

温度への慣れに関わる脳・腸連関

(全身を周回する神経回路が腸の脂質量を調節して温度適応に関与)

甲南大学大学院自然科学研究科の久原篤 教授、本村晴佳 博士後期課程院生・日本学術振興会特別研究員、太田茜 特任研究講師らの研究チームは、「環境の温度変化を感知した神経細胞が腸に働きかけ、腸内の脂質量を調整することで体を温度に慣れさせる」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実験動物である線虫 *C. エレガンス*^{注1)} の温度馴化を解析してきました。今回、「頭部→尾部→頭部」と全身を周回する神経回路が腸に働きかけ、腸内の脂質量を変化させることで温度への慣れが調節されることが見かりました(図1)。

*C. エレガンス*は一度経験した温度を体内で記憶し、再び同様の温度刺激を受けた際にその温度につよくなることが分かりました。この温度に馴化する過程には CREB^{注2)} という転写因子が関与していました。CREB は、頭部の ASJ 温度受容ニューロン^{注3)} の飼育温度に応じた温度感受性の変化に寄与しており、ASJ と下流の RMG 介在ニューロン^{注4)} において温度馴化を制御していました。

頭部の温度受容ニューロン ASJ で受容された温度情報は、尾部に位置する PVQ 介在ニューロン^{注5)} に伝達され、さらに PVQ から頭部の RMG 介在ニューロンへ伝達されます。温度情報を受容した RMG は神経ペプチドの分泌を促します。神経ペプチドは、腸にある神経ペプチド受容体で受容され、腸内の脂質分解酵素を活性化します。これにより腸に保持されていた脂質の分解が進み、高温で飼育されると腸の脂質量が減り、より低い温度に耐えられなくなると考えられます。

線虫からヒトまで保存されている生体調節メカニズムは多数存在します。哺乳類の中には冬眠するために秋に脂肪を蓄えるものもあり、今回示した脳・腸連関の神経回路モデルが高等動物における温度への慣れの機構の理解に繋がるのではないかと期待されます。

本研究の成果は、2022年8月1日15時(米国東部標準時(夏時間))に、米国科学アカデミー紀要「Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA (PNAS)」のオンライン速報版で公開されます。

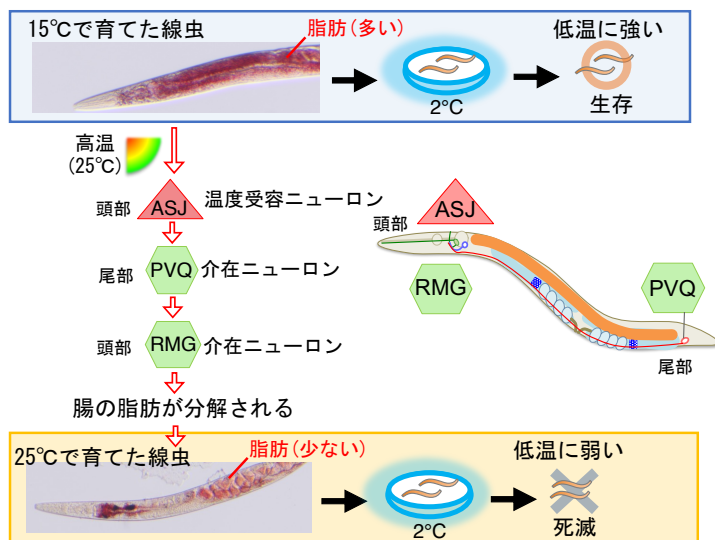


図1 全身周回性の神経回路によって制御される腸の脂質量と低温耐性の関係
飼育温度の変化に伴う腸の脂肪量の変化には、頭部→尾部→頭部と全身を周回する神経回路によって調節される。



記者の皆様への説明会を実施いたしますので、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〉 令和4年 8月1日 13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号館地下1階 多目的レクチャールーム
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/surrounding.html>

(お車でお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) 取材をご希望の場合は下記担当者にご連絡いただきますようお願い申し上げます。

甲南学園 広報部 羽田 和幸 (Haneda Kazuyuki)

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

＜研究の背景と経緯＞

温度情報は生物が生存していく中で重要な環境因子です。生物は生育環境から絶えず温度情報を受け取り、それに適応することで生存してきました。ヒトでは、受容された温度情報は介在神経を介して脳へと伝達され、脳はその情報に応じて筋肉などの組織に信号を送り、温度に対して適切に応答しています。

このように、生物の温度応答メカニズムの解明には、温度を受容する分子機構とその情報を処理する神経回路、そして神経と他の組織のネットワークが重要となってきます。しかし、ヒトの脳は約1000億個の神経細胞で構成されているため、その神経回路は非常に複雑です。そこで本研究チームは、動物の温度応答メカニズムの解明に向けて、ヒトと相同な遺伝子を多く持つシンプルなモデル実験動物である線虫「*C. エレガンス*」を用いました。959個の細胞を持ち、そのうちの302個の神経細胞で神経ネットワークを構成しています。

*C. エレガンス*の温度への適応機構として、これまでに温度馴化現象が確認されています。温度馴化現象とは、飼育環境の変化に合わせて低温(2℃)への耐性が変化する現象を指します(図2)。具体的には、15℃で飼育した線虫は低温耐性を持ち、2℃に移されても生存可能ですが、25℃で飼育した線虫は低温耐性を持たず、2℃では死滅します(図2)。15℃で飼育した線虫を25℃で3時間以上飼育すると低温耐性を失い、2℃に移されると死滅するようになります。

この低温耐性や温度馴化現象を指標に、温度応答に関わる分子や神経細胞の解析が進められてきました。これまでに、低温耐性や温度馴化に関わる温度受容ニューロンとして、頭部に位置するASJニューロン、ADLニューロン^{注6)}、ASGニューロン^{注7)}が見つかっています(図3)。これらの温度受容ニューロンで機能する分子はそれぞれ異なります。ASJ温度受容ニューロンでは、環状GMP依存性チャネルTAX-4に依存して温度受容ニューロンの活性化を起こし、シナプスからインスリンを分泌して低温耐性を負に制御します。ADL温度受容ニューロンでは、温度感受性TRPチャネルであるOCR-1、OSM-9、OCR-2が温度受容ニューロンを活性化させます。ASG温度受容ニューロンでは、DEG/ENaCタイプのメカノ受容体DEG-1が温度を受容し、低温耐性を正に制御しています(図3)。

しかし、温度情報を受け取った神経ネットワークがどの組織に情報を伝達し、低温耐性の獲得や欠失が起こるのかは不明のままでした。

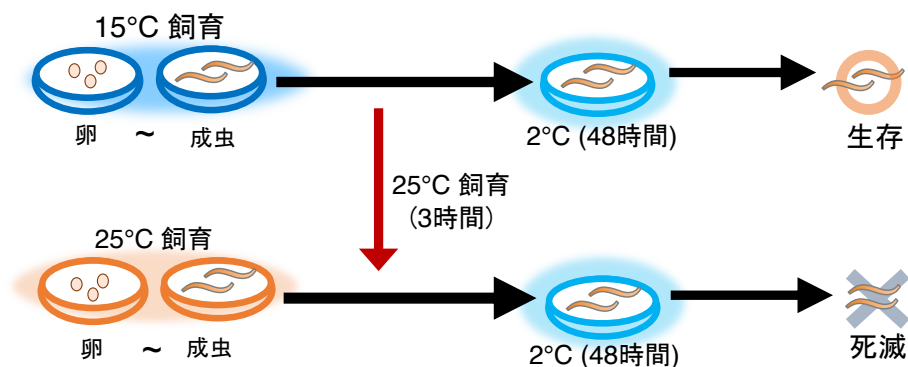


図2 線虫の低温耐性と温度馴化

15°Cで飼育された線虫は、2°Cに置かれても生存できるが（低温耐性現象）、25°Cで飼育された線虫は2°Cに置かれると死滅してしまう。15°Cで飼育された線虫を25°Cで3時間飼育すると低温耐性を失い、死滅する（温度馴化現象）。

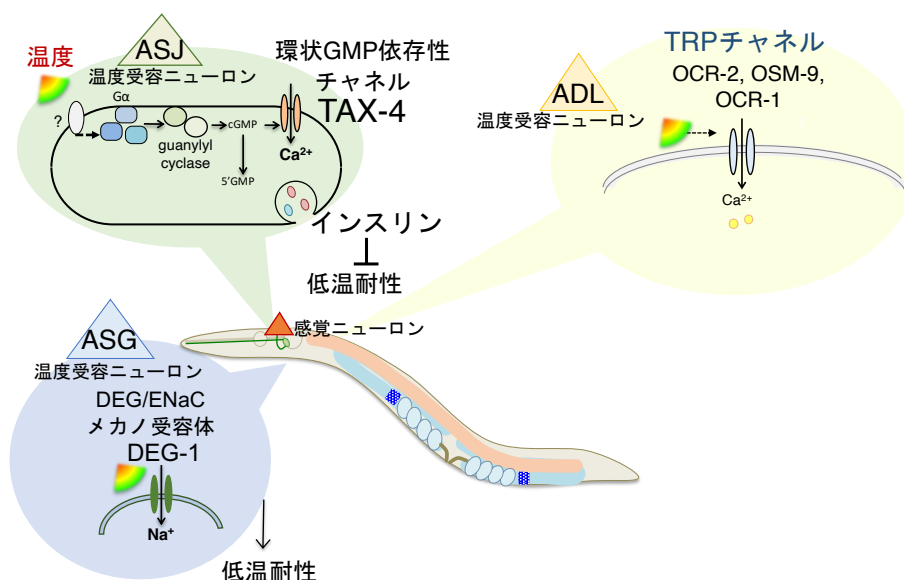


図3 低温耐性や温度馴化に関わる温度受容ニューロン

これまでに頭部にある3対の感覚ニューロンが見つかってきている。ASJ温度受容ニューロンはインスリンを介して低温耐性を負に制御する。ADL温度受容ニューロンでは、3つの温度感受性TRPチャンネルが温度受容ニューロンの活性化に関わる。ASG温度受容ニューロンは、メカノ受容体DEG-1で温度を受容し、低温耐性の正の制御を行う。

<研究の内容>

線虫 *C. エレガンス* の温度馴化の可塑性

C. エレガンス は周囲の環境温度が変化すると、新しい温度に馴れることが明らかになりました。例えば、高温環境(25°C)で成長した *C. エレガンス* が低い温度(15°C)に長時間(12時間)に置かれると、冷たい環境に馴れ、さらに低い温度(2°C)を与えられても耐えられるようになります。しかし、15°Cに馴れた *C. エレガンス* を再び高温環境に置くと新しい環境に馴れ、その結果、低温への耐性は失われます。

温度馴化を促進する全身周回性の神経回路の同定

温度馴化に関わる新たな分子を見つけるために、線虫からヒトまで広く保存され、記憶や学習に関わる転写因子 CREB に着目しました。CREB の機能が欠損した CREB 変異体は野生株に比べ温度馴化が遅れていました。この温度馴化の異常がどの組織の CREB の異常によってもたらされているのかを、様々な組織に CREB を導入することで調べました。その結果、頭部の ASJ 温度受容ニューロンと RMG 介在ニューロンで同時に CREB を導入することで正常な温度馴化が見られたことから、CREB はこの 2 対のニューロンで機能していることが示唆されました。

カルシウムイメージング法^{注8)}を用いて ASJ 温度受容ニューロンの温度刺激時の神経活動を計測したところ、ASJ で機能する CREB は、それまでの飼育温度に依存して ASJ の温度感受性を変化させることが分かりました。

ASJ と RMG は直接繋がっていないため、ASJ と RMG の間を仲介するニューロンを調べました。ASJ と、ASJ と RMG の間にあるニューロンのシナプス伝達を過活性化させると、ASJ 温度受容ニューロンと、尾部にある PVQ 介在ニューロンが過活性化している変異体で温度馴化に異常が見られました。これらの結果から、線虫の温度馴化には頭部の ASJ 温度受容ニューロン、尾部の PVQ 介在ニューロン、頭部の RMG 介在ニューロンからなる神経回路が関わっているのではないかと予想されました。これらのニューロンの神経活動をカルシウムイメージング法で計測したところ、野生株の ASJ、PVQ、RMG は温度刺激時に神経活動を変化させていました。これにより、ASJ、PVQ、RMG が温度情報伝達を行っていることが分かりました。

この神経回路ではたらく神経伝達物質の探索を行いました。PVQ はグルタミン酸^{注9)}産生ニューロンであるため、野生株の RMG に存在するグルタミン酸受容体 GLR-4 と GLR-5^{注10)}の発現を抑制した系統を用いて温度馴化の表現型を確認しました。その結果、RMG のグルタミン酸受容体の発現が抑制されると、温度馴化が遅くなることが分かりました。また温度刺激時の神経活動を確認したところ、高温下で野生株よりも神経活動が低下していました。つまり、PVQ から RMG への情報伝達にはグルタミン酸が関与していました(図4)。

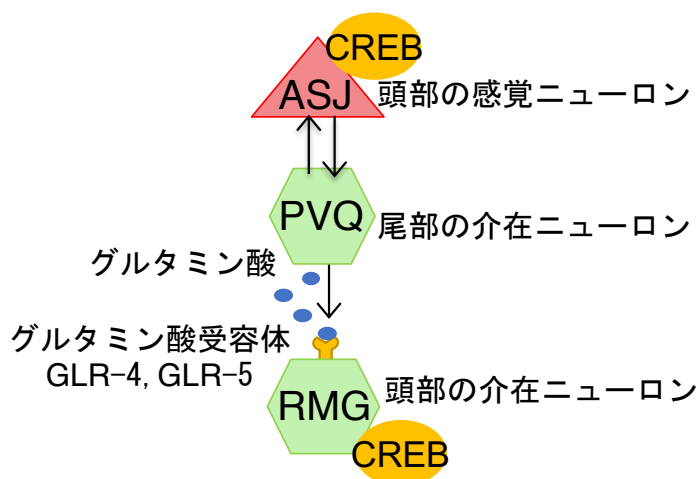


図4 温度馴化を促進する神経回路
温度馴化では転写因子 CREB が ASJ 温度受容ニューロン RMG 介在ニューロンで機能する。ASJ 温度受容ニューロンから PVQ 介在ニューロンを介して RMG 介在ニューロンに温度情報が伝達される。PVQ から RMG への情報伝達はグルタミン酸によって行われる。

飼育温度によって変化する腸の脂質含量

ASJ、PVQ、RMG からなる神経回路の下流でどのように温度馴化が制御されているかを調べました。近年、線虫の腸の代謝で、神経ペプチド FLP-7^{注1 1)} と腸にある神経ペプチド受容体 NPR-22^{注1 2)} が、腸内のトリグリセリドリパーゼである ATGL-1^{注1 3)} を活性化し、腸内の脂質を分解することが報告されていました(Lavinia Palamiuc, et al., *Nature commun.*, 2017)。そこで FLP-7 変異体と NPR-22 変異体の温度馴化の表現型を調べたところ、高温への馴化を遅くなっていました。温度馴化の遅れは、FLP-7 変異体の RMG 特異的にグルタミン酸受容体 GLR-4 と GLR-5 を機能低下させた系統でも見られました。これは、野生株の RMG の GLR-4 と GLR-5 を機能低下させた変異体を示した異常と同じであることから、神経ペプチド FLP-7 はグルタミン酸が機能する RMG と同一経路で制御されていると考えられました。

FLP-7 と NPR-22 が温度馴化に関与する可能性が得られたので、これらの下流のトリグリセリドリパーゼ ATGL-1 の発現量と飼育温度との関係を調べました。ATGL-1 の発現量を緑色蛍光タンパク質 GFP の蛍光強度を指標に測定したところ、15℃飼育時よりも 25℃飼育時の方が強く発現していることが分かりました。

Oil Red O 染色と呼ばれる中性脂肪を赤色に染める色素を用いて、飼育温度別の腸の脂質量を定量化した結果、野生株では 15℃飼育時よりも 25℃飼育時の方が腸に含まれる脂質の量が少ないことが分かりました。これは 25℃飼育時に ATGL-1 の発現量が多く、15℃飼育時よりも腸の脂質が分解されているためだと考えられました。

これらの結果から、温度を受容した神経回路が飼育温度に合わせて腸の脂質含量を調節することで、温度への適応を行っていることが明らかになりました(図 5)。

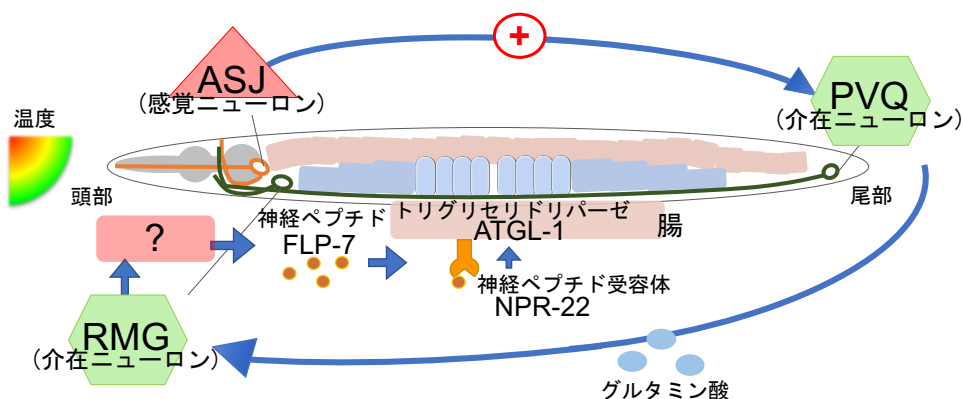


図 5 温度馴化を制御する脳腸連関の神経回路モデル

ASJ が温度を受容すると、PVQ を介して RMG へと伝達される。温度情報を受け取った RMG は神経ペプチド FLP-7 の分泌を促し、それが腸にある受容体 NPR-22 で受容される。NPR-22 は腸のトリグリセリドリパーゼ ATGL-1 を活性化し、腸の脂質分解が促進される。

＜今後の展開＞

温度は、生物が生存していく中で多大な影響を与える重要な環境情報のひとつです。今回、*C. エレガンス* が環境温度の変化に対応し、腸の脂質含量を調節する機構を持つことが明らかになりました。冬眠する哺乳類の中には秋に脂肪を蓄えて冬に備えるものもあり、周囲の温度情報が与える生体の脂質の貯蔵と燃焼への影響は、*C. エレガンス* から高等動物まで保存されている可能性があります。よって、本研究で示した脳腸連関のモデルが高等動



物における温度応答メカニズムを理解する上で有用なモデルとなる可能性が考えられます。

<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）「マルチセンシングネットワークの統合的理解と制御機構の解明による革新的医療技術開発」研究開発領域における研究開発課題「マルチサーモセンソリー情報の統合と修飾による個体の温度適応制御」（研究開発代表者：久原篤）、日本学術振興会科学研究補助金、甲南学園平生太郎基金科学研究奨励助成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

正式名称はカエノラブリディティス・エレガンス。非寄生性の線虫で、土壤中に生息している。古くから分子遺伝学的解析に使用されており、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) cAMP response element binding protein (CREB)

核に存在する。cAMP 応答配列(CRE)に結合し、遺伝子の転写の制御を行う。線虫からヒトまで保存されており、アメフラシやマウスなどで長期記憶の形成に関わっていることが分かっている。

注3) ASJ (温度受容ニューロン)

C. エレガンス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。光を感じることができるほか、当研究室の研究から、温度を受容し低温耐性に関わることが分かっている。

注4) RMG (介在ニューロン)

C. エレガンスの頭部にそれぞれ左右一対存在し、感覚ニューロンが受け取った情報を橋渡しする介在ニューロンである。本研究から、このニューロンが温度馴化に関わることが分かってきた。

注5) PVQ (介在ニューロン)

C. エレガンスの尾部にそれぞれ左右一対存在し、感覚ニューロンが受け取った情報を橋渡しする介在ニューロンである。軸索が腹側を通して頭部まで投射している。本研究から、このニューロンが温度馴化に関わることが分かってきた。

注6) ADL (温度受容ニューロン)

C. エレガンス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。最近の研究で、温度も感じることが分かった。

注7) ASG (温度受容ニューロン)

C. エレガンス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



あり、線虫が好む水溶性誘引物質を感じることができる。最近の研究で、温度も感じることが分かった。

注8) カルシウムイメージング法

ニューロンの働きに重要である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。

注9) グルタミン酸

興奮性神経伝達物質のひとつ。ヒトでも神経伝達物質として機能している。

注10) グルタミン酸受容体 GLR-4 と GLR-5

AMPA 型グルタミン酸受容体。グルタミン酸を受容すると Na^+ 、 K^+ を透過させる。

注11) FLP-7

神経ペプチドの一種で、神経伝達物質として機能する。

注12) NPR-22

神経ペプチドの受容体。*C. エレガンス*では、寿命の決定や摂食の制御などに関与している。

注13) ATGL-1

脂質滴の表面に存在する。脂質滴に保持されているトリアシルグリセロールをジアシルグリセロールと遊離脂肪酸に分解する。

<掲載論文名>

“Head-tail-head neural wiring underlies gut fat storage in *C. elegans* temperature acclimation”
(線虫の温度馴化における腸内脂肪蓄積を制御する全身周回性の神経回路)

米国科学アカデミー紀要「Proceedings of the National Academy of Sciences of USA (PNAS)」

DOI: 10.1073/pnas.2203121119

<発表者>

本村 晴佳（モトムラ ハルカ）（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）

五百蔵 誠（イオロイ マコト）（甲南大学大学院自然科学研究科 修士課程生（在籍時））

村上 一寿（ムラカミ カズトシ）（甲南大学大学院自然科学研究科 修士課程生）

*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）

*太田 茜（オオタ アカネ）（甲南大学理工学部 特任研究講師）

*責任著者