

文部科学省科学研究費補助金「新学術領域研究（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（温度生物学）

Thermal Biology

Newsletter No.6



Contents 目次

領域代表挨拶 「温度生物学」の進むべき道 富永 真琴 (自然科学研究機構 生命創成探究センター (ExCELLS))	01
研究組織 総括班 計画班、公募班 (研究項目) A01: 「温度センシング」の研究連携 A02: 「温度応答システム」の研究連携	02
計画班の研究成果 A01: 富永 真琴、高木 昌宏、久原 篤、内田 邦敏、今本 尚子、梅田 真郷、 原田 慶恵、岡部 弘基 A02: 中村 和弘、山田 哲也、土居 雅夫、南 雅文、柴崎 貢志	04
第7回 領域会議：概要 会期：2018年11月22日 (木) ~23日 (金) 会場：大阪大学大学院理学研究科・教育研究交流棟・南部陽一郎ホール	17
領域会議：若手の声 村上 光 (京都大学大学院 工学研究科) 前川 洋太 (京都大学大学院 薬学研究科)	18
第5回 若手の会：概要 会期：2018年11月23日 (金) ~24日 (土) 会場：不死王閣 開催報告：片岡 直也 (名古屋大学大学院 医学系研究科)	20
本領域の活動 シンポジウム開催報告 内田 邦敏 (福岡歯科大学 口腔歯学部) 曾我部 隆彰 (自然科学研究機構 生命創成探究センター (ExCELLS)) 岡部 弘基 (東京大学大学院 薬学系研究科) 富永 真琴 (自然科学研究機構 生命創成探究センター (ExCELLS)) アウトリーチ活動報告 曾我部 隆彰 (自然科学研究機構 生命創成探究センター (ExCELLS)) 藤原 祐一郎 (香川大学 医学部) 温度生物学 技術紹介 柴崎 貢志 (群馬大学大学院 医学系研究科)	21
トピックス 「ナノダイヤモンドセンサーで細胞の温度を探る」 外間 進悟、原田 慶恵 (大阪大学 蛋白質研究所) 「線虫 <i>C. elegans</i> が温度情報を神経活動へ変換するしくみ」 青木 一郎、森 郁恵 (名古屋大学大学院 理学研究科)	26
温度生物学ハンドブック (用語集) 改訂のお知らせ	28
今後の活動予定	29
編集後記	35
	36

領域代表挨拶

「温度生物学」の進むべき道



自然科学研究機構
生命創成探究センター (ExCELLS)
富永 真琴

新学術領域研究「温度を基軸とした生命現象の統合的理解 (温度生物学)」は、平成31年度4月に最終年度を迎えました。時は令和元年、新学術領域研究「温度生物学」は、「平成」に発足して「令和」に終わることになります。4年目の終わりに大きなシンポジウムを、自身が会長をつとめる第96回日本生理学会大会との合同大会として開催されたアジア・オセアニア生理学連合会議 (FAOPS2019) の中で開催できたことは大きな喜びでした。

私事で恐縮ですが、循環器内科医として研修していた私は昭和63年4月に大学院に入学しました。「昭和」最後の年です (昭和64年は7日間しかなかった)。つまり、私のこれまでの研究生生活は「平成」とともにあり、研究を始めて31年になります。世の中は新たな「令和」という時代に対する希望に満ちあふれているように思います。しかし、地球温暖化はますます進み、「温度生物学」の意義はますます大きくなってきています。新しい「令和」の年に、「温度生物学」の将来を見据えた議論が必要です。

新学術領域研究「温度生物学」の最後の年にニュースレター第6号をお届けします。締めくくりとなる5年目、新しい時代の「温度生物学」の進むべき道を見つけていきましょう。

研究組織

総括班

富永 真琴	自然科学研究機構 生命創成探究センター (ExCELLS)	領域代表・事務局
今本 尚子	理化学研究所	若手・女性研究者育成
梅田 真郷	京都大学大学院 工学研究科	広報・HP 管理
原田 慶恵	大阪大学 蛋白質研究所	リソース・実験技術の管理・普及
岡部 弘基	東京大学大学院 薬学系研究科	リソース・実験技術の管理・普及
中村 和弘	名古屋大学大学院 医学系研究科	若手・女性研究者育成 国際シンポジウム
土居 雅夫	京都大学大学院 薬学研究科	国際シンポジウム
南 雅文	北海道大学大学院 薬学研究院	リソース・実験技術の管理・普及
柴崎 貢志	群馬大学大学院 医学系研究科	リソース・実験技術の管理・普及

計画班

研究項目A01「温度センシング」の研究連携

A01-1 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

富永 真琴	自然科学研究機構 生命創成探究センター (ExCELLS)
高木 昌宏	北陸先端科学技術大学院大学 先端科学技術研究科
久原 篤	甲南大学 理工学部
内田 邦敏	福岡歯科大学 口腔歯学部

A01-2 細胞質・細胞核の温度センシング機構の解明

今本 尚子	理化学研究所
-------	--------

A01-3 細胞内温度センシングとエネルギー代謝制御機構の解明

梅田 真郷	京都大学大学院 工学研究科
-------	---------------

A01-4 細胞内外における局所温度の最先端計測技術の開発と実践

原田 慶恵	大阪大学 蛋白質研究所
岡部 弘基	東京大学大学院 薬学系研究科

研究項目A02「温度応答システム」の研究連携

A02-1 体温と代謝の自律性・行動性調節を担う神経回路機構の解明

中村 和弘	名古屋大学大学院 医学系研究科
山田 哲也	東京医科歯科大学大学院 歯学総合研究科

A02-2 生体の温度センシング・温度応答・体温制御における概日時計機構の役割の解明

土居 雅夫	京都大学大学院 薬学研究科
-------	---------------

A02-3 温度による行動制御の基盤となる快・不快情動生成機構の解明

南 雅文	北海道大学大学院 薬学研究院
柴崎 貢志	群馬大学大学院 医学系研究科

公募班

A01班「温度センシング」の研究連携

養王田 正文	東京農工大学大学院 工学研究院
清水 啓史	福井大学 学術研究院
坂口 怜子	京都大学高等研究院 物質-細胞統合システム拠点
藤原 祐一郎	香川大学 医学部
西頭 英起	宮崎大学 医学部
村上 達也	富山県立大学 工学研究科
江藤 圭	生理学研究所
神谷 厚範	岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科

A02班「温度応答システム」の研究連携

櫻井 勝康	筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構
大西 浩史	群馬大学大学院 保健学研究科
畠山 浩人	千葉大学大学院 薬学研究院
中山 一大	東京大学大学院 新領域創成科学研究科
酒井 寿郎	東京大学 先端科学技術研究センター
神吉 智丈	新潟大学大学院 医歯学総合研究科
森 郁恵	名古屋大学大学院 理学研究科
西 英一郎	滋賀医科大学 医学部
中川 貴之	京都大学 医学部附属病院
野村 真	京都府立医科大学大学院 医学研究科
太治 輝昭	東京農業大学 生命科学部
関 原明	理化学研究所
砂川 玄志郎	理化学研究所

班友

深田 吉孝	東京大学大学院 理学系研究科
-------	----------------

計画班の研究成果

計画研究 研究項目A01-1

富永 真琴【とみなが まこと】

自然科学研究機構 生命創成探究センター 温度生物学研究グループ (生理学研究所 細胞生理研究部門) 教授



研究課題名

TRPチャンネルおよび膜脂質による温度センシング機構の解明

研究概要

「蚊TRPA1の遺伝子クローニングと機能解析」

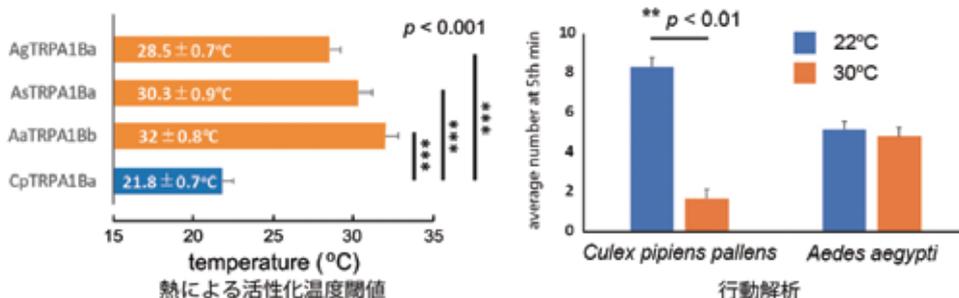
熱帯に生息して種々の感染症を媒介する3種の蚊 *Anopheles gambiae* (Ag), *Anopheles stephensi* (As), *Aedes aegypti* (Aa) と温帯域に生息する *Culex pipiens pallens* (Cp) からTRPA1遺伝子をクローニングした。多くのsplicing variantsが存在した。熱帯性のAg, As, AaのTRPA1は30度前後の熱による活性化温度閾値を有したが、温帯性のCpの活性化温度閾値は約22度であった (下図左)。個体による行動実験を行い、Aaは22度と30度の温度を識別しなかったが、Cpは30度を忌避した (下図右)。生存環境に応じて、TRPA1の温度感受性が変化したものと考えられた。

「カンジダ感染症における不快情動を惹起する分子メカニズムの解明 (下記研究成果1)」

真菌の一種である *Candida albicans* は、常在真菌で、通常は人体に害を及ぼさないが、免疫系と細菌叢の恒常性が攪乱されると、病原性の高い状態に変化して増殖をはじめ、痛みとかゆみを伴った発疹をひきおこす場合がある。 *Candida albicans* を構成する多糖類の一種である β -glucanによって皮膚の上皮細胞が刺激されてATP分泌顆粒の放出が促され、そして放出されたATPが末梢の痛覚神経を刺激することで痛みやかゆみを発生させていることを見いだした。

「ヒアリTRPAチャンネル遺伝子の単離と機能解析 (下記研究成果2)」

ヒアリは、特定外来生物に指定されている南アメリカ原産のハチ目に属するアリの一種で、毒素を持つヒアリの針に刺されると強いアレルギー反応が起きおこす。ヒアリのTRPAチャンネルの遺伝子を単離して機能解析し、温度感受性を確認し、新たな刺激化合物を同定した。



論文

1. Maruyama K et al. The ATP transporter VNUT mediates induction of Dectin-1-triggered *Candida* nociception. *iScience* 6: 306-318 (2018).
2. Wang X et al. HsTRPA of the red imported fire ant, *Solenopsis invicta* HsTRPA functions as a nocisensor and uncovers the evolutionary plasticity of HsTRPA channels. *eNeuro* 5: e0327 (2018).
3. Suzuki Y et al. TRPV6 variants interfere with maternal-fetal calcium transport through the placenta and cause transient neonatal hyperparathyroidism. *Am. J. Hum. Genet.* 102: 1104-1114 (2018).

計画研究 研究項目A01-1

高木 昌宏【たかぎ まさひろ】

北陸先端科学技術大学院大学 先端科学技術研究科 マテリアルサイエンス系 教授



研究課題名

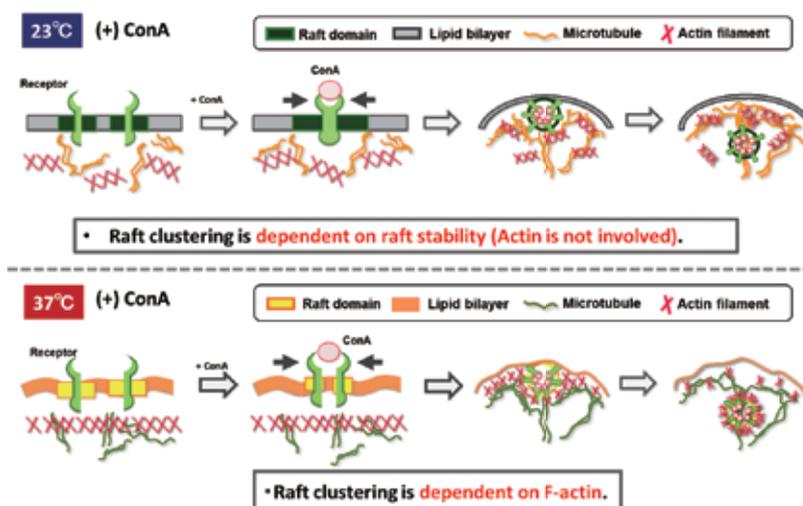
TRPチャネルおよび膜脂質による温度センシング機構の解明

研究概要

細胞膜には、飽和リン脂質やコレステロールを豊富に含む「ラフト」と呼ばれる相分離構造が存在し、細胞信号伝達に重要な役割を担っていると考えられている（ラフト仮説）。免疫系T細胞を活性化するレクチン（ConA）存在下では、ラフトが膜上で集積後、細胞骨格を介し内部へ集積することを我々は報告している。T細胞活性化には、ラフトと細胞骨格（アクチン、微小管）が重要と考えられた。ここでは、T細胞を例に、ラフト集積機構の温度依存性について、ラフトの安定性、細胞骨格の重要性の観点から調べた結果について紹介する。

T細胞のラフト領域はCT-B 488、F-actinはRhodamine phalloidinによる染色を行った。T細胞に対して、情報分子としてConAを作用させ、温度調節下で共焦点レーザー顕微鏡にて蛍光像を観察し、ラフト、細胞骨格、細胞内での集積状態を判別した。ConA非存在下、ラフトは、温度が低いほど安定で、アクチン重合状態は、温度が高いほど安定であった。ConA存在下、ラフトの細胞内部への集積が観察でき、27℃以下ではラフトのみが集積し、27℃以上では、アクチンとラフトが細胞内部の同じ場所に集積した。また、低温でのラフト集積は、アクチンを脱重合させるサイトカリンDを添加した状態でも観察できた。しかし、37℃では、アクチン脱重合状態でのラフトの集積は認められなかった。以上の結果からラフト集積には、低温（<27℃）でのラフトのみの安定性に依存した様式と、高温（≥27℃）でのアクチンも関与した様式の2種類があると考えられた（図）。

ラフトに存在すると考えられる膜受容体やチャネルも、このようなラフトやアクチンの安定性や重合状態の影響を受けると考えられる。



論文

- Sharma N et al. Effect of temperature on raft-dependent endocytic cluster formation during activation of Jurkat T cells by concanavalin A. *J. Biosci. Bioeng.* 127: 479-485 (2019).
- Sharma N et al. Effects of Capsaicin on Biomimetic Membranes. *Biomimetics* 4: 17 (2019).
- Ichikawa S et al. Size-dependent uptake of electrically neutral amphipathic polymeric nanoparticles by cell-sized liposomes and an insight into their internalization mechanism in living cells. *Chem. Com.* 54: 4557-4560 (2018).

計画研究 研究項目A01-1

久原 篤 [くはら あつし]

甲南大学 理工学部 生物学科 生体調節学研究室 教授



研究課題名

TRPチャンネルおよび膜脂質による温度センシング機構の解明：
温度情報伝達の多様性解析

研究概要

- ① 酸素濃度依存的な温度受容の神経回路：線虫の低温馴化に関わる新たな分子としてK⁺チャンネル (KQT-2) を同定した。
kqt-2変異体の低温馴化異常は、飼育培地の酸素濃度が低いほど増強した。この異常は、kqt-2変異体のADL温度応答性ニューロンにKQT-2を導入することで回復した。カルシウムイメージング解析などから、ADLの神経活動と低温馴化が、URX酸素受容ニューロンの活性に依存して変化することが示唆された。つまり、KQT-2は、酸素情報依存的にADLの温度情報伝達を制御していると考えられる。これらの解析結果から、温度と酸素という質的に異なる2つの感覚情報の統合に関わる神経回路が明らかになった。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のではないかと考えられる (図1) (Okahata et al., *Science Advances*, 2019)。
- ② RNA分解酵素ENDUによる低温耐性の制御：ヒトにおいて詳細な役割が未知であるENDOU (エンドウ) と呼ばれるRNA分解酵素が、低温耐性に関与していることが線虫の解析から明らかになった。ヒトのENDOUに相当する線虫のENDU-2が筋肉で働くことで、頭部の1対の嗅覚ニューロン (ADL) の活動を変化させ、体全体の低温耐性を変化させることが見つかった。また、ADL嗅覚ニューロンが温度に応答すること、ADLの中でもENDU-2が神経活動を調節することを見つけた。さらに、ENDU-2は神経細胞内でも、プログラム細胞死 (アポトーシス) を誘導する遺伝子の発現を調節し、シナプスの再構成に関与していた。これらの現象が組み合わさり、低温耐性が調節されていた (図2) (Ujisawa et al., *PNAS*, 2018)。

図1

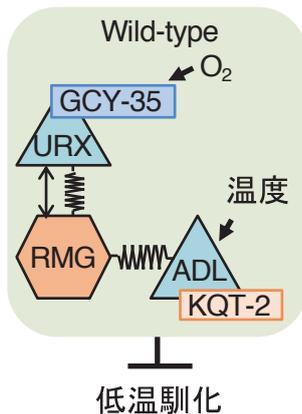
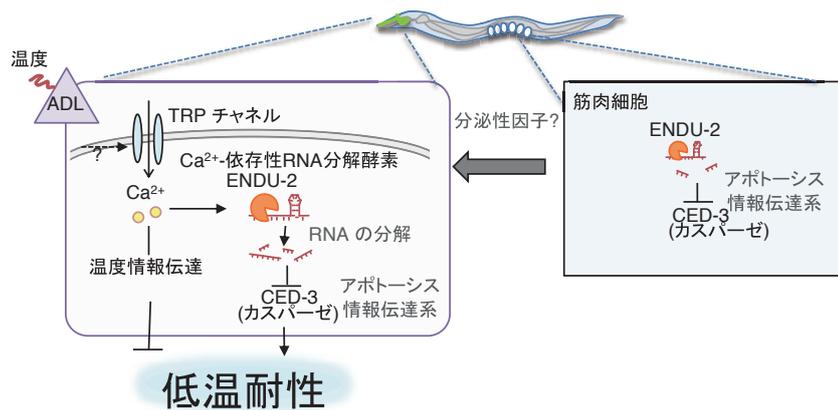


図2



論文

1. Okahata M et al. Cold acclimation via the KQT-2 potassium channel is modulated by oxygen in *Caenorhabditis elegans*. *Science Advances* 5: eaav3631 (2019).
2. Ujisawa T et al. Endoribonuclease ENDU-2 regulates multiple traits including cold tolerance via cell autonomous and nonautonomous controls in *C. elegans*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 115: 8823-8828 (2018).
3. Sonoda S et al. Sperm affects head sensory neuron in temperature tolerance of *Caenorhabditis elegans*. *Cell Rep*. 16: 56–65 (2016).

計画研究 研究項目A01-1

内田 邦敏 [うちだ くにとし]

福岡歯科大学 細胞分子生物学講座 分子機能制御学分野 講師



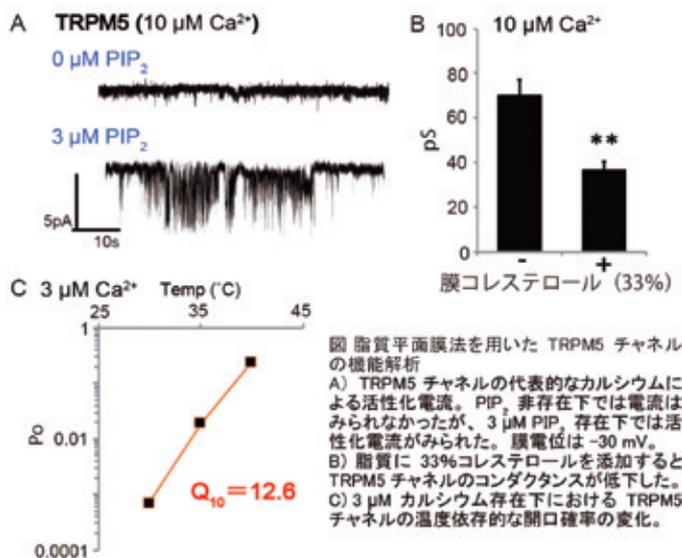
研究課題名

TRPチャンネルおよび膜脂質による温度センシング機構の解明：
温度感受性チャンネルTRPM5の機能解析

研究概要

細胞が温度を情報として検知し伝達するためには、温度情報を電気信号に変換する必要があると考えられます。私たちは、温度によってイオンチャンネルが開くメカニズムの解明を目的として温度感受性TRPチャンネルの電気生理学的解析を進めています。本研究では、温度感受性TRPチャンネルの1つであるTRPM5チャンネルの電気生理学的解析を行いました。その結果、TRPM5チャンネルは細胞内カルシウム存在下において温度上昇に伴って活性化がみられた一方で、およそ35℃以上の温度では強い不活性化がみられました。この温度依存的不活性化は、電位依存的不活性化と異なるメカニズムを介することを点変異体を用いた検討から見出しました。

次に、構成要素が単純で制御可能な実験系である人工再構成系を用いてTRPM5チャンネルの解析を行った結果、TRPM5の活性化にはホスファチジルイノシトール2リン酸 (PIP₂) が必要であること、膜脂質にコレステロールを添加するとTRPM5チャンネルのコンダクタンスが小さくなることわかりました。また、この単純な実験系においても温度依存的不活性化が観察されたことから、温度依存的不活性化に細胞に存在する脂質以外の分子は必要ないことが示唆されました。



論文

1. Uchida K et al. Identification and classification of a new TRPM3 variant (γ subtype). *J. Physiol. Sci.* in press.
2. Ishii T et al. TRPV2 channel inhibitors attenuate fibroblast differentiation and contraction mediated by keratinocyte-derived TGF- β 1 in an in vitro wound healing model of rats. *J. Dermatol. Sci.* 90: 332-342 (2018).
3. Uchida K et al. Involvement of thermosensitive TRP channels in energy metabolism. *J. Physiol. Sci.* 67: 549-560 (2017).

計画研究 研究項目A01-2

今本 尚子【いまもと なおこ】

国立研究開発法人理化学研究所 開拓研究本部 今本細胞核機能研究室 主任研究員

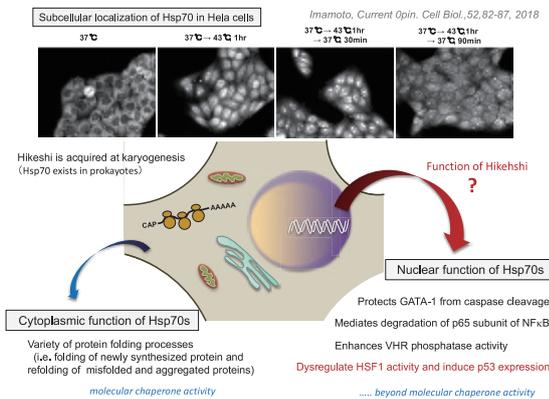


研究課題名

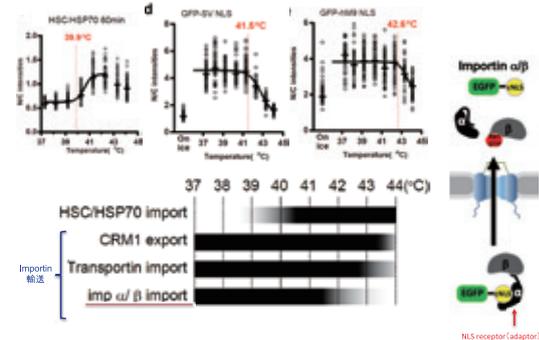
細胞核の温度センシング機構の解明

研究概要

環境温度は、遺伝子発現制御の要となる核-細胞質間輸送を変化させることで、細胞の恒常性維持や外界の刺激応答を制御する。例えば、平常時に活発に働くImportin輸送が熱ストレス時に低下する一方で、熱ストレス時に分子シャペロンHsp70を核に運ぶHikeshi（火消し）輸送が新たに駆動する。これまでの解析で、Hikeshiの機能を欠損させると、生体には実に様々影響が現れることがわかってきた。Hikeshiが輸送する基質はHsp70だけではないかと考えられる。つまり、Hikeshiの機能喪失によって、核内Hsp70が失われるために様々な影響が出ると考えられ、これまで注目されていなかったHsp70の核内機能の重要性が浮き彫りにされる（左図）。現在、Hikeshiの核内ターゲットの一つと考えられるHSF1の活性制御機構について解析している。また、精密な温度制御な実験系を利用すると、真核細胞に存在する多様な輸送経路のそれぞれが、熱ストレスの程度によって段階的に影響を受けることがわかってきた（右図）。Hikeshi輸送の駆動温度は、Ran依存的なImportin輸送が阻害温度よりも低い。また、Ran依存的なImportin輸送の中ではアダプター分子Importin α を使うImportin α/β 輸送経路が最も低い温度で阻害される。多様な輸送経路が温度依存的に影響されるメカニズムと生理機能を明らかにしていきたい。



Nuclear transport adapts to varying heat stress in a multistep mechanism



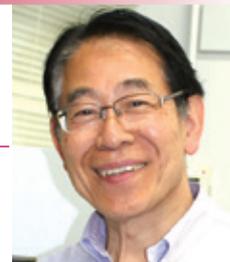
論文

1. Imamoto N. Heat stress-induced nuclear transport mediated by Hikeshi confers nuclear function of Hsp70s. *Curr. Opin. Cell Biol.* 52: 82-87 (2018).
2. Ogawa Y and Imamoto N. Nuclear transport adapts to varying heat stress in a multistep mechanism. *J. Cell Biol.* 217: 2341 - 2352 (2018).
3. Kimura M et al. Extensive cargo identification reveals distinct biological roles of the 12 Importin pathways. *eLife* 6: e21184 (2017).

計画研究 研究項目A01-3

梅田 眞郷 [うめだ まさと]

京都大学大学院 工学研究科 合成・生物化学専攻 生体認識化学分野 教授



研究課題名

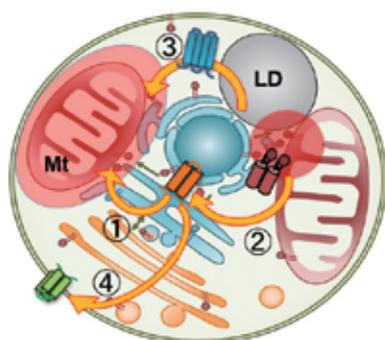
細胞内温度センシングとエネルギー代謝制御機構の解明

研究成果

動物細胞は環境温度の変動にตอบสนองしてミトコンドリアを始めとするエネルギー代謝機構を代償的に変化させることが知られているが、個々の細胞がどのようにして細胞内の温度を感知し、ミトコンドリアのエネルギー代謝レベルを変化させているのか依然不明である。そこで、我々は環境温度変化とエネルギー代謝の連関を明らかにすべく、脂質代謝に着目し研究を進めている。

まず、我々は脂肪酸不飽和化酵素の欠損細胞においてミトコンドリアでの発熱やATP産生に異常が生じることを見出し、その分子機構を明らかにした(下図①)。さらに、脂肪酸不飽和化酵素が低温暴露時にミトコンドリア機能を制御することにより、細胞内温度調節に関わることを見出した。また、脂肪酸不飽和化酵素のアミノ末端配列が細胞内環境変化にตอบสนองした発現制御に重要であることを明らかにした(下図②)。脂肪酸の生合成のみならず、ミトコンドリアでのエネルギー産生の主要な経路である脂肪酸の異化反応(β酸化)に関わる新たな脂肪酸輸送タンパク質としてSLC25輸送体を同定した(下図③)。このように、環境温度変化への適応において重要なミトコンドリア機能と脂肪酸の代謝経路の関連を明らかにしつつある。

また、線虫由来Δ12脂肪酸不飽和化酵素を発現させることにより、多価飽和脂肪酸であるリノール酸を組織特異的に生合成できるショウジョウバエ個体を作成した。この個体を用いた解析から、特定の温度感知ニューロンにおいてリノール酸の生合成を誘導することにより、温度応答性チャネルの活性化を介してショウジョウバエ個体の温度選好行動が変化することを見出した(下図④)。また、ショウジョウバエのみならず、低温環境に適応した琵琶湖固有種である*Gymnogobius isaza*において、多価不飽和脂肪酸がトリアシルグリセロールに豊富に含まれること、そしてその特異なトリアシルグリセロールの生合成に関わるジアシルグリセロールアシル転移酵素を同定した。以上のように、脂肪酸代謝と温度適応との連関を分子レベルで明らかにしつつある。



Mt: mitochondria LD: lipid droplet

- ① 脂肪酸不飽和化酵素によるミトコンドリアでの熱産生の制御
- ② アミノ末端配列に依存した脂肪酸不飽和化酵素の分解制御
- ③ SLC25輸送体によるミトコンドリアβ酸化の制御
- ④ 多価不飽和脂肪酸による温度受容体の応答制御

論文

1. Tsuchiya M et al. Cell surface flip-flop of phosphatidylserine is critical for PIEZO1-mediated myotube formation. *Nat. Commun.* 9: 2049 (2018).
2. Suito T et al. Synthesis of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid-rich triacylglycerols in an endemic goby, *Gymnogobius isaza*, from Lake Biwa, Japan. *J. Biochem.* 164: 127-140 (2018).
3. Murakami A et al. An N-terminal di-proline motif is essential for fatty acid-dependent degradation of Δ9-desaturase in *Drosophila*. *J. Biol. Chem.* 292: 19976-19986 (2017).

計画研究 研究項目A01-4

原田 慶恵【はらだ よしえ】

大阪大学 蛋白質研究所 蛋白質ナノ科学研究室 教授



研究課題名

細胞内外における局所温度の最先端計測技術の開発と実践

研究概要

細胞の分化は、サイトカインのような細胞外因子と、DNAメチル化やヒストン修飾などエピジェネティックな細胞内性プログラムによって制御されている。一方、物理因子である温度も神経分化に影響を及ぼすことが示唆されている。例えば、神経細胞は外部から熱刺激を受けると、神経突起の伸長が促進されることが知られている。また最近、細胞内部の温度が均でないことが明らかになり、「細胞内温度」の変動が様々な生命現象に影響を与えることが報告されている。そこで、「細胞内温度」が神経細胞の分化に何らかの影響を及ぼしているのではないかと考え、神経細胞の分化過程における細胞内の温度の観察と操作により、神経細胞内温度と分化の関係を解明することを目的とし実験を行っている。

神経分化のモデルとして古くから用いられているPC12細胞は、神経成長因子 (NGF) を作用させると神経分化が誘導され、神経突起を伸長させる。この神経分化誘導時の細胞内温度分布を、蛍光性ポリマー温度センサーを用いて測定した。温度センサーは、周囲の温度の上昇とともに蛍光強度が上昇し、蛍光寿命が長くなる性質を持つ。我々は温度センサーの濃度による影響を避けるため、蛍光寿命イメージング顕微鏡法を用いて細胞内の蛍光寿命を測定することで高精度の細胞内温度計測を行っている (Fig. 1)。PC12細胞内の温度イメージングの結果、NGF刺激細胞は無刺激の細胞と比較して、神経突起伸長期間に細胞内温度が約1.5°C高くなることが分かった。さらに、神経突起を長く伸長させた細胞は、神経突起伸長が短い細胞と比較して核の温度が高いことを見出した (Fig. 2)。神経突起の伸長が核の自発的な熱産生によって促進されるのではないかと考え、NGF刺激した細胞の核の一部を赤外線レーザーによって局所加熱し、神経突起伸長度を測定した。NGF刺激後0~1時間の間、PC12細胞の核の一部を局所的に加熱すると神経突起の伸長が促進された。以上のように神経細胞の分化には、その細胞内の温度変化が関係していることが明らかになった。今後は、神経分化過程における細胞内温度変化の原因やその意義を解明する予定である。

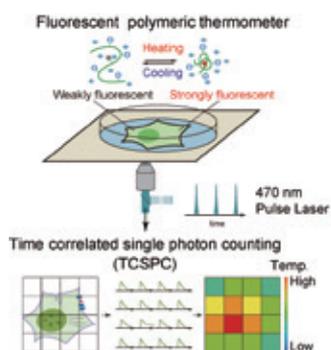


Fig.1 Scheme for imaging of intracellular temperature by fluorescent polymeric thermometer and fluorescence lifetime imaging microscopy

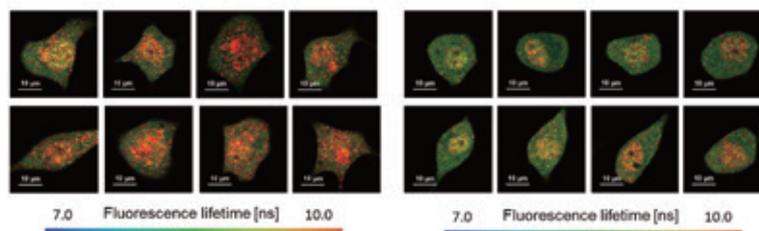


Fig. 2 Imaging of temperature in neuron-like cells by fluorescence lifetime imaging. (Right) 12~13 hours after NGF stimulation, (Left) Control

論文

1. Hatano Y et al. Magnetic field imaging of super-paramagnetic particles using high-density, perfectly oriented NV centres in diamond CVD film. *Phys. Status Solidi A* 215: 1800254 (2018).
2. Sekiguchi T et al. Fluorescent Nanodiamonds as a Robust Temperature Sensor inside a Single Cell. *Biophys. Physicobiol.* 15: 229-234 (2018).
3. Masubuchi T et al. Construction of integrated gene logic-chip. *Nat. Nanotechnol.* 13: 933-940 (2018).

計画研究 研究項目A01-4

岡部 弘基【おかべ こうき】

東京大学大学院 薬学系研究科 生体分析化学教室 助教



研究課題名

細胞内外における局所温度の最先端計測技術の開発と実践

研究概要

温度は、主要生理機能だけでなく、すべての生化学反応に重大な影響を与えているため、生命にとって重要性は自明であると認識されてきた一方で、複雑かつ高度に区画化された構造を有する細胞内の局所空間における温度の変動や意義については一切不明であった。

我々は生細胞内に適応可能な蛍光性ポリマー温度センサーを開発し、この応答を定量的蛍光イメージング法により検出することで、細胞内部の局所的な温度が時空間的に変動するとのユニークな現象を発見した(論文3)。特に、定常状態において細胞内の核やミトコンドリアが周囲と比較して1-2°Cもの高温を示すなど、細胞内の不均一な温度分布は、均一な水溶液中における熱のダイナミクスや、古典的生化学において想定される緩やかな温度変化とは本質的に異なる性質であった。この結果は細胞内温度計測法の適応範囲や妥当性を吟味する機運の端緒となるとともに(論文2)、細胞内局所の温度変化が細胞機能の駆動力、すなわち「細胞内温度シグナリング」として機能している可能性を示唆した。そこで、細胞内温度イメージングに加えて、細胞内局所の一過的加熱により温度変化に対する細胞応答を観察することにより、細胞内温度シグナリングの存在とその生理的意義の解明に取り組んでいる。

これまでに、ストレス環境にある細胞内のRNA顆粒(ストレス顆粒, SG)形成時の温度イメージングや細胞内局所加熱による細胞応答の観察から、実際にSG形成において、温度シグナリングが開始機構を担うことを発見した。また、より生理的な現象における温度シグナリングの貢献を検討するため、マウス脳スライスにおける温度イメージング法を開発した(図1; 柴崎班および東京大学大学院薬学系研究科小山隆太准教授との共同研究)。可視化した脳スライスの温度は定常状態において領域や細胞によって大きく異なる特徴的な分布を示していた。また、薬理的検討から神経機能と関連した細胞内温度の上昇が確認されことから、神経細胞における細胞内温度シグナリングの存在が予想された。この温度イメージング法を虚血時における脳浮腫の病理機構の解析に応用したところ、虚血時の神経細胞の活動依存的に細胞内温度が2°C上昇すること(図2)によりTRPV4の活性化を誘起することを発見した(論文1)。

これらの結果は、細胞内微小環境の温度変化が細胞機能にとって重要な役割を担うだけでなく、生物学における斬新な因子である魅力的な可能性を提示している。

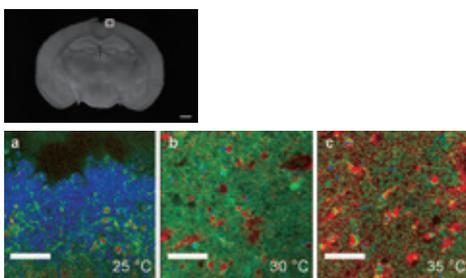


図1. マウス脳スライスにおける温度イメージング法の開発

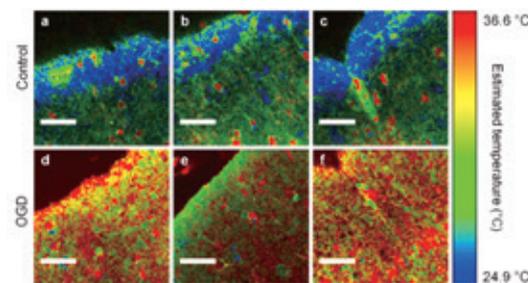


図2. 虚血刺激(OGD)時に脳スライスの細胞内温度が上昇する

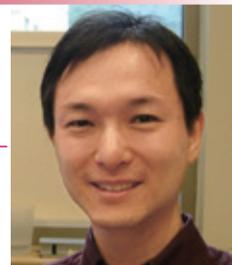
論文

- Hoshi Y et al., Ischemic brain injury leads to brain edema via hyperthermia-induced TRPV4 activation., *J. Neuroscience*, 38: 5700-5709 (2018).
- Okabe K et al., Intracellular thermometry with fluorescent sensors for thermal biology, *Pflügers Archiv*, 470: 717-730 (2018).
- Okabe K et al., Intracellular temperature mapping with a fluorescent polymeric thermometer and fluorescence lifetime imaging microscopy. *Nat. Commun.* 3: 705 (2012).

計画研究 研究項目A02-1

中村 和弘【なかむら かずひろ】

名古屋大学大学院 医学系研究科 細胞科学講座 統合生理学分野 教授



研究課題名

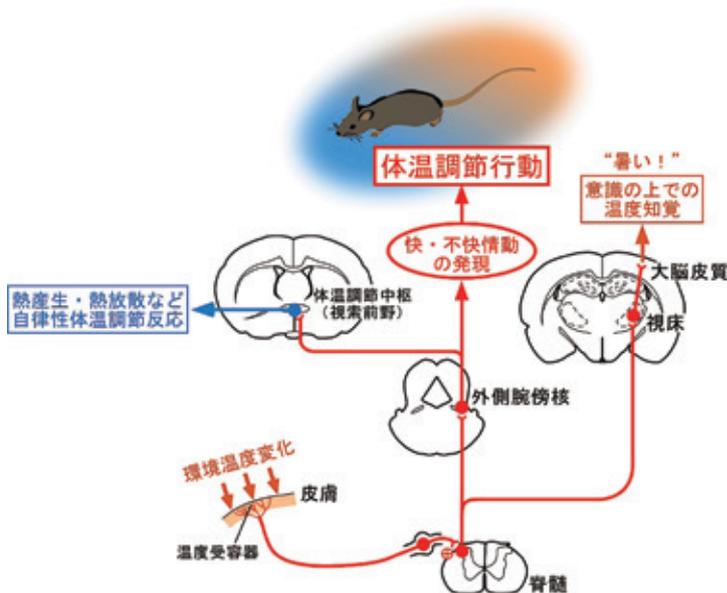
体温と代謝の自律性・行動性調節を担う神経回路機構の解明

研究概要

多くの動物には、体温を調節するために適切な温度環境を探す本能行動（体温調節行動）が備わっています。しかし、体温調節行動を生み出す脳の神経回路の仕組みは長年の謎でした。

私達は、ラットを使った実験を行って、体温調節行動の発現に必要な環境温度の情報がどのようにして脳の中を伝達されるのかを調べました。まず、教科書に載っている、皮膚で感知した温度の感覚情報を意識の上で「感じる」ために脳の大脳皮質へ伝達する経路（脊髄視床皮質路）を破壊して観察したところ、驚いたことに、ラットは温度を「感じる」ことができないにもかかわらず、正常に快適な温度環境を選ぶことができました。一方、外側腕傍核という脳領域を通じた温度感覚の神経伝達を遮断すると、快適な温度環境を選ぶことができなくなり、体温を正常の範囲内に維持することもできなくなりました。外側腕傍核を通じた温度感覚の神経伝達は、熱の放散や産生などの自律的な体温調節に必要なことは、私達のこれまでの研究から分かっています。したがって、「感じる」ための温度感覚と体温調節のための温度感覚が異なる仕組みで伝達されることが示されました。

私達の研究成果は、体温調節行動の基盤となる、温度による快・不快情動を生み出す脳の仕組みの解明に重要な手掛かりになると考えられます。また、本研究で明らかになった神経回路メカニズムは、意識の上で暑さを感じていても、その暑さから身を守るのに必要な体温調節反応や行動が十分に起こらない場合があることを示唆しており、それが熱中症に陥るメカニズムの一つかもしれません。



私達の研究から明らかになった環境温度の情報を伝達する神経路

論文

1. Morrison SF and Nakamura K. Central mechanisms for thermoregulation. *Annu. Rev. Physiol.* 81: 285-308 (2019).
2. Yahiro T et al. The lateral parabrachial nucleus, but not the thalamus, mediates thermosensory pathways for behavioural thermoregulation. *Sci. Rep.* 7: 5031 (2017).
3. Nakamura Y et al. Medullary reticular neurons mediate neuropeptide Y-induced metabolic inhibition and mastication. *Cell Metab.* 25: 322-334 (2017).

計画研究 研究項目A02-1

山田 哲也 [やまだ てつや]

東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 分子内分泌代謝学分野 教授



研究課題名

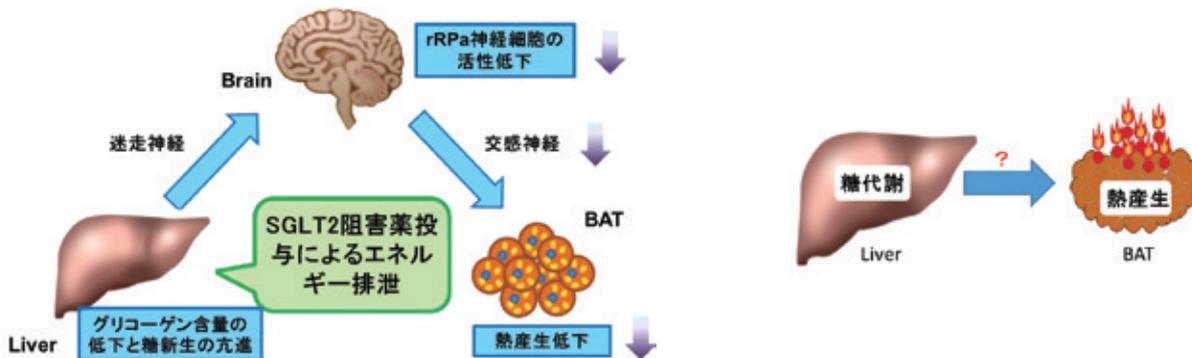
体温と代謝の自律性・行動性調節を担う神経回路機構の解明

研究概要

哺乳類は恒温性を維持する為に、摂取したエネルギーの相当量を熱産生に消費しています。近年、ヒト成人にも存在することが明らかとなった褐色脂肪組織 (BAT) は、熱産生に特化した組織であり、体温調節や個体レベルでのエネルギー消費において重要な役割を担っています。これまで我々は、肝臓から発信される褐色脂肪組織 (BAT) の熱産生を制御するシグナルが、エネルギー代謝と体温調節のクロストークに神経ネットワークが重要な役割を果たしていることを解明してきました (論文3)。また、本領域がスタートした後も、糖尿病治療薬であるSGLT2阻害薬投与によって肝臓のエネルギーバランスが負に傾くことが、神経ネットワークを介して褐色脂肪組織の熱産生低下を引き起こしていることを代表の中村和弘教授らとの共同研究で発見しました (論文2)。

本研究領域では、上述のように個体のエネルギーバランスが負に傾くことが体温調節機構に及ぼす影響について、肝臓-褐色脂肪組織連関に着目し、その分子メカニズムの解明に取り組んでいます。インスリンは血糖が上昇したときに膵β細胞から分泌され、作用臓器における糖取り込みを促進する同化ホルモンの一つです。したがって、インスリン作用不全は細胞/臓器のエネルギー不足を引き起こすことになります。そこで、インスリン作用不全によって生じる肝細胞のエネルギー不足が褐色脂肪組織の熱産生に及ぼす影響を解明すべく、肝臓のインスリンシグナルを後天的・肝臓特異的に減弱させたマウスを作成し解析を行ってきました。興味深いことに、このマウスは後天的なインスリンシグナルの減弱によって、体重の変化を伴う褐色脂肪組織 (BAT) 熱産生の変動を呈することが明らかとなりました。現在、肝臓-褐色脂肪組織連関の分子メカニズムの解明およびヒトにおけるその意義を明らかにすべく研究を進めています。

また、最近、広島大学の中津祐介講師、浅野知一郎教授らの研究グループとの共同研究で、肥満や過栄養の状態では脂肪細胞内でプロリン異性化酵素Pin1が増加し、細胞内の転写共役因子PRDM16に結合して分解を誘導することで、熱産生に関与するUCP-1の発現が抑えられることを示しました (論文1)。



論文

1. Nakatsu Y et al. Prolyl isomerase Pin1 suppresses thermogenic programs in adipocytes by promoting degradation of transcriptional co-activator PRDM16. *Cell Rep.* 26: 3221-3230.e3 (2019).
2. Chiba Y et al. Dapagliflozin, a Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, acutely reduces energy expenditure in BAT via neural signals in mice. *PLoS ONE* 11: e0150756 (2016).
3. Tsukita S et al. Hepatic glucokinase modulates obesity predisposition by regulating BAT thermogenesis via neural signals. *Cell Metab.* 16: 825-832 (2012).

計画研究 研究項目A02-2

土居 雅夫【どい まさお】

京都大学大学院 薬学研究科 医薬創成情報科学専攻 システムバイオロジー分野 教授

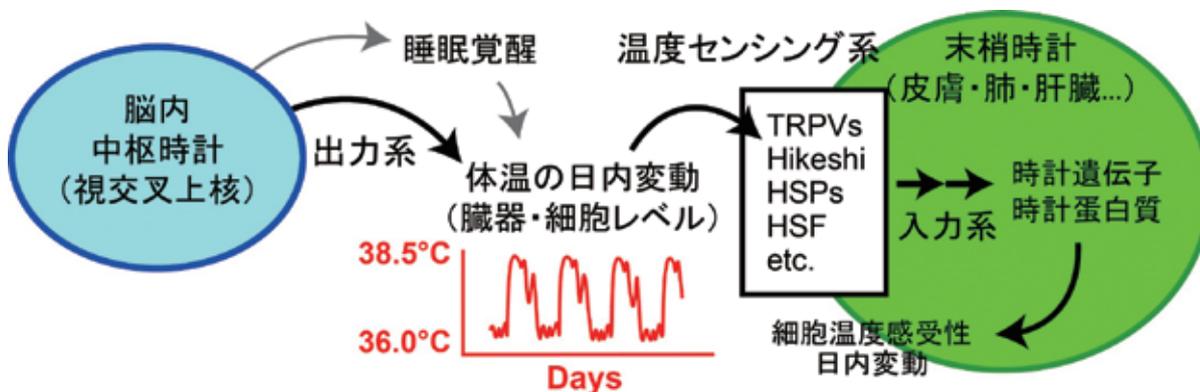


研究課題名

生体の温度センシング・温度応答・体温制御における概日時計機構の役割の解明

研究概要

体内時計に焦点を当て、温度変化が体内時計の位相を変化させる仕組み、脳内のサーカディアンリズム中枢が体温の日内変動を生み出すための神経回路、個体・組織・細胞内の局所温度の時間変化を生み出す分子機構の解明を目指している。これまでに、体内時計の最高位中枢器官である脳内の視交叉上核を標的とした探索研究において、体温の日内変動パターンを規定する新たなG蛋白質共役受容体CALCRを同定することができた (Goda & Doi et al, Genes Dev 2018)。またさらに、体内時計の中枢振動子であるPer2遺伝子のプロモーター領域に存在するシスエレメントに点変異を導入したマウスを作成し、本シスエレメントが動物個体の正常な活動リズムおよび体温リズムの維持に必須であることを明らかにした (Doi et al. Nat Commun. in press)。



温度と体内時計に関する本研究計画の概念図

論文

1. Doi M et al. Non-coding *cis*-element of *Period2* is essential for maintaining organismal circadian behaviour and body temperature rhythmicity. *Nat. Commun.* (in press)
2. Gida T* and Doi M* et al. Calcitonin receptors are ancient modulators for rhythms of preferential temperature in insects and body temperature in mammals. *Genes Dev.* 32: 140-155 (2018). *equal contribution
3. Doi M et al. Gpr176 is a Gz-linked orphan G-protein coupled receptor that sets the pace of circadian behavior. *Nat. Commun.* 7: 10583 (2016).

計画研究 研究項目A02-3

南 雅文【みなみ まさぶみ】

北海道大学大学院 薬学研究院 薬理学研究室 教授



研究課題名

温度による行動制御の基盤となる快・不快情動生成機構の解明

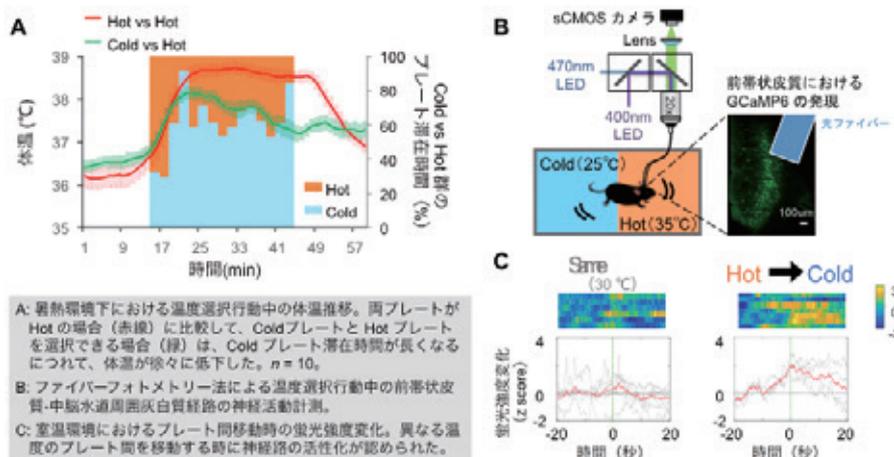
研究概要

【組織学的解析】

これまでに神経活動マーカーcFosの免疫染色により、暑熱・寒冷環境において視床室傍核が活性化することを明らかにしてきた。視床室傍核の下流経路を明らかにするため、快・不快情動に關与する側坐核、扁桃体中心核、分界条床核に着目し、これらの脳領域に投射する神経細胞を逆行性トレーサーにより標識した後、暑熱・寒冷環境暴露による視床室傍核での神経細胞活性化をcFos免疫染色により可視化した。視床室傍核のcFos陽性神経のうち、側坐核、分界条床核、扁桃体中心核に投射しているものは、暑熱環境では、56.1%、50.5%、20.9%、寒冷環境では、40.0%、48.1%、24.0%であった。今後は、小型蛍光顕微鏡を用いて、暑熱・寒冷環境曝露中の神経活動をカルシウムイメージングによりリアルタイムに計測することにより、高い時間分解能での神経細胞活性化の時間経過の解析、さらには、暑熱環境曝露と寒冷環境曝露で同じ神経細胞が活性化するか、あるいは、刺激により異なった神経細胞が活性化するかについて明らかにしていく予定である。

【行動実験】

温度選択行動中の各脳領域における神経活動変化を計測・解析するため、2種のプレート温度に加え、気相温度を制御できる行動実験系を構築した。1) 室温環境(28℃)ではHotプレート(35℃)により長く滞在するのに対し、暑熱環境(40℃)では、Coldプレート(25℃)での滞在時間が増えること、2) 暑熱環境下における温度選択行動中の動物の体温を計測したところ、暑熱環境曝露開始と同時に体温は上昇し、その後、Coldプレート滞在時間が増加するにつれて体温が徐々に下降すること、3) 両方のプレートを35℃(Hotプレート)に設定した場合、暑熱環境曝露開始とともに上昇した体温は低下せず、体温はより高くなること、以上より、動物がColdプレート上に滞在することで体温調節をしている可能性が示され、本実験系を用いることにより暑熱環境に対する行動性体温調節反応を検討できるものと考えられた(下図A)。この温度選択行動中の脳内神経活動を計測するためファイバーフォトリ法による実験を行った(下図B, C)。今後、領域内の連携研究により、脳内神経活動に加え、脳内温度変化を同時計測する実験系の構築を目指す。



論文

1. Yamauchi N et al. Activation of the neural pathway from the dorsolateral bed nucleus of the stria terminalis to the central amygdala induces anxiety-like behaviors. *Eur. J. Neurosci.* 48: 3052-3061 (2018).
2. Minami S et al. Exposure to hot and cold environments increases noradrenaline release in the bed nucleus of the stria terminalis in rats. *Neuropsychopharmacol. Rep.* 38: 214-218 (2018).

計画研究 研究項目A02-3

柴崎 貢志【しばさき こうじ】

群馬大学大学院 医学系研究科 脳神経発達統御学講座 分子細胞生物学分野 准教授



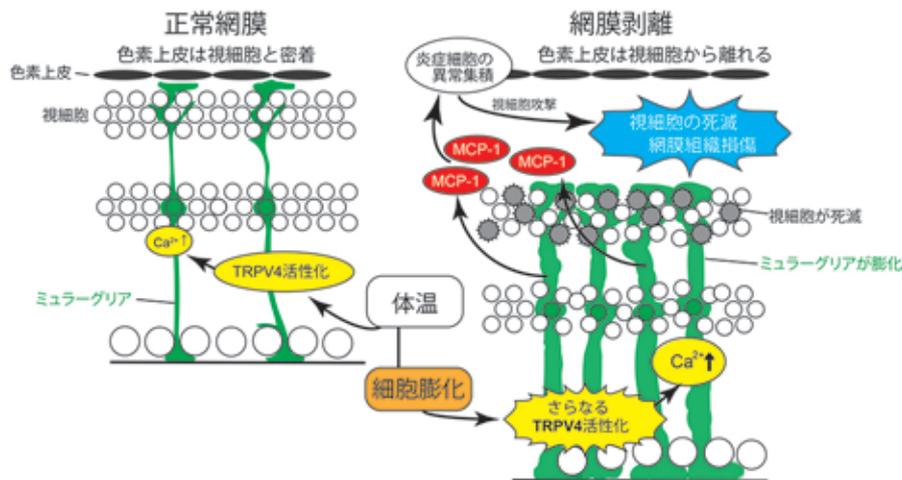
研究課題名

温度による行動制御の基盤となる快・不快情動生成機構の解明：
脳内温度による恒常的神経活動向上の分子基盤解明

研究成果

これまでに、我々は温度センサー・TRPV4 (34℃以上で活性化) による海馬神経細胞の興奮性制御の分子基盤解明 (J. Neurosci. 2007, 2018a, BBRC, 2015, PAEJ 2015) に関して研究を進めてきた。この研究の中でグリア細胞にも着目し、TRPV4の脳内での発現を詳しく解析したところ、神経細胞の他、ミクログリア、オリゴデンドロサイト、アストロサイトにもTRPV4が発現していることを見いだした (GLIA 2012, BBRC 2013, PAEJ 2018)。以前に、脳内のTRPV4陽性アストロサイトはTRPV4の活性化に伴い、グリオトランスミッターであるATPを遊離し、周りのアストロサイトに興奮を伝播していることを突き止めた。そして、それらの興奮したアストロサイトがグルタミン酸を放出することでシナプス活動を増大させていることを見いだした (JBC 2014)。

今回、網膜内のミュラー細胞 (脳アストロサイトと類似した性質を有する) に発現するTRPV4が体温下でのみ微弱な細胞容積変化に応答することを見いだした。恒温動物の視覚情報処理を円滑に行うための機構と考察される。網膜剥離時、ミュラー細胞は約3倍に膨化する。体温下でこの異常な細胞膨化が生じることによりTRPV4が異常活性化を引き起こし、炎症性サイトカイン (MCP-1) の放出を引き起こす。そして、マクロファージが集積し、視細胞を攻撃することで細胞死が惹起することを突き止めた (J. Neurosci. 2018b)。



論文

1. Matsumoto H et al. Retinal detachment-induced Müller glial cell swelling activates TRPV4 ion channels and triggers photoreceptor death at body temperature. *J. Neurosci.* 38: 8745-8758 (2018).
2. Hoshi Y et al. Ischemic brain injury leads to brain edema via hyperthermia-induced TRPV4 activation. *J. Neurosci.* 38: 5700-5709 (2018).
3. Sugio S et al. TRPV2 activation requires interaction with the actin cytoskeleton and enhances growth cone motility. *FASEB J.* 31: 1014-1019 (2017).

第7回 領域会議：概要

会期：2018年11月22日（木）～23日（金）

会場：大阪大学大学院理学研究科・教育研究交流棟・南部陽一郎ホール

1日目 11月22日（木）

9:55～10:00 領域代表挨拶

A02班による発表

10:00～16:00

A02計画 南 雅文
 A02計画 柴崎 貢志
 A02公募 大西 浩史
 A02公募 関 原明
 A02計画 土居 雅夫
 A02公募 畠山 浩人
 A02公募 神吉 智文
 A02公募 太治 輝昭
 A02計画 山田 哲也
 A02公募 中川 貴之
 A02公募 櫻井 勝康
 A02計画 中村 和弘

16:00～17:20

ポスター（計画班+公募班 全員）

特別講演

17:20～18:10

栄誉教授 永井健治（大阪大学 産業科学研究所）

「Development of genetically-encoded fluorescent thermo-sensors」

2日目 11月23日（金）

A01班による発表

9:00～14:20

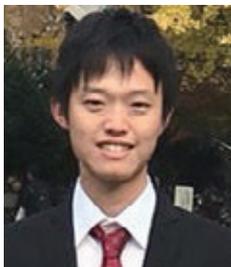
A01計画 富永 真琴
 A01計画 高木 昌宏
 A01計画 久原 篤
 A01計画 内田 邦敏
 A01計画 今本 尚子
 A01計画 梅田 眞郷
 A01公募 養王田 正文
 A01公募 藤原 祐一郎
 A01計画 原田 慶恵
 A01計画 岡部 弘基
 A01公募 西頭 英起
 A01公募 村上 達也

14:20～14:35

学術専門官・評価者講評、領域代表挨拶



領域会議：若手の声



村上 光

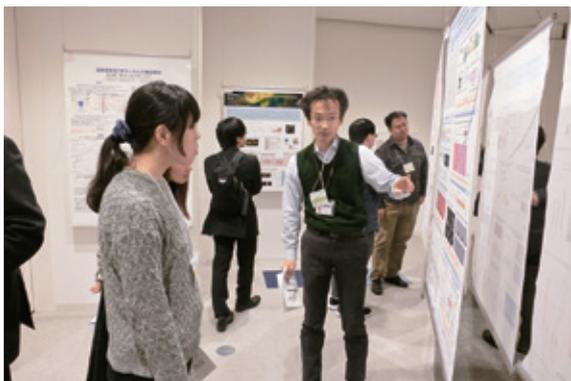
京都大学大学院 工学研究科 生体認識化学分野 博士後期課程三年

温度は生体分子の存在状態に密接に関係し、細胞機能に強く影響を与える重要な因子です。私は大学院博士課程において、細胞が如何にして温度を感じ適応するのかについて、ショウジョウバエ培養細胞をモデルとした研究を行って参りました。中でも、本領域のトピックスの1つである“細胞内の温度”に着目し、「細胞内で温度を感じし、細胞内の温度を制御することで温度変化に適応する」機構に迫るべく、解析を進めております。これまでに、生体膜の流動性を調節することによって温度変化への適応に貢献する脂肪酸不飽和化酵素というタンパク質が、細胞内温度に影響を与えていることを発見し、細胞内温度が制御される機構の一端を掴みつつあります。本研究においては所属研究室の先生方をはじめ、本領域に参加されている多数の方々から共同研究を通じてご指導を頂いております。この場を借りて感謝申し上げます。

私自身、第3回から参加させていただいております本領域の領域会議・若手の会ですが、参加する度に「温度生物学」に関わる研究分野の広さに驚くばかりです。その各々の分野の最先端の研究内容に触れることができ、普段とは異なる視点から自分の研究を見

つめ直す機会となっております。特に若手の会においては、私と世代の近い若手の先生方や同じ大学院生の方々との濃密な議論を通して、大変良い刺激を頂いております。また、先に行われた第5回の若手の会では、トピカル講演での発表という得難い経験をさせていただき、今後も研究者としてさらに成長したいという思いを強くしました。企画していただいたグループディスカッションも近い将来のキャリア形成について具体的に考える貴重な時間となりました。何より、参加する回数を重ねる中で他の参加者の方々とのコミュニケーションがより密になっていくことを実感でき、非常に心強く感じました。

生物学において、本質的な疑問でありながら新しい研究分野である「温度生物学」に取り組む本領域に参加できたこと、また、多くの方々との出会いを通して研究を進めることができたという経験は、私が学位取得後もアカデミックの研究者として挑戦し続けたいと決意したことの大きな動機となったことは言うまでもありません。今後も「温度生物学」の発展に貢献できるような研究者となれるよう、精進して参ります。今後ともどうかよろしく願い申し上げます。





前川 洋太

京都大学大学院 薬学研究科 医薬創成情報科学専攻
システムバイオロジー分野 博士後期課程一年

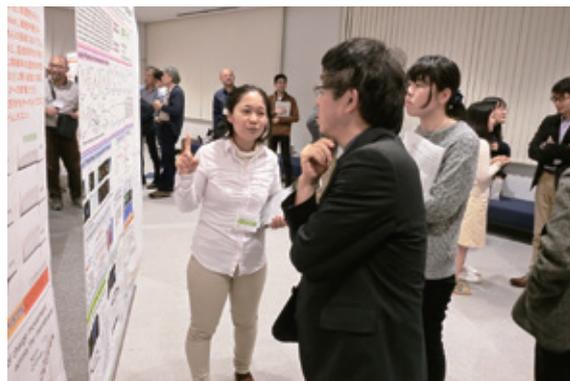
2018年11月22日から24日に開催された第7回温度生物学領域会議・第5回若手の会に計画研究土居班の学生として参加させて頂きました。簡単にはありますが、「温度生物学」に参加するに至った経緯と領域会議の感想を述べさせて頂きたいと思います。

私の研究人生は「人生」という言葉を使うのも憚れるほど短いものです。「温度生物学」の研究に至ってははまだたった8ヶ月です。もともと長距離移動をした際に感じる「時差ボケ」に興味があり、学部4年生のときに体内時計について研究している岡村研究室（前教授）の研究室に配属され研究をスタートさせました。2018年の3月に岡村先生が退官され土居先生が研究室を引き継がれたときに、土居先生から新たに温度生物学のテーマを頂き体温リズムの日内制御について研究を始めました。この文章を土居先生に読まれると後で怖いのですが、正直何で自分にこのテーマが割り振られたのかナゾでした。ただ現金なことに、研究が少し上手く行くと俄然興味とやる気が沸くものです。

土居先生に今回の領域会議に参加するようにと10月半ばに告げられ、大慌てで準備をしました。当然

一夜付けのような勉強が十分であるはずもなく、領域会議の先生方の研究発表や議論はほとんど分からず、自分の勉強不足を痛感し端の方で小さくなっていました。恥ずかしながら少し内容の分かる脳内の体温と代謝を制御する神経回路の話になると、質疑応答に参加し自分も会議にいたと自己主張してしまいました。

今回の領域会議に参加するまで「温度」というテーマがこれほどまでに多岐に渡って繋がるとは全く想像していませんでした。「温度」を共通点として様々な分野を繋げ、異なる分野の先生方と精力的に議論・共同研究し、自分の専門分野の観点からだけでは分からなかったことを明らかにしていく姿を見ると、もっともっと自分の引き出しを増やしていきたいと切実に感じました。これからも勉強、研究により一層励んでいきたいと思っておりますので、今後ともご指導ご鞭撻のほどよろしくお願い致します。



第5回 若手の会：概要

名古屋大学大学院 医学系研究科 統合生理学 助教
片岡 直也

会期：2018年11月23日（金）～24日（土）

会場：不死王閣

1日目 11月23日（金）

15:50～16:00 開催の挨拶・事務連絡

16:00～19:20 全員発表（14名）

19:30～21:00 情報交換会

21:10～22:30

特別企画「若手の会 グループ討論」

2日目 11月24日（土）

9:00～10:20 トピカル講演（5名）

10:40～12:15 全員発表（6名）

12:20～13:00 若手全体会議

13:10～14:20 全員発表（7名）

14:30 事務局挨拶・領域代表挨拶

新学術領域研究「温度生物学」の第7回班会議のあとに、第5回温度生物学若手の会を開催しました。領域会議では若手研究者の発表機会があまり無いことから、領域会議後に「若手の会」として研究発表を行う機会を設けています。若手の会は学部生・大学院生といった学生から、研究室を主宰するために切磋琢磨している若手研究者まで幅広い年齢層と研究領域をまたいだ構成になっています。第1回若手の会開催から参加者は全員発表を義務づけており、今回の若手の会でも各個人の研究発表を行いました。個人の専門分野が多岐にわたるものの、共通のキーワードである「温度」を軸に研究発表を行うため、研究分野の垣根を越えた活発な議論が交わされました。また、領域会議中であると聞くことの難しい実験上の細かい情報交換なども活発に行われました。

今回の若手の会では研究の悩みやキャリアパス形成の悩みなど、若手研究者が抱える多くの悩みをお互いに議論し合うグループ討論の時間を設けました。特に、留学するか、しないかといった「留学グループ」では多くの参加希望があり、若手の留学に対する意識の高さが覗えました。また、アカデミアの分野にチャレンジするのか、企業に就職するのかといった学生の悩みに対して、実際に社会経験のある若手研究者を中心にグループ討論も行いました。参加した学生から「大変参考になり今後のキャリア形成に活かしたい」という声を聞くことが出来ました。

若手の会には上述した若手研究者のみならず、領域の計画班や公募班の先生方にも積極的にご参加頂いております。若手の会は若手研究者とPIの先生方が時間をかけて議論する場であると同時に、情報交換や協同研究に向けた話をする事が出来る素晴らしい機会だと考えています。温度生物学領域も今年1年の期間を残すところとなりましたが、若手の会を通じて得られた知識や経験、研究者同士の繋がりを糧とし、温度生物学研究の成果を国内のみならず世界に発信してゆきたいと考えています。



本領域の活動

学会・シンポジウム開催報告

福岡歯科大学 細胞分子生物学講座 分子機能制御学分野 講師
内田 邦敏

学会名：第60回歯科基礎医学会学術大会
会場：九州大学病院キャンパス 百年講堂
開催日時：2018年9月7日（金）13:00～14:40
シンポジウムタイトル：温度生物学が織りなす生理機能
オーガナイザー：内田 邦敏・城戸 瑞穂（佐賀大学 医学部 生体構造機能学）

プログラム

澁川 義幸、大山 定男、東川 明日香、木村 麻記（東京歯科大学 歯学部）
象牙質における温度-機械刺激変換：象牙質/歯髄複合体に生じる歯痛の分子細胞メカニズム

富永 真琴（自然科学研究機構 生命創成探究センター）
温度感受性TRPチャンネルと口腔内生理機能

神谷 厚範（岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科）
生きた動物の2光子イメージングによる温度生物学研究

内田 邦敏（福岡歯科大学 口腔歯学部）
温度感受性チャンネルTRPM5の機能解析

2018年9月5～7日に開催された第60回歯科基礎医学会学術大会にて、新学術領域研究共催シンポジウム「温度生物学が織りなす生理機能」を開催しました。口腔内は、飲水・摂食などによって体の中でもっとも大きな温度変化に暴露される器官であり、温度によって口腔機能が調節されていると考えられます。そこで、歯科医学基礎研究領域の先生方への温度生物学領域の紹介と口腔領域における温度と生理機能との関連について議論することを目指し、本シンポジウムを企画しました。

澁川先生には、象牙質にさまざまな刺激が加わることで生じる「歯痛」について、特に象牙質に加えられた温度刺激、機械刺激によって生じる歯痛のメカニズムについてご発表頂いた。富永先生には、温かい温度で活性化されるTRPV4チャンネルの唾液分泌における役割、特に唾液腺そのものが体温を感じて唾液分泌量を調節している可能性についてご紹介頂いた。

神谷先生には、皮膚ケラチノサイトが外界温度を直接感知し何かの生理活性物質を放出して2次的に感覚神経を刺激することを2光子レーザー走査顕微鏡を用いてラット個体から直接観察された結果をご紹介頂いた。最後に私は、主に味細胞に発現して味覚情報伝達に關与する温度感受性チャンネルTRPM5の温度依存性について紹介した。

多くの聴衆にご参加いただけたこと、またシンポジウム終了後も演者と多くの先生との議論が行われたことから、温度生物学研究に対して歯科基礎医学領域の研究者に高い関心を持ってもらえたと感じました。ここから議論が進み、新たな研究へと発展できるように今後もこのような機会を設けていきたいと思っております。ご講演頂いた先生方、並びに本シンポジウム開催にあたりご尽力賜りました九州大学大学院歯学研究院 清島保先生、自見英治郎先生をはじめ関係の先生方に心より御礼申し上げます。

学会・シンポジウム開催報告

生命創成探究センター 温度生物学研究グループ (生理学研究所 細胞生理研究部門) 准教授
曾我部 隆彰

学会名：第91回日本生化学会大会

会場：国立京都国際会館

開催日時：2018年9月24日(月) 17:00~19:00

シンポジウムタイトル：モデル生物から理解する感覚受容の新規メカニズム

(Novel Mechanisms of Sensory Modalities in Model Organisms)

オーガナイザー：富永 真琴・曾我部 隆彰

プログラム

久原 篤、藤田 茉優、太田 茜 (甲南大学 統合ニューロバイオロジー研究所)
線虫*C. elegans*の低温耐性から理解する温度応答システム
(Temperature response system on cold tolerance of nematode *C. elegans*)

塩見 邦博 (信州大学 学術研究院繊維学系)
カイコの休眠誘導における環境温度応答の分子解析
(Molecular analysis of thermal response on diapause induction of the silkworm)

上川内 あづさ (名古屋大学 大学院理学研究科)
音経験に応じて成熟するショウジョウバエの「歌受容システム」
(Auditory experience tunes the song discrimination and sexual response in fruit flies)

柴崎 貢志 (群馬大学 医学系研究科)
新たに見いだした成長円錐内高温部位が促す神経回路形成
(High temperature region in growth cones heats up TRPV2-mechanosensor function and axonal outgrowth)

Jianguo Gu (University of Alabama at Birmingham School of Medicine Department of Anesthesiology and Perioperative Medicine)
Molecular mechanisms of the sense of touch, a tale of a whisker hair

第91回生化学会大会において、「温度生物学」との共催という形で富永教授と私でシンポジウムをオーガナイズしました。

感覚受容は生物が体外環境を知る上で必須の機能であり、その分子メカニズムはここ最近とくに理解が進んできました。本シンポジウムは様々な生物あるいは細胞レベルにおける感覚受容の最新知見を理解することを目的に、国内の若手研究者に加えてアメリカから触覚研究の専門家を招待し、まだ暑さを感じる京都にて口演と討論を行いました。

本領域との共催ということで線虫、カイコおよびマウスにおいて温度関連のトピックが3題あり、それにショウジョウバエの聴覚とマウスの触覚についても発表がありました。それぞれの演者からは、生物がいかに環境要素を巧妙に感知しているか、さらにそれをどのように自身のふるまいや行動に活かしているかが様々な角度から語られ、バラエティに富んだ内容となりました。一方で、感覚受容における根源的な問い、すなわちそれぞれの物理的あるいは化学的な刺激を分子が受容して細胞内シグナルへと変換するメカニズムや、複数のインプットが同時に入ってきた

ときにそれらの信号が処理・統合される仕組みについてはさらなる研究が必要であるということも改めて見えてきました。

今後も引き続き領域内外においてこのような開かれた討議の機会を設けながら、「温度」をキーワードに環境と生物のインターフェースで機能する巧妙な感覚受容の世界に様々な切り口から迫っていきたいと思います。最後に、本シンポジウムでの口演を快諾していただいた国内外の先生方に、心より御礼を申し上げます。



学会・シンポジウム開催報告

東京大学大学院 薬学系研究科 助教
岡部 弘基

学会名：第3回バイオサーモロジーワークショップ2018
 会場：岡崎カンファレンスセンター
 開催日時：2018年12月25日(火) 12:50~26日(水) 12:50
 オーガナイザー：佐藤 良勝 (名古屋大学ライブイメージングセンター)
 木村 浩之 (静岡大学グリーン科学技術研究所)



プログラム

Session I 生物の温度センシング

久原 篤 (甲南大学)
 線虫*C. elegans*の低温耐性における温度センシング機構
 児玉 豊 (宇都宮大学)
 植物の温度感知：光受容体フォトトロピンは温度センサーである
 碓井 理夫 (京都大学)
 ゲノムワイド関連解析からはじめる高温侵害覚の生理学

Session II 生物の温度応答

土居 雅夫 (京都大学)
 昼夜の体温を制御する脳内中枢時計の分子機構
 神吉 智丈 (新潟大学)
 環境温度変化に应答した脂肪組織におけるミトコンドリア分解
 井川 武 (広島大学)
 温泉ガエルの発見：リュウキュウカジガエルの高温耐性メカニズムの解明に向けて
 小川 泰 (理化学研究所)
 核-細胞質間輸送の温度依存性

Session III 生物の温度応答の進化

河田 雅圭 (東北大学)
 環境変化に対する温度ニッチの進化
 丸山 真一朗 (東北大学)
 サング共生藻と刺胞動物のモデル系を用いた温暖化時代の共生生物学

私は新学術領域研究温度生物学との共催により第三回バイオサーモロジーワークショップを企画・参加いたしましたので、報告申し上げます。

生命は、進化の過程で常に変動する過酷な環境温度に適応すべく複雑なシステムを作り上げてきた一方で、熱は生命にとって効率的に利用すべきエネルギー源でもあります。さらに、細胞内では局所温度が大きく変動し、細胞内反応への直接的に関与することも明らかになりつつあります。このような温度と生命現象の接点の多様性とその根源的原理をさぐる取り組みは近年広がりを見せております。バイオサーモロジーワークショップは、このような温度が深く関与する種々の生命現象に対して、生物学の枠組みにとらわれずに自由に議論することを目的としています。

第三回目となった本ワークショップでは、新学術領域研

杉本 亜砂子 (東北大学)

線虫*C. elegans*とその姉妹種*C. inopinata*は適応温度研究のモデル系となる得るか?

Session IV ΔTと熱物性・熱伝導

石渡 信一 (早稲田大学)
 細胞熱物性と細胞機能について
 古賀 信康 (自然科学研究機構 (NINS)・生命創成探究センター (ExCELLS)、総合研究大学院大学 (SOKENDAI))
 超安定な理想タンパク質の合理設計と天然タンパク質の累積的耐熱化
 塩見淳一郎 (東京大学)
 ナノスケールにおける結晶・非晶質材料の熱伝導

Session V 細胞内における温度差計測の新技術

五十嵐 龍治 (量子科学技術研究開発機構)
 量子センサーによる細胞内ナノ環境の定量技術
 新井 敏 (早稲田大学理工学研究所)
 色素型ナノヒーターを用いたサブセルレベルの機能制御
 大山 廣太郎 (量子科学技術研究開発機構・量子ビーム科学研究部門主任研究員)
 蛍光温度計シートを用いた細胞温度マッピング
 神谷 厚範 (岡山大学)
 生きた恒温動物の体内における、細胞温度イメージング解析

究「温度生物学」の研究者を含む多岐に渡る研究者17名を招待し、生命における温度の関わり方を5つのカテゴリーに分けてご講演いただきました。それぞれの発表の研究分野は生物学だけでなく物理学から化学、生理学や進化など、多彩を極めましたが、共通することは生命と温度のユークな関わり方であり、それを支える分子機構についても研究が進みつつあることが印象的でした。まだ個々の現象論やそのメカニズムを系統的に理解する段階ではありませんが、種々の驚きに満ちた生命現象を学際的に議論できることがこの新しい学問領域の魅力であると感じました。最後に、このような議論の場を通して今後の温度生物学の推進と発展に供すると決意するとともに、素晴らしい講演をして頂いた演者の先生方に深く御礼申し上げます。

学会・シンポジウム開催報告

学会名：第9回アジア・オセアニア生理学連合会議（第96回日本生理学会大会）

会場：神戸国際会議場

開催日時：2019年3月29日（金）

シンポジウムタイトル：Thermal Biology : A new world of life science

オーガナイザー：富永 真琴・土居 雅夫・中村 和弘

[Symposium] Thermal biology: A new world of life science (whole day symposium) part I



Makoto Tominaga^{1,2}

(¹Division of Cell DSignaling, National Institute for Physiological Sciences, ²Thermal Biology Group, Explortory Resaearch Center on Life and Living Systems)

「Physiological significance of thermosensitive TRP channels」



Kohki Okabe

(Graduate School of Pharmacological Sciences, University of Tokyo)

「Imaging intracellular temperature unveils thermal signaling in single cells」



David Allan Drummond

(Department of Biochemistry and Molecular Biology, The University of Chjicago, USA)

「Transient intracellular acidification regulates the core transcriptional heat shock response」

[Symposium] Thermal biology: A new world of life science (whole day symposium) part II



Takashi Yoshimura^{1,2,3}

(¹Institute of Transformative Bio-Molecules, Nagoya University, ²Graduate School of Biologricultural Sciences, Nagoya University, ³Division of Seasonal Biology, National Institute of Basic Biology)

「Effects of temperature on Seasonal Adaptation: Towards the understanding of human seasonality」



Kazuhiro Nakamura

(Department of Integrative Physiology, Nagoya University Graduate School of Medicine)

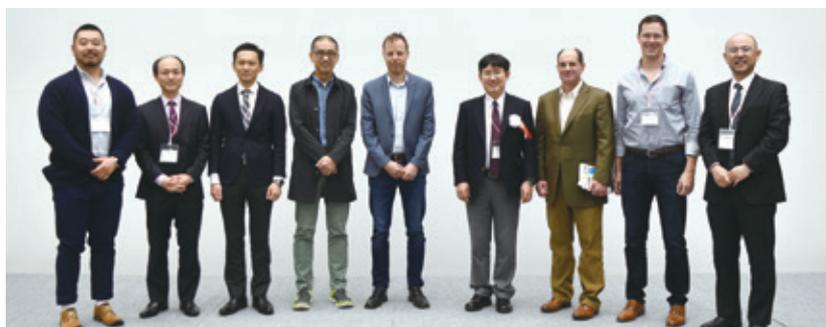
「Mechanisms of physiological imapacts on thermoregulation and metabolism」



Jan Erik Siemens

(Department of Pharmacology, Heidelberg University, Germany)

「TRP ion channels - internal/deep-brain temperature sensors and guardians of homeostasis」



生命創成探究センター 温度生物学研究グループ (生理学研究所 細胞生理研究部門) 教授
富永 真琴

新学術領域研究「温度生物学」との共催で、大会2日の午前と午後の計4時間、whole-day symposiumを開催した。シンポジウムの前に温度感受性TRPV1, TRPM8の遺伝子クローニングを行ったDavid Julius博士によるPlenary Lecture 'Natural Products as Probes of the Pain Pathway: From Physiology to Atomic Structure' が行われ、午前と午後のシンポジウムの間に同じ会場では低温電子顕微鏡を用いた単粒子解析法でTRPV1, TRPA1等の構造を解いたYifan Cheng博士によるLunchon Seminar 'Single Particle Cryo-EM of Membrane Proteins' が行われた。両博士ともこのwhole-day symposiumに参加してくださり、まさに「温度生物学」の1日となった。新学術領域研究「温度生物学」が研究項目A01「温度センシング」、A02「温度応答

システム」にあわせて午前と午後のセッションを企画し、富永が最初に新学術領域研究「温度生物学」を紹介した。午前に富永による温度感受性TRPチャンネルの進化と生理的意義、岡部による細胞内温度計測とその不均一性の意義、Drummond博士によるheat shock response制御に関する講演があり、午後に吉村博士による季節性温度変化への適応の生理的意義、中村による哺乳類体温制御機構、Siemens博士による視床下部神経を介した体温制御への温度感受性TRPM2の関与に関する講演があった。多くの質問があり、活発な議論ができたと思われる。外国からの講演者は欧米からであったが、アジア・オセアニア各国の研究者にも「温度生物学」の意義と将来展望を理解してもらえたいと思う。各講演者に深謝したい。



Symposium 2

**Thermal biology
: A new world of
life science**

Co-organized by Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas 'Thermal Biology' of MEXT, Japan

Symposium 'Thermal Biology' FAOPS2019 (3.29.2019)



アウトリーチ活動報告

生命創成探究センター 温度生物学研究グループ (生理学研究所 細胞生理研究部門) 准教授
曾我部 隆彰

学会名：A FAOPS2019 satellite - NIPS/Thermal Biology Training Course

会場：生理学研究所 (明大寺キャンパス・山手キャンパス)

開催日時：2019年4月1日 (月) ~5日 (金)

温度生物学代表：富永 真琴、岡部 弘基

第96回日本生理学会大会・第9回アジア・オセアニア生理学会連合大会が神戸にて合同で開催された翌週、4月1日より桜満開の生理学研究所にて、アジア諸国から訪日した若手研究者を対象とした生理研と温度生物学共催のトレーニングコースが5日間に渡って開催されました。生理研からは5つの研究室 (吉村由美子教授、西田基宏教授、深田正紀教授、古瀬幹夫教授、富永真琴教授) がそれぞれ得意とする実験技術のコースを開設し、温度生物学代表として富永教授がパッチクランプ法を、岡部助教が温度イメージング法をそれぞれ担当しました。岡崎を訪れた11名の若手研究者は全て女性 (!) でしたが、8の国と地域からと非常にバリエーションに富んだグループでした。

予想外に大変だったのが神戸から岡崎への移動で、長旅の大荷物を抱えた外国人を含む一行の旅路は実に6時間を超えたそうです。翌日から各コースに分かれてレクチャーや実習が始まり、パッチクランプコースではTRPV1を発現させたHEK293細胞を用いてホールセルパッチクランプ

法の習得と、辛み成分カプサイシンおよび侵害熱 (43℃ ~) による活性化電流の観察に取り組みました。電気生理の素養を持つ人から全くの未経験者までが協力しあい、最終的には全員が目標の電流測定を達成し、単一チャンネル電流の計測にも成功しました。その後、最新の蛍光寿命測定装置を使った温度イメージングコースが行われ、Hela細胞に導入された膜透過性のFPTによる細胞内温度の不均一分布や、加温による温度上昇を蛍光寿命で計測しました。世界最先端の測定技術は、参加者にとって大変刺激的だったようです。最終日には再び全参加者が集まって、ランチを食べながらそれぞれ学んだことの成果を口頭で発表しました。印象的だったのは、参加者の実験能力の高さですが、何より実習に真剣かつ熱心に、同時に非常に楽しみながら取り組んでいる姿でした。今回のトレーニングコースで、温度にまつわる非常にユニークな生命現象を科学的に解析する手法の面白さを伝えることができたのではないかと考えています。



アウトリーチ活動報告

香川大学 医学部 分子生理学 教授
藤原 祐一郎

活動名：平成30年度 中学生・高校生のサイエンスキャンプ
香川の医療系大学で学ぶ生命科学の最前線

会場：香川大学医学部

開催日時：2018年7月28日（土）

プログラム：生命科学の最前線「生体の電気信号」

1. イントロ講義「脳や心臓のはたらきの礎となる電気信号」
2. 体験実習「細胞から電気信号の測定」

「平成30年度 中学生・高校生のサイエンスキャンプ 香川の医療系大学で学ぶ生命科学の最前線」に参加し、未来を担う「科学者の卵」達と、温度生物学に関して交流を行ったので、報告させていただきます。

中学生・高校生のサイエンスキャンプ事業とは、夏休みの中学生・高校生を対象に開催され、講演や体験実習を通じて医学研究に関する理解を深めてもらい、将来、医療で活躍する人材を育成する目的で行われます。香川県岡山県の中学校・高等学校に参加者を募り、中高生およびその同伴保護者、教員に対して教育を行います。香川県内の医療系学部を有する3大学（香川大学医学部、徳島文理大学香川薬学部、香川県立保健医療大学）の連携による「香川総合医療教育研究コンソーシアム」の後援、そして香川県および地域市町村の援助も受け、医療環境の強化や香川県民の健康意識の向上をはかる事業の一環として行われます。

当日は、台風が接近する中、香川県・岡山県から参加者

およびその保護者が集い、アフリカツメガエル卵母細胞を用いた電気生理学の実験を通じ、生体の電気信号のはたらき、その発生過程について学びました。神経伝達物質により発生する電気信号、TRPM8チャンネルによる冷たい刺激に応答する電気信号を測定する中、電気信号の発生と共に歓声を上げ実験に興ずる参加者の姿は、研究の楽しさの本質を筆者に思い起こさせるものでした。実験資料がヒトでなかったためか、種々の生物の成育温度と電気信号の発生に関する討論が参加者から提起されるなど、鋭い洞察力を発揮していました。

参加者は皆、好奇心旺盛で、当初予定のプログラムを超えたパッチクランプ法による電気信号の測定も見学し、興奮の中、家路につきました。将来有望な参加者にとって貴重な体験であったに違いありません。次年度もプログラムに改良を加え継続して行いたいと思いました。



温度生物学 技術紹介

群馬大学大学院 医学系研究科 脳神経発達統御学講座 分子細胞生物学分野 准教授
柴崎 貢志



温度に関する研究を行う場合、生体局所での正確な温度計測は是非とも用いたい技術であろう。現在、この計測を行うためには2つの方法がある。一つは熱電対を用いる方法である。異なる材料の2本の金属線を接続して1つの回路(熱電対)をつくり、ふたつの接点に温度差を与えると、回路に電圧が発生するという現象がおきる。熱起電力は、組み合わせる金属の種類と両接点の温度差には依存するものの、構成するふたつの金属の形状と大きさには関係しないため、この現象を利用した多くの温度センサーが開発され、市販されている。しかしながら、熱電対は強度が弱く、生体内では体液により腐食が生じる問題があるため、自由行動下のin vivo実験に用いることは非常に困難である。そこで、著者らはサーミスター形式の温度センサーを開発した。サーミスター(thermistor)とは、温度変化に対して電気抵抗の変化の大きい抵抗体のことである。マイナス点として、臓器局所の温度計測用に代表される先端口径の小さなサーミスターでは温度誤差が大きくなってしまいう問題がある。そこで、その誤差を補償するフィードバック回路を開発し、用いることで、in vivo実験においても耐久性に優れ、且つ、正確な温度計測を実現した(図1、参考文献1)。

著者は臓器局所の加温冷却が可能なデバイスも開発した。このデバイスには、ペルチェ素子を用い、in vivo実験用に加工している。ペルチェ素子は、2種類の金属の接合部に電流を流すと、片方の金属からもう片方へ熱が移動するというペルチェ効果を利用した板状の半導体素子である。

直流電流を流すと、一方の面が吸熱し、反対面に発熱が起こる。電流の極性を逆転させると、その関係が反転し高精度の温度制御に適している。我々はこの素子に放熱板を取り付け、さらにエレクトロスリッピングに装着可能なパーツとすることで、in vivo実験を可能にした(図2、参考文献2, 3)。このデバイスを用いることで脳内を42°Cの発熱状態、あるいは30°C程度の低温状態へとダイナミックに変化させることが可能である。

温度生物学研究を進展させていくためには、ここに様々な温度計測・温度操作技術を結集する必要がある。是非、皆さんの研究にこの技術もお役に立てると幸いです。

参考文献

1. Shibasaki K et al. TRPV4 activation at the physiological temperature is a critical determinant of neuronal excitability and behavior. *Pflügers Archiv*. 467: 2495-2508 (2015).
2. Fujii M et al. Cooling of the epileptic focus suppresses seizures with minimal influence on neurologic functions. *Epilepsia*. 53:485-93 (2012)
3. 柴崎貢志ら、脳内温度可変装置(特許公開 特開2012-055675)

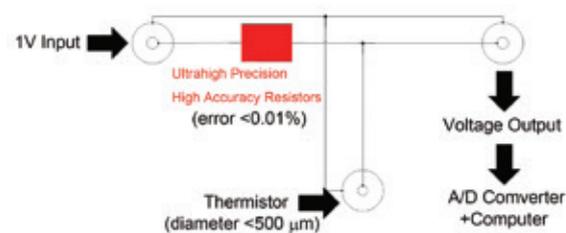


図1 サーミスターによる温度測定回路図

局所臓器可変デバイス・装置を用いた脳冷却

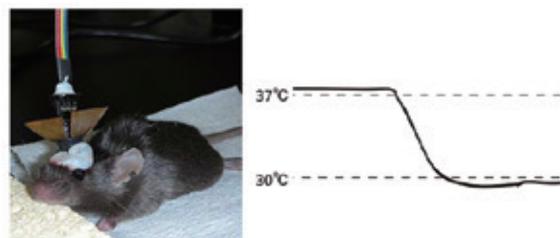


図2 マウス海馬の冷却実験

トピックス

ナノダイヤモンドセンサーで細胞の温度を探る

大阪大学 蛋白質研究所 日本学術振興会特別研究員

外間 進悟

大阪大学 蛋白質研究所 教授

原田 慶恵



はじめに

温度は細胞の恒常性や生理機能を担う重要な物理パラメータのひとつであり、細胞内の様々な分子の構造・機能に影響を与えます。細胞内に生じる温度とその生物学的な意義を探るために、これまで、様々な温度センサーが開発されてきました。タンパク質型、ポリマー型、蛍光低分子型温度センサーなどなどの発展により、細胞内の温度分布、細胞の熱産生機構、熱感受システムが徐々に明らかにされてきました(参考文献1)。その中でも近年、ナノサイズのダイヤモンドが新たな温度センサーとして注目されています。タイプIbに分類される人工ダイヤモンドは内部に100 ppm程度不純物として窒素原子を含んでいます。この窒素原子に空孔が隣接する色中心は、窒素空孔中心(図1a)と呼ばれ、550 nmの光で励起されると600-800 nmの近赤外領域の蛍光を發します。このような色中心を有するナノダイヤモンドを蛍光性ナノダイヤモンド(FND: Fluorescent nanodiamond)と呼びます。FNDの蛍光は非常に安定で、褪色(ブリーチング)や明滅(プリンキング)を示さず長時間のイメージングが可能となります。また、ダイヤモンド粒子自体が物理化学的に安定であり、細胞毒性も示さないことから、in vivoイメージングプローブとしても広く利用されています(参考文献2)。2010年にAcostaらのグループがFNDの光特性が温度依存性を持つことを報告して以降、FNDを温度センサーとして用いる研究が進展をみせています(参考文献3、4)。本トピックスでは、FNDを細胞内温度計測に応用することがなぜ有効であるのか、FNDを用いることでどのような計測が可能になるのかを、私たちの近年の研究成果を交えて紹介します。

温度センサーとしての蛍光性ナノダイヤモンド

まずFNDが温度センサーとして機能するメカニズムについて説明します。図1bにNVCのエネルギーダイアグラムを示しています。NVC内部に存在する電子はスピン三重項状態であり、基底状態は $m_s = 0$ と縮退した $m_s = \pm 1$ にエネルギー分裂しています。このエネルギー分裂はゼロ磁場分裂(D)と呼ばれ、外部磁場のない状態では2870 MHz程度になります。興味深いことに、 $m_s = \pm 1$ から励起された電子は、その一部が項間交差を経て蛍光を發することなく、 $m_s = 0$ へと緩和します。一方、 $m_s = 0$ から励起された電子は蛍光を發して元の $m_s = 0$ へと緩和します。したがって、一定時間NVCを光励起し続けると、ほぼ100%の電子を $m_s = 0$ へと偏極させることができます。このように $m_s = 0$ へと高偏極した電子に、2870 MHzに相当するマイクロ波を照射すると $m_s = 0$ から $m_s = \pm 1$ へと電子スピン共鳴に基づく遷移が起ります。そうして $m_s = \pm 1$ へと遷移した電子の一部は、蛍

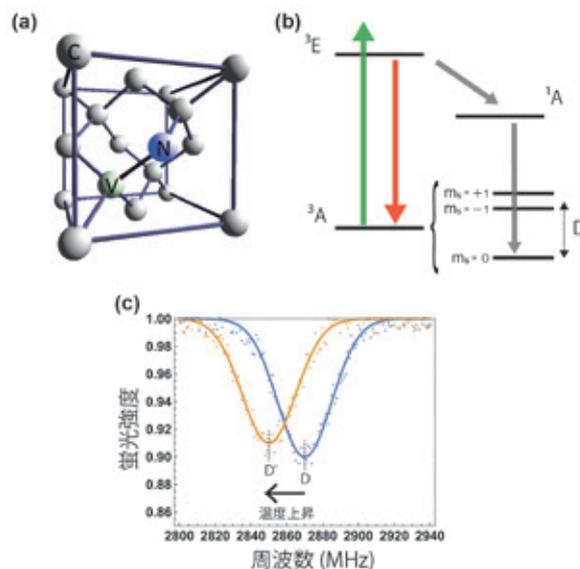


図1. 窒素空孔中心による温度計測原理

(a)ダイヤモンド結晶内部の窒素空孔中心模式図。C:炭素、N:窒素、V:空孔。(b)エネルギー準位模式図。(c)ODMRスペクトルの温度依存性。温度上昇による共鳴周波数の変化(D→D')をスペクトルから求めることができます。

光を發することなく $m_s = 0$ へと緩和することから、 $m_s = 0$ と $m_s = \pm 1$ の間で生じる磁気共鳴現象を蛍光強度の変化として計測することができ、このような現象は光検出磁気共鳴(ODMR: optically detected magnetic resonance)と呼ばれます。ゼロ磁場分裂Dは温度依存性を持つため、ODMRによりDの変化を計測することによって、温度計測を行うことができます(図1c)。

次に、FNDは細胞内温度計測を行う上でどのような利点があるのかについて説明します。細胞内温度計測においてしばしば問題となるのは、プローブの環境依存性です。細胞内の環境は複雑かつ時空間的に変動しており(pH、塩強度、粘性、分子相互作用など)、このような因子に影響を受けずに温度計測を行うことが重要となります。FND内部で温度計測の役割を担うNVCは、ダイヤモンドという高い熱伝導性を有する剛直な結晶構造の内部に埋め込まれています。故に、細胞内で生じる環境の変化に左右されず、温度のみを正確に検出できることが期待されます。

本研究ではまず、FNDの温度計測能の外環境依存性について評価を行いました。このような計測を行うために当研究室で開発したODMR顕微鏡サンプルステージ部の概略図を図2aに示しました(参考文献5)。一般的な倒立蛍光顕微鏡に、サンプルステージ上の温度をコントロールするための温調ステージ、温度をモニタリングするための熱電対、高周

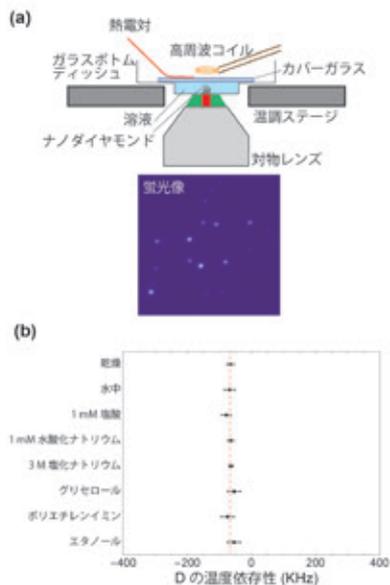


図2. ナノダイヤモンド 温度計測能の環境依存性に関する実験 (a)ODMR顕微鏡の模式図と蛍光像。(b)温度計測能の環境依存性。赤破線は報告されている-0.07 MHz/°Cを示しています。参考文献5より改変して転載。

波磁場を印加するための高周波コイルを設置しています。また、ガラスボトムディッシュは窪みがあり特定の溶液で浸すことができるものを選択し、蒸発を防ぐためカバーガラスで蓋をしています。532nmのレーザーで励起されたFNDの蛍光はロングパスフィルター（590nm）を通して励起光を除いた後、EMCCDカメラで検出しています。FNDサンプルに対して、高周波磁場を掃引し、各周波数ごとの蛍光強度をプロットすることによって、図1cのようなODMRスペクトルを得ることができます。ODMRスペクトルをローレンツ関数にフィッティングしDを算出、それを異なる温度ごと（27.0、32.0、37.0 °C）に行うことでDの温度依存性を決定しています。この装置を用いて、1mM 塩酸水溶液、1mM 水酸化ナトリウム水溶液、3M 塩化ナトリウム水溶液、グリセ

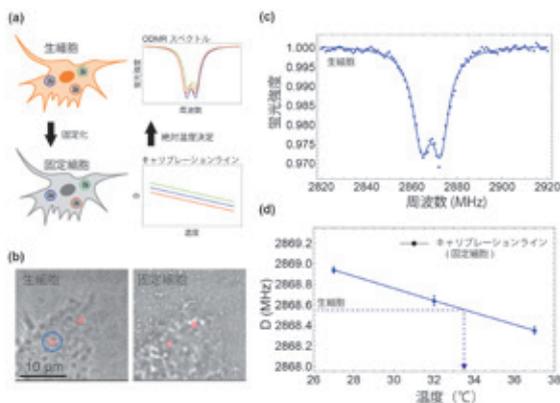


図3. 細胞内FNDの絶対温度計測 (a)FNDによる細胞内絶対温度計測法の概略図。(b)FNDを取り込んだHeLa細胞の明視野像。左は生細胞、右は固定後の細胞。(c)生細胞 (b)青丸内のFND)より取得したODMRスペクトル。(d)固定細胞から得られたキャリブレーションライン (実線)。キャリブレーションラインを参照することで、(c)より得られたDより絶対温度を決定することができます。参考文献5より改変して転載。

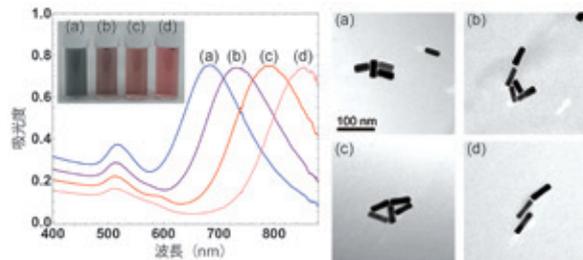


図4. 金ナノロッドの合成

当研究室で合成した金ナノロッドの水溶液分散写真、紫外可視吸収スペクトル、電子顕微鏡像。同一のアルファベットは同一のサンプルに対応しています。

ロール、ポリエチレンイミン分子の表面吸着、エタノール中におけるDの温度依存性の評価を行いました (図2b)。その結果、いずれの条件であっても温度依存性は報告されているおよそ-70 kHz/°Cを示していることから、FNDの温度計測能がこれら環境に影響を受けないことを実験的に立証することに成功しました。

次いで、FNDを用いて細胞内の絶対温度を計測する技術開発を行いました。一般的に用いられる温度計測プローブ (蛋白質型やポリマー型温度プローブなど) は、in vitroにおいて信号 (蛍光強度、蛍光寿命など) が温度に対してどのように変化するか、すなわちキャリブレーションラインをあらかじめ予め取得しておく、それをもとに細胞内の絶対温度計測を行っています。しかし、このような方法をFNDにおいて採用することは困難です。FNDのサイズ、形、NVCの数は粒子間で大きくバラついており、個々の粒子がそれぞれのキャリブレーションラインを持ちます。そのため、FND 1粒子を用いて細胞内で絶対温度を計測するためには、in vitroにおいてキャリブレーションライン (D vs 温度) を予め取得しておく、“同一”のFNDを用いて細胞内でDを計測し絶対温度を決定する必要がありますが、このような計測は技術的に非常に困難です。そこで我々は、細胞内に取り込まれたダイヤモンドに対して、蛍光信号を取得し、細胞を固定後にキャリブレーションラインを取得するという奇抜な手法を用いて細胞内の絶対温度を計測するプロトコルを確立しました (図3a)。細胞固定に利用する有機溶剤によってその構造が壊れないというFNDの頑強性に着目した、FNDならではの手法です。図3bは細胞内に取り込まれたFNDの明視野像です。このFNDは固定後であっても細胞内にとどまっています。図3bの青丸で示したFNDに対して、生細胞内から取得したODMRスペクトルを図3cに、固定細胞より得られたキャリブレーションラインを図3dに示しています。このキャリブレーションラインを参照し、ODMRスペクトルから得られたDより絶対温度を算出した結果、細胞内のFNDの温度が33.5 °Cを示しました。細胞培養液の温度は32.0 °Cにコントロールされており、細胞内の温度が1.5 °C程度高いことが示唆されました。今後は装置をさらに改良し、この高い温度の生物学的な意義について研究を進める予定です。

蛍光性ナノダイヤモンドと金ナノロッドのハイブリッド

細胞と熱の関係を理解するためには、細胞内のどの部位が温度センサーとしての役割を担うのか、また細胞内の特定部位を温めた時、細胞がどのような応答を示すのかを解明する必要があります。このような研究を行うためには、ナノス

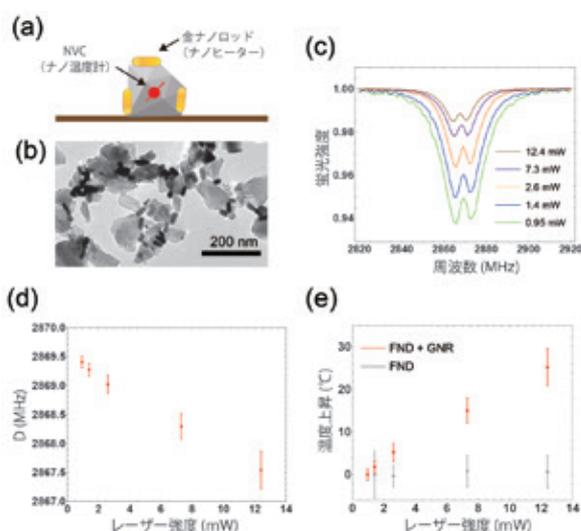


図5. FND-GNRハイブリッドの合成。

FND-GNRハイブリッドの(a)イラストと(b)電子顕微鏡像。FND-GNRハイブリッドのレーザー強度依存的な(c)ODMR信号の変化と(d)共鳴周波数Dの変化。(e)報告されている ($-0.074 \text{ MHz/}^\circ\text{C}$) より見積もられたFND-GNRのレーザー強度に伴う発熱。

ケールに生じる熱を同じくナノスケールの温度計で検出可能なハイブリッドセンサーの創出が必要となります。FNDの利点の1つに、機能付加のしやすさがあります。FNDの表面はポリマーや他のナノ材料で容易に修飾可能です(参考文献6、7)。私たちは、金ナノロッドをFND表面に結合させることによって、ナノスケールに発せられる熱を同じくナノスケールの温度計でモニタリングすることによって、発熱を精密にコントロールする研究を進めており、その進捗を紹介します。

金ナノロッド(GNR: gold nanorod)は棒状の金ナノ粒子であり、形状の異方性に由来する特異なプラズモン共鳴を示すことが知られています。短軸方向の自由電子振動に由来する共鳴モード(TSPR: transverse surface plasmon resonance)は530nm付近に見られ、長軸方向に由来する共鳴モード(LSPR: longitudinal surface plasmon resonance)では近赤外域に現れ、これはGNRのアスペクト比を変えることにより制御できます。図4に当研究室で合成した金ナノロッドの紫外可視吸収スペクトルと電子顕微鏡像を示します。アスペクト比をコントロールすることによりLSPRをコントロールできることがわかります。これらの吸収(TSPRおよびLSPR)に相当する波長の光をGNRに照射すると効率よく熱へと変換されます(フォトサーマル効果)。このような性質から、金ナノロッドは細胞の熱応答を調べる研究に広く用いられています。

粒子径100nmのFND表面に、静電相互作用を介してアスペクト比 $50 \times 20 \text{ nm}$ のGNRを結合させました(図5a)。結合は電子顕微鏡により確認しています(図5b)。私たちの研究ではTSPRを利用することで、温度計測と発熱を532 nmのレーザーで同時に行なっています。各レーザー強度におけるODMRスペクトルを取得し(図5c)、共鳴周波数(D)をプロットしたところ(図5d)、レーザー強度の増加に伴いDが低周波数側にシフトしていることがわかります。このDの変化を温度に換算したものが図5eとなります。レーザー照射に伴う明確な温度上昇が確認されました。また、このよう

温度上昇はGNRが結合していないFNDからは確認されませんでした。本ハイブリッドセンサーは細胞内局所を温度をモニタリングしながら正確に加熱することを可能にし、熱に対する細胞の応答を正確に調べることができると期待しています。

おわりに

今回はFNDを用いた細胞温度計測がなぜ有用であるか、FNDを用いることでどのような計測が可能になるかを、近年の私たちの研究を例に紹介しました。FNDの環境に対する頑強性は既存のプロープと比較して著しく高く、細胞内で起こりうる環境の変化に影響を受けずに絶対温度計測を行えることが示唆されました。またFND表面は様々な分子・ナノ材料で修飾可能であり、創出されるハイブリッドFNDの生体計測応用は無限の可能性を秘めています。しかし当然、FNDには利点もあれば欠点もあります。ODMR信号が弱く、現状、温度決定に数十秒~数分程度かかってしまう点や、粒子間のばらつきが大きく温度計測の正確性に影響を与えてしまう、といった問題があり今後改善が求められます。生命と熱という複雑な事象を捉えるためには、FNDの性質を把握し、他の温度センサーの利用を含む様々なアプローチから計測を行い、得られた結果を統合的に解釈することが必要になると考えています。今後はFND、FND-GNRハイブリッドを細胞内の特定の場所に集積させる技術の開発を行い、他の研究者との連携を図りながら、細胞内の熱生産・熱感受システム・熱応答に関する理解を深めていきたいと考えています。

謝辞

本研究では台湾中央研究院、張煥正先生より提供いただいたFNDを使用しました。ご指導・ご協力いただいた先生方に、この場を借りて心より御礼申し上げます。

参考文献

- Okabe K et al. Intracellular thermometry with fluorescent sensors for thermal biology. *Pflügers Archiv*. 470: 717-731 (2018).
- 柄尾豪人, 外間進悟, 原田慶恵: ナノダイヤモンド NVC を使った新しい生体・細胞計測法(原田慶恵/編), pp145-153, 生化学(2014).
- Acosta V et al. Temperature Dependence of the Nitrogen-Vacancy Magnetic Resonance in Diamond. *Physical Review Letters*. 104: 070801 (2010).
- Sotoma S et al. Diamond Nanothermometry. *Chem. Nano. Mat.* 4: 15-27 (2018).
- Sekiguchi T et al. Fluorescent nanodiamonds as a robust temperature sensor inside a single cell. *Biophysics and Physicobiology*. 15: 229-234 (2018).
- Sotoma S et al. Biohybrid fluorescent nanodiamonds as dual-contrast markers for light and electron microscopies. *Journal of the Chinese Chemical Society*. 65: 1136-1146 (2018).
- Sotoma S et al. Highly stable lipid-encapsulation of fluorescent nanodiamonds for bioimaging applications. *Chemical Communications*. 54: 1000-1003 (2018).

線虫 *C. elegans* が温度情報を神経活動へ変換するしくみ

名古屋大学 理学研究科附属ニューロサイエンス研究センター 研究員
青木 一郎

名古屋大学 理学研究科附属ニューロサイエンス研究センター 教授
森 郁恵



はじめに

環境の温度を検知して、行動や個体の状態を適応させることは、動物の生存に重要です。しかしながら、温度情報を神経活動に変換する分子・神経メカニズムには不明な点が多く存在します。我々は、線虫 *C. elegans* をモデル生物として、神経系が温度情報を神経活動に変換するメカニズムを解明することを目的としています。一定温度で餌を与えられた線虫は、餌のない温度勾配上に置かれると、過去に飼育されていた温度に向かって移動します (図1、参考文献1)。したがって、線虫は温度を感知し、過去の飼育温度を記憶し、現在の温度と過去の飼育温度を比較できると考えられます。先行研究によって、温度の受容、記憶には感覚ニューロン AFD が主要な働きをしていることが明らかになっています (参考文献2)。本稿では AFD が環境の温度を神経活動へと変換する仕組みについて紹介します。

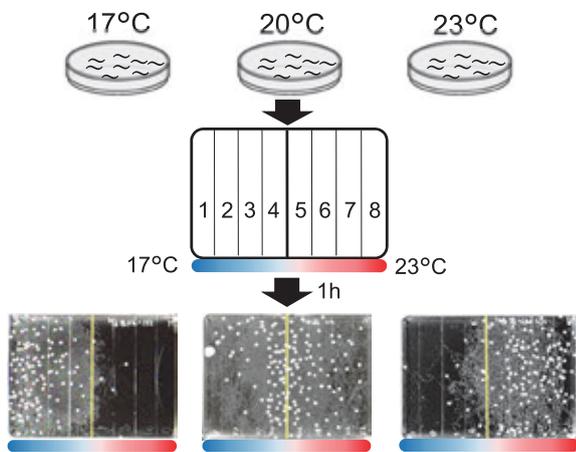


図1. 線虫 *C. elegans* の温度走性
17°C、20°C、23°C一定で飼育した線虫を温度勾配上で1時間自由に行動させると、過去の飼育温度付近へ移動する。

線虫と温度走性行動

線虫 *Caenorhabditis elegans* は、体長約 1 mm で、土壌中に生息する非寄生性の線形動物です。雌雄同体は 959 個の体細胞を有し、そのうち 302 個が神経細胞であることが知られています。さらに、この神経細胞間のシナプスの位置や数が、電子顕微鏡を用いた切片の観察からすべて明らかになっています (参考文献3)。線虫は、この極めて単純な神経系を使って、匂い物質や塩などの化学物質や、温度、物理刺激といった外界の情報を受容しこれらに应答するだけでなく、連合学習のような複雑な行動も示すことから、神経系による行動制御の研究に適したモデル生物です。また、線虫は生活

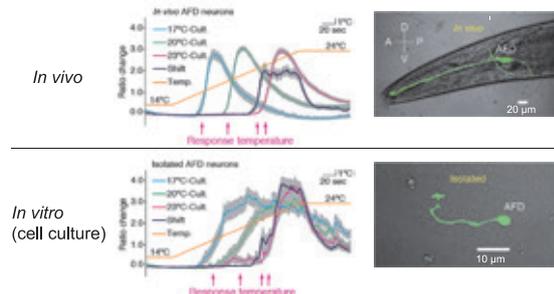


図2. 線虫の温度受容ニューロン AFD は飼育温度依存的な温度応答を示す

(上) AFD にカルシウムインディケータ-GCaMP3 を発現させた線虫を 17°C、20°C、23°C 一定で飼育、あるいは 17°C で飼育した線虫を 23°C に移動した (Shift)。線虫にオレンジ色で示した温度上昇刺激を与えて蛍光強度を計測した。

(下) AFD にカルシウムインディケータ-GCaMP3 を発現させた線虫を破碎して、細胞を各温度で培養し、温度上昇刺激を与えて蛍光強度を計測した。参考文献5より転載。

環が短く、野生型を 20°C で飼育すると世代間隔は 3.5 日であり、1 個体が約 300 の子孫を残すので、多数の個体を短期間に得ることが可能です。通常は雌雄同体であるため、自家受精による遺伝的背景が均一な系統の維持が容易であり、また性染色体の不分離によって生じる雄を利用することで交配も可能です。さらに、ゲノムサイズが 100 Mbp と小さいので、全ゲノムの解読やポジショナルクローニングも比較的容易に行えます。そして、マイクロインジェクションによるトランスジェニック株の作成や RNAi などの分子遺伝学的手法も確立されています。さらに、体が透明であるため蛍光タンパク質を用いて微分干渉顕微鏡の下で生きたままタンパク質の局在やカルシウム濃度変化などを観察することや、オプトジェネティクスによって神経活動を操作することも容易である。このように、線虫は遺伝学および光学的手法を用いるのに大変有用な特徴を持っています。

一定温度で餌を与えられた線虫は、餌のない温度勾配上に置かれると、過去に飼育されていた温度に向かって移動します (図1、参考文献1)。一方で、線虫は飢餓を体験した温度を忌避するので、温度走性行動は温度と餌の存在との間の連合学習によるものと考えられます。この温度走性を司る神経回路が、レーザー照射による神経細胞の破壊実験によって明らかにされています (参考文献2)。感覚ニューロンである AFD を破壊すると、線虫は飼育温度に関係なく温度勾配上で分散する温度無走性となることから、AFD が温度情報の受容を担うことが示唆されました。

AFD の温度変化に対する応答をカルシウムイメージングによって計測したところ、AFD は飼育温度付近からの温度上昇

に応じて細胞内Ca²⁺濃度を上昇させることがわかりました (図2、参考文献4)。この結果は、飼育温度の情報がAFDで保持されている可能性を示唆します。さらに、初代培養することで、他のニューロンと接続していないAFDにおいても、飼育温度付近からの温度上昇に応じて細胞内Ca²⁺濃度が上昇することが示されました (図2、参考文献5)。したがって、AFDは細胞自律的に温度変化を感知し、過去の飼育温度を記憶し、現在の温度と過去の飼育温度を比較できることが示されました。

AFDによる温度受容の分子メカニズム

温度受容ニューロンAFDで特異的に発現するグアニル酸シクラーゼ (Guanylyl cyclase (GCY)) である GCY-8、GCY-18、GCY-23を欠損した三重変異株や、環状ヌクレオチド依存性 (Cyclic Nucleotide-Gated (CNG)) チャンネルであるTAX-2、TAX-4を欠損した変異株は、温度無走性となります (参考文献6,7)。また、これらの変異株では温度上昇に対するAFDのカルシウム濃度上昇が全く見られなくなります (参考文献5)。TAX-4とTAX-2はそれぞれαおよびβサブユニットですが、TAX-4ホモチャンネルおよびTAX-4/TAX-2ヘテロチャンネルは、cAMPよりもcGMPに対してはるかに感受性が高いこと、およびNa⁺に比べてCa²⁺に対する透過性が高いことが培養細胞を使った異所発現実験によって示されました (参考文献7,8)。また、TAX-4ホモ四量体チャンネルの立体構造解析から、cGMPの結合によってチャンネルが開くメカニズムが示唆されています (参考文献9)。したがって、これら3種のGCYによるcGMPの合成と、cGMPの増加によってTAX-4/TAX-2チャンネルが開くことが、AFDの温度応答及び線虫の温度走性行動に必須であることが示唆されました (図3)。

GCY-18あるいはGCY-23を、本来は温度非感受性の化学感覚ニューロンなどに異所発現すると、それらの細胞が温度感受性を獲得することから (参考文献10)、これらのGCYが温度受容体である可能性が示唆されています。しかしながら、これらの分子が温度 (変化) 自体を感知するのも、するのであればそのメカニズムも未解明です。また、GCY-18あるいはGCY-23を異所発現させた化学感覚ニューロンの温度応答性は飼育温度に依存しないので、飼育温度依存的な温度応答性の獲得にはAFD特異的に存在する何らかの別の因子が関与する可能性が考えられます。飼育温度依存性の解明も今後の課題です。

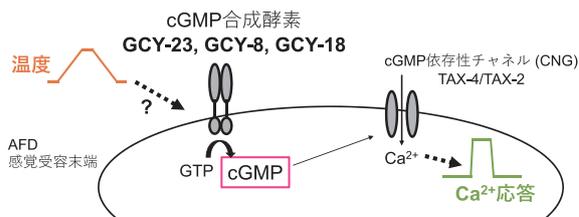


図3. 線虫の温度受容ニューロンAFDの温度受容に関する分子メカニズム

環境変化に対するAFDの適応

変動する環境で生存するために、動物は環境が変化すると、適度なタイムラグをはさんで行動を変化させ、つまり学習します。学習が早すぎると一過的な環境変化に逐一振り回されますし、逆に学習が遅すぎると報酬を逃したり危険に晒

されたりします。しかしながら、学習のタイミングがどのように制御されているかは全く不明でした。

線虫は、温度勾配上で過去の飼育温度に移動しますが、飼育温度を変化させると3時間ほどで新しい温度を嗜好するようになります。つまり線虫は3時間で新しい温度を学習します。我々の研究グループは、どのような分子・神経メカニズムが学習の速度を制御するかを調べるために順遺伝学を行い、嗜好温度の変化に遅延を示す変異株を単離しました。学習遅延の原因となる遺伝子変異を同定したところ、Ca²⁺依存性K⁺チャンネルであるSLO-2の機能獲得異常が原因であることがわかりました (図4、参考文献11)。SLO-2は温度受容ニューロンAFDで機能することで嗜好温度の変化を遅延させました。また、飼育温度を変化させるとAFDのカルシウム応答が開始する下限の温度が変化しますが (図2)、このSLO-2カリウムチャンネルの異常は、AFDの反応性の変化も遅延させました。したがって、線虫が温度を学習する速度はこのAFDの反応性の変化によって制御される可能性があります (図5)。

SLO-2のヒトホモログであるKCNT1/Slackの機能獲得変異は、早発性てんかんである乳児悪性焦点移動性部分発作 (malignant migrating partial seizures of infancy :

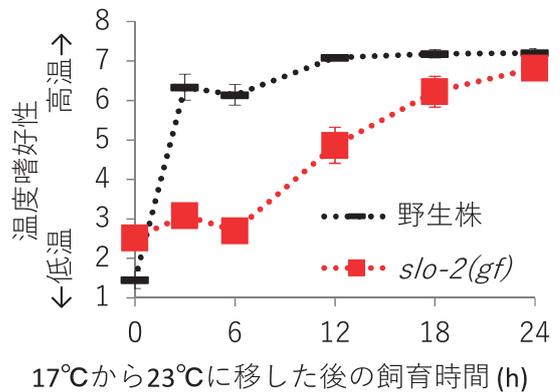


図4. *slo-2*機能獲得 (*gf*) 変異株は飼育温度変化時の嗜好温度の変化が遅い

17°Cで5日間飼育した野生型あるいは*slo-2* (*gf*) 変異株の線虫を23°Cへ移し、表示された各時間培養した後に、温度勾配上を1時間自由に行動させた。線虫が存在した区画数 (図1) の平均値をプロットした。

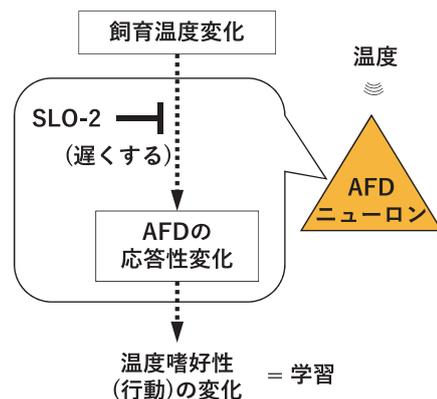


図5. 飼育温度が変化したときに、SLO-2カリウムチャンネルは、温度受容ニューロンAFDの反応性の変化を遅くすることで、行動の変化に適度なタイムラグを与える

MMPSI) や常染色体優性夜間前頭葉てんかん (autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy, ADNFLE) の原因となることが知られています。てんかん患者で見られる KCNT1 の点変異を線虫 SLO-2 の相同なアミノ酸に導入すると、野生型 SLO-2 よりも温度嗜好性の変化をさらに遅延させました。この結果は、これらのてんかんと線虫の嗜好温度変化の遅延に、共通の分子メカニズムが存在する可能性を示します。

この研究によって、学習速度を制御する分子および神経メカニズムが初めて明らかになりました。また、線虫による新規温度の学習をてんかんのモデル系として用いることで、抗てんかん薬の探索やてんかんの分子機構の解明を、より速く簡便に行える可能性が示されました。

おわりに

森研究室等の研究成果によって、線虫の温度受容ニューロン AFD が温度を感知する分子メカニズムが解明されつつあります。しかしながら、温度センサーの分子の実体や作用機序は未だ明らかではなく、AFD が飼育温度を記憶するメカニズムも不明です。さらには AFD が感知した温度の情報を、神経系がどのように温度走性行動へと変換していくのかに関してはほとんどがブラックボックスのままです。今後の研究によってこれらの謎が解かれ、神経系における感覚入力から運動出力までの情報の流れが解明されることが期待されます。

参考文献

1. Hedgecock EM & Russell RL. Normal and mutant thermotaxis in the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 72: 4061–4065 (1975).
2. Mori I & Ohshima Y. Neural regulation of thermotaxis in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 376: 344–348 (1995).
3. White JG et al. The structure of the nervous system of the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 314: 1–340 (1986).
4. Kimura KD et al. The *C. elegans* thermosensory neuron AFD responds to warming. *Curr. Biol.* 14: 1291–1295 (2004).
5. Kobayashi K et al. Single-cell memory regulates a neural circuit for sensory behavior. *Cell Rep.* 14: 11–21 (2016).
6. Inada H et al. Identification of guanylyl cyclases that function in thermosensory neurons of *Caenorhabditis elegans*. *Genetics* 172: 2239–2252 (2006).
7. Komatsu H et al. Mutations in a cyclic nucleotide-gated channel lead to abnormal thermosensation and chemosensation in *C. elegans*. *Neuron* 17: 707–718 (1996).
8. Komatsu H et al. Functional reconstitution of a heteromeric cyclic nucleotide-gated channel of *Caenorhabditis elegans* in cultured cells. *Brain Res.* 821: 160–168 (1999).
9. Li M et al. Structure of a eukaryotic cyclic-nucleotide-gated channel. *Nature* 542: 60–65 (2017).
10. Takeishi A et al. Receptor-type guanylyl cyclases confer thermosensory responses in *C. elegans*. *Neuron* 90: 235–244 (2016).

11. Aoki I et al. SLO potassium channels antagonize premature decision making in *C. elegans*. *Commun. Biol.* 1: 123 (2018).



温度生物学ハンドブック (用語集) 改訂のお知らせ

温度生物学が関連する生物現象は、生物学全般の多岐にわたります。より多くの研究者、学生の皆さんに温度生物学を知っていただくため、「温度生物学 ハンドブック (用語集)」を作成・公開しております。

このたび、温度生物学 ハンドブックを改訂し、以下の用語を追加いたしました。

分子・細胞レベルでの温度生物学

- ・温度感受性TRPチャンネルと環境適応のつながり
- ・界面張力
- ・温度依存的な核内輸送の調節
- ・脂肪酸のβ酸化
- ・ナトリウム-グルコース共輸送体
- ・カルシトニン受容体
- ・筋芽細胞の分化と温度適応
- ・タンパク質の立体構造と温度依存性
- ・JMJD1A
- ・Notchシグナルの温度依存性
- ・温度センサー分子シャペロン sHsp
- ・小胞体-ミトコンドリア接触場
- ・ミトコンドリアによる熱産生
- ・神経細胞の低温応答メカニズム
- ・ナルディライジン
- ・シロイヌナズナTsHsfA1d
- ・低温応答性シグナル分子 SIRPα

組織・個体レベルでの温度生物学

- ・Ca²⁺依存性エンドヌクレアーゼによる低温耐性
- ・恒温動物と変温動物
- ・心理ストレス性交感神経反応
- ・悪性高熱
- ・温度感受に関わる感覚神経
- ・低体温症などの温度と臨床
- ・三叉神経を介した体温調節機構
- ・がんの温熱応答性
- ・ヒト褐色脂肪細胞の遺伝学
- ・線虫における温度走性機構
- ・mRNP顆粒と植物の温度適応
- ・哺乳類の低温障害

温度生物学に関わる研究手法

- ・パッチクランプ法における温度依存的活性化電流の観察
- ・アレニウスプロット
- ・人工再構成系を用いたイオンチャンネル解析法
- ・蛍光ナノダイヤモンド
- ・膜透過型FPTの応用
- ・ファイバーフォトメトリー法
- ・二光子顕微鏡を用いた生体イメージング
- ・X線1分子動態計測
- ・蛍光性温度センサー TlpA
- ・外部刺激応答性材料
- ・実験動物の体温計測法
- ・細胞内蛍光タンパク質温度センサー-tfGFP

研究の発展に合わせて、随時更新いたします。

詳細は温度生物学ホームページ

(<http://www.nips.ac.jp/thermalbio/handbook.html>) をご覧ください。

今後の活動予定

2019年6月13日 (木) ~14日 (金)

新学術領域研究「温度生物学」第8回 領域会議

会場：札幌市教育文化会館

2019年6月24日 (月)

第19回 日本蛋白質科学会年会・第71回 日本細胞生物学会大会 合同年次大会 シンポジウム

「温度生物学：温度センシングと細胞機能」

オーガナイザー：今本 尚子、原田 慶恵

会場：神戸国際会議場

2019年9月8日 (日) ~9日 (月)

新学術領域研究「温度生物学」第6回 若手の会

会場：九州大学

2019年9月26日 (木)

第57回 日本生物物理学会年会 シンポジウム

「1細胞温度生物学」

オーガナイザー：原田 慶恵、岡部 弘基

会場：宮崎県シーガイアコンベンションセンター

2019年12月15日 (日)

新学術領域研究「温度生物学」公開シンポジウム

会場：ベルサール飯田橋駅前

2019年12月16日 (月) ~17日 (火)

新学術領域研究「温度生物学」第9回 最終領域会議

会場：東京大学薬学部講堂

編集後記

京都大学大学院 工学研究科 合成・生物化学専攻 助教
長尾 耕治郎

早いもので温度生物学領域も最終年度に突入しました。今号のニュースレターに掲載された先生方の研究成果が温度生物学領域の4年間の充実ぶりを物語っているかと思います。私が現在の所属に異動してから約1年のタイミングで温度生物学領域が立ち上がりました。このため、私にとっての現所属での活動の大部分が温度生物学領域と重なっています。この間、共同研究や広報（ニュースレター作成）の役割等を通して、多くの方と知り合う機会を頂きました。また、若手の会などにより多くの同世代の研究者からも刺激を受けることができました。新たな研究手法や研究標的に巡り合えたこともあります。それ以上に今後も影響を与え合えるような若手研究者の方々と知り合えたことが、私自身にとっての温度生物学領域の最大の収穫だと感じています。最後に、ご多忙の中にも関わらず原稿をお送り頂いた先生方、デザイン画を提供頂いた中洲幸氏、紙面の構成に尽力頂いた梅田研究室 原・山口両氏に感謝申し上げます。

平成27年度～31年度

文部科学省科学研究費補助金「新学術領域研究（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（温度生物学）

第6号（2019年6月発行）

<http://www.nips.ac.jp/thermalbio/>

過去のニュースレターをホームページで公開しています。