

令和 6 年 6 月 2 日現在

機関番号：24405

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K19661

研究課題名（和文）温度に应答して生体機能を制御する生体センサーの探索

研究課題名（英文）Biological Sensors that Control Biological Functions in Response to Temperature

研究代表者

佐伯 茂（SAEKI, SHIGERU）

大阪公立大学・大学院生活科学研究科・客員教授

研究者番号：60211926

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000 円

研究成果の概要（和文）：体内時計は環境シグナルを生体内に伝達し、生体の環境適応能を制御する。体内時計が光で制御されることは周知のことであるが、申請者は、光のみならず温度も体内時計の重要な制御因子であり、光と温度は互いにクロストークしながら体内時計を制御するが、その制御が破綻するとメタボリック症候群が発症すると考えた。そこで本研究では、遺伝的に肥満、糖尿病、脂質代謝異常症、高血圧を自然発症するメタボリック症候群モデル動物を用いて、温度に应答する生体センサーを探索した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

体内時計の環境シグナルは光であるが、美しい四季が存在するわが国においては、一年を通じて日照時間が変化するだけでなく、環境温度も大きく変動する。多くの酵素反応の反応速度は温度により反応速度が大きく変化し、温度を10℃上昇させれば反応速度はおよそ2倍以上速くなる。わが国の気温の年較差は30℃にも及び、体内時計が光で制御されることは周知のことであるが、申請者は、温度も体内時計の重要な制御因子であり、その制御が破綻するとメタボリック症候群が発症すると考えた。本研究の試みは、温度システム生物学の黎明期である現在において非常に挑戦的であると期待される。

研究成果の概要（英文）：The biological clock transmits environmental signals into the organism and controls the organism's ability to adapt to its environment. It is well known that the body clock is controlled by light, but the applicant considered that not only light but also temperature is an important regulator of the body clock, and that light and temperature control the body clock while cross-talking with each other, and when this control is disrupted, metabolic syndrome develops. Therefore, in this study, biological sensors that respond to temperature were explored using an animal model of metabolic syndrome, which is genetically predisposed to obesity, diabetes, dyslipidaemia and hypertension spontaneously.

研究分野：栄養生化学

キーワード：温度

## 1. 研究開始当初の背景

肥満は先進国だけでなく発展途上国でも増え続けており、2013年には世界の肥満人口が21億人にのぼることが明らかになった。日本では、成人のおよそ3割、40~74歳男性の半数がメタボリック症候群、またはその予備群に該当すると見込まれている。メタボリック症候群は内臓脂肪型肥満をベースに糖代謝異常、高血圧、脂質代謝異常などの生活習慣病を併発した状態を言い、これら疾患が重複すると、それぞれの程度が軽くとも、動脈硬化性の発症頻度が高くなることが知られている。日本人の3大死亡率は、癌、脳血管障害、虚血性心疾患であるが、脳血管障害、虚血性心疾患を合わせた死亡率は癌と等しい。従って、脳血管障害、虚血性心疾患の発症の関与する動脈硬化症の発症を抑制する方策を探ることは日本人のQOLに寄与する。

体内時計は人類の進化と共に確立された制御システムであるが、文明の発達に伴う環境変化により、体内時計に狂いが生じている。日本を含めた先進国でメタボリック症候群が急激に増加している原因の一つに、体内時計の攪乱が示唆されている。体内時計の環境シグナルは光であるが、美しい四季が存在するわが国においては、一年を通じて日照時間が変化するだけでなく、環境温度も大きく変動する。多くの酵素反応の反応速度は温度により反応速度が大きく変化し、温度を10℃上昇させれば反応速度はおよそ2倍以上速くなる。わが国の気温の年較差は30℃にも及ぶ。体内時計が光で制御されることは周知のことであるが、申請者は、温度も体内時計の重要な制御因子であり、その制御が破綻するとメタボリック症候群が発症すると考えた。本研究の試みは、温度システム生物学の黎明期である現在において非常に挑戦的であると期待される。

## 2. 研究の目的

体内時計は環境シグナルを生体内に伝達し、生体の環境適応能を制御する。体内時計が光で制御されることは周知のことであるが、申請者は、光のみならず温度も体内時計の重要な制御因子であり、光と温度は互いにクロストークしながら体内時計を制御するが、その制御が破綻するとメタボリック症候群が発症すると考えた。そこで本研究では、遺伝的に肥満、糖尿病、脂質代謝異常症、高血圧を自然発症するメタボリック症候群モデル動物を用いて、温度に応答する生体センサーを探索した。

## 3. 研究の方法

メタボリック症候群モデルラットと、その正常系統のラットを、室温(24℃)で2週間飼育した後、各ラットを2群に分け、1群は室温(24℃)で、他1群は低温(4℃)で24時間飼育した。実験最終日に麻酔下で屠殺し、組織を摘出した。各組織からRNAを抽出し、cDNAを作製した後、Real-time PCR法によって脂質代謝関連遺伝子の発現量を測定した。また、腹部大動脈血を採取し、遠心分離によって血漿を分離し、血漿カテコールアミン(ドーパミン、ノルアドレナリン、アドレナリン)濃度を測定した。なお本研究は、大阪公立大学杉本地区実験動物委員会の承認を得て実施した。

## 4. 研究成果

褐色脂肪のUCP1(脱共役蛋白質1)遺伝子の発現量は、寒冷環境によって、正常ラットでもメタボリック症候群モデルラットでも有意に増加したが、メタボリック症候群モデルラットでの増加の程度は、正常ラットに比べて低かった。褐色脂肪に存在するUCP1は、ミトコンドリア内で、蓄えられた脂肪を熱として放出し、エネルギー消費に関与する。UCP1遺伝子の異常はエネルギー消費を低下させ、肥満の発症に関与する。従って、UCP1遺伝子の発現量の増加が低かったメタボリック症候群モデルラットでは、エネルギー消費が低下し、肥満が誘導されたと考えられる。

褐色脂肪のPRDM16(PRDM16(BF-1-RIZ1 homologous domain containing protein 16)遺伝子の発現量は、寒冷環境によって、正常ラットでは増加傾向にあったが、メタボリック症候群モデルラットでは有意に減少した。ジンクフィンガータンパク質PRDM16は、C/EBPβやPPARγと転写複合体を形成し、褐色脂肪細胞への発生・分化を誘導する役割を担っている。従って、メタボリック症候群モデルラットでは、褐色脂肪の機能低下が示唆される。

褐色脂肪の PGC-1 $\alpha$  (ペルオキシソーム増殖因子活性化レセプター $\gamma$  共役因子-1 $\alpha$ ) や Dio2 (甲状腺ホルモン変換酵素 2) の遺伝子発現量は、寒冷環境によって、正常ラット、メタボリック症候群モデルラットともに有意に上昇した。褐色脂肪の Cox8b 遺伝子の発現量は、正常ラットでは減少傾向にあり、メタボリック症候群モデルラットでは有意な減少した。転写コアクチベーターである PGC-1 $\alpha$  は、エネルギー産生や 熱消費に関与する様々な遺伝子を制御している。また、甲状腺ホルモンはエネルギー代謝やコレステロール代謝などに重要な役割を担っている。甲状腺ホルモンは甲状腺からチロキシン (T4) として分泌された後、強い活性を有するトリヨードチロニン (T3) へ変換される。この変換酵素が甲状腺ホルモン変換酵素と呼ばれ、局在と調節の異なる 2 つの酵素 (Dio1 と Dio2) が存在する。

皮下脂肪の UCP1 遺伝子の発現量は、寒冷環境によって、正常ラット、メタボリック症候群モデルラットともに発現量は上昇したが、メタボリック症候群モデルラットでの増加の程度は、正常ラットに比べて低かった。皮下脂肪の PGC1 $\alpha$  遺伝子と Dio2 遺伝子の発現量は、寒冷環境によって、正常ラットでは増加したが、メタボリック症候群モデルラットでは増加しなかった。皮下脂肪の PRDM16 遺伝子の発現量は、寒冷環境によって、有意差は無いものの正常ラットとメタボリック症候群モデルラットで増加傾向にあった。皮下脂肪の Cox8b 遺伝子の発現量は、寒冷曝露によって、正常ラット、メタボリック症候群モデルラットともに減少する傾向にあった。

UCP1 発現を活性化するシグナル伝達物質であるノルアドレナリンと胆汁酸の合成に関わる遺伝子の発現量と、ノルアドレナリンと胆汁酸の受容体遺伝子の発現量を測定した。合成酵素の発現量は、正常ラットとメタボリック症候群モデルラットとで有意差は認められなかった。寒冷環境によって、正常ラットの皮下脂肪ノルアドレナリンの受容体である  $\beta$ 3-アドレナリン受容体 ( $\beta$ 3AR) 遺伝子の発現量は有意に増加し、胆汁酸の受容体である TGR5 遺伝子の発現量は有意に増加したが、メタボリック症候群モデルラットでは寒冷環境による遺伝子発現量の変動は大きくなかった。

ノルアドレナリンやアドレナリンの前駆体であるドーパミンの血漿濃度は、正常ラットでは寒冷環境による影響はみられなかった。一方、メタボリック症候群モデルラットの血漿ドーパミン濃度は、室温環境下で正常ラットよりも高く、寒冷環境で更に上昇した。血漿ノルアドレナリン濃度は、正常ラット、メタボリック症候群モデルラットともに寒冷環境によって上昇する傾向にあったが有意差はなかった。血漿アドレナリン濃度は、寒冷環境によって低下する傾向にあったが有意差はなかった。

#### <引用文献>

1. Moore RY, Eichler VB. Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Res*, 42(1):201-206(1972).
2. Stephan FK, Zucker I. Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. *Proc Natl Acad Sci USA*, 69(6):1583-1586(1972).
3. Gaston S, Menaker M. Pineal function: the biological clock in the sparrow? *Science*, 160(3832):1125-1127(1968).
4. NEEL JV. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet*, 14: 353-362 (1962).
5. Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, Lin E, Ivanova G, McDearmon E, Laposky A, Losee-Olson S, Easton A, Jensen DR, Eckel RH, Takahashi JS, Bass J. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. *Science*, 308(5724): 1043-1045(2005).
6. Balsalobre A, Damiola F, Schibler U. A Serum Shock Induces Circadian Gene Expression in Mammalian Tissue Culture Cells. *Cell*, 93(6):929-37(1998).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------