

領域略称名：温度生物学

領域番号：3702

平成29年度科学研究費補助金「新学術領域研究
(研究領域提案型)」に係る中間評価報告書

「温度を基軸とした生命現象の統合的理解」

(領域設定期間)

平成27年度～平成31年度

平成29年6月

領域代表者

(自然科学研究機構・岡崎統合バイオサイエンスセンター・教授・富永 真琴)

目 次

研究領域全体に係る事項

1. 研究領域の目的及び概要	6
2. 研究の進展状況	8
3. 審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況	11
4. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	12
5. 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	14
6. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況	19
7. 若手研究者の育成に関する取組状況	21
8. 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	22
9. 総括班評価者による評価	23
10. 今後の研究領域の推進方策	25

研究組織 (総括：総括班，支援：国際活動支援班，計画：総括班及び国際活動支援班以外の計画研究，公募：公募研究)

研究項目	課題番号 研究課題名	研究期間	代表者氏名	所属機関 部局 職	構成員数
X00 総括	15H05927 温度を基軸とした生命現象の統合的理解	平成 27 年度 ～ 平成 31 年度	富永 真琴	大学共同利用機関法人自然科学研究機構 (岡崎共通研究施設)・岡崎統合バイオサイエンスセンター・教授	9
Y00 支援	15K21744 温度生物学の国際研究展開	平成 27 年度 ～ 平成 31 年度	富永 真琴	大学共同利用機関法人自然科学研究機構 (岡崎共通研究施設)・岡崎統合バイオサイエンスセンター・教授	12
A01-1 計画	15H05928 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	平成 27 年度 ～ 平成 31 年度	富永 真琴	大学共同利用機関法人自然科学研究機構 (岡崎共通研究施設)・岡崎統合バイオサイエンスセンター・教授	7
A01-2 計画	15H05929 細胞質・細胞核の温度センシング機構の解明	平成 27 年度 ～ 平成 31 年度	今本 尚子	国立研究開発法人理化学研究所・今本細胞核機能研究室・主任研究員	4
A01-3 計画	15H05930 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	平成 27 年度 ～ 平成 31 年度	梅田 真郷	京都大学・工学研究科・教授	4
A01-4 計画	15H05931 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	平成 27 年度 ～ 平成 31 年度	原田 慶恵	大阪大学・蛋白質研究所・教授	3
A02-5 計画	15H05932 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	平成 27 年度 ～ 平成 31 年度	中村 和弘	名古屋大学・医学系研究科・教授	4
A02-6 計画	15H05933 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	平成 27 年度 ～ 平成 31 年度	土居 雅夫	京都大学・薬学研究科・准教授	5
A02-7 計画	15H05934 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	平成 27 年度 ～ 平成 31 年度	南 雅文	北海道大学・薬学研究院・教授	5
総括・支援・計画研究 計 9 件					

A01 公募	16H01374 タンパク質膜挿入に必須の糖脂質酵素MPLaseの低温センシングによる発現誘導機構	平成28年度 ～ 平成29年度	西山 賢一	岩手大学・農学部・教授	2
A01 公募	16H01376 熱量センサによる細胞の熱力学計測	平成28年度 ～ 平成29年度	小野 崇人	東北大学・工学研究科・教授	1
A01 公募	16H01377 脂質が制御するTRPチャネルによる温度感知システムの解明	平成28年度 ～ 平成29年度	井上 飛鳥	東北大学・薬学研究科・准教授	1
A01 公募	16H01378 高感度カルシウムプローブを用いた神経局所温度—活動連関の研究	平成28年度 ～ 平成29年度	大倉 正道	埼玉大学・理工学研究科・准教授	1
A01 公募	16H01389 電位依存性チャネルタンパク質の温度センシング機構の解明	平成28年度 ～ 平成29年度	藤原 祐一郎	大阪大学・医学系研究科・准教授	2
A01 公募	16H01390 蛍光性温度プローブタンパク質の開発と生物への応用	平成28年度 ～ 平成29年度	中野 雅裕	大阪大学・産業科学研究所・助教	3
A01 公募	16H01393 磁性ナノテクノロジーによる細胞内局所加温技術の創出	平成28年度 ～ 平成29年度	井藤 彰	九州大学・工学研究院・准教授	1
A01 公募	16H01397 哺乳類精巣で正常精子形成に体温より低い温度が必要な理由を探る	平成28年度 ～ 平成29年度	佐藤 陽子	東亜大学・医療学部・教授	1
A01 公募	16H01399 一次体性感覚野における温度センシング機構とその経験依存的可塑的变化	平成28年度 ～ 平成29年度	江藤 圭	生理学研究所・基盤神経科学研究領域・助教	2
A01 公募	16H01401 生動物の求心性神経2光子イメージングによる皮膚温度センシング機構のシステム同定	平成28年度 ～ 平成29年度	神谷 厚範	国立研究開発法人国立循環器病研究センター研究所・研究員	3

A02 公募	16H01380 (廃止) マウス体内時計の温度応答性を支える分子シグナリング	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	深田 吉孝	東京大学・理学系研究科・教授	2
A02 公募	16H01381 温度が炎症細胞の代謝、機能に与える影響の解析	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	武田 憲彦	東京大学・医学部付属病院・特任講師	1
A02 公募	16H01382 寒冷感知センサーとして働くエピゲノム酵素によるベージュ脂肪細胞の解明	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	酒井 寿郎	東京大学・先端科学技術研究センター・教授	1
A02 公募	16H01383 アストロサイトによる体温調節機序の解明	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	田中 光一	東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授	2
A02 公募	16H01384 ミトコンドリア分解からみた体温調節機構の解析	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	神吉 智丈	新潟大学・医歯学系・教授	4
A02 公募	16H01385 カイコの休眠誘導における環境温度応答システム	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	塩見 邦博	信州大学・学術研究院繊維学系・准教授	4
A02 公募	16H01386 末梢循環障害に伴う末梢温低下による不快な異常感覚における TRPA1 の役割の解析	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	中川 貴之	京都大学・医学研究科・准教授	4
A02 公募	16H01387 哺乳類低温ショック蛋白質の発現制御機構と機能に関する研究	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	藤田 潤	京都大学・医学研究科・客員研究員	1
A02 公募	16H01391 運動による積極的熱産生増大システムの温度生物学的意義とその制御機構の解析	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	小川 涉	神戸大学・医学研究科・教授	3
A02 公募	16H01392 温度変化による生体機能の変化に寄与するプロリン異性化酵素 Pin1 の役割	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	浅野 知一郎	広島大学・医歯薬保健学研究院・教授	6

A02 公募	16H01394 温度依存的・非依存的な 胚発生速度を規定する分 子機構の解明	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	野村 真	京都府立医科大学・医学研究科・准 教授	4
A02 公募	16H01395 温度変化によって誘導さ れるインフラマソームを 介した炎症惹起機構の解 明	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	高橋 将文	自治医科大学・医学部・教授	5
A02 公募	16H01398 鳥類精子形成の耐高温戦 略の解明	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	中村 隼明	基礎生物学研究所・生殖細胞研究部 門・特別研究員	1
公募研究 計 2 3 件					

研究領域全体に係る事項

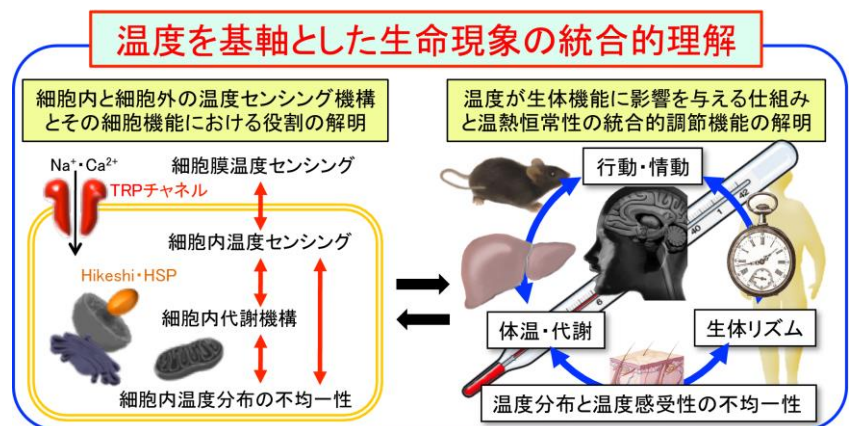
1. 研究領域の目的及び概要（2ページ以内）

研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時に記述した内容を簡潔に記述してください。どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域」であるか、研究の学術的背景（応募領域の着想に至った経緯、応募時までの研究成果を進展させる場合にはその内容等）を中心に記述してください。

研究の学術的背景

温度は、分子の存在状態と反応性を規定する最も基本的な物理量である。生物においては、エネルギー産生、生体分子の生合成、細胞内外の情報伝達などの生命現象すべてにおいて、温度に影響される生化学的反応が必須の役割を果たしている。さらに、温度は、血圧、代謝、生体リズムをはじめとする様々な生理機能に影響を与えることから、生体の恒常性維持においても最も重要な因子の一つである。領域代表の富永らの TRPV1 遺伝子クローニングの成功を契機として、細胞膜上に発現する温度センサー分子の研究が進んだ。一方、細胞内にも温度に応答する分子群が存在するが、これら細胞内分子と細胞膜分子による2つの温度センシング機構のクロストークを明らかにした研究はこれまでにない。個体レベルにおいても、生体の温熱恒常性維持を担う神経機構の一端は明らかにされたものの、環境温度変化による代謝や生体リズムの変動機構、体温調節行動の仕組みについては不明のままである。また、本領域研究に参画する研究グループにより細胞小器官の局所温度が変化することが示され、その時空間的な変化が細胞や個体の様々な生理機能に影響を及ぼすことが推定されている。最近になって、本領域研究に参画する研究グループにより細胞や臓器の局所温度を正確に計測・制御する技術が確立されつつあり、その応用により、温度と生命活動についての新しい生物学研究を推進することが可能となる。

このような学術的背景のもと、「温度センシング」と「温度応答システム」の2つの項目よりなる研究体制を組織し、「温度を基軸とした生命現象の統合的理解」を目指す研究領域を着想するに至った(右図)。本領域研究では、細胞局所・臓器局所における高分解能・高精度の温度計測・制御法を開発し、それを基盤技術として以下の研究目的を達成する。



- 1) 「温度センシング」では、細胞膜と細胞内の温度センシング機構が協働して、細胞が温度を感知し機能発現にいたるメカニズムを明らかにする。
- 2) 「温度応答システム」では、感知された温度情報が統合され、個体レベルでの体温・代謝調節、生体リズム調節、行動制御などの生理現象にいたる生体メカニズムを明らかにする。
- 3) 温度分布と温度感知の空間的不均一性と時間的変動の発生機序と生理的役割を明らかにする。

関連するこれまでの研究活動

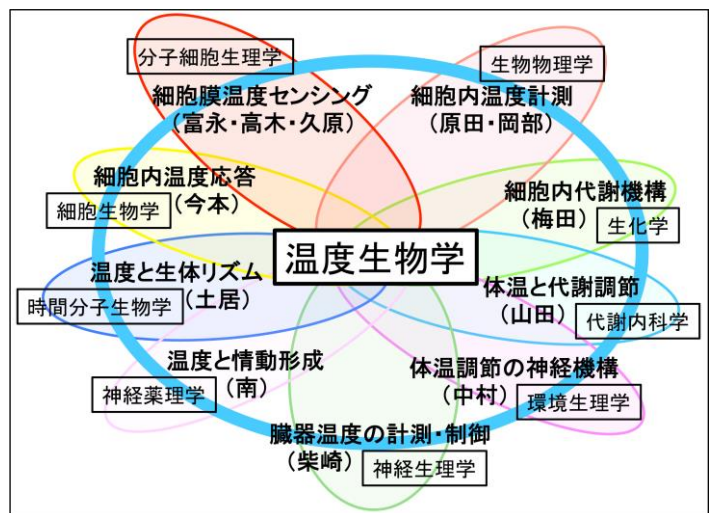
領域代表者の富永は、温度感覚に関して世界最初の温度受容体であるカプサイシン受容体 TRPV1 の発見と解析に携わった後、さまざまな温度受容体の温度感知機構と生理的意義を報告してきた (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001, 2003, 2012, 2014; *J. Clin. Invest.* 2007, 2008; *Nat. Commun.* 2013; *FASEB J.* 2014)。高木は、巨大リボソームと称される細胞模倣人工膜を作製し、脂質ラフト等相互分離構造の温度応答性や膜と物質の相互作用に関して物理化学的な研究を行ってきた (*J. A. C. S.* 2010, 2012; *Soft Matter* 2012, 2013, 2014)。久原は、線虫の温度応答を指標に温度受容と温度学習の分子神経回路を明らかにしてきた (*Neuron* 2001, 2002; *EMBO J.* 2005, 2011; *Genes Dev.* 2006; *Science*, 2008; *Nat. Commun.* 2011, 2014)。今本は、核輸送運搬体分子 Importin (*EMBO J.* 1995) と Hikeshi (火消し) (*Cell* 2012) を発見することによって、環境温度の変化に応答して核輸送のシステム全体が切り替わることを世界に先駆けて示した。梅田は、膜脂質の分子運動の可視化とその制御蛋白質の同定 (*J. Cell Biol.* 2000; *J. Biol. Chem.* 2002, 2005, 2012; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010; *Nature* 2010) ならびにエネルギー代謝と体温調節を結ぶ分子経路の解明 (*Science* 2009) に世界に先駆けて成功した。原田・岡部は、ダイヤモンドナノ粒子を使った新しい蛍光イメージング法の開発 (*Nano Letters* 2012) に加え、新規蛍光プローブを用いて生細胞内の温度分布計測を行い、世界で初めて細胞内に不均一な温度分布があることを発見した (*Nat. Commun.* 2012)。中村は、皮膚で感知した環境温度情報を脳の体温調節中枢へ伝達する感覚神経路や、体温調節中枢からの指令を末梢へ出力して熱産生を惹起する遠心路など、体温調節や発熱、ストレス性体温上昇の神経回路の骨格を解明してきた (*Nat. Neurosci.*

2008; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010; *J. Physiol.* 2011; *Cell Metab.* 2014)。山田は、白色脂肪での熱産生亢進が摂食抑制を引き起こすこと (*Cell Metab.* 2006) や肝臓の糖脂質代謝の変化が褐色脂肪の熱産生を制御すること (*Science* 2006; *Cell Metab.* 2012) など、体温とエネルギー代謝のクロストークに自律神経ネットワークが重要な役割を果たしていることを先駆的に明らかにしてきた。土居は、これまで一貫して体内時計の研究を行っており (*Nat. Med.* 2010; *Nat. Commun.* 2011)、最近、生体リズムの最高位中枢である視交叉上核のバソプレッシン系ニューロンが体温の概日性制御に関わることを示した (*Science* 2013)。南は、TRPV1 が関与する炎症性疼痛により惹起される不快情動生成に重要な扁桃体・境界条床核での神経機構を明らかにしてきた (*Eur. J. Neurosci.* 2003; *J. Neurosci.* 2008, 2012, 2013)。柴崎は脳温変化を脳内温度センサー分子 TRPV4 が感知し、温度情報を電気信号に変換することで神経活動を修飾する分子機構を明らかにした (*J. Neurosci.* 2007, 2010; *J. Cell Biol.* 2014; *FASEB J.* 2014)。

本領域の目指すもの、重要性・発展性

温度はすべての生命現象において重要な因子であるにもかかわらず、温度を基軸として細胞・個体の機能を統合的に理解する試みは国内外を通して未だない。本領域研究では、領域内で共有する技術基盤として「細胞および臓器レベルでの局所温度計測・制御技術」を開発・活用する。それにより、これまで分散的・個別的に進められてきた研究を有機的に結合して領域内の学問分野の融合をはかる。生命活動に対する温度の影響を多視点から解析し、温度と生命の関わり合いについての新しい生物学的概念を構築するという目的意識のもと、「温度生物学」という「既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域」の創成を目指す。温度を基軸として生命現象を統合的に理解しようとする視点は斬新であり、温度の感知・応答・生体調節・体温制御等、温度に関係する分子や生命現象の多様性と種を超えた普遍性から生物を捉え直して「温度生物学」を確立する意義は非常に大きい。究極的には、本研究領域の推進によって温度に関わる全ての生命科学分野の学術水準の向上に貢献する革新的・創造的な研究領域へと発展させる。

温度はすべての生物が感知し、生存に影響を与える環境因子であり、その感知機構・情報統合機構・生理的意義の解明は生物学の最大の課題の一つである。温度と生命の関わりについての研究は、我が国の研究者が世界を牽引して来た研究分野の一つであり、特に領域代表の富永らによる世界初の温度受容体 TRPV1 遺伝子のクローニングを皮切りに、細胞膜上に発現する温度センサー分子の研究が進んだ。さらに、細胞内の温度変化に応答する新たな機能分子の同定 (今本)、細胞内エネルギー代謝と体温調節を結ぶ分子経路の発見 (梅田) 等、国際的にも注目される温度センシング研究が行われてきた。加えて、世界最高水準の感度と分解能をもった細胞内局所の温度計測技術の開発を原田・岡部が進めた。一方、個体レベルでは、環境温度情報の求心路や体温調節中枢からの遠心路の神経機構の解明 (中村)、体温とエネルギー代謝のクロストーク機構の解明 (山田)、体温の概日性制御のメカニズム解明 (土居)、温度を含む侵害情報からの不快情動生成機構の解明 (南) がなされた。加えて、個体レベルでの研究を連携して進めるための基盤技術となる臓器局所の温度計測・制御技術の開発 (柴崎) も進みつつある。これら異なる領域で研究する世界最先端研究者が行う細胞および個体レベルの温度研究が有機的に連携することにより (右図)、国際的優位性をもって領域研究を進めることができる。こうした研究組織は国内外になく、新しい温度生物学研究領域を創成して、温度に関わる研究を国際的にリードしていくことができる。



学術的又は社会的意義・波及効果

本研究領域で創成する「温度生物学」は、温度に関わる全ての生命科学分野の学術水準の向上に貢献する生物学の新潮流を生み出すことが期待される。特に、本研究で得られる知見は、化学物質をシグナルとする、いわゆる「代謝」を基盤とした従来の情報伝達機構に対し、物理量である「温度」をシグナルとする新たな情報伝達機構の発見につながることを期待される。

温度感知機構や温度応答機構の解明と応用は、環境温度変化に適応した健康で安全・快適な暮らしにつながるとともに、医療・健康産業や衣食住にかかわる様々な産業への波及効果が期待でき、「科学技術イノベーション総合戦略」や「日本再興戦略」、「健康・医療戦略」に掲げる、「国民が豊かさや安全・安心を実感できる社会」や「国民の健康寿命の延伸」の実現に貢献できる。

2. 研究の進展状況〔設定目的に照らし、研究項目又は計画研究ごとに整理する〕(3ページ以内)

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、現在までにどこまで研究が進展しているのか記述してください。また、応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らして、どのように発展したかについて研究項目又は計画研究ごとに記述してください。

以下の7つの計画研究は応募時に研究領域として設定した研究の方向性に沿い、研究計画に記載した研究内容で順調に進んでいる。

研究項目 A01 計画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・高木・久原・内田)

1) 人工脂質二重膜計測システムを立ち上げ、精製 TRPM3 蛋白質を導入して膜脂質とチャネル蛋白質だけの再構成系で TRPM3 の機能を解析した。熱単独刺激による TRPM3 の活性化がほとんど観察されず、熱による活性化に PIP₂ が必要なことが明らかとなった (*FASEB J.* 2015) (富永)。2) TRPV2 は褐色脂肪細胞で活性化して、UCP1 の発現増加から熱産生の促進もたらしていることが明らかになった。さらに、マウス褐色脂肪細胞の分化初期においては、TRPV2 活性はカルシニューリン経路を介して、むしろ分化を抑制することも明らかになった (*EMBO Rep.* 2016; *Pflüger Archiv Eur. J. Physiol.* 2016) (富永)。3) HC-030031 は、ヒト、マウス、ニワトリ、グリーンアノールトカゲの TRPA1 活性を阻害するがカエル TRPA1 には効果がない。そこで、ヒト TRPA1 とカエル TRPA1 のキメラ体および点変異体を作製して解析し、ヒト TRPA1 の HC-030031 感受性に関わるアミノ酸残基(N855)を同定した (*Sci. Rep.* 2016) (富永)。4) 胆汁鬱滞時に増大するリゾフォスファチジン(LPA)は痒み物質として知られている。LPA がマウス感覚神経の代謝型 LPA5 受容体に作用してその下流で LPA が再合成され、細胞内から温度感受性 TRPA1 および TRPV1 を活性化することを見出した。TRPA1, TRPV1 が LPA による痒みに関与することを TRPA1 欠損マウス、TRPV1 欠損マウスを用いて明らかにした (*J. Physiol.* 2017) (富永)。5) グリーンアノールトカゲ TRPA1 が細胞外 Ca²⁺ 濃度依存的に熱によって活性化することを見出し、他種 TRPA1 との機能比較から Ca²⁺ が結合する細胞外の3つの酸性アミノ酸残基を同定した (*J. Physiol.* 2017) (富永)。6) アフリカツメガエルとネッタイツメガエルはともにアフリカに生息するが、生息域の環境温度が異なり、アフリカツメガエルはより高温刺激への感受性が強い。アフリカツメガエル TRPV1 は繰り返し熱刺激で脱感作し、ネッタイツメガエル TRPV1 は逆に感作して、その活性が次第に大きくなる。アフリカツメガエル TRPV1 とネッタイツメガエル TRPV1 のキメラ体解析および点変異体解析によって、この機能の違いに関わるアンキリンリピートドメインの3つのアミノ酸残基を同定した (*J. Biol. Chem.* 2016) (富永)。7) 3種類の蚊(ガンビエハマダラカ・ステフェンスハマダラカ・ネッタイシマカ)TRPA1 の遺伝子をクローニングし、化学物質および熱による活性化を解析している(富永)。8) 水酸化脂肪酸のショウジョウバエ TRPA1 に対する効果を検討した(富永)(梅田との連携)。9) これらの研究内容を含んだ紹介記事が英国で出版される国際誌「IMPACT」で Thermal Biology として大きく取り上げられた(富永)。10) 膜のダイナミックな動きに関して、ラフト構造に代表される膜相分離構造の形成や集積などの変化としての2次元ダイナミクス、そして膜の変形を伴うエンドサイトーシス、エキソサイトーシス、オートファジーなどに代表される3次元ダイナミクスに分類しながら、膜のダイナミクスと細胞信号伝達について、人工膜と生細胞膜の両方を用いて研究を進めている。特に人工系においては、より生細胞に近づけるため、負電荷脂質を用いた場合のダイナミクスに関して研究を進めている (*Phys. Rev. E* 2015) (高木)。11) シンプルな動物 (*C. elegans*) の温度応答を指標としたトランスクリプトーム解析と変異体の温度応答解析から、精子が個体の温度馴化に関与していることが明らかになった。頭部温度受容ニューロンで受容された温度情報がホルモンを介して精子に伝達され、さらに精子がホルモンを介して、頭部の温度受容ニューロンの活性をフィードバック制御しているケースを発見した (*Cell Rep.* 2016) (久原)。12) 頭部の光受容ニューロンが温度も受容し温度馴化を制御していることが見つかると、その温度受容ニューロンにおいて、複数種類の3量体 G 蛋白質やホスホジエステラーゼが、温度と光の情報の区別・識別に関与している可能性が示唆された (*PLoS ONE* 2016) (久原)。温度適応の多様性に関わる遺伝子多型の染色体上の位置を次世代 DNA シークエンサー解析によりマッピングした (*J. C. P. B.* 2016) (久原)。

研究項目 A01 計画2「細胞質・細胞核の温度センシング機構の解明」(今本)

1) 蛍光相関分光法/蛍光相互相関分光法(FCS/FCCS)の分子イメージング技術を使って Hikeshi と Hsp70 の分子間相互作用を計測し、熱そのものが、Hsp70 の核への輸送を活性化する重要な要素の一つであることが推定された(論文投稿準備中)。2) Hikeshi が担う核内輸送は、Importin 輸送の抑制よりも低い温度で引き

起こされることを見出し、Hikeshi の核内輸送が、Importin 輸送と完全に独立して制御されていることが考えられた(論文投稿準備中)。3) Hikeshi の類似アミノ酸点変異(V54L)でヒト遺伝性疾患である白質ジストロフィー(ミエリン形成不全)が誘引されることを明らかにした(*J. Med. Genet.* 2016)。4) Hikeshi の機能欠損が公汎な生命現象に影響を与えて“熱ストレス”だけでは説明できないことが明らかになりつつあり、Hikeshi は熱ストレスをかけていない平常時において Hsp70 に働きかけ、HSF1 の活性を制御することで、basal レベルの蛋白質恒常性維持に寄与すると考えられた。5) Hikeshi ノックアウトによって MEF 細胞と網膜色素上皮細胞では AMP キナーゼの活性が強く亢進されることがわかり、また、Hikeshi ノックアウトマウスでは褐色脂肪が減少して UCP1 の発現が低下することから、Hikeshi がエネルギー代謝制御に関与すると考えられた。

研究項目 A01 計画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)

1) 温度変化に起因する生体膜の流動性の変化が脂肪酸不飽和化酵素 DESAT1 の発現量へ与える影響を評価することで、DESAT1 の発現量が Ca²⁺応答性のプロテアーゼであるカルパイン A とカルパイン B による蛋白質分解経路により制御されることを見出し、DESAT1 の膜流動性変化に応答した分解経路に必須なアミノ酸残基を同定した(論文投稿中)。2) エネルギー代謝と強い相関を示すショウジョウバエ3齢幼虫の選好温度が脂肪体特異的な DESAT1 の発現抑制により高温にシフトすることを見出し、低温への温度シフトによって発現が誘導される DESAT1 が、温度に応答した個体サイズの制御に関わることを明らかにした。3) 温度応答性プローブによりショウジョウバエ細胞の細胞内温度分布を評価する方法を確立し、DESAT1 の活性抑制により細胞内温度が低下することを見出した(原田・岡部と連携)。4) 脂肪酸のミトコンドリアへの輸送と引き続く代謝(β酸化)経路を特異的に評価するために、GAL4-UAS システムを利用することにより筋組織特異的なスクリーニング系を確立し、約 80 の候補遺伝子を評価して 5 つの有力な候補遺伝子を同定した。輸送基質が未知のミトコンドリア Solute Carrier(SLC)である SLC25A50 の発現抑制により最も顕著なトリアシルグリセロールの蓄積と脂肪酸組成の変化が観察され、また、SLC25A50 の発現抑制により顕著な寿命延長効果も認められ、インスリンシグナル経路との強い連関も想定された(論文投稿準備中)。5) 骨格筋におけるエネルギー代謝制御機構解明を目指し、哺乳動物における筋線維形成機構に着目した。筋幹細胞の融合から筋線維形成にいたる経路において、形態異常を来たす変異細胞群の網羅的解析を行った結果、PIEZO1 と呼ばれる膜張力により活性化されるイオンチャンネルが、筋線維の形態形成および細胞内小器官の機能に重要な役割を果たすことを見出した(論文投稿中)。

研究項目 A01 計画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・岡部)

1) 蛍光性ポリマー温度センサー(FPT)と蛍光寿命イメージング顕微鏡(FLIM)による細胞内温度計測法を応用して、近年開発された高感度かつ定量性の高い検出器(SMD-HyD)を備えた FLIM システムを構築し、細胞内温度センシング機構である脂質代謝(梅田と連携)や核-細胞質輸送(今本と連携)における細胞内局所温度変動の関与を探索する領域内共同研究を遂行中である。2) 脳機能における細胞内温度変動の生理的意義の解明を目指して、神経細胞(分散培養ニューロン、神経後根節、神経様細胞 PC12)や脳組織(マウス脳スライス切片)における細胞内イメージング法を確立し(土居・柴崎と連携)、神経分化に伴う細胞内の温度分布変化、ニューロンスパインにおける発熱、脳スライスにおける不均一な神経細胞の定常的発熱を発見した。3) 細胞内局所温度の操作法として、集光させた赤外(IR)レーザー照射を用いた細胞内局所の一過的加熱法(論文投稿中)、および金ナノ粒子の可視光レーザー照射による細胞内分子レベルでの局所加熱法(論文投稿準備中)を開発した。4) 細胞内局所温度の変動の原理を探るために細胞内の人工熱源による一過的な温度変動の計測法を開発して解析した結果、細胞内での一過的に与えた熱の緩和が著しく遅いことが明らかになった。5) 迅速かつ一過的に形成する細胞小器官であるストレス顆粒(SG)形成過程において細胞内の発熱がごく初期の SG コア形成に必須であること、細胞内の不均一な温度勾配が SG 成長過程に必要である事を発見した(論文投稿準備中)。6) 神経様細胞 PC12 の温度イメージング法を確立し(柴崎と連携)、分化誘導因子 NGF の添加による神経細胞への分化時の細胞内温度分布を詳細に観察した結果、軸索伸長が生じる数時間の期間特異的な核内温度の上昇や核辺縁部の温度低下といった細胞内温度分布の変化を発見した。

研究項目 A02 計画5「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・山田)

1) 視床下部からの飢餓信号が代謝(熱産生)の抑制と摂食の促進を惹起する上で鍵となる新規の神経細胞を発見した。ラットやマウスの延髄の網様体に分布するこの神経細胞群は視床下部由来の飢餓信号によって活性化され、交感神経と運動神経という2つの独立した神経系を同時に制御することで、褐色脂肪熱産生を抑制するとともに咀嚼や摂食を促進することを見出した(*Cell Metab.* 2017)。2) 糖尿病治療薬であるdapagliflozinなどのsodium glucose cotransporter-2 (SGLT2)阻害剤は多量の血糖を尿中へ排出するが、その投与が意外にも患者の体重をあまり減少させない。それが、褐色脂肪組織での代謝性熱産生(つまり個体レベルのエネルギー消費)が低下することが原因であることを突き止め、それに関わる肝一脳情報伝達メカニズムを解明した(*PLoS ONE* 2016)。3) ラットの行動実験系(2プレート温度選択行動試験)を確立し、これを用いて体温調節行動に必要な環境温度情報を皮膚から脳へ伝達する求心性神経路を同定することに成功した。温度知覚の伝達路として教科書的に知られた脊髄視床皮質路ではなく、脊髄一外側腕傍核を介した経路で伝達されることを発見した(南と連携)(*Sci. Rep.* 2017)。4) 視索前野の体温調節ニューロンを可視化できる遺伝子改変ラットを使用し、温度感受性ニューロンから神経活動記録を得つつある。5) 概日リズムを生み出す視交叉上核からの時計信号が体温調節中枢へ伝達される神経路を、神経軸索のトレーシング技術と活性化ニューロンマーカーのFos発現解析を組み合わせた「機能的トレーシング法」を用いて解析を行っている。

研究項目 A02 計画6「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)

1) 温度と体内時計機構の接点となる中核時計蛋白質PER2の蛋白質変動を簡便に培養細胞レベルでとらえる方法を樹立することに成功した(*Chronobiol. Int.* in press)。生体内で見られる数度レベルの温度変化(35℃から38℃への上昇)によってPER2の蛋白質レベルが急激に上昇することを見出した。転写後のmRNAの化学修飾を介した温度依存性シグナルが存在する可能性が高いと考えられる。2) 脳内のサーカディアンリズム中枢である視交叉上核ニューロンに発現するGPCRを標的とした探索研究(*Endocr. J.* 2017)を行った結果、体温の日内変動パターンを規定する新たなGPCRを見出すことに成功した。重要なことにこのGPCRは視交叉上核の一部のニューロンに発現し、遺伝子欠損によってマウスの体温の日内変動パターンが劇的に変容するが、行動パターンは正常と同じであった。体温の日内変動はこれまで行動の制御とは異なる神経路を介して視交叉上核が制御すると予想されていたが、今回その分子実体を世界で初めて明らかにすることができた(論文投稿準備中)(中村と連携)。3) 顕微鏡下での培養細胞の微弱発光リズム計測法とその際同時に使う顕微鏡下での経時的加温プログラムを開発・整備した(岡部と連携)。

研究項目 A02 計画7「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・柴崎)

1) ラットに暑熱・寒冷環境を負荷した際の分界条床核内ノルアドレナリンレベルを*in vivo*マイクロダイアリシス法により計測した。室温群(気温28℃/湿度50%)に比較し、高温群(38℃/湿度50%)および低温群(8℃/湿度50%)において、ノルアドレナリンレベルが有意に上昇した。2) 床面温度に加え、気相温度を制御できる行動実験系を構築した。3) 神経活動マーカーであるc-Fos発現を指標に検討を行い、暑熱環境により神経活動が亢進する脳領域を同定した。また、寒冷環境により活動亢進する脳領域も解析中である。4) 組織学的解析により暑熱環境負荷により活性化することが示された神経路のうち、視床室傍核から側坐核および分界条床核に投射する神経路について、光遺伝学的手法による神経路特異的活性化が快・不快情動に及ぼす影響を調べるため、即時的場所嫌悪性試験を用いた検討を開始した。5) 分界条床核内CRFによる不快情動生成に、分界条床核2型神経細胞におけるアデニル酸シクラーゼ-cAMP-PKA系活性化とそれによる2型神経細胞活動の亢進が関与することを、電気生理学的・行動薬理学的解析により明らかにした(*Eur. J. Neurosci.* 2016)。6) 従来は52℃以上の温度で活性化する侵害熱センサーとして知られていたTRPV2が、機械的刺激により活性化するメカノセンサーとしても機能し、神経回路形成に関与することを明らかにするとともに、TRPV2活性化の分子基盤を明らかにした(*J. Physiol. Sci.* 2016, *FASEB J.* 2017)。7) 脳スライス標本に温度感受性蛍光プローブを取り込ませ、組織標本中での温度分布をモニタリングする方法を確立し、組織中に40℃近辺まで温度上昇する発熱スポットが点在することを見いだした(原田・岡部と連携)。

3. 審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況（2 ページ以内）

審査結果の所見において指摘を受けた事項があった場合には、当該コメント及びそれへの対応策等を記述してください。

留意事項

1) 「温度に関連する各分野で活躍する研究者が揃っているが、その有機的連携を果たすための、より実質的なプランを構築されたい。」

>異なるバックグラウンドの研究者の有機的な連携が最も腐心するところであり、その有機的連携こそが本研究領域を成功させる鍵と考えている。計画班員に関しては、すでに多くの連携研究が始まっているが、平成28年に公募班員が加わり、公募班員同志、公募班員と計画班員の研究連携を推進するために、領域会議等でお互いの研究内容を知り合う時間を長く取り、また、多くの学会で共催シンポジウムを開催した。

2) 「細胞内温度センシング、すなわち局所温度検知について、細胞内は非常に混雑した環境であり、誘電率や粘性など物性が試験管内とはかなり異なるので、そのような環境での温度が、今回提案の方法によってどの程度正確に計られているかを明確にすべきである。」

>細胞内温度の不均一性の意義に関する研究は、本研究領域、とりわけA01班で取り組むべき課題である。これは、細胞内が非常に混雑した環境であり、細胞内では簡単には温度の均一化が起こらない、という考えに基づく。より正確に細胞内温度を計測するために、A01班には生物物理学研究者に参画してもらっており、より物理学的な視点を取り入れるために、日本生物物理学会で平成27年度・平成28年度に共催のシンポジウムを開催した。また、熱力学研究者も集う第1回Biothermology Workshop（平成28年開催）を後援し、情報交換を行った。さらに、細胞内温度センサーの開発を担当する原田・岡部班では、細胞内環境の影響を受けにくい材料による細胞内温度計測法であるナノダイヤモンドを導入するとともに、細胞内温度を異なる原理の方法〔細胞外からの計測用の熱量センサー（公募班・小野）や蛋白質温度センサー（公募班・中野）〕で細胞内温度を計測することにより、温度変動の結果の信頼性を評価した。この結果、蛍光蛋白質温度センサーを用いた細胞内温度計測でも細胞小器官依存的発熱が観察された（*PLoS ONE* 2017）。また、上記の細胞内温度変動の妥当性を実験的に評価するため、人工的な熱源による一過的加熱を追跡する方法を開発した。この検討においてリポソーム内との比較から発見した著しく遅い細胞内熱緩和の結果から、細胞内には熱に関して特異的な化学環境が形成されていることを見出した。この結果は、均一水溶液と異なる細胞内熱ダイナミクスが細胞内の大きな温度変動を説明することを示唆しているが、同時にこの環境にある高分子の状態（とその変化）が均一溶液中と異なる可能性もあることから、今後慎重に展開する。つまり、細胞内局所温度変化が温度センサーや生体高分子の構造変化に与える影響や、局所的な粘度に与える影響を精査する。

3) 「国外への情報発信について、より具体的な計画と積極的な活動の検討が必要である。」

>「温度生物学」の概念は世界的に乏しく、従って、この新しい概念を世界に広く発信していく必要性を痛感している。研究領域の英語HP開設に加えて、平成29年9月に世界で活躍する温度生物学者を招聘して、京都で公開国際シンポジウムを開催する。また、Springer社と書籍を発刊する契約を交わしており、A01班の内容、A02班の内容に分けた2冊を刊行する。さらに、英国で出版され世界中の大学、研究機関、国・地域の研究資金助成組織、政府、民間、公共セクターのすべての主要な関係者に読まれる国際誌「IMPACT」で新学術研究領域「温度生物学」の研究が特集記事「Thermal biology: investigating the effects of temperature sensation on living organisms」として紹介された。加えて、平成31年に神戸で開催される第9回アジアオセアニア生理学会（FAOPS2019）でwhole day symposiumを計画している。分野外の研究者に向けた「温度生物学用語集」の刊行も計画している。

参考意見

「TRP チャネルの温度センシングの根本的なメカニズムを探る研究も必要ではないかとの意見もあった。」

>これは、まさに領域代表が中心に取り組むべき課題であり、以下の3点からのアプローチを考えている。

1) 人工脂質二重膜計測系を用いた単純化された系で、温度感受性 TRP チャネルの温度による活性化への脂質の関与を解析する。2) カエル等の近縁種間で温度感受性 TRP チャネル遺伝子のクローニングと機能解析を行うことにより、温度による活性化に関わるアミノ酸残基や構造をよりピンポイントで明らかにする。3) 高速 AFM を用いて温度刺激によるチャネル1個の開口を可視化する。

4. 主な研究成果（発明及び特許を含む）[研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理する]

（3 ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果（発明及び特許を含む）について、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、図表などを用いて研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。記述に当たっては、**本研究課題により得られたものに厳に限ること**とします。

研究項目 A01 細胞内と細胞外の温度センシング機構とその細胞機能における役割の解明

A01-1（計画・富永、高木、久原、内田）

TRP チャンネルの熱による活性化への細胞外 Ca^{2+} の必要性

アミノ酸配列の種間差を利用して TRPA1 の細胞外 Ca^{2+} 感受性に関わるポア近傍のグルタミン酸を同定した。酸性アミノ酸の中性化によって熱刺激感受性が獲得されることが明らかになった (*J. Physiol.* 2017)。

異なる温度環境への適応に關与する温度センサーの解析

アフリカツメガエルとネッタイツメガエルはともにアフリカに生息するが、生息域の環境温度が異なり、アフリカツメガエルはより高温刺激への感受性が強い。TRP チャンネルのアミノ酸配列の種間差を利用して熱感受性に重要な部位を同定し、環境適応時の分子進化メカニズムを提唱した (*J. Biol. Chem.* 2016)。

精子による個体の温度適応

シンプルな動物 (*C. elegans*) の温度応答を指標としたトランスクリプトーム解析と変異体の温度応答解析から、精子が個体の温度馴化に關与していることが明らかになった。頭部温度受容ニューロンで受容された温度情報がホルモンを介して精子に伝達され、さらに精子がホルモンを介して、頭部の温度受容ニューロンの活性をフィードバック制御していることを発見した (*Cell Rep.* 2016)。

人工膜ダイナミクスの解析

人工膜において、より生細胞に近い負電荷脂質を用いた際の膜 2 次元ダイナミクスである相分離状態の特徴、および 3 次元ダイナミクスである膜孔形成の特徴を明らかにした (*J. Phys. Chem. B* 2016)。さらに膜のダイナミクスと細胞信号伝達について、人工膜をより生細胞に近づけるため負電荷脂質を用いた場合のダイナミクスに関して研究を進めている (*Phys. Rev. E* 2015)。

人工再構成系を用いた温度感受性 TRP チャンネルの機能解析

これまでに、ラット TRPV1、マウス TRPM3、マウス TRPM5、ヒト TRPA1 の人工再構成系を確立し、特に TRPM3、TRPM5 について温度依存的活性化の検討を行なった。人工再構成系においては TRPM3 の温度依存的な活性化はほとんどみられず、PIP₂ などの分子が TRPM3 の温度依存的活性化に重要であることを見出した (*FASEB J.* 2016)。また、TRPM5 は体温付近で最も活性が強いことを明らかにした (論文投稿準備中)。

A01（公募 1・西山）

蛋白質膜挿入を触媒する「糖脂質酵素」MPlase の低温下での発現誘導機構

MPlase の生合成遺伝子の一つである *cdsA* の転写レベルは低温下で大幅に上昇する。低温下で一過的に作動するプロモーターと恒常的に作動するプロモーターを特定した (論文投稿準備中)。

A01（公募 4・大倉）

高感度カルシウムプローブを用いた神経局所温度-活動連関の研究：A01 公募班・井藤と共同研究

シナプスの温度、 Ca^{2+} 活動、ATP 産生の経時変化をイメージングで測定可能にする蛍光プローブの作製を行った。また、蛋白質を用いた細胞内温度操作に関する共同研究を公募班・井藤と開始した。

A01（公募 5・藤原）

電位依存性チャンネル蛋白質の温度センシング機構の解明：A02 公募班・武田と共同研究

貪食細胞に発現する電位依存性 H^{+} チャンネルの温度依存的なチャンネル開閉に寄与する分子構造基盤について明らかにした。公募班・武田と炎症細胞の転写シグナルについての共同研究を進めた。

A01（公募 7・井藤）

磁性ナノテクノロジーによる細胞内局所加温技術の創出：A01 公募班・大倉と共同研究

合成生物学的アプローチにより細胞の熱ストレスを検出するシステムを構築し、磁性ナノ粒子の発熱に伴う細胞内局所加温技術を確立した。蛋白による細胞内温度操作の共同研究を公募班・大倉と開始した。

研究項目 A02 温度が生体機能に影響を与える仕組みと温熱恒常性の統合的制御機構の解明

A02-5（計画・中村、山田）

飢餓を生き抜くために機能する脳の神経回路：オレゴン健康科学大学との国際連携

飢餓状態の動物は熱産生を抑制するとともに摂食行動を亢進することで飢餓を生き長らえようとするが、延髄内の神経細胞群が脳の視床下部により活性化され、交感神経系と運動神経系を同時に制御することで、2つの飢餓反応を同時に促進することを見出した (*Cell Metab.* 2017)。

体温調節行動の実験系の確立：A02 計画班・南との共同研究

体温調節行動の中枢神経回路を解析するために行動実験系を確立し、体温調節行動に必要な環境温度情報を皮膚から脳へ伝達する求心性神経路を同定した (*Sci. Rep.* 2017)。

個体の栄養情報の体温調節系への関与：分担・山田との共同研究

糖尿病治療薬による熱産生抑制の肝-脳連関メカニズムを解明した (*PLoS ONE* 2016)。

A02-6 (計画・土居)

温度と体内時計との関係

温度と体内時計の接点となる中核時計蛋白質 PER2 の簡便検出法を樹立し (*Chronobiol. Int.* in press)、それを用いて PER2 の転写後調節を介した発現変化を見出した。また体温の日内変動に関与する G 蛋白質共役型受容体を視交叉上核ニューロンから同定した (*Endocr. J.* 2017)。

A02-7 (計画・南、柴崎)

侵害熱センサーTRPV2 による機械刺激応答

従来は 52°C 以上の温度で活性化する侵害熱センサーとして知られていた TRPV2 が、機械的刺激により活性化するメカノセンサーとしても機能し、神経回路形成に関与することを明らかにするとともに、TRPV2 活性化の分子基盤を明らかにした (*J. Physiol. Sci.* 2016, *FASEB J.* 2017)。

不快情動生成の分子メカニズム同定

今までに分界条床核内 CRF 神経情報伝達が痛みによる不快情動生成に関与していることを明らかにしているが、CRF による不快情動生成に、分界条床核 2 型神経細胞におけるアデニル酸シクラーゼ-cAMP-PKA 系活性化とそれによる 2 型神経細胞活動の亢進が関与することを明らかにした (*Eur. J. Neurosci.* 2016)。

A02 (公募 16・塩見)

カイコの休眠誘導における温度受容と脳可塑性の分子機構

カイコの卵休眠誘導に関わる TRPA1 と休眠ホルモンの KO 系統の解析を通じて、脳の可塑的变化に関わる分子群の候補を得た。

A02 (公募 17・中川)

プロリン水酸化抑制を介した TRPA1 の冷感受性獲得機構

ヒト TRPA1 が冷感受性を示すかは議論が分かれていたが、N 末端のプロリン残基の水酸化が抑制されると、冷刺激により生じた ROS により間接的に活性化されることを示した (*Nat. Commun.* 2016)。

A02 (公募 18・藤田)

TRPV4 による哺乳類低温ショック蛋白質の発現制御：A02 計画班・柴崎と共同研究

軽度低温による低温ショック蛋白質 CIRP、RBM3、及び SRSF5 の発現誘導が、TRPV4 の発現に依存すること、しかしそのイオンチャンネル活性とは独立であることを示した (*Sci. Rep.* 2017)。

A02 (公募 21・野村)

温度依存的・非依存的な胚発生速度を規定する分子機構の解明

外温性・内温性羊膜類の胚発生速度と温度との因果関係を解析した結果、外温性動物(カメ)の胚発生は温度耐性を示すが、内温性動物(ニワトリ)は低温において温度依存的な Notch シグナルにより神経分化率が低下する可能性を見出した(第 54 回日本生物物理学会シンポジウムで発表)。

A02 (公募 22・高橋)

NLRP3 遺伝子変異による低温誘導性炎症機構

家族性寒冷自己炎症症候群の NLRP3 遺伝子変異を発現するマクロファージを樹立し、低温条件によりインフラマソームの活性化が誘導されることを示した。

5. 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（5 ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果の公表の状況（主な論文、書籍、ホームページ、主催シンポジウム等の状況）について具体的に記述してください。記述に当たっては、本研究課題により得られたものに厳に限ることとします。

- 論文の場合、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に記載し、研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線、連携研究者には点線の下線を付し、corresponding author には左に*印を付してください。
- 別添の「(2) 発表論文」の融合研究論文として整理した論文については、冒頭に◎を付してください。
- 補助条件に定められたとおり、本研究課題に係り交付を受けて行った研究の成果であることを表示したもの（論文等の場合は謝辞に課題番号を含め記載したもの）について記載したもののについては、冒頭に▲を付してください（前項と重複する場合は、「◎▲・・・」と記載してください）。
- 一般向けのアウトリーチ活動を行った場合はその内容についても記述してください。

研究成果が多数につき、全ての項目について主要な成果のみを記す。

<国際発表論文>

研究項目 A01 細胞内と細胞外の温度センシング機構とその細胞機能における役割の解明

A01-1（計画・富永、高木、久原、内田） 計 38 件（全て査読有）

- ◎▲ Sharma N, Baek K, Phan H, Shimokawa N, *Takagi M. Glycosyl chains and 25-hydroxycholesterol contribute to the intracellular transport of amyloid beta (A β -42) in Jurkat T cells. *FEBS Open Bio*. In press, 2017.
- ▲ Shimokawa N, Mukai R, Nagata M, *Takagi M. Formation Q1 of modulated phases and domain rigidification in fatty acid-containing lipid membranes. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 19(20): 13252-13263, 2017
- ▲ Kittaka H, Uchida K, Fukuta N, *Tominaga M. Lysophosphatidic acid-induced itch is mediated by signaling of LPA5 receptor, phospholipase D and TRPA1/TRPV1. *J. Physiol.* 595(8): 2681-2698, 2017.
- ▲ Kurganov E, Saito S, Saito C.T., *Tominaga M. Requirement of Extracellular Ca²⁺ Binding to Specific Amino Acids for Heat-evoked Activation of TRPA1. *J. Physiol.* 595(8): 2451-2463, 2017.
- ▲ Okahata M, Ohta A, Mizutani H, Minakuchi Y, Toyoda A, *Kuhara A. Natural variations of cold tolerance and temperature acclimation in *Caenorhabditis elegans*. *J. Comp. Phys. B* 186 (8): 985–998, 2016.
- ◎ Gupta R, *Saito S, Mori Y, Itoh S, Okumura H, *Tominaga M. Structural basis of TRPA1 inhibition by HC-030031 utilizing species-specific differences. *Sci. Rep.* 6: 37460, 2016.
- ◎▲ Ujisawa T, Ohta A, Uda-Yagi M, *Kuhara A. Diverse Regulation of Temperature Sensation by Trimeric G-Protein Signaling in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS ONE* 11(10): e0165518, 1-20, 2016.
- ▲ Kage-Nakadai E, Ohta A, Ujisawa T, Sun S, Nishikawa Y, Kuhara A, *Mitani S. A *Caenorhabditis elegans* homolog of Prox1/Prospero is expressed in the glia and is required for sensory behavior and cold tolerance. *Genes Cells* 21(9): 936-948, 2016.
- ◎▲ *Shimokawa N, Himeno H, Hamada T, Takagi M, Komura S, Andelman D. Phase diagram and ordering in charged membranes: Binary mixtures of charged and neutral lipids. *J. Phys. Chem. B* 120(26): 6358-6367, 2016.
- ▲ Sonoda S, Ohta A, Maruo A, Ujisawa T, *Kuhara A. Sperm affects head sensory neuron in temperature tolerance of *Caenorhabditis elegans*. *Cell Rep.* 16(1): 56–65, 2016.
- ▲ *Saito S, Ohkita M, Saito C, Takahashi K, Tominaga M, *Ohta T. Evolution of heat sensors drove shifts in thermosensation between *Xenopus* species adapted to different thermal niches. *J. Biol. Chem.* 291(21): 11446-11459, 2016.
- ◎ *Uchida K, Demirkhanyan L, Asuthkar S, Cohen A, Tominaga M, *Zakharian E. Stimulation-dependent gating of TRPM3 channel in planar lipid bilayers. *FASEB J.* 30: 1306-1316, 2016.
- Sun W, *Uchida K, Suzuki Y, Zhou Y, Kim M, Takayama Y, Takahashi N, Goto T, Wakabayashi S, Kawada T, Iwata Y, *Tominaga M. Lack of TRPV2 impairs thermogenesis in mouse brown adipose tissue. *EMBO Rep.* 17: 383-399, 2016.
- ▲ Himeno H, Ito H, Higuchi Y, Hamada T, *Shimokawa N, Takagi M. Coupling between pore formation and phase separation in charged lipid membranes. *Phys. Rev. E* 92(6): 062713, 2015.
- ▲ Sugahara K, Shimokawa N, *Takagi M. Destabilization of Phase-separated Structures in Local Anesthetic-containing Model Biomembranes. *Chem. Lett.* 44(11): 1604-1606, 2015.
- ▲ Shimokawa N, Nagata M, *Takagi M. Physical properties of the hybrid lipid POPC on micrometer-sized domains in mixed lipid membranes. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 17(32): 20882-20888, 2015.

A01-2（計画・今本） 計 2 件（全て査読有）

- ◎▲ Kimura M, Morinaka Y, Imai K, Kose S, Horton P, *Imamoto N. Extensive cargo identification reveals distinct biological roles of the 12 Importin pathways. *eLife* 6: e21184, 2017.

A01-3（計画・梅田） 計 3 件（全て査読有）

- ◎ Ogawa R, Nagao K, Taniuchi K, Tsuchiya M, Kato U, Hara Y, Inaba T, Kobayashi T, Sasaki Y, Akiyoshi K, Watanabe-Takahashi M, Nishikawa K, *Umeda M. Development of a novel tetravalent synthetic peptide that binds to phosphatidic acid. *PLoS ONE* 10(7): e0131668, 2015.

A01-4（計画・原田、岡部） 計 2 件（全て査読有）

- Hattori K, Naguro I, Okabe K, Funatsu T, Furutani S, Takeda K, *Ichijo H. ASK1 signalling regulates brown and beige adipocyte function. *Nat. Commun.* 7:11158, 2016.

A01 (公募1・西山) 計2件 (全て査読有)

- 1) ▲ Nishikawa H, Sasaki M, *Nishiyama K. Membrane insertion of F₀c subunit of F₀F₁ ATPase depends on glycolipozyme MPlase and is stimulated by YidC. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 487(2): 477-482, 2017.
- 2) ▲ *Nishiyama K, Tokuda H. Novel translocation intermediate allows re-evaluation of roles of ATP, proton motive force and SecE at the late stage of preprotein translocation. *Genes Cells* 21(12):1353-1364, 2016.

A01 (公募6・中野) 計1件 (査読有)

- 1) ▲ Nakano M, Arai Y, Kotera I, Okabe K, Kamei Y, *Nagai T. Genetically encoded ratiometric fluorescent thermometer with wide range and rapid response. *PLoS ONE* 12(2): e0172344, 2017.

研究項目 A02 温度が生体機能に影響を与える仕組みと温熱恒常性の統合的制御機構の解明

A02-5 (計画・中村、山田) 計5件 (全て査読有)

- 1) ▲ Yahiro T, Kataoka N, Nakamura Y, *Nakamura K. The lateral parabrachial nucleus, but not the thalamus, mediates thermosensory pathways for behavioural thermoregulation. *Sci. Rep.* In press, 2017
- 2) ▲ Nakamura Y, Yanagawa Y, Morrison SF, *Nakamura K. Medullary reticular neurons mediate neuropeptide Y-induced metabolic inhibition and mastication. *Cell Metab.* 25(2): 322-334, 2017.
- 3) ▲ Sohn J, Okamoto S, Kataoka N, Kaneko T, Nakamura K, *Hioki H. Differential inputs to the perisomatic and distal-dendritic compartments of VIP-positive neurons in layer 2/3 of the mouse barrel cortex. *Front. Neuroanat.* 10: 124, 2016.
- 4) Chiba Y, *Yamada T, Tsukita S, Takahashi K, Munakata Y, Shirai Y, Kodama S, Asai Y, Sugisawa T, Uno K, Sawada S, Imai J, Nakamura K, Katagiri H. Dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, acutely reduces energy expenditure in BAT via neural signals in mice. *PLoS ONE* 11: e0150756, 2016.
- 5) ▲ *Nakamura K. Neural circuit for psychological stress-induced hyperthermia. *Temperature* 2(3): 352-361, 2015.

A02-6 (計画・土居) 計2件 (全て査読有)

- 1) ▲ Tainaka M, *Doi M, Inoue Y, Murai I, *Okamura H. Circadian PER2 protein oscillations do not persist in cycloheximide-treated mouse embryonic fibroblasts in culture. *Chronobiol. Int.* In press, 2017.
- 2) ▲ Goto K, *Doi M, Wang T, Kunisue S, Murai I, Okamura H. G-protein-coupled receptor signaling through Gpr176, Gz, and RGS16 tunes time in the center of the circadian clock. *Endocr. J.* [Epub ahead of print], 2017.

A02-7 (計画・南、柴崎) 計6件 (全て査読有)

- 1) ▲ Sugio S, Nagasawa M, Kojima I, Ishizaki Y, *Shibasaki K. TRPV2 activation requires interaction with the actin cytoskeleton and enhances growth cone motility. *FASEB J.* 31(4): 1368-1381, 2017.
- 2) ▲ *Shibasaki K, Hosoi N, Kaneko R, Tominaga M, Yamada K. Glycine release from astrocytes via functional reversal of GlyT1. *J. Neurochem.* 140(3): 395-403, 2017.
- 3) ▲ Kaneko T, Kaneda K, Ohno A, Takahashi D, Hara T, Amano T, Ide S, Yoshioka M, *Minami M. Activation of adenylate cyclase-cyclic AMP-protein kinase A signaling by corticotropin-releasing factor within the dorsolateral bed nucleus of the stria terminalis is involved in pain-induced aversion. *Eur. J. Neurosci.* 44(11): 2914-2924, 2016.
- 4) ▲ *Shibasaki K. TRPV4 ion channel as important cell sensors. *J. Anesth.* 30(6): 1014-1019, 2016.
- 5) ▲ *Shibasaki K. Physiological significance of TRPV2 as a mechanosensor, thermosensor and lipidsensor. *J. Physiol. Sci.* 66(5): 359-365, 2016.
- 6) ▲ *Shibasaki K, Sugio S, Takao K, Yamanaka A, Miyakawa T, Tominaga M, Ishizaki Y. TRPV4 activation at the physiological temperature is a critical determinant of neuronal excitability and behavior. *Pflügers Archiv Eur. J. Physiol.* 467(12): 2495-2507, 2015.

A02 (公募15・神吉) 計6件 (全て査読有)

- 1) ▲ Yamashita SI, *Kanki T. Detection of Hypoxia-Induced and Iron Depletion-Induced Mitophagy in Mammalian Cells. *Methods Mol. Biol.* In press, 2017.
- 2) ▲ Furukawa K, *Kanki T. Mitophagy in Yeast: A Screen of Mitophagy-Deficient Mutants. *Methods Mol. Biol.* In press, 2017.
- 3) ▲ Yamashita SI, Jin X, Furukawa K, Hamasaki M, Nezu A, Otera H, Saigusa T, Yoshimori T, Sakai Y, Mihara K, *Kanki T. Mitochondrial division occurs concurrently with autophagosome formation but independently of Drp1 during mitophagy. *J. Cell Biol.* 215(5): 649-665, 2016.

A02 (公募17・中川) 計2件 (全て査読有)

- 1) ▲ *Nakagawa T, Kaneko S. Roles of transient receptor potential ankyrin 1 in oxaliplatin-induced peripheral neuropathy. *Biol. Pharm. Bull.* In press, 2017.
- 2) ▲ Miyake T, Nakamura S, Zhao M, So K, Inoue K, Numata T, Takahashi N, Shirakawa H, Mori Y, *Nakagawa T, Kaneko S. Cold sensitivity of TRPA1 is unveiled by the prolyl hydroxylation blockade-induced sensitization to ROS. *Nat. Commun.* 7: 12840, 2016.

A02 (公募18・藤田) 計1件 (査読有)

- 1) ◎▲ Fujita T, Higashitsuji H, Higashitsuji H, Liu Y, Itoh K, Sakurai T, Kojima T, Kandori S, Nishiyama H, Fukumoto M, Fukumoto M, Shibasaki K, *Fujita J. TRPV4-dependent induction of a novel mammalian cold-inducible protein SRSF5 as well as CIRP and RBM3. *Sci. Rep.* 7(1):2295, 2017.

A02 (公募21・野村) 計1件 (査読有)

- 1) ▲ *Nomura T, Izawa E-I. Avian brains: insights from development, behaviors and evolution. *Dev. Growth Differ.* In press, 2017.

<和文総説>

研究項目 A01 細胞内と細胞外の温度センシング機構とその細胞機能における役割の解明

A01-1 (計画・富永、高木、久原、内田) 計 10 件 (全て査読無)

- 1) *富永真琴. 「温度感覚」 CLINICAL NEUROSCIENCE 35: 150-154, 2017.
- 2) *富永真琴. 「温度感受性 TRP チャネルと脳機能」 日本神経精神薬理学雑誌 36: 37-41, 2016
- 3) 下川直史, *高木昌宏, 「2次元・3次元 膜ダイナミクスと細胞信号伝達」 膜(MEMBRANE) 41: 233-239, 2016.
- 4) 下川直史, *高木昌宏, 「生物、物理、数学の境界領域としての膜研究」 生物工学会誌 94: 746-749, 2016.
- 5) *富永真琴, 「温度感受性 TRP チャネルと疾患」 ファルマシア 51: 1047-1052, 2015.

A01-3 (計画・梅田) 計 2 件 (全て査読無)

- 1) 土谷正樹, 原雄二, *梅田真郷. 「生体膜におけるリン脂質ダイナミクスとその生物機能」 膜 41(5): 196-201, 2016.
- 2) 長尾耕治郎, 塩見晃史, *梅田真郷. 「ショウジョウバエのリン脂質輸送タンパク質—ユニークな形質膜のリン脂質の組成と分布」 生体の化学 67(3): 247-251, 2016.

A01 (公募 1・西山) 計 1 件 (査読有)

- 1) *西山賢一. 「タンパク質膜挿入・膜透過に関与する多機能性糖脂質 MPIase」 生化学 88: 744-747, 2016.

A01 (公募 4・大倉) 計 1 件 (査読無)

- 1) *大倉正道, *中井淳一. 「高性能な赤色蛍光 Ca²⁺プローブタンパク質」 化学工業 67: 13-20, 2016.

研究項目 A02 温度が生体機能に影響を与える仕組みと温熱恒常性の統合的制御機構の解明

A02-5 (計画・中村、山田) 計 5 件 (査読有 1 件、査読無 4 件)

- 1) *中村和弘. 「体温を調節する中枢神経回路メカニズム」 日本神経精神薬理学雑誌 36(4): 93-99, 2016.
- 2) *中村和弘. 「体温・代謝調節システムの研究から「温度生物学」への展開」 生物物理 56(3): 149-153, 2016. (査読有)
- 3) *中村和弘. 「心理ストレスと体温上昇」 Brain and Nerve 67(10): 1205-1214, 2015.

A02-6 (計画・土居) 計 2 件 (全て査読無)

- 1) *土居雅夫. 「生活習慣病と体内時計」 日本内科学会雑誌 105: 1669-1674, 2016.
- 2) 薛元瑞, *土居雅夫, 岡村均. 「中枢時計とエネルギー代謝制御」 内分泌・糖尿病・代謝内科 41: 36-42, 2015.

A02 (公募 15・神吉) 計 2 件 (全て査読無)

- 1) *神吉智丈. 「選択的オートファジー」 Medical Science Digest 42(10): 442-444, 2016.
- 2) *神吉智丈. 「Parkin に依存しないミトファジー」 最新医学 72(2): 205-210, 2016.

A02 (公募 17・中川) 計 1 件 (査読有)

- 1) *中川貴之. 「末梢神経障害および末梢血流障害によるしびれと TRPA1」 生化学 88:237-239, 2016.

A02 (公募 22・高橋) 計 2 件 (全て査読無)

- 1) *高橋将文. 「自然免疫と自己免疫疾患」 医学と医療の最前線:日本内科学会雑誌 40:747-752, 2016.

<書籍>

研究項目 A01 細胞内と細胞外の温度センシング機構とその細胞機能における役割の解明

A01-1 (計画・富永、高木、久原、内田) 計 3 件

- 1) *富永真琴. 「温度感受性 TRP チャネル」 脳内環境辞典 (株)メディカルドゥ p36-37, 2017.
- 2) 太田茜, 園田悟, 久原篤. 「研究者が教える動物実験」 第 1 巻 感覚 共立出版 199: p42-45, 2015.
- 3) 久原篤, 太田茜. 「研究者が教える動物実験」 第 3 巻 行動(好きな温度に向かう行動を調べよう センチュウの温度走性テスト: 温度応答行動の測定) 共立出版 22: p36-39, 2015.

A01 (公募 4・大倉) 計 1 件

- 1) 大倉正道. 「遺伝子コード型 Ca²⁺プローブ(GECI)」 脳内環境辞典 (株)メディカルドゥ p30-31, 2017.

研究項目 A02 温度が生体機能に影響を与える仕組みと温熱恒常性の統合的制御機構の解明

A02-5 (計画・中村、山田) 計 3 件

- 1) 中村和弘. 「体温の中核制御機構」 “Annual Review 2016 糖尿病・代謝・内分泌” 中外医学社 p80-86, 2016.
- 2) 山田哲也, 片桐秀樹. 「糖・エネルギー代謝調節における神経ネットワーク」 糖尿病学 西村書店 p124-132, 2015.

A02-6 (計画・土居) 計 1 件

- 1) 土居雅夫. 「哺乳類の生物時計」 光と生命の事典 (日本光生物協会編) 朝倉書店 p198-199, 2016.

A02-7 (計画・南、柴崎) 計 1 件

- 1) Redmon SN, Shibasaki K, Krozaj D. “TRPV4”, encyclopedia of signaling molecule, 2nd Edition, Sangdun Choi Ed., Springer. In press, 2017.

<特許>

研究項目 A02 温度が生体機能に影響を与える仕組みと温熱恒常性の統合的制御機構の解明

A02 (公募 20・浅野) 計 1 件

- 1) 特願 2016-231875 「新規化合物並びにそれを用いた Pin1 阻害剤」 発明者: 浅野知一郎(広島大学)、中津祐介(広島大学)、伊藤久央(東京薬科大学)、岡部隆義(東京大学)、出願日: 2016年11月29日

<共催シンポジウム> 計 6 件

- 1) 第 94 回日本生理学会大会 「温度生物学の視点から探る生理機能」、アクトシティ浜松(浜松)、平成 29 年 3

- 月 29 日、オーガナイザー：柴崎貢志、岡部弘基
- 2) 第 54 回日本生物物理学会年会「温度生物学の挑戦」、つくば国際会議場(つくば)、平成 28 年 11 月 25 日、オーガナイザー：岡部弘基、原田慶恵
 - 3) 第 89 回日本生化学会大会「温度生物学の新展開」、東北大学(仙台)、平成 28 年 9 月 25 日、オーガナイザー：梅田真郷、岡部弘基
 - 4) 第 68 回日本細胞生物学会大会「温度生物学の創成(展開を目指して)」、京都テルサ(京都)、平成 28 年 6 月 15 日、オーガナイザー：原田慶恵、今本尚子
 - 5) 第 93 回日本生理学会大会「温度生物学～温度と生命の関わり合い～」、札幌コンベンションセンター(札幌)、平成 28 年 3 月 24 日、オーガナイザー：中村和弘、富永真琴
 - 6) 第 53 回日本生物物理学会年会「温度生物学の幕開け」、金沢大学(金沢)、2015 年 9 月 13 日、オーガナイザー：岡部弘基、久原 篤

<受賞・招待講演・基調講演>

研究項目 A01 細胞内と細胞外の温度センシング機構とその細胞機能における役割の解明

A01-1 (計画・富永、高木、久原、内田) 計 14 件

- 1) Takagi M. “Membrane: order and dynamics” The 22nd Symposium of Young Asian Biological Engineers’ Community (YABEC), Miyazaki, JAPAN, Nov. 28, 2016. (基調)
- 2) Takagi M. “Membrane fluidity and cell signal transduction: Effect of menthol on cell membrane” PACIFICHEM, Honolulu, Hawaii, USA, Dec. 18, 2015. (招待)
- 3) Tominaga M. “Regulation mechanisms of TRPV1 and TRPA1” 12th World Congress of Veterinary Anesthesiology, Kyoto, JAPAN, Sep. 1, 2015. (基調)

A01-2 (計画・今本) 計 1 件

- 1) Imamoto N. “Thermal stress induced nuclear transport pathway mediated by Hikeshi” Nuclear Transport Meeting, Sant Feliu de Guixols, SPAIN, Sep. 18-23, 2015. (招待)

A01-4 (計画・原田、岡部) 計 2 件

- 1) Okabe K. “Imaging and manipulation of temperature in single living cells” 114th International Titisee Conference, Titisee, GERMANY, Nov. 16-20, 2017 (招待)
- 2) Harada Y. “Imaging of intracellular temperature in PC12 cell differentiation” Asian Chemical Biology Initiative 2017 Ho Chi Minh Meeting, Ho Chi Minh, VIETNAM, Jan. 21, 2017 (招待)

A01 (公募 2・小野) 計 2 件

- 1) Ono T. “On-chip Thermal Micromechanical Sensors for Biomedical Applications” The 10th IEEE International Conference on Nano/Molecular Medicine and Engineering, Macao, CHINA, Oct. 31-Nov. 2, 2016. (基調)

A01 (公募 8・佐藤) 計 1 件

- 1) Sato Y, Tharasanit T, Tiptanavattana N, Thitaram C, Somgird C, Mahasawangkul S, Thongtip N, Taniguchi M, Otoi T, Techakumphu M. “Unique expression patterns of heat shock related molecules in elephant testis and epididymis compared to those in other animal organs showing weak heat tolerance” The 3rd seminar of priority universities for cooperation in Thailand, Kasetsart Univ., THAILAND, Aug. 19, 2016. (招待)

研究項目 A02 温度が生体機能に影響を与える仕組みと温熱恒常性の統合的制御機構の解明

A02-5 (計画・中村、山田) 計 8 件

- 1) Nakamura K, Kataoka N. “Higher brain stress signaling that drives the hypothalamo-medullary pathway for stress-induced hyperthermia” 6th International Conference on the Physiology and Pharmacology of Temperature Regulation (PPTR2016), Ljubljana, SLOVENIA, Dec. 5-9, 2016. (招待)
- 2) 片岡直也、日本生理学会 環境生理学グループディナー賞 平成 27 年度久野寧記念賞 (受賞)
- 3) Nakamura K. “Central pathways for cold-induced thermogenesis” The Wenner-Gren Foundations International Symposium “Brown adipose tissue and eutheria”, Stockholm, SWEDEN, May 27, 2016. (招待)
- 4) 山田哲也、日本医師会 平成 27 年度医学研究奨励賞 (受賞)

A02-6 (計画・土居) 計 1 件

- 1) 土居雅夫、日本内分泌学会 第 37 回日本内分泌学会研究奨励賞、2016 年 11 月 28 日 (受賞)

A02 (公募 23・中村) 計 1 件

- 1) 中村隼明、日本繁殖生物学会 平成 28 年度 日本繁殖生物学会優秀発表賞 (口頭発表部門) (受賞)

<広報誌・パンフレット> 計 8 件

- 1) IMPACT Multidisciplinary Health Research, Thermal Biology: Investigating The Effects of Temperature Sensation On Living Organisms, Number 4, May 2017, pp. 50-54(5). 35,000 copies (print and digital format)
<http://www.ingentaconnect.com/content/sil/impact/2017/00002017/00000004/art00018>
- 2) 「温度生物学」ニュースレター第 2 号、平成 28 年 10 月 11 日発行、500 部
- 3) 「温度生物学」ニュースレター第 1 号、平成 28 年 2 月 25 日発行、500 部

<ホームページ・プレスリリース>

- 1) 全班員の主要な学術論文成果と各研究室 HP での紹介およびプレスリリースへのリンクを本領域 HP 上で公表 (<http://www.nips.ac.jp/thermalbio/research.html>)

<メディア報道>

研究項目 A01 細胞内と細胞外の温度センシング機構とその細胞機能における役割の解明

A01-1 (計画・富永、高木、久原、内田) 計 11 件

- 1) 久原篤、平成 28 年 6 月 17 日、NHK 総合テレビ ニュース、「甲南大学理工学部 温度調節機能に精子が影響を」(テレビ)
- 2) 富永真琴、平成 28 年 3 月 4 日、科学新聞、「褐色脂肪細胞で脂肪燃焼を促す新たなメカニズム発見」(新聞)
- 3) 富永真琴、平成 28 年 1 月 29 日、科学新聞、「温度感受性チャネル 機能特性の一端解明」(新聞)
- 4) 久原篤、平成 27 年 11 月 9 日(月)、神戸新聞 夕刊 2 面、「線虫に学ぶ"生存戦略"」(新聞)

研究項目 A02 温度が生体機能に影響を与える仕組みと温熱恒常性の統合的制御機構の解明

A02-5 (計画・中村、山田) 計 19 件

- 1) 中村和弘、平成 29 年 1 月 29 日、「Hunger responses: how brain could function to increase the chance of survival during starvation」Latinos Health (<http://www.latinoshealth.com/articles/24497/20170129/hunger-responses-how-brain-could-function-to-increase-the-chance-of-survival-during-starvation.htm>) (ウェブ)
- 2) 中村和弘、平成 29 年 1 月 6 日、「飢餓を生き抜く脳の仕組み解明」NHK ニュース (テレビ)

A02-7 (計画・南、柴崎) 計 17 件

- 1) 柴崎貢志、平成 28 年 1 月 11 日 群馬テレビ ニュース 8「神経再生を促す分子 TRPV2」(テレビ)
- 2) 柴崎貢志、平成 27 年 12 月 28 日 上毛新聞「脳内温度が神経活動を向上させる分子基盤の解明」(新聞)

A02 (公募 17・中川) 計 2 件

- 1) 中川貴之、平成 28 年 9 月 16 日 京都新聞 25 面 「人はなぜ「冷たい」を「痛い」と感じるのか 一活性酸素と痛みセンサー TRPA1 がカギを握る」(新聞)

<アウトリーチ活動>

研究項目 A01 細胞内と細胞外の温度センシング機構とその細胞機能における役割の解明

A01-1 (計画・富永、高木、久原、内田) 計 13 件

- 1) 高木昌宏、スーパーサイエンスハイスクール研究発表会、石川県立金沢泉丘高等学校、平成 29 年 2 月 6 日、高等学校の実験環境における大腸菌を用いた HSP (ヒートショックプロテイン) の検出他、合計 9 件の発表、約 120 名 (高校生向け実習)
- 2) 富永真琴、第 24 回脳の世紀シンポジウム「食と脳」「口の中で辛みと温度を感じるメカニズム」、有楽町朝日ホール(東京)、平成 28 年 9 月 14 日 一般向け講演会・セミナー (一般向けセミナー)
- 3) 久原篤、第 9 回サイエンスフェア in 兵庫、神戸国際会議場、2017 年 1 月 29 日、動物の温度適応の遺伝子暗号をシンプルな生物から解読するという内容を一般市民に紹介 (イベント参加)

A01-2 (計画・今本) 計 1 件

- 1) 今本尚子、ここまで解析された細胞のなぞ ~細胞の修復力~、練馬区光が丘図書館、2017 年 2 月 4 日、温度生物学にかかわる細胞研究について紹介 (一般向け講義)

A01-3 (計画・梅田) 計 2 件

- 1) 梅田真郷、京都大学 ELCAS (科学体系と創造性がクロスする知的卓越人材育成プログラム)、京都大学、平成 28 年 10 月 1 日、生物と温度について紹介 (高校生向け講義)

A01-4 (計画・原田、岡部) 計 4 件

- 1) 原田慶恵、平成 27 年度 静中 静高 同窓会 総会 記念講演会「見えないものを観る ~からだの中の分子のはたらき~」、グランディエール・ブケトーカイ (静岡)、平成 27 年 11 月 7 日、約 100 名 (一般向け講演)

A01 (公募 9・江藤) 計 2 件

- 1) 江藤圭、「変化する脳」、岡崎市立岩津中学校 (愛知)、平成 28 年 9 月 13 日、脳の神経回路が様々な状況により変化すること、その機構について中学生にわかりやすく解説した (出前授業)

研究項目 A02 温度が生体機能に影響を与える仕組みと温熱恒常性の統合的制御機構の解明

A02-5 (計画・中村、山田) 計 20 件

- 1) 中村和弘、「千里ライフサイエンスセミナー：光遺伝学を用いたストレス性体温上昇メカニズムの解明」千里ライフサイエンスセンタービル (大阪)、H28 年 2 月 26 日、一般市民ならびに研究者向けに最新研究成果を解説 (一般向け講演)

A02-6 (計画・土居) 計 2 件

- 1) 土居雅夫、京都大学オープンキャンパス (京都)、平成 28 年 8 月 9 日、温度生物学に関する研究の紹介、20 名 (高校生向け講義)

A02-7 (計画・南、柴崎) 計 4 件

- 1) 柴崎貢志、体験実習、前橋高校 (群馬)、平成 27 年 12 月 25 日、温度感覚の実験 (高校生向け実習)

A02 (公募 17・中川) 計 3 件

- 1) 中川貴之、しびれの研究手法とメカニズムの解析、技術情報協会 (東京)、平成 28 年 11 月 7 日、しびれの分子機構について紹介 (企業向けセミナー)

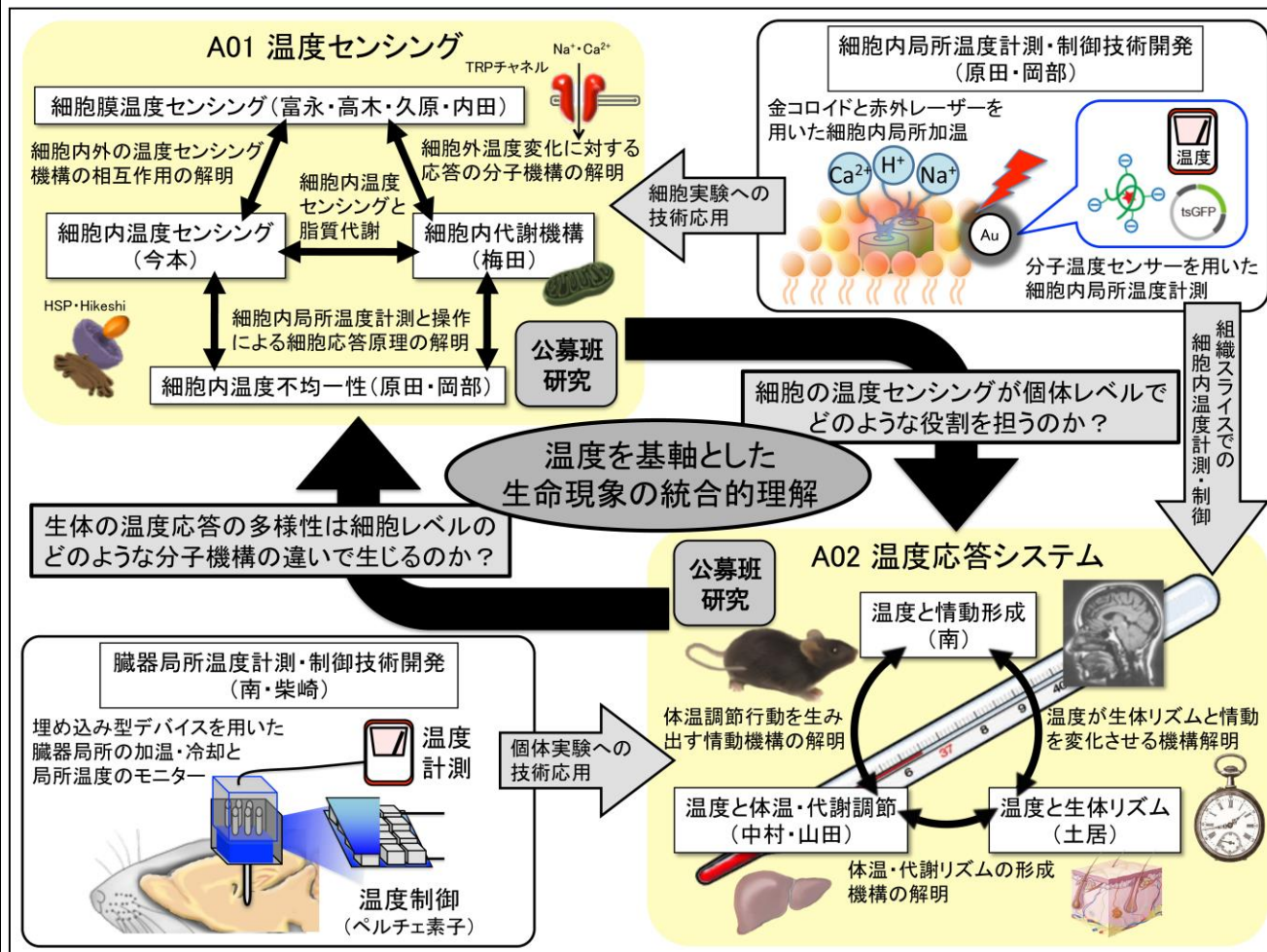
A02 (公募 13・酒井) 計 1 件

- 1) 酒井寿郎、東京大学先端科学技術研究センター (東京)、平成 28 年 12 月 22 日、温度生物学に関わる研究紹介、C2C12 筋管細胞の分化の観察 (高校生向け講義)

6. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況（2 ページ以内）

領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、研究組織間の連携状況について組織図や図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

計画研究は、項目 A01「温度センシング」と項目 A02「温度応答システム」からなり、「温度センシング」では細胞膜と細胞内の温度センシング機構が協働して細胞が温度を感知し機能発現にいたるメカニズムを明らかにする。「温度応答システム」では、感知された温度情報が統合され、個体レベルでの体温・代謝調節、生体リズム調節・行動制御などの生理現象にいたる生体メカニズムを明らかにする。項目 A01 に 10 の、項目 A02 に 13 の公募研究が加わっている。



計画班員を中心として以下のような研究連携が進んでいる。

- 1) A01 計画 1(富永): 温度感受性 TRP チャンルの *in situ* hybridization 用プローブの供与 (南・柴崎と連携)
- 2) A01 計画 1(富永): 伸展刺激用チェンバーの供与 (南・柴崎と連携)
- 3) A01 計画 1(富永): パッチクランプ法を用いた温度感受性 TRP チャンルの活性化作用の検討 (梅田と連携)
- 4) A01 計画 1(富永): 温度プローブによる細胞内局所温度測定とパッチクランプ法による膜電流の同時測定 (原田・岡部と連携)
- 5) A01 計画 1(富永): 温度感受性 TRP チャンルの細胞膜局在、細胞膜脂質依存性の解析 (高木と連携)
- 6) A01 計画 1(富永): 温度感受性 TRP チャンル欠損マウスの供与 (南・土居・今本と連携)
- 7) A01 計画 2(今本): Hikeshi flox マウスを用いた体内時計機構の解析 (土居と連携)
- 8) A01 計画 2(今本): Hikeshi 欠損細胞の細胞内局所温度計測 (原田・岡部と連携)
- 9) A01 計画 4(原田・岡部): 神経分化させた PC12 細胞を用いた軸索温度計測 (柴崎と連携)
- 10) A01 計画 4(原田・岡部): 線虫の腸内温度の温度感受性蛍光ポリマーでの計測 (久原と連携)
- 11) A01 計画 4(原田・岡部): ショウジョウバエ細胞における細胞内局所温度の計測 (梅田と連携)

- 12) A01 計画 4(原田・岡部):培養細胞内温度計測 (公募班・小野と連携)
- 13) A02 計画 5(中村):交感神経の組織化学的同定と縫線核における VGLUT3 発現の検索 (山田と連携)
- 14) A02 計画 6(土居):加温培養下での細胞内時計蛋白質変動の経時観察 (岡部と連携)
- 15) A02 計画 7(南):温度選択行動解析 (中村と連携)
- 16) A02 計画 7(柴崎):頭部外傷に対する脳冷却効果の分子基盤の解析 (富永と連携)
- 17) A02 計画 7(柴崎):cold-inducible protein 誘導に対する TRPV4 活性化の関与 (公募班・藤田と連携)

これらの共同研究は共著論文発表に至っている。

- 1) Fujita T, Higashitsuji H, Higashitsuji H, Liu Y, Itoh K, Sakurai T, Kojima T, Kandori S, Nishiyama H, Fukumoto M, Fukumoto M, Shibasaki K, *Fujita J. TRPV4-dependent induction of a novel mammalian cold-inducible protein SRSF5 as well as CIRP and RBM3. *Sci. Rep.* 7(1): 2295, 2017.
- 2) Chiba Y, *Yamada T, Tsukita S, Takahashi K, Munakata Y, Shirai Y, Kodama S, Asai Y, Sugisawa T, Uno K, Sawada S, Imai J, Nakamura K, Katagiri H. Dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, acutely reduces energy expenditure in BAT via neural signals in mice. *PLoS ONE* 11: e0150756, 2016.

加えて、平成 28 年度に加わった公募班員も以下のように積極的な連携研究を進めている。

- 1) A01 公募(小野):蛍光プローブによる細胞内温度計測と小野等による細胞外への熱の検出を組み合わせることで、細胞の熱力学的モデルを構築する (岡部と連携)。
- 2) A01 公募(井上):概日時計中枢からの体温制御にかかわる GPCR のシグナル伝達機構の解析とアッセイ系の構築 (土居と連携)。
- 3) A01 公募(大倉):自身が開発した温度プローブを用いて細胞内局所の Ca²⁺イメージング (富永・久原・高木と連携)、神経伸長軸索の Ca²⁺イメージング (柴崎と連携)、蛋白質を用いた細胞内温度操作 (公募班・井藤と連携) の共同研究を行っている。
- 4) A01 公募(藤原):炎症細胞の活性を負に制御する酵素発現を調節する転写シグナル (公募班・武田と連携)、TRP チャネルの温度センシング機構 (内田と連携) の共同研究を行っている。
- 5) A01 公募(中野):岡部らと共同で蛍光性温度プローブを開発。公募班・神谷が開発した蛍光温度プローブを提供。
- 6) A01 公募(江藤):脳損傷に対する脳冷却の保護作用に関するミクログリアの寄与について、2 光子顕微鏡を用いた *in vivo* イメージングを用いて検討している (富永と連携)。
- 7) A01 公募(神谷):動物個体局所組織に定量的に温度刺激を負荷する装置で一次体性感覚野における温度センシング機構とその経験依存的可塑的变化を解析 (公募班・江藤と連携)。神谷が開発した全身の求心性神経 Ca²⁺活動を可視化できるラットを公募班・中川に提供。
- 8) A02 公募(酒井):ヒストン脱メチル化酵素 JMJD1A が、概日リズムに関与し、これが熱産生低下と肥満の原因となる可能性が示唆されたため、土居らとの共同研究を行った。
- 9) A02 公募(田中):公募班・中村との連携で視床下部のアストロサイトの活性化により体温が上昇することを見つけた。
- 10) A02 公募(藤田):哺乳類低温ショック蛋白質の発現制御機構と温度感受性 TRP チャネルに関する共同研究を柴崎と連携して進め、論文として発表した。
- 11) A02 公募(小川):運動中マウス骨格筋温のリアルタイム測定系の確立 (柴崎と連携)。
- 12) A02 公募(浅野):寒冷刺激時の体温維持等の生体現象における各臓器の Pin1 の役割を、肝、筋、血管、神経、脂肪などの臓器特異的 Pin1 KO マウスを用いて検討しており、公募班・山田と共同研究を行っている。

7. 若手研究者の育成に係る取組状況（1ページ以内）

領域内の若手研究者の育成に係る取組状況について記述してください。

本領域では、若手研究者の育成と研究室間の学術交流促進を目的とした「温度生物学 若手の会」を組織しており、半年に一度の領域会議の開催に合わせて毎回、サテライトとして若手の会を開催している。若手の会の開催ならびに内容の企画は若手研究者が自主的に行っており、総括班からの資金援助は行わないものの、シニアの研究者はオブザーバーとして出席するのみで開催内容に口出しをしないことを方針として定めている。2016年6月29-30日に札幌で開催した第1回若手の会では、60名の参加者を集め、本間さと先生（北海道大学）、吉村崇先生（名古屋大学）、富永領域代表が特別講演を行うことで温度と生命現象の関わり合いを追究するこれまでの研究に関して理解を深めた。また、若手研究者によるフラッシュトークを開催し、互いの研究について有意義な議論を行った。第2回若手の会は2017年1月18-19日に愛知県蒲郡市で開催し、45名の参加を集めた。この会は合宿形式で実施し、参加した若手研究者全員が各自の研究内容について発表を行うとともに、深夜まで温度生物学研究に関して自由闊達に熱心な議論を行った。さらに、温度生物学研究の技術開発を担う研究者が技術利用と共同研究の促進を目的としたテクニカルセッションを行い、それぞれの革新的新規技術の利点と限界についてレクチャーした。

こうした若手研究者主導の交流会や若手の会専用メーリングリストの活用などによって、研究室間の若手研究者間の横のつながりが盛んに生まれており、その結果、若手研究者同士の多数の共同研究が進行している。

また、領域内の若手研究者の業績が認められ、本領域発足以降に数多くの昇進や受賞があった。富永班の分担研究者の久原は40歳の若さで甲南大学工学部教授に就任した。公募班の神谷は国立循環器病研究センター上級研究員から同センター循環モデル解析研究室長に昇任した。富永班の連携研究者であった内田は岡崎統合バイオサイエンスセンター助教から福岡歯科大学講師に昇進し、富永班の分担研究者として独立した。また、福岡歯科大学学会総会学会賞を受賞した。南班の天野は北海道大学大学院薬学研究院助教から同講師に昇任した。中村班の博士研究員であった片岡は助教に昇任し、また、心因性発熱メカニズムの研究が評価され日本生理学会環境生理学グループから久野寧記念賞を受賞した。中川班（公募）の大学院生であった三宅は日本薬理学会からナノシンポジウム優秀発表賞を受賞し、その後、温度生物学研究をさらに深化するためにUCSFのKirichokラボへ研究留学して、細胞内熱産生の現場であるミトコンドリアの電気生理学解析に着手した。さらに、上述の久原の研究室では、博士研究員の太田が動物学会から女性研究者奨励OM賞を、大学院生の岡畑が日本比較生理生化学会から原富之賞を、大学院生の宇治澤と園田がそれぞれ分子生物学会から若手優秀発表者賞と優秀ポスター賞を受賞した。

本領域内の若手研究者によるこうした活発な学術活動とそれに対する高い評価は、今後の温度生物学の発展の大きな原動力となるものである。

8. 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）（1ページ以内）

領域研究を行う上で設備等（研究領域内で共有する設備・装置の購入・開発・運用・実験資料・資材の提供など）の活用状況や研究費の効果的使用について総括班研究課題の活動状況と併せて記述してください。

各計画班は、研究費を設備・備品費、消耗品費、旅費、人件費・謝金等に効果的に使用して温度生物学研究を推進した。

総括班は、研究費を資料作成や領域会議開催などの領域の運営に必要な消耗品、領域会議・若手の会等の旅費、事務補助を行う研究支援者（事務補助員）1名の雇用経費、会議費、印刷費、通信・運搬費、アウトリーチ活動経費等に適切に使用して総括班を効率的に運営した。また、実験リソースや実験資料の輸送費も総括班経費から支出した。

国際活動支援班は、研究費の殆どを国際共同研究のための旅費として使用して多くの国際共同研究を遂行した。以下の IR レーザーを付加した共焦点レーザー走査型顕微鏡と蛍光寿命イメージング顕微鏡 (FLIM) は国際共同研究の実験にも使用した。

以下に特記すべき事項について記載する。

- 1 A01 計画1(富永)では、IR レーザーを付加した共焦点レーザー走査型顕微鏡を購入した。平成 28 年はこれを用いて細胞内温度の測定、および細胞内温度の操作技術を確立したので、平成 29 年度以降、研究領域内の共同研究に供する予定である。
- 2 A01 計画1(富永)は、各種温度感受性 TRP チャネル遺伝子、抗温度感受性 TRP チャネル抗体、温度感受性 TRP チャネル欠損マウスを保有しており、計画班および公募班班員に供給を開始しており、その輸送経費も研究経費で支弁する。
- 3 A01 計画 4(原田・岡部)が保有する蛍光性ポリマー温度センサー (FPT) と蛍光寿命イメージング顕微鏡 (FLIM) (研究経費で購入) による細胞内温度計測システムは、既に計画班内連携研究、公募班との連携研究に供されており、今後、さらにネットワークを広げる枠組みを構築していきたいと考えている。
- 4 A02 計画 7(南)が保有するマウス行動解析システム (機器のいくつかを研究経費で購入) も領域内研究者が使える枠組みを構築している。
- 5 A02 計画 7(柴崎)が開発した局所臓器内温度計測・制御システムを計画・公募班員内の共同研究リソースとして使用している。
- 6 A02 計画 5(中村)が最も得意とする脳内神経回路の電気生理学的解析は、幅広い活用に向けてディカッションする枠組みを構築したいと考えている。

9. 総括班評価者による評価（2ページ以内）

総括班評価者による評価体制や研究領域に対する評価コメントを記述してください。

評価者 1

地球上の生命活動は限られた温度範囲で行われているが、とくに高等動物では通常、温度範囲が数度以内に限定されている（恒温動物）。ところが近年、この限られた温度範囲内であっても、体内の温度は一様ではないこと、とくにミクロの細胞レベルでさえ、1度程度の温度分布が存在し、細胞機能に応じて変動していること、しかも、そのわずかな温度変化を感知する“温度センサー”が存在し、細胞機能の制御に関与することが明らかになってきた。恒温か変温かに限らず生物が生きていく上では、さまざまな物理・化学反応に伴って発生する熱によって体温が維持されなければならない。恒温動物であっても、必然的に体内温度は一様ではありえない。時間・空間的に不均一になる温度分布を感知して、生命活動を正常に維持するための仕組みが必要になる。変温動物の場合は、環境温度の変化に応じて体温調節をしており、独自の温度センサー機構を持っているはずである。本「温度生物学」領域は、分子・細胞レベルから臓器・個体レベルに至る生物活動における温度と温度変化、マクロ・ミクロの温度勾配を検出し、その生物機能における意味を明らかにすることを目的とし、そのために、我が国における「温度生物学」研究者を広範囲にわたり結集した。細胞生物学研究グループに限らず、ミクロ領域における温度計測手法の開発グループといった生物物理系のグループや、生物個体レベルの温度感知・制御の仕組み解明を目指す生理学研究者といった、異分野研究者を集めて組織されている。現在では公募研究者を含めて、温度計測・制御手法を共有することによる連携研究が有機的に進められつつあり、今後数年での研究成果が大いに期待できる。本研究領域が発足したことで、異分野研究者が一同に介し、これまで互いに知ることのなかった研究内容を具体的に知ることができたことから、もてる技術を相補的に生かす共同研究が開始されている。本領域の第一のターゲットは、恒温・変温によらず広く分布する、温度センサーである TRP チャネル群の構造と機能の解明にある。さらに今後、TRP チャネルに限らず、新しいタイプの温度センサーや温度感知システムの発見が見られるだろう。真の意味で“新学術領域”といえるような研究成果を挙げることを期待される。

評価者 2

温度は生物にとって、グローバルなシグナルであると同時に細胞レベルでのローカルなシグナルでもある。すべての生体反応には適正な温度が必要であり、暑熱・寒冷順化を含めた環境温に対する体温調節、過食・飢餓への反応に代表される代謝調節としての体温調節などの恒常性維持機構として、免疫や睡眠への作用を介した個体の生存への影響、癌の温熱療法、脳障害時の低温療法など治療法としての温度利用など、その研究範囲は物理、化学、基礎生物学から臨床医学まで広範な領域に及ぶ。一方、体温調節機構についての温熱生理学という研究領域は存在するが、生物学を温度という切り口で包括する学問領域はいまだ確立されていない。本研究領域はまさに「新学術領域」創設を目指す領域であり、チャレンジングであるとともに、地球温暖化、高齢化社会などの問題までを包含するタイムリーな領域設定である。

本領域は A01 温度センシングを担当する 4つの計画研究、A02 温度応答を担当する 3つの計画研究と平成 28 年度に採択された A01 では 10、A02 では 13 の公募計画からなる。対象が非常に広範であることから、計画班内でも、相互の研究内容の理解はしばしば困難を伴い、公募班を加えることで、対象生物は単細胞から象までという、前例のないような多様な研究領域となった。2 年半の経過を振り返ると、このような互いの言語を理解することから「新学術領域」の創設が始まったように感じる。その意味で、用語集の作成がスタートしたことは、意義深い。将来的には出版する、あるいは Web 上で公開されて、広く学術コミュニティに貢献することと期待される。

領域研究の進捗状況：2 年余りの期間に各研究班が順調に成果を上げ、Nature 姉妹誌、Cell 姉妹誌をはじめ論文発表が続いている。A01 では、各 TRP チャネルによる温度センシングを変異体、比較生物学的検討など、考えられるあらゆる手を尽くしての研究が進んでいる。本領域の代表的な研究である細胞内局所の温度センシングについては、共同研究で様々な細胞種、状況におけるデータが集積しつつある。測定技術の更なる改良で測定可能な範囲の増大を期待すると共に、局所温度差のメカニズム、意義など明らかにする地道な研究を進めてほしい。また、*in vivo* イメージングが可能な程度にまで改良が進むことを期待した

い。様々な生物種での検討が可能なのが本領域の大きな特徴でもある。A02の温度応答は、いずれも哺乳類を対象に神経回路、概日機構、快不快情動といった切り口での研究が進んでいる。いずれも中枢神経での制御がテーマであり、相互の連携を深めてほしい。また、高等動物での成果や理論からの類推をショウジョウバエや線虫などのモデル生物で検証する等の方法で領域研究を加速してほしい。

領域推進法と領域内の連携：領域代表の強力なリーダーシップの下、領域内での有機的な共同研究の推進が進められた。特に、すぐに役に立つという点で、技術的なサポート、リソースの共有が進められた。この結果、各TRPチャンネルのノックアウトマウスが領域内で自由に使えること、遺伝子、抗体、センサー蛋白などが領域内で自由にやり取りすることなどで、共同研究の成果が上がりつつある。微細な温度測定技術、温度操作技術が使えること、など、班員への手厚いサポートが効果を上げ、新たな発見につながっている。領域代表の熱意と実行力、実力のある中堅の班員とフットワークの軽い若手の活躍が、領域研究を「熱く」させている点で、優れた領域のマネジメントがなされている。

研究費の利用について：計画研究では、初年度と次年度で、イメージング機器などの備品のセットアップが順調に進んだ。各項目とも、適正に使用されている。

人財育成について：領域のキックオフと同時に若手の会が発足し、自主性を重んじ、自由で忌憚ない意見交換、情報交換を進めている。また、すでに何名かがPIに昇進し、彼らがさらに後進を育てる立場になっている点が頼もしい。

国際化について：国際活動支援により多くの国際共同研究が進行中である。特に、若手が海外のラボで、一定の技術を獲得し、自信を付けると共に、技術を持ち帰って研究を発展している点が評価される。

アウトリーチについて：学術コミュニティ内への情報発信は極めて熱心であり、周辺領域の学会で積極的にシンポジウムを開催して温度生物学の普及と、研究領域の拡大に努めている。社会への発信としては、高校生向けの講義、実習を複数の班で実行している。温度生物学にはさまざまな側面があり、講師のメンバーもそろっているので、高校生や中学・高校の教師向け、また、高齢者向け、アスリート向け、などの異なる企画で、温度生物学の普及が可能と思う。

問題点と今後への期待：極めてdiverseな領域であるため、相互の理解がまだ十分とは言い難い。物理学、工学系と臨床医学研究など、異分野融合は、研究にブレイスルーをもたらす可能性がある。更なる努力が必要と思われる。治療法の開発など、具体的な例からのスタートやラボの若手同士の相互インターンシップなど、可能性を探ってほしい。ヒトを対象とした公募班が少ない。生体内、個体間でのシグナルとしての温度という側面も今後に残された課題と思う。後半の公募研究に期待する。公募研究は2年間だけなので、計画研究班が核となり、領域に必要な技術、情報の収集、発信により、領域全体の財産となるように、計画的に行ってほしい。

評価者3

本研究班は、「温度を基軸とした生命現象の統合的理解」を目的とし、そのために「温度センシング」と「温度応答システム」の2つのグループからなる研究組織である。温度という従来は生命科学の研究対象として十分な理解と、その研究方法の乏しかった分野に果敢に挑戦しようとするものであり、それにアプローチできるだけの基礎研究が蓄積した今こそ、大きな成果を生む可能性がある。本研究班として計画研究として組織されている研究者は、すでに当該分野においても業績のある研究者であり、新学術として初めての研究班ではあるが、その成果が期待できる陣容となっている。特に研究代表者の富永は、世界最初の温度センサー、カプサイシン受容体の発見者として著名であり、他の計画班員もトップジャーナルを含む多くの業績を有している。系としても線虫やショウジョウバエを含めて多角的に組織されており、これらが総合的に組織されることにより、当該分野におけるわが国の研究を格段に進展させることが期待できる。すでにTRPチャンネルとCa²⁺の関係や、人工膜における膜孔形成、精子の頭部における温度受容ニューロンなどの研究において、論文発表も順調に進んでおり、また今後発表されるべきデータもそろいつつあると見受けられる。全体として研究は順調に進展しており、今後の成果が期待できるものとなっている。

10. 今後の研究領域の推進方策（2ページ以内）

今後どのように領域研究を推進していく予定であるか、研究領域の推進方策について記述してください。また、領域研究を推進する上での問題点がある場合は、その問題点と今後の対応策についても記述してください。また、目標達成に向け、不足していると考えているスキルを有する研究者の公募研究での重点的な補充や国内外の研究者との連携による組織の強化についても記述してください。

これまで2年間、順調に領域運営が進んできたと言える。当初に計画した目的は、記載した計画・方法に沿って概ね達成された。班員間での連携研究の推進、論文および研究成果の発表とも申し分なく、国内の多くの学会で共催シンポジウムを開催したこと、国際誌「IMPACT」で本研究領域の紹介記事が組まれたことは、本新学術領域研究の活発さとユニークさを物語るもので特筆に値する。

これまでの研究領域運営方法を継続する予定であるが、

1) 本研究領域は幅広く、特に、公募班員間の連携を進める方策が最も求められる。班員の研究内容を十分に把握し、共同研究発展へつなげる機会を設けるように領域会議を工夫していきたい。さらに、領域HPに班員の交流・意見交換の場としての「温度生物学フォーラム」をできるだけ早期に立ち上げるため、現在計画班員で議論を進めている。

2) 「温度生物学」の概念の周知のために、国内の数々の学会で共催シンポジウムを開催してきた。今後その活動を続けるとともに、分野外の研究者に向けた「温度生物学」用語集の作成を進めており、更なる周知につながるものと期待される。

3) 現在の構成班員は、本領域発足当初の計画を効率よく進めるために必要な分野とバックグラウンドを含んでいるが、物理学をバックグラウンドとする研究者、ヒトでの温度生物学（低体温療法等）の研究者との交流が不足しており、温度生物学研究者のより幅広い交流の場を設けていくとともに、その方向性を平成30年度からの公募班員募集でも考えていきたい。また、今後発展していく温度生物学の基盤をより確固たるものにするという観点から、現在含まれていない生物種や植物など対象の拡大に加え、冬眠などのユニークな温度依存的生理現象についても積極的に取り入れていきたい。

4) 他の新学術領域研究との交流は「温度生物学」の進展に重要であると考え、「グリアアSEMBリ」「リポクオリティ」の領域会議に計画班員が参加して情報交換を行った。次の次元での交流（共同シンポジウムの開催や領域間の共同研究等）へと発展させていきたい。

5) 国際活動支援班では、世界各国の温度生物学研究者との共同研究が進んでおり、既に国際誌への共著論文の発表もある。上述のように世界中で購読されている「IMPACT」で本新学術領域研究が **Thermal Biology** として紹介されたことは、世界へ向けた発信として非常に意義深い。さらに本新学術領域研究の内容を世界へ発信していくために、Springer社と書籍刊行の契約を結んだ。項目 A01, A02 に分けた2冊を刊行予定である。

6) 国際「温度生物学」サマースクールを平成31年に計画しており、学生・若手研究者に岡崎での「温度生物学」に関する実験技術トレーニングコースを中心に企画する。また、平成31年3月に開催予定の第9回アジアオセアニア生理学会（領域代表が会長を務める第96回日本生理学会大会と合同開催）において「温度生物学」に関する **whole day symposium** を開催予定である。こういった場を活用することで、温度生物学という斬新な新領域の国際的な提言と、そこにおける日本のプレゼンスとイニシアチブを主張していきたい。