

報道解禁時間

(テレビ、ラジオ、Web) : 平成31年2月7日(木) 午前4時
(新聞) : 平成31年2月7日(木) 付け朝刊

平成31年1月31日
甲南大学

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

環境の酸素濃度が体の低温適応を調節する

(複数の感覚情報を統合する神経の仕組みの理解に繋がる)

甲南大学大学院自然科学研究科の久原篤 教授、岡畑美咲 博士後期課程院生、太田茜 研究員らの研究チームは、環境の「酸素濃度」が「体の低温適応」を調節していることを線虫の解析から明らかにしました。

研究チームはシンプルな動物である線虫 *C. エレガンス*^{注1)} の低温馴化^{注2)} を解析してきました。今回、ヒトにおいて心臓病や“てんかん”に関わるカリウムチャネル^{注3)} に相当する線虫のカリウムチャネル(KQT-2)の変異体が、低温馴化に異常を示しました。予想外なことに、KQT-2 の変異体の低温馴化異常は、「飼育空間の大きさ」に影響されることが分かりました。この空間依存的な低温馴化に関わる細胞として、頭部の1対のADL^{注4)} と呼ばれる温度受容ニューロンがKQT-2 を介して低温馴化を調節していました。

ADL は、体内の酸素濃度を感知する酸素受容ニューロン(URX^{注5)})と神経回路を作っていました。さらに、URX の酸素受容体で受け取られた酸素濃度の情報がADL 温度受容ニューロンを調節していることが分かりました。

これらのことから、環境の酸素濃度が酸素受容ニューロンを介して、温度受容ニューロンを調節し、体の低温馴化を変化させることが示唆されました。

本研究から、温度と酸素という質的に異なる2つの情報の統合に関わる神経回路が明らかになりました。この神経回路は、情報の統合や識別に関わる神経機構の解析モデルになると期待しています。

ヒトと線虫で共通する生体調節メカニズムが多数見つかったことから、線虫のKQT-2 に相当するヒトのKCNQ も体の低温適応に関与する可能性が考えられ、ヒトの温度適応の仕組みや、温度による健康障害の原因解明などに役立つと期待されます。

本研究成果は、米国東部標準時2019年2月6日14時(日本時間: 2月7日4時)に、米科学誌「Science Advances (サイエンス アドバンス)」のオンライン版で公開されます。

記者発表を行いますので、是非ともご出席くださいますようお願い申し上げます。

〈日 時〉平成31年2月6日(水) 12時30分～(1時間程度)

〈場 所〉甲南大学 岡本キャンパス(西校舎)14号館3階 生体調節学研究室
兵庫県神戸市東灘区西岡本6-1

※アクセス : <http://www.konan-u.ac.jp/access/>

(お車で越しの際は近隣のコインパーキングをお使い下さい)

- (1) 本件につきましては、甲南大学から、兵庫県教育委員会記者クラブ様、神戸市政記者クラブ、大阪科学・大学記者クラブ様にご連絡しております。
- (2) 2月6日の記者発表にお越しいただける場合は、下記担当者にご連絡ください。

甲南学園 広報部 羽田(ハネダ)

Tel : 078-435-2314 E-mail : kouhou@adm.konan-u.ac.jp

＜研究の背景と経緯＞

温度は生体反応に直接影響を及ぼす重要な環境因子のひとつです。そのため、生物が生存していくためには、温度変化に対して適切に応答することが非常に重要であると考えられます。急激な温度変化は生体機能に悪影響を及ぼすことがあり、例えば温度変化で脳卒中や心疾患、温度差アレルギーを引き起こすことがあります。温度は生物が誕生してから常にある環境因子であり、温度適応機構は多くの生物に保存されている生体メカニズムと考えられます。このように、温度適応機構の解明は多方面から望まれていると考えられますが、温度適応は体内の多数の細胞からなるネットワークが情報処理することによって制御されていると考えられるため、ヒトの温度適応機能の解明は非常に難しいと考えられます。

例えば、ヒトの体は約37兆個の細胞で構成されており、生体調節の中枢である脳は、約1000億個の神経細胞で構成されています。そのため、その細胞間ネットワークは非常に複雑で、ヒトの生体内の情報処理を解析する大きなハードルになっています。

本研究チームは、959個の細胞からなるシンプルなモデル実験動物である線虫「*C. エレガンス*」を使い、温度適応メカニズムの解明を目指してきました。これまでに、低温耐性現象（図1）の解析から、低温耐性に関わる分子と組織ネットワークが少しずつ見つかってきました。具体的には、頭部に1対ずつ存在するASJとADLと呼ばれる感覚ニューロンがそれぞれ温度を受容する温度受容ニューロンであること（図2）、ASJからインスリンが分泌され、腸がインスリンを受容することによって体内の脂肪酸構成比を変化させ、低温耐性が制御されることを発見しました（図2）（Ohta et al., *Nature commun*, 2014; Ujisawa., *PNAS*, 2018）。さらに、腸から精子に情報が伝達され、精子が頭部の温度受容ニューロンをフィードバック制御することを突き止めました（図2）（Sonoda et al., *Cell reports*, 2016）。

さらに、飼育温度をわずか数時間変えることで、線虫が低温耐性を獲得したり消失したりするという、低温馴化(温度馴化)が見つかりました（図1）。しかし、低温馴化の分子メカニズムには未知な点が多く残されていました。

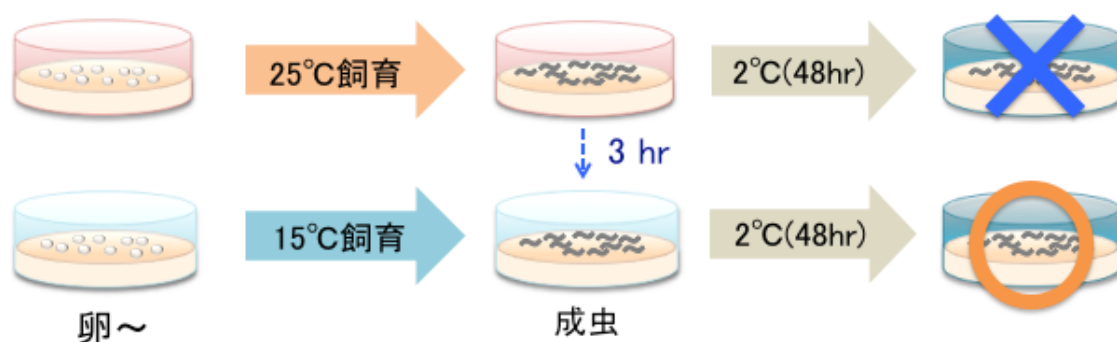
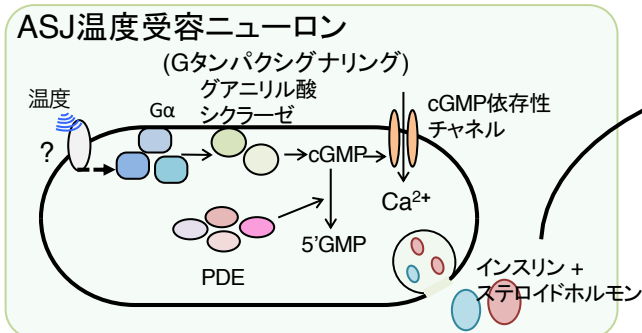


図1. 線虫の低温耐性・馴化

線虫は、25°Cで飼育された後に2°Cに置かれると死滅するが、15°Cで飼育された後に2°Cに置かれると生存できる（低温耐性現象）。一方で、25°C飼育後に3時間15°Cに静置すると2°Cで約30%の個体が生存できるようになる（低温馴化現象）。カリウムチャネル(KQT-2)が欠損した変異体線虫(*kqt-2* 変異体)は、25°Cで飼育後に15°Cに3時間置き、2°Cの低温刺激を与えると野生株に比べて高い生存率を示す異常がみられる。

1. 頭部2対の感覚ニューロンが温度受容



2. インスリンなどのホルモンが腸で受容

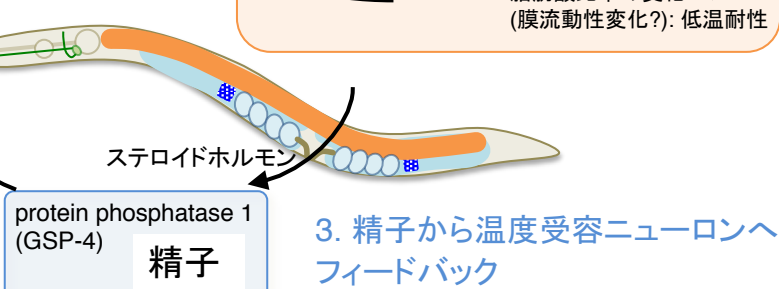
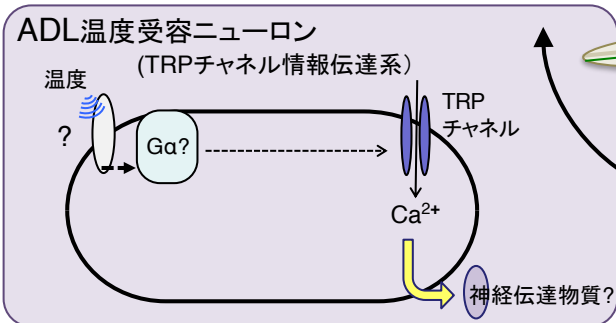
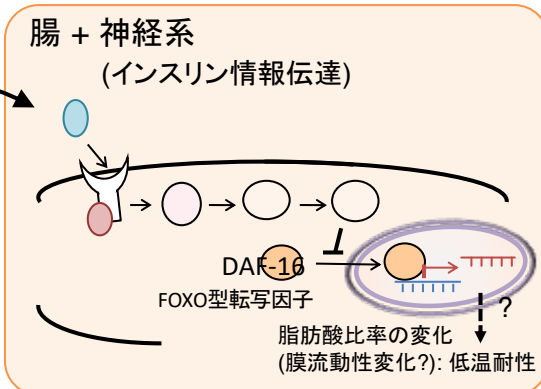


図2 既知の低温適応の生体ネットワーク

ASJ と ADL と呼ばれる頭部の各 1 対の温度受容ニューロンが低温耐性に関わる。ASJ は温度を感じてインスリンを分泌し、腸などでインスリンが受容され、腸を起点とした遺伝子発現制御により、体内の脂肪酸構成比を変化させ低温耐性が調節される。また、腸は精子に影響を与え、精子が温度受容ニューロンをフィードバック制御している。(Ohta, et al., *Nature commun*, 2014; Sonoda et al., *Cell reports*, 2016; Ujisawa et al., *PNAS*, 2018)。

<研究の内容>

カリウムチャネル KQT-2 は空間依存的な低温馴化に関わる

低温馴化に関わる新しい遺伝子を見つけるために、ヒトにおいて、てんかんや心臓病などの原因遺伝子として知られているカリウムチャネルに着目し、それに相当する線虫のカリウムチャネルである KQT-2 を解析しました。

KQT-2 が欠損した変異体線虫 (*kqt-2* 変異体) は、25℃で飼育後に 15℃に 3 時間置き、2℃の低温刺激を与えると野生株に比べて高い生存率を示す異常がみられました。さらに興味深いことに、この *kqt-2* 変異体の低温馴化異常は大きなシャーレで飼育した場合により異常が強くなることが分かりました。つまり、温度以外の別の環境因子が低温馴化に影響を与えることが示唆されました (図3)。

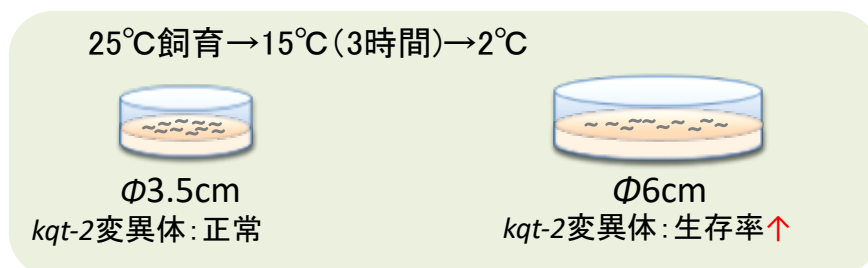


図3 *kqt-2* 変異体の飼育プレートの大きさによる低温馴化の違い

直径 3.5cm プレートの寒天培地で飼育した *kqt-2* 変異体よりも直径 6cm プレートの寒天培地で飼育した *kqt-2* 変異体の方が高い生存率を示す。

カリウムチャネル KQT-2 は温度受容ニューロンの活動を正に制御

kqt-2 変異体の低温馴化の異常は、頭部の ADL 温度受容ニューロンで *kqt-2* 遺伝子を発現させることで回復しました。そこで、カルシウムイメージング法^{注6)} という光技術で、*kqt-2* 変異体の ADL 温度受容ニューロンの温度変化に対する神経活動の変化を調べました。一般的にカリウムチャネルは神経活動を抑制することが知られているため、カリウムチャネルを欠損させた変異体では神経活動が上昇する異常が見られます。しかし予想外にも、*kqt-2* 変異体の ADL の神経活動は低下していました。そのため、KQT-2 は、他の KQT 型カリウムチャネルと複合体を形成して、複合体チャネルを抑制的に制御している可能性を考え、ADL 温度受容ニューロンで発現している他の KQT 型カリウムチャネルである KQT-3 を調べました。

カルシウムイメージング解析から、*kqt-3* 変異体の ADL 温度受容ニューロンの神経活動は野生株に比べて上昇していました。さらに、*kqt-2* 変異体の ADL の神経活動の低下は、*kqt-2* 変異体に *kqt-3* 変異を導入することで抑えられました。つまり、KQT-2 が KQT-3 を抑制することで ADL 温度受容ニューロンのチャネルの開閉が調節され、低温馴化が制御されることが分かりました（図4）。

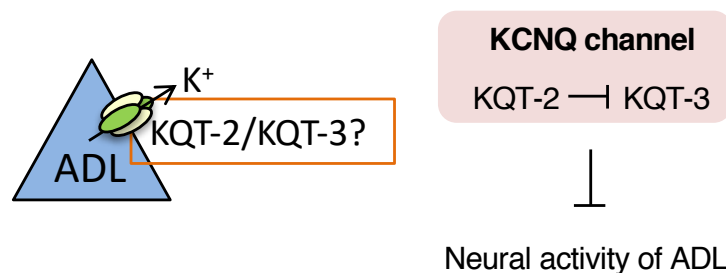


図4 KQT 型カリウムチャネルによる ADL ニューロンの活性調節

ADL ニューロンにおいて KQT 型カリウムチャネル KQT-2 と KQT-3 が神経活動を調節する。KQT-2 は KQT-3 を抑制し、ADL の神経活動が調節される。

酸素受容ニューロンは温度受容ニューロンと神経回路を作り低温馴化を調節

KQT 型カリウムチャネルが機能する ADL 温度受容ニューロンは、体内の酸素濃度を感知する一対の「酸素受容ニューロン」である URX と局所的な神経回路を作っていました。そこで、URX 酸素受容ニューロンの酸素受容体である GCY-35 の変異体の低温馴化を調べたところ、低温馴化が低下していました。さらに、*gcy-35* 変異をカリウムチャネル *kqt-2* 変異体に導入すると、*kqt-2* 変異体が示す低温馴化異常と ADL 温度受容ニューロンの温度刺激に対する神経活動の低下が回復しました（図5）。

つまり、環境における「酸素濃度」と「温度情報」が ADL ニューロンで統合され、低温馴化が制御されていることが分かりました。

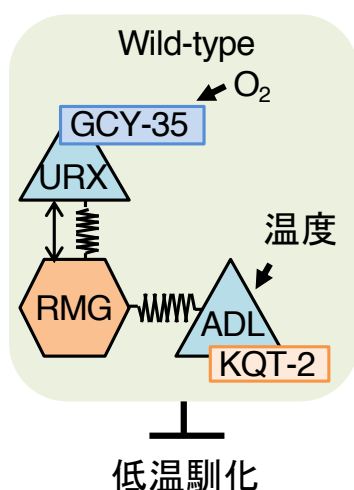


図5 酸素濃度と温度情報の神経回路モデル

URX 酸素受容ニューロンは RMG 介在ニューロンと接続しており、RMG は ADL 感覚ニューロンと接続している。酸素は URX で酸素受容体 GCY-35 によって受容され、RMG を介して、間接的に ADL の神経活動に影響を与

える。ADLは温度に反応し、KQT-2はADLの神経活動を制御する。
URXによって受容された酸素情報とADLが受容した温度情報がADLニューロン内で情報統合されることによって低温馴化が決定される。

<今後の展開>

本研究から、環境の「酸素濃度」が、既知の温度受容ニューロンに影響を与えることで、「飼育空間の大きさ」に応じた「体の低温適応の変化」を引き起こしていることが分かりました。この現象において、温度と酸素という全く異なる2つの情報が、わずか一对の既知の温度受容ニューロン内で統合されていることが分かりました。しかし、どのように2つの神経情報が統合されているかについては、未知の点が残されています。

ヒトを含む高等動物の脳・神経系においても、1つのニューロン内において複数の神経情報が統合処理されています。そのため、今回見つかった神経回路の解析を進めることで、どのようにニューロン内で複数の神経情報が統合処理されるかという、脳神経系の基本的なメカニズムの解明に繋がると期待しています。

また、線虫のKQT-2に相当するヒトのKCNQについて、温度適応との関連性は報告されていません。そのため今後、ヒトのKCNQについても温度適応という観点から研究が行われる可能性が期待されます。

<研究支援>

本研究は、日本医療研究開発機構（AMED）革新的先端研究開発支援事業（PRIME）「メカノバイオロジー機構の解明による革新的医療機器及び医療技術の創出」研究開発領域における研究開発課題「新規温度センサー分子の単離とそれを用いた応用技術の創出」（研究開発代表者：久原篤）、文部科学省科学研究補助金 新学術領域（研究領域提案型）「温度を基軸とした生命現象の統合的理解」研究領域における研究課題「TRPチャネルおよび膜脂質による温度センシング機構の解明」（研究代表者：富永真琴、研究分担者：久原篤）の研究費によって行われました。

<用語解説>

注1) *C. エレガンス*

土壌に生息する非寄生性の線虫で、正式名称はカエノラブディティス・エレガンス。古くから分子遺伝学的解析に使用されている。1998年には多細胞生物で初めて全ゲノムDNAの解読が終了した。ヒトの遺伝子数と同等に約2万個の遺伝子を持ち、類似の遺伝子も多い。

注2) 低温馴化

動植物が寒い季節を乗り越える際に、秋の低くなってきた温度を感じ取り、到来する冬にむけて生体内での準備を行う現象。

注3) カリウムチャネル

神経細胞を含むほとんどの細胞の細胞膜に埋め込まれており、細胞膜を貫通させる穴を作っている、主に細胞内のカリウムイオンだけを細胞外に排出させる役割を持っている。

注4) ADL (温度受容ニューロン)

線虫 *C. elegans* の頭部に左右一対だけ存在し、環境の感覚情報を受け取る感覚ニューロンである。線虫にとって嫌な匂いやフェロモンを感じることができる。最近、このニューロンが温度を感じる温度受容ニューロンであることが分かってきた。

注5) URX (酸素受容ニューロン)

線虫 *C. elegans* の頭部に左右一対だけ存在し、体内を循環する体液の酸素に反応するニューロンである。このニューロンの中には酸素を受け取る酸素受容体があり、その働きにより酸素濃度に応じた神経活動の変化を引き起こすことができる。

注6) カルシウムイメージング法

カルシウムイオンはニューロンの働きに重要な役割を果たす。細胞内のカルシウム濃度の変動を色の変化として見る方法のことを指す。本研究では、カルシウムイオンと結合し、カルシウムの濃度により色が変わる蛍光タンパク質を細胞に導入した。

<掲載論文名>

“Cold acclimation via the KQT-2 potassium channel is modulated by oxygen in *Caenorhabditis elegans*”

(*C. elegans* においてカリウムチャネル KQT-2 を介した低温馴化は酸素によって調節される)

Science Advances, 5, eaav3631, 2019

DOI: 10.1126/sciadv.aav3631

<発表者>

岡畑 美咲 (オカハタ ミサキ) (甲南大学大学院自然科学研究科 博士後期課程生、日本学術振興会特別研究員 DC)

Aguan D. Wei (Center for Integrative Brain Research, Seattle Children's Research Institute)

*太田 茜 (オオタ アカネ) (日本学術振興会特別研究員 PD、甲南大学特別研究員)

*久原 篤 (クハラ アツシ) (甲南大学理工学部/大学院自然科学研究科/統合ニューロバイオロジー研究所、教授)

*責任著者