

筋肉における熱産生と熱応答を分子から個体までスケールを超えて調べる研究
（筋肉トランススケール熱シグナリング）



領域代表者	大阪大学・蛋白質研究所・講師 鈴木 団（すずき まどか）	研究者番号:40350475
研究領域情報	領域番号：22B209 キーワード：熱散逸、悪性高熱症、顕微解析システム、量子ビーム科学、MDシミュレーション	研究期間：2022年度～2024年度

なぜこの研究を行おうと思ったのか（研究の背景・目的）

●研究の全体像

力発生する筋肉には熱産生というもう一つの重要な生理的機能があり、熱産生の暴走は致死性の疾患の原因となる。しかし細部内で産生された熱が、ダイレクトに、熱源近傍の力発生や生化学反応へどのようにフィードバックされるのか、といった視点からの理解は非常に乏しい。

そこで本領域では、「細胞による熱産生は生物個体の体温維持に利用されるだけである」という常識を疑い、熱を介した全く新しい生理的機構の提案に挑戦する。熱が局所的な細胞内シグナル伝達の手段、すなわち「熱シグナリング」として利用される可能性を実験的に検証し、理論的基盤を整え、筋肉において分子から個体までスケールを縦断して波及する熱シグナリングの効果を解明する。

そのために、領域参加者を3つの計画班A01～A03に振り分け、それぞれの班としての研究項目を設定した。すなわちA01班（鈴木、筋肉細胞内ヘテロ熱シグナリング）、A02班（大山、筋肉熱シグナリング解析のためのプラットフォーム技術開発）、A03班（山澤、筋肉熱シグナリング破綻・暴走の個体解析）とした。以下にそれぞれの概要を述べる。

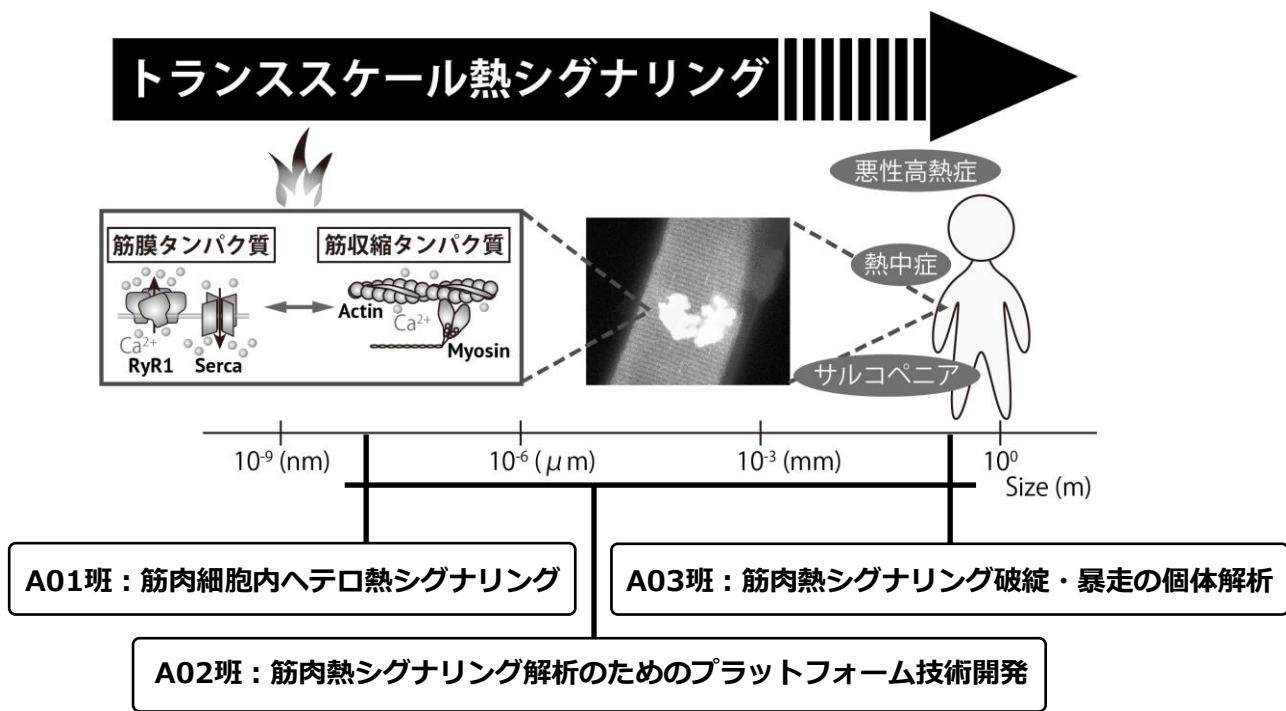


図1 研究全体のイメージ図。生体分子から個体までトランススケールに波及する熱の波及効果（熱シグナリング）を「トランススケール熱シグナリング」と位置づけ、その効果を解明し、これを操作する新規技術の創出を目指す。特に筋肉の生理機能とその破綻の機序を、熱シグナリングという新しい視点より、タンパク質分子、細胞から始まり、個体に至るまでを通して説明する学術を創成する。横軸（Size）のスケールのうち、1 nm（ナノメートル）は髪の毛の10万分の1程度、1 μm（マイクロメートル）は髪の毛の100分の1程度。

● A01班 筋肉細胞内ヘテロ熱シグナリング

力を出し、収縮する筋肉の細胞の中には、タンパク質が規則正しく、一方向に並んで配置されている。そのような細胞の内部を、熱はどのように伝わるのだろうか。A01班では、光学顕微鏡を用いた計測や、分子動力学シミュレーションを用いた分子スケールでの解析を用いて、細胞の局所における熱の拡散や伝導を精密に理解することに挑戦する。

● A02班 筋肉熱シグナリング解析のためのプラットフォーム技術開発

A02班は、タンパク質から細胞、臓器までトランススケールに波及する筋熱シグナリング解析のためのプラットフォーム技術開発を担う。最先端の光量子科学技術を駆使し、本研究領域の解析基盤となる顕微解析システムを創出する。

● A03班 筋肉熱シグナリング破綻・暴走の個体解析

A03班は、体温上昇を数分で起こすモデル動物を用いる。A01-02班のツールを利用しながら、細胞内の微小な空間で生じる発熱が、個体レベルでの温度と機能に与える影響（疾患との関りから、特に悪影響に着目する）を、最大の熱産生器官である筋肉において明らかにする。

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

● 本領域が創成しようとする研究領域

温度を細胞かそれより小さな領域におけるパラメータとして扱う。筋肉において、タンパク質から分子集合体での反応を経て細胞、臓器、個体に至る生体反応系を対象に、細胞内の小さな領域における「熱シグナリング」の効果を測る。例えば筋細胞内で機能する、タンパク質と生化学反応の熱応答を、熱源から周囲に散逸する熱の伝搬から逃れられない物理化学的現象として、精密に扱う。そして、個体までトランススケールに波及する熱シグナリングの効果を解明し、これを操作する新規技術を創出する。このような研究領域を「トランススケール熱シグナリング」と位置づけ、特に筋肉の生理機能とその破綻の機序を、熱シグナリングという新しい視点から説明する研究領域を創成する。

● 本領域が目指す学術的成果

本領域では全員が融合テーマに参加して、以下2つの研究領域としての達成目標に向けた研究活動を推進する。

- ①筋肉のトランススケール熱シグナリングを、スケールをまたがって解析する研究活動を通して、学術と技術の新しい基盤を形成する。
- ②筋肉熱シグナリングの破綻で生じる悪性高熱症と熱中症を理解し、予防・治療戦略を提案する。

● 本領域の成果から見込まれる社会生活につながるような進展・影響

熱シグナリングによる筋発生制御および筋機能暴走に関する研究は、第一に、運動不足や老化でも生じるサルコペニアのような筋機能低下と、直接関わっている。これは健康長寿社会において、生活の質に直結する重要な課題である。また第二に、熱発生メカニズムと病態生理の本質的理解につながる。本領域より新たに得られる知見をベースに、悪性高熱症や熱中症といった高体温の関わる疾患について、その予防および治療法を開発するための基盤が形成される将来が展望できるであろう。