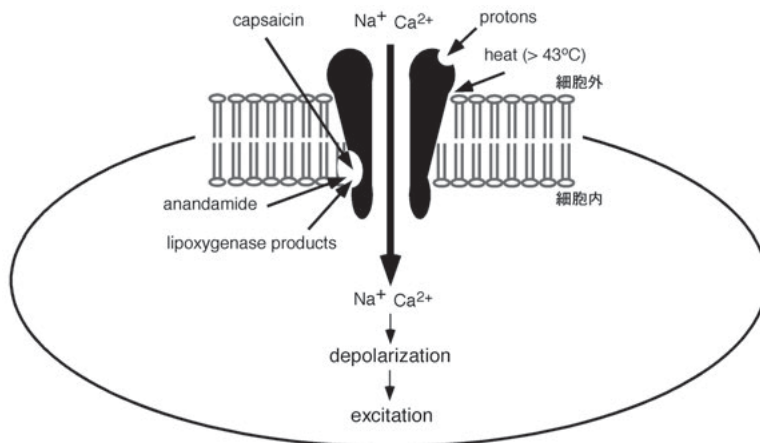


図3. 神経細胞膜上の TRPV1 の機能モデル

カプサイシン、プロトン、熱の3つの異なる刺激を受容してイオンチャネルが開口して陽イオンが流入する。その結果、脱分極から神経細胞興奮が引き起こされる。カプサイシンの結合部位には膜脂質から誘導されるアナンダミド (anandamide) やリポキシゲナーゼ (lipoxygenase) 産物も作用してチャネルを開口させると推定されている。

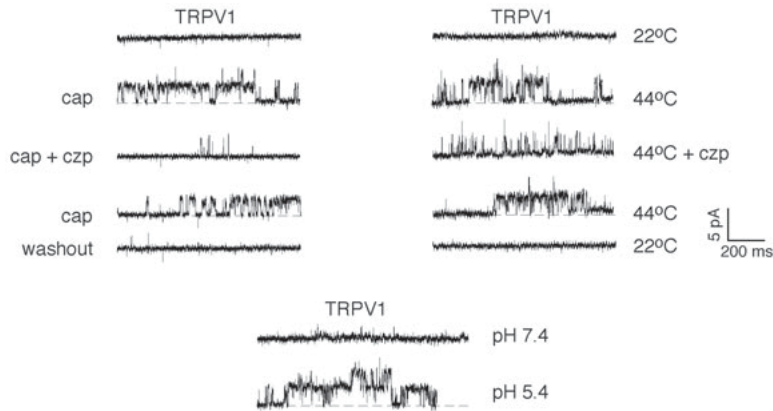


図4. カプサイシン受容体 TRPV1 の単一チャネル電流記録
 カプサイシン (cap), 熱 (44度), プロトン (pH 5.4) によって同じ大きさの単一チャネル電流が観察される。カプサイシンまたは熱で活性化したチャネルは TRPV1 の拮抗阻害剤カプサゼピン (czp) で抑制される。カプサイシン活性化電流と熱活性化電流は insideout mode, プロトン活性化電流は outsideout mode での記録。保持電位は +40 mV.

ある [9, 10]. これらはいずれも膜脂質から誘導される物質であり, 直接 TRPV1 に作用してチャネル開口をもたらしていると考えられているが, 有効濃度が高く, 生体内で意義については今後, 検討していかなければならない (図3).

カプサイシン受容体の活性化温度閾値の変化

43度という TRPV1 の活性化温度閾値は変化することがないのであろうか. 炎症では, その部位の pH が下がることや痛みを制御したり創傷の治療を促進したりする炎症関連メディエーターと呼ばれる種々の物質が放出されることが知られている. TRPV1 を直接活性化しない程度の弱い酸性化は TRPV1 の活性化温度閾値を体温以下に低下させることが分かった [6]. また, 炎症関連メディエーターとして知られる ATP や bradykinin はそれぞれの Gq 蛋白質共役型受容体に作用して protein kinase C によって TRPV1 をリン酸化して, その活性化温度閾値を体温以下 (32度くらいまで) に低下させることが明らかになった [11-13]. それらの炎症関連メディエーターが存在したり神経細胞外が酸性化したりする環境では, 体温が TRPV1 の活性化刺激となって痛みをひき

起こすのである. これは全く新しい急性炎症性疼痛発生メカニズムとして注目されている. エタノールも TRPV1 の活性化温度閾値を低下させることが報告され, これが度数の高いアルコールが喉に灼熱感をもたらす原因だと言う [14]. このように, TRPV1 の活性化温度閾値は大きく変化する.

他の温度受容体

高熱刺激受容体: TRPV2 (VRL-1)

TRPV2 は TRPV1 のホモログとしてクローニングされ, 当初, vanilloid receptor-like protein 1 (VRL-1) と呼ばれた [15]. TRPV2 は TRPV1 とアミノ酸レベルで約 50% の相同性を持ち, TRPV1 と同様に 6 回膜貫通型のイオンチャネルであろうと推定されている. TRPV2 は, カプサイシンやプロトンには感受性を持たないが, 熱によって活性化されることが判明した. TRPV1 の熱活性化温度閾値が約 43 度なのに対して, TRPV2 の熱活性化温度閾値は約 52°C であった (図2). Ca^{2+} 透過性が高く陽性電位で外向き整流性を有する点など TRPV1 と共通する性質を持つ.

TRPV1 の発現の少ない A δ 線維には 52 度と 43

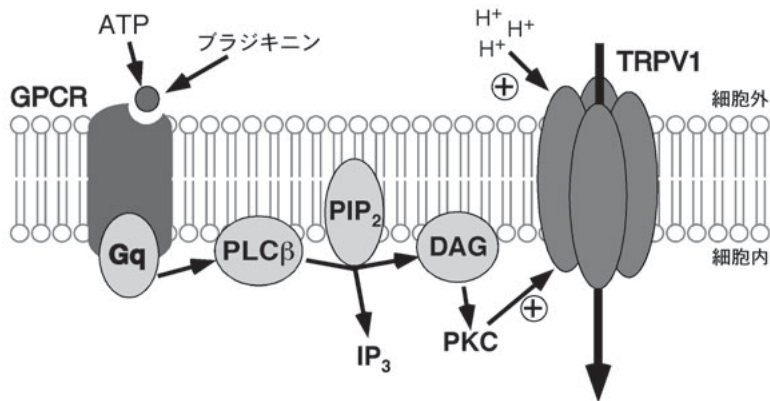


図5. TRPV1機能の制御機構

Gq蛋白質共役型受容体 (GPCR : G protein-coupled receptor) にリガンドが結合すると phospholipase C β (PLC β) が活性化される. PLC β は phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate (PIP₂) を diacylglycerol (DAG) と inositol 1,4,5-trisphosphate (IP₃) に分解する. DAGはPKCを活性化する. PKC, 酸 (H⁺) は TRPV1 活性を増大させる. + ; 活性化

表1. 6つの温度受容体の種々の性質を示す. 電気生理学的性質が報告によって異なる温度受容体がある

温度受容体	活性化温度閾値	発現部位	単一チャネルコンダクタンス	P _{Ca} /P _{Na}	他の有効刺激
TRPV1 (VR1)	43°C <	感覚神経・上皮	77 pS	9.6	カプサイシン・プロトン・脂質
TRPV2 (VRL-1)	52°C <	感覚神経・脳・脊髄・肺・肝・脾・大腸など	?	2.9	?
TRPV3	30 ~ 35°C <	感覚神経・脳・下垂体・脊髄・皮膚・胃・腸など	172 pS, 22 pS	12.1, 2.6	?
TRPV4	35°C <	感覚神経・視床下部・皮膚・腎・肺・内耳など	310 pS, 88 pS	6.3	低浸透圧 機械刺激・プロトン
TRPM8	< 28°C	感覚神経	83 pS	3.2, 1.0	メントール
ANKTM1	< 17°C	感覚神経	?	0.84	?

度という活性化温度閾値の異なる2種類の熱感受性神経が存在することが知られており, 特異的抗体を用いた解析により A δ 線維に TRPV2 の発現が認められることから, TRPV2 は前者の熱感受性を担う分子であろうと推定されている. 痛みは本来, 外部からの侵害刺激から生体を防御する警戒信号として働くので, より強い侵害刺激に対する受容体がより伝達速度の速い A δ 線維に発現するのは, 非常に合理的といえる.

温刺激受容体: TRPV3, TRPV4 (VR-OAC)

約30度以上の温かい温度域において, TRPV3

と TRPV4 の2つの TRP スーパーファミリー受容体が活性化することが最近報告された (図2) [16-19]. TRPV3 については, 報告によって活性化温度閾値が少し異なり, 32 ~ 39度である. TRPV3 は TRPV1 と同じ染色体上の非常に近くに位置することからヘテロ複合体を形成する可能性があること, 強制発現系において TRPV3/TRPV1 ヘテロ複合体は異なる温度感受性を持つようになることも報告された. また, 繰り返し温度刺激により活性化温度閾値が低下する点など TRPV1 と似た性質をもつことも判明した. TRPV4 はもともと低浸透圧で活性化する浸透圧

感受性受容体 (VR-OAC, vanilloid receptor-related osmotically activated channel) として見つけたが [20] (表1), 温度感受性も有することが新たに発見された [19] (図2). やはり, 浸透圧と温度という2つの有効刺激間でクロストークが存在し, 低浸透圧下では活性化温度閾値が低下した [19]. TRPV3は皮膚の角質細胞と末梢感覚神経細胞に発現している [18]. TRPV4は, 末梢感覚神経細胞に発現するかどうかの結論は得られていないが, 角質細胞と視床下部で蛋白質レベルでの発現が確認された [19]. 角質細胞で感覚神経のように温度が受容されるのか, また仮に角質細胞で温度受容されるとして角質細胞から感覚神経へどのような情報伝達がなされるのかは不明である. しかし, 皮膚は外界の温度に直接暴露される部位であり, そこに温刺激受容体が存在するのは興味深い. また, 視床下部は体温調節に重要な器官であり, 中枢での温度受容や調節に関与すると思われ, 今後の検討が待たれる. TRPV3の活性化温度閾値は侵害刺激温度ではなく, 熱痛み刺激受容に関わっているかどうかは今後の研究を待たなければならない.

涼冷刺激受容体: TRPM8 (CMR1), ANKTM1

熱刺激と同様に冷刺激も痛みを惹起するが, 昨年, 冷刺激受容体遺伝子がクローニングされた. クローニングされた受容体はTRPスーパーファミリーに属しており, 冷刺激と冷感をもたらすメントール (ミントの主成分) に感受性を持つことから, cold and menthol-sensitive receptor 1 (CMR1), TRPM8として報告されている (表1, 図2) [21, 22]. TRPM8はTRPスーパーファミリーの中でも, 長いアミノ末端を持つTRPMサブファミリーに分類され, 当初, 前立腺癌において発見された. TRPM8を発現させた細胞での電気生理学的な解析から, TRPM8が外向き整流性をもつCa²⁺透過性の高い非選択性陽イオンチャネルであることが明らかとなり, 8~28度の冷刺激で活性化することが判明した (図2). もう1つの刺激であるメントールにより, 活性化温度閾値の上昇 (より高い温度で冷たいと感じることにな

る) と活性化電流の増大が観察された. このように有効刺激間にクロストークが存在することや細胞外Ca²⁺存在下で脱感作が生じることなどTRPM8はTRPV1と似た性質を持つ [21]. TRPM8遺伝子は後根神経節や三叉神経節の中の小径から中径の感覚神経細胞 (おそらくC線維やA δ 線維) に発現していた. 冷痛覚の温度閾値 (15度付近) は熱痛覚 (43度) に比べ, 曖昧である. 冷刺激受容については低温で不活性化するK⁺チャネルが存在し, 感覚神経の脱分極に関与することも報告されており [23], 1つのチャネルだけでは説明できない機構が働いていると考えられる. ところが, ごく最近, 侵害性冷刺激閾値 (約15度) を説明するTRPチャネルに似た構造の新たな冷刺激受容体ANKTM1が報告された [24]. ANKTM1は, 感覚神経のみに発現し, 17度以下の低温で活性化されるという (表1). また, 後根神経節でTRPV1と共発現しているようである. 同じ感覚神経に熱刺激を感知する受容体と冷刺激を感知する受容体の両方が発現しているとき, 私たちはどのようにしてその温度を区別しているのだろうか. 温度受容以降の情報統合の機構の違いによると考えられているが, 非常に冷たいドライアイスに触ったときに「冷たい」ではなく「熱い」と感じることはその情報統合機構のせいかもしれない. 今後の研究が楽しみである.

どのようにして温度刺激がイオンチャネルを開口させるのか

イオンチャネルのゲーティングが温度依存性であることはよく知られているが, そのQ₁₀はふつう5以下である [25]. しかし, TRPV1, TRPV3, TRPV4は10を越えるQ₁₀値 (10~30) を示しており [26, 16, 19], これらのチャネルが温度によって開口すると結論しても問題はないと思われる. 温度はどのようにして受容体を活性化させるのであろうか. 熱は細胞膜脂質の流動性やほかの細胞内蛋白質にも影響すると思われるが, TRPV1, TRPV3ではexcised patchで温度刺激によって単一チャネル電流が観察されたことから

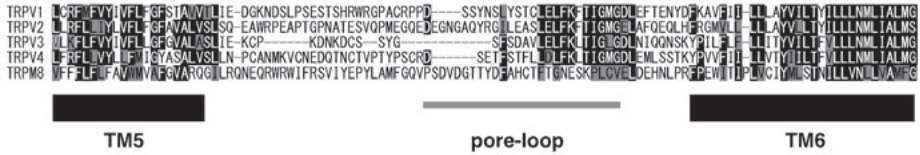


図6. 5つの温度受容体の第5, 6膜貫通ドメインのアミノ酸比較
3つ以上の同一アミノ酸を黒白反転で, そのアミノ酸との類似アミノ酸を灰色バックで示す.

温度による直接のチャネルの活性化が推定されている [5, 16]. しかし, チャネルに強く結合した附属蛋白質等の関与は否定できず, purified channel proteinを用いた人工膜でのチャネル開口の観察が必要かもしれない. 同じTRPスーパーファミリーに属する複数のチャネルが温度感受性を有すること, また, TRPV1の1つのアミノ酸変異が大きな活性化温度閾値の変化をもたらすこと [27] は, チャネル蛋白質自身が温度を受容していることを示唆する. 5つの温度受容のチャネルポアを形成すると考えられている膜貫通ドメイン5, 6のアミノ酸配列を図6に示した. 2つの膜貫通ドメインとpore loopに相同性が高いことが分かるが, こうしたアラインメントから温度感受部位を同定するのは難しい. もっとグローバルなチャネル構造が温度によって大きく変化しているのかもしれない.

温度受容体研究のこれから

TRPイオンチャネルスーパーファミリーに属するイオンチャネルは数多く, 3つのサブサブファミリー (TRPC, TRPV, TRPM) に分かれ, そのうちの5つのイオンチャネルが温度受容体として機能することが明らかとなり, 6つ目の温度受容体も報告された (図1, 表1). この6つのイオンチャネルでカバーできる温度領域は限られており, カバーしきれない温度領域の温度の受容体が存在することが予想される (図6). それらの未知の温度受容体はTRPイオンチャネルスーパーファミリーに属するかもしれない. また, TRPイオンチャネルは複数の有効刺激を有するものが多いが, TRPV2, TRPV3は温度以外の刺激が明らかになっていない. これらの温度受容体

の生体内での機能を考える上で, 温度以外の有効刺激の発見が注目される.

温度受容体分子がさらに明らかにされて感覚神経終末から大脳皮質感覚野までの経路も解明され, 我々の身体の温度受容機構の全容が明らかになる日もそう遠くないのではないかとと思われる.

文 献

1. Montell C and Rubin G.M : Molecular characterization of the drosophila trp locus : putative integral membrane protein required for phototransduction. *Neuron* 2 : 1313-1323, 1989.
2. Minke B and Cook B : TRP channel proteins and signal transduction. *Physiol. Rev.* 82 : 429-472, 2002.
3. Clapham D.E, Runnels L.W and Strubing C : The TRP ion channel family *Nature Rev. Neurosci.* 2 : 387-396, 2001.
4. Montell C, Birnbaumer L, Flockerzi V, Bindels R.J, Bruford, E.A, Caterina M.J., Clapham D.E, Harteneck C, Heller S, Julius D, Kojima I, Mori Y, Penner R, Prawitt D, Scharenberg A.M, Schultz G, Shimizu N and Zhu M.X : A unified nomenclature for the superfamily of TRP cation channels. *Mol. Cell* 9 : 229-231, 2002.
5. Caterina M.J, Schumacher M.A, Tominaga M, Rosen T.A, Levine J.D and Julius D : The capsaicin receptor : a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 389 : 816-824, 1997.
6. Tominaga M, Caterina M.J, Malmberg A.B, Rosen T. A, Gilbert H, Skinner K, Raumann B.E, Basbaum A.I and Julius D : The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. *Neuron* 21 : 531-543, 1998.
7. Caterina M.J, Leffler A, Malmberg A.B, Martin W.J, Trafton J, Petersen-Zeit K.R, Koltzenburg M, Basbaum A.I and Julius D : Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science* 288 : 306-313, 2000.
8. Davis J.B, Gray J, Gunthorpe M.J, Hatcher J.P, Davey P.T, Overend P, Harries M.H, Latcham J, Clapham C,

- Atkinson K, Hughes S.A, Rance K, Grau E, Harper A.J, Pugh P.L, Rogers D.C, Bingham S, Randall A and Sheardown S.A : Vanilloid receptor-1 is essential for inflammatory thermal hyperalgesia. *Nature* 405 : 183–187, 2000.
9. Hwang S.W, Cho H, Kwak J, Lee S.Y, Kang C.J, Jung J, Cho S, Min K.H, Suh Y.G, Kim D and Oh U : Direct activation of capsaicin receptors by products of lipoxygenases : endogenous capsaicin-like substances. *Proc Natl Acad Sci USA* 97 : 6155–6160, 2000.
 10. Zygmunt P.M, Petersson J, Andersson D.A, Chuang H, Sorgard M, Di Marzo V, Julius D and Hogestatt E.D : Vanilloid receptors on sensory nerves mediate the vasodilator action of anandamide. *Nature* 400 : 452–457, 1999.
 11. Tominaga M, Wada M and Masu M : Potentiation of capsaicin receptor activity by metabotropic ATP receptors as a possible mechanism for ATP-evoked pain and hyperalgesia. *Proc Natl Acad Sci USA* 98 : 6951–6956, 2001.
 12. Sugiu T, Tominaga M, Katsuya H and Mizumura K : Bradykinin lowers the threshold temperature for heat activation of vanilloid receptor 1. *J Neurophysiol* 88 : 544–548, 2002.
 13. Numazaki M, Tominaga T, Toyooka H and Tominaga M : Direct phosphorylation of capsaicin receptor VR1 by PKC ϵ and identification of two target serine residues. *J Biol Chem* 277 : 13375–13378, 2002.
 14. Trevisani M, Smart D, Gunthorpe M.J, Tognetto M, Barbieri M, Campi B, Amadesi S, Gray J, Jerman J.C, Brough S.J, Owen D, Smith G.D, Randall D, Harrison S, Bianchi A, Davis J.B and Geppetti P : Ethanol elicits and potentiates nociceptor responses via the vanilloid receptor-1. *Nat Neurosci* 5 : 546–551, 2002.
 15. Caterina M.J, Rosen T.A, Tominaga M, Brake A.J and Julius D : A capsaicin receptor homologue with a high threshold for noxious heat. *Nature* 398 : 436–441, 1999.
 16. Xu H, Ramsey I.S, Kotecha S.A, Moran M.M, Chong J.A, Lawson D, Ge P, Lilly J, Silos-Santiago I, Xie Y, DiStefano P.S, Curtis R and Clapham D.E : TRPV3 is a calcium-permeable temperature-sensitive cation channel. *Nature* 418 : 181–186, 2002.
 17. Smith G.D, Gunthorpe M.J, Kelsell R.E, Hayes P.D, Reilly P, Facer P, Wright J.E, Jerman J.C, Walhin J.P, Ooi L, Egerton J, Charles K.J, Smart D, Randall A.D, Anand P and Davis J.B : TRPV3 is a temperature-sensitive vanilloid receptor-like protein. *Nature* 418 : 186–190, 2002.
 18. Peier A.M, Reeve A.J, Andersson D.A, Moqrich A, Earley T.J, Hergarden A.C, Story G.M, Colley S, Hogenesch J.B, McIntyre P, Bevan S and Patapoutian A : A heat-sensitive TRP channel expressed in keratinocytes. *Science* 296 : 2046–2049, 2002.
 19. Güler A, Lee H, Iida T, Shimizu I, Tominaga M and Caterina M : Heat-evoked activation of the ion channel, TRPV4. *J Neurosci* 22 : 6408–6414, 2002.
 20. Liedtke W, Choe Y, Marti-Renom M.A, Bell A.M, Denis C.S, Sali A, Hudspeth A.J, Friedman J.M and Heller S : Vanilloid receptor-related osmotically activated channel (VR-OAC), a candidate vertebrate osmoreceptor. *Cell* 103 : 525–535, 2000.
 21. McKemy D.D, Neuhauser W.M and Julius D : Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature* 416 : 52–58, 2002.
 22. Peier A.M, Moqrich A, Hergarden A.C, Reeve A.J, Andersson D.A, Story G.M, Earley T.J, Dragoni I, McIntyre P, Bevan S and Patapoutian A : A TRP channel that senses cold stimuli and menthol. *Cell* 108 : 705–715, 2002.
 23. Viana F, de la Pena E and Belmonte C : Specificity of cold thermotransduction is determined by different ionic channel expression. *Nat Neurosci* 5 : 254–260, 2002.
 24. Story G.M, Peier A.M, Reeve A.J, Eid S.R, Mosbacher J, Hricik T.R, Earley T.J, Hergarden A.C, Andersson D.A, Hwang S.W, McIntyre P, Jegla T, Bevan S and Patapoutian A : ANKTM1, a TRP-like channel expressed in nociceptive neurons, is activated by cold temperatures. *Cell* 112 : 819–829, 2003.
 25. Hille B : *Ion Channels of Excitable Membranes* p1–814, Sinauer, Sunderland, 2001.
 26. Vlachova V, Teisinger, J, Susankova K, Lyfenko A, Ettrich R and Vyklicky L : Functional Role of C-Terminal Cytoplasmic Tail of Rat Vanilloid Receptor 1. *J Neurosci* 23 : 1340–1350, 2003.
 27. Jordt S-E, Tominaga M and Julius D : Acid potentiation of the capsaicin receptor determined by a key extracellular site. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97 : 8134–8139, 2000.