

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：16201

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K20664

研究課題名（和文）健康長寿をもたらす夏眠反応同定とその制御

研究課題名（英文）Identification of aestivation-dependent longevity and its regulation

研究代表者

西山 成（Nishiyama, Akira）

香川大学・医学部・教授

研究者番号：10325334

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：健康長寿を目指したこれまでの研究は、個体の「機能低下を生じる要因」に着目したものはかりであり、根本的な解決には至っていない。そこで視点を180度変え、我々に潜在する生体防御能をコントロールすることに着目した。その結果、生物が進化の過程で上陸する際に、体液保持のために獲得した「夏眠(aestivation)」という生体反応が、哺乳類においても類似する反応が保存されていることが証明され、高血圧や腎臓病や肝不全の病態モデルラットにおいて、体液制御を行っていることを実験的に証明した。さらに、宇宙空間で飼育したマウスでは劇的な体液変化が生じていることも明らかとなり、JAXAとの共同研究も展開している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

健康長寿を目指した研究のすべては、個体の機能低下を生じる「要因」を阻害する、あるいは補足して解決を図るものばかりであり、生体が備え持つ適応能力に着目したものは皆無であった。これに対し本研究は、これまでの申請者の発見に基づき、生体が持つ目に見えない生体防御機構である「夏眠様反応」を制御することで老化防止や生活習慣病の未病を試みる世界初の挑戦であり、新しい学術分野を切り開き、健康長寿獲得への突破口とするものである。

研究成果の概要（英文）：Previous research aimed at achieving healthy longevity has focused only on the "factors that cause functional decline" in individuals, and has not yet reached a fundamental solution. Therefore, we made a 180-degree turn and focused on the control of potential defense mechanisms.

As a result, it was proven that a similar biological response called "aestivation," which was acquired by organisms to retain body fluid when they landed during evolution, is preserved in mammals, and it was experimentally demonstrated that aestivation-like response regulates body fluid in the pathogenesis of hypertension, kidney disease, and liver failure in rats. Furthermore, dramatic changes in body fluid in mice bred in space have also been demonstrated and are being studied in collaboration with JAXA.

研究分野：薬理学、臨床薬理学

キーワード：夏眠 夏眠様反応 生体防御反応 体液 老化

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

健康長寿を目指したこれまでの研究は、個体の「機能低下を生じる要因」に着目し、その要因を阻害、あるいは補足して解決を試みるものばかりであったことから、根本的な解決には至っていない。そこで 180 度視点を変え、最近、申請者が世界に先駆けて発見した陸上生物が持つ目に見えない生体の適応能力である「夏眠(aestivation)」反応に着目し、それを制御することで老化防止や生活習慣病の未病に挑戦することを目的とした。

我々には感染を生じた際の免疫反応など、カラダを守る様々な力がある。例えば、生物が水中から陸上へ移動した進化の際、水の少ない乾燥環境に適応するために「夏眠」して体液を保持する防御能力を獲得したとされている。最近申請者らは、この肺魚などの生物が持つ「環境に対する適応反応である夏眠(aestivation)」が、実は哺乳類のマウスやラットなどでも生じていることを世界で初めて発見し、「夏眠様反応 (aestivation-like response)」と名づけた (Kitada, Nishiyama, et al. *J Clin Invest.* 2017, *Hypertens Res.* 2019, 他)。

これらの発見は、我々もストレスに暴露されれば、生体防御として「目に見えない夏眠様反応」を発動させて、環境に適応していることを強く示唆するものである。しかし、どのようなメカニズムでそのような生体防御反応が生じているのかについては全くの不明である。また、ヒトにおいてそのような生体防御反応が生じるようなストレスを強いて研究することはできないので、ヒトにおける検証は全く進んでいない。

### 2. 研究の目的

超高齢化社会では健康長寿が最も重大な課題である。しかし、身体機能の低下に伴う老化や生活習慣病の対策には決定的なものがない。そこで本研究では、超高齢化社会の中で様々なストレス暴露によって進む老化や生活習慣病に対し、個体の「環境適応能力」として個体内部で潜在している「目に見えない能力である夏眠様反応」に着目し、健康長寿に向けた根本解決に挑戦する。特に本研究の研究期間内の 2 年間では、「夏眠様反応」のメカニズム解明とヒトでの実証の研究基盤を構築することを目的とする。

### 3. 研究の方法

本研究では期間内に以下の 3 つの研究課題を実施した。

#### 1) げっ歯類での「夏眠様反応」制御メカニズム検証基盤の構築

先行研究で証明しているげっ歯類の「夏眠」モデルを使用し、「夏眠様反応」メカニズムを検討した。これまでに我々は、C57BL/6 マウスと Wister ラットに高食塩摂取させ、夏眠パラメーターである肝組織中の尿素サイクルをメタボローム解析してカタボリズム (異化反応) をモニターすることによって「夏眠様反応」が生じていることを実証している (Kitada, Nishiyama, et al. *J Clin Invest.* 2017, *Hypertens Res.* 2019, 他)。そこで、本研究では、高リン食でも同様のことが生じるのかについて検討を行った。一方、「夏眠様反応」制御の分子生物学的メカニズムとして申請者は、浸透圧物質産生のためにカタボリズムを生じていることを報告している。そこで、制御因子として想定しているマクロファージの浸透圧応答性エンハンサー結合蛋白質 (TonEBP) をターゲットとしたレポーターマウスの作製し、その繁殖にチャレンジした。

#### 2) 肺魚を用いた夏眠研究の基盤構築

計画段階ではイルカでの「夏眠様反応」の検証を実施する予定であったが、新型コロナ肺炎蔓延の影響を受け、水族館が閉館されるなどの理由により、計画が実施できない状況となった。そこで、代替の研究として、実際に「夏眠」することが知られている肺魚を用いて研究を進めることとした。本研究では、期間中に肺魚の水中での飼育方法、ならびに夏眠させる手法を検証した。

#### 3) ヒトでの「夏眠様反応」検証へむけた検討

ヒトにおいて急激な脱水刺激を与えることはおろか、高食塩負荷や高リン負荷などの強いストレスを強要することは倫理上の問題で実施できないことから、ヒトにおける検証が全く進んでいない。これに対して我々は、宇宙空間の低重力状態では大幅な体液移動が生じ、それに対する生体の適応反応として「夏眠様反応」が生じるのではないかと仮説を立てた。その仮説を検証していくために、本研究期間において、宇宙空間で飼育したマウスのサンプルを入手し、実際に体液以上が生じているか否かについて検討を行った。

#### 4. 研究成果

##### 1) げっ歯類での「夏眠様反応」制御メカニズム検証

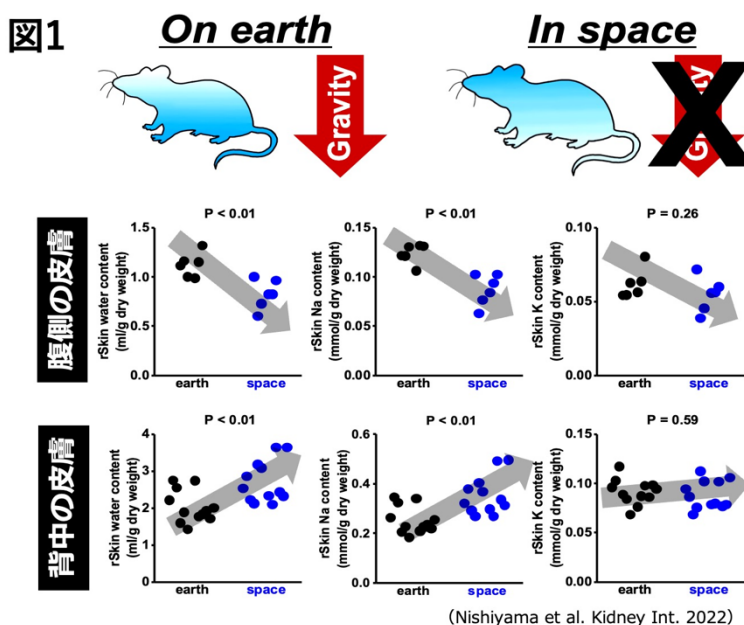
C57BL/6 マウスに 2%高リン食を 4 週間給餌すると、エネルギー消費を上昇させてカタボリズム（異化反応）を生じることが明らかとなった。現在、全身臓器のメタボロームデータの解析を実施している。また、本研究とは直接関連はないが、モデル動物において「夏眠様反応」がさまざまな病態で生じていることも明らかとなった（文献 1-4）。さらに我々は、TonEBP レポーターマウスの作製と繁殖に成功し、実際に脱水ストレスをかけることにより、TonEBP の活性化を示すルシフェラーゼの活性化反応を同定することができた。これらの実験結果は、今後の「夏眠様反応」のメカニズム研究において、本マウスを使用することにより組織での局所浸透圧の変化をモニタリングできることを示唆するものである。

##### 2) 肺魚を用いた夏眠の検討

我々は、新屋島水族館と共同で肺魚を飼育するための特殊な水槽を作製し、水中での飼育方法を確立させた。そして、泥の中に埋めて夏眠させる手法を確立し、3 ヶ月間以上は夏眠状態で生存していることを確認した。また、夏眠している肺魚を水中に戻すと再び水中生活を開始することを確認した。

##### 3) ヒトでの「夏眠様反応」検証へむけた検証

JAXA マウスサンプルシェアによって得られた国際宇宙ステーションで飼育されたマウスの皮膚を解析した。その結果、無重力状態では下半身皮膚の体液（水分+ナトリウム）が減少し、逆に上半身皮膚の体液が増加することが明らかとなった（図 1、文献 5）。これらの結果は、宇宙空間では劇的な体液の移動が起きており、そのようなストレスに対して「夏眠様反応」が生じて生体を防御している可能性を示唆するものである。



我々はこのデータを元に宇宙飛行士においても同様の反応が生じているのではないかと考え、血中メタボローム解析によって検討することを JAXA に提案しており（JAXA フィジビリティ研究）、実施に向けた準備を進める承諾を得た（2023 年 6 月）。

##### 4) その他

以上の研究結果を総説論文にまとめ、報告した（文献 6, 7）。

##### <引用文献>

- 1) Kidoguchi S, Kitada K, Fujisawa Y, Nakano D, Yokoo T, Titze J, Nishiyama A. Tolvaptan induces body fluid loss and subsequent water conservation in normal rats. J Pharmacol Sci. 2022 Jul; 149(3): 115-123. doi: 10.1016/j.jphs.2022.04.008.
- 2) Kovarik JJ, Morisawa N, Wild J, Marton A, Takase-Minegishi K, Minegishi S, Daub S, Sands JM, Klein JD, Bailey JL, Kovalik JP, Rauh M, Karbach S, Hilgers KF, Luft F,

- Nishiyama A, Nakano D, Kitada K, Titze J. Adaptive physiological water conservation explains hypertension and muscle catabolism in experimental chronic renal failure. *Acta Physiol (Oxf)*. 2021 May; 232(1): e13629. doi: 10.1111/apha.13629.
- 3) Kidoguchi S, Kitada K, Nakajima K, Nakano D, Ohsaki H, Kittikulsuth W, Kobara H, Masaki T, Yokoo T, Takahashi K, Titze J, Nishiyama A. Hepatocellular carcinoma induces body mass loss in parallel with osmolyte and water retention in rats. *Life Sci*. 2022 Jan 15; 289: 120192. doi: 10.1016/j.lfs.2021.120192.
  - 4) Ogura T, Kitada K, Morisawa N, Fujisawa Y, Kidoguchi S, Nakano D, Kobara H, Masaki T, Titze J, Nishiyama A. Contributions of renal water loss and skin water conservation to blood pressure elevation in spontaneously hypertensive rats. *Hypertens Res*. 2023 Jan; 46(1): 32-39. doi: 10.1038/s41440-022-01044-6.
  - 5) Nishiyama A, Kitada K, Suzuki M. Blood pressure adaptation in vertebrates: comparative biology. *Kidney Int*. 2022 Aug; 102(2): 242-247. doi: 10.1016/j.kint.2022.03.032.
  - 6) Kitada K, Nishiyama A. Revisiting blood pressure and body fluid status. *Clin Sci (Lond)*. 2023 May 18;137(9):755-767. doi: 10.1042/CS20220500.
  - 7) 西山 成, 北田 研人. 夏眠と夏眠様反応. *腎臓内科* 16 (2) : 253-258, 2022.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Kidoguchi Satoshi, Kitada Kento, Nakajima Kazuki, Nakano Daisuke, Ohsaki Hiroyuki, Kittikuluth Wararat, Kobara Hideki, Masaki Tsutomu, Yokoo Takashi, Takahashi Kazuo, Titze Jens, Nishiyama Akira	4. 巻 289
2. 論文標題 Hepatocellular carcinoma induces body mass loss in parallel with osmolyte and water retention in rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Life Sciences	6. 最初と最後の頁 120192 ~ 120192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lfs.2021.120192	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kitada Kento, Kidoguchi Satoshi, Nakano Daisuke, Nishiyama Akira	4. 巻 147
2. 論文標題 Sodium/glucose cotransporter 2 and renoprotection: From the perspective of energy regulation and water conservation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 245 ~ 250
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2021.07.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kittikuluth Wararat, Nakano Daisuke, Kitada Kento, Suzuki Norio, Yamamoto Masayuki, Nishiyama Akira	4. 巻 321
2. 論文標題 Renal NG2-expressing cells have a macrophage-like phenotype and facilitate renal recovery after ischemic injury	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Renal Physiology	6. 最初と最後の頁 F170 ~ F178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajprenal.00011.2021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Zhang Anqi, Nakano Daisuke, Morisawa Norihiko, Kitada Kento, Kittikuluth Wararat, Rahman Asadur, Morikawa Takashi, Konishi Yoshio, Nishiyama Akira	4. 巻 146
2. 論文標題 Effects of molidustat, a hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor, on sodium dynamics in hypertensive subtotaly nephrectomized rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 98 ~ 104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2021.03.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kovarik Johannes J., Morisawa Norihiko, Wild Johannes, Marton Adriana, Takase Minegishi Kaoru, Minegishi Shintaro, Daub Steffen, Sands Jeff M., Klein Janet D., Bailey James L., Kovalik Jean Paul, Rauh Manfred, Karbach Susanne, Hilgers Karl F., Luft Friedrich, Nishiyama Akira, Nakano Daisuke, Kitada Kento, Titze Jens	4. 巻 232
2. 論文標題 Adaptive physiological water conservation explains hypertension and muscle catabolism in experimental chronic renal failure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Acta Physiologica	6. 最初と最後の頁 e13629
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/apha.13629	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kovarik Johannes J., Morisawa Norihiko, Wild Johannes, Marton Adriana, Takase Minegishi Kaoru, Minegishi Shintaro, Daub Steffen, Sands Jeff M., Klein Janet D., Bailey James L., Kovalik Jean Paul, Rauh Manfred, Karbach Susanne, Hilgers Karl F., Luft Friedrich, Nishiyama Akira, Nakano Daisuke, Kitada Kento, Titze Jens	4. 巻 Feb 16
2. 論文標題 Adaptive physiological water conservation explains hypertension and muscle catabolism in experimental chronic renal failure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Acta Physiologica	6. 最初と最後の頁 e13629
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/apha.13629	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Rahman Asadur, Sawano Tatsuya, Sen Anupoma, Hossain Akram, Jahan Nourin, Kobara Hideki, Masaki Tsutomu, Kosaka Shinji, Kitada Kento, Nakano Daisuke, Imamura Takeshi, Ohsaki Hiroyuki, Nishiyama Akira	4. 巻 22
2. 論文標題 Cardioprotective Effects of a Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Blocker, Esaxerenone, in Dahl Salt-Sensitive Hypertensive Rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2069 ~ 2069
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22042069	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Marton Adriana, Kaneko Tatsuroh, Kovalik Jean-Paul, Yasui Atsutaka, Nishiyama Akira, Kitada Kento, Titze Jens	4. 巻 17
2. 論文標題 Organ protection by SGLT2 inhibitors: role of metabolic energy and water conservation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Reviews Nephrology	6. 最初と最後の頁 65 ~ 77
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41581-020-00350-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Wan N, Rahman A, Nishiyama A.
2. 発表標題 Effects of an SGLT2 inhibitor on salt sensitivity of blood pressure and sympathetic nerve activity in a non-diabetic rat model of chronic kidney disease.
3. 学会等名 International Society of Hypertension. (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nishiyama A.
2. 発表標題 Pathophysiological mechanism of mineralocorticoid receptor-dependent chronic kidney disease.
3. 学会等名 The 19th International Symposium on Atherosclerosis. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Akira Nishiyama
2. 発表標題 New concept of salt and water balance
3. 学会等名 CVMW2020心血管代謝週間（第28回日本血管生物医学学会学術集会，第24回日本心血管内分泌代謝学会学術総会，第37回国際心臓研究学会日本部会，International Society for Applied Cardiovascular Biology (ISACB) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西山 成
2. 発表標題 皮膚におけるナトリウム貯留と電解質調節
3. 学会等名 第63回日本腎臓学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西山 成, 北田研人
2. 発表標題 塩と病態生理・MR阻害薬,
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会(招待講演)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 金井好克、安西尚彦、安藤 仁、浅井 聡・編	4. 発行年 2020年
2. 出版社 南山堂	5. 総ページ数 303
3. 書名 エース薬理学	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>香川大学医学部薬理学ホームページ  <a href="http://www.kms.ac.jp/%7Eyakuri/">http://www.kms.ac.jp/%7Eyakuri/</a>  香川大学医学部薬理学ホームページ  <a href="http://www.kms.ac.jp/%7Eyakuri/4-1_paper.html">http://www.kms.ac.jp/%7Eyakuri/4-1_paper.html</a></p>
---

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
研究 分 担 者	杉浦 悠毅  (Yuki Sugiura)  (30590202)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師   (32612)	



6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	鈴木 美和  (Miwa Suzuki)  (70409069)	日本大学・生物資源科学部・教授    (32665)	
研究分担者	植田 啓一  (Keiichi Ueda)  (70721728)	一般財団法人沖縄美ら島財団（総合研究センター）・総合研究センター 動物研究室・上席研究員    (88003)	
研究分担者	大崎 博之  (Hiroyuki Ohsaki)  (80438291)	神戸大学・保健学研究科・准教授    (14501)	

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