

領域略称名：温度生物学

領域番号：3702

令和2年度科学研究費助成事業
「新学術領域研究(研究領域提案型)」
に係る研究成果報告書(研究領域)兼
事後評価報告書

「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～令和元年度

令和2年6月

領域代表者 大学共同利用機関法人自然科学研究機構・

生命創成探究センター・教授・富永 真琴

目 次

研究組織

1 総括班・総括班以外の計画研究	2
2 公募研究	3

研究領域全体に係る事項

3 交付決定額	7
4 研究領域の目的及び概要	8
5 審査結果の所見及び中間評価結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況	10
6 研究目的の達成度及び主な成果	12
7 研究発表の状況	17
8 研究組織の連携体制	22
9 研究費の使用状況	23
10 当該学問分野及び関連学問分野への貢献の状況	25
11 若手研究者の育成に関する取組実績	26
12 総括班評価者による評価	27

研究組織

(令和2年3月末現在。ただし終了した研究課題は終了時現在、補助事業廃止の研究課題は廃止時現在。)

1 総括班・総括班以外の計画研究

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
X00 総	15H05927 温度を基軸とした生命現象の統合的理解	平成27年度 ～ 令和元年度	富永 真琴	自然科学研究機構・生命創成探究センター・教授	1
Y00 国	15K21744 温度生物学の国際研究展開	平成27年度 ～ 令和元年度	富永 真琴	自然科学研究機構・生命創成探究センター・教授	12
A01 計	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 ～ 令和元年度	富永 真琴	自然科学研究機構・生命創成探究センター・教授	4
A01 計	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 ～ 令和元年度	今本 尚子	理化学研究所・開拓研究本部・主任研究員	1
A01 計	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 ～ 令和元年度	梅田 眞郷	京都大学・工学研究科・教授	1
A01 計	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 ～ 令和元年度	原田 慶恵	大阪大学・蛋白質研究所・教授	2
A02 計	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 ～ 令和元年度	中村 和弘	名古屋大学・医学系研究科・教授	2
A02 計	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 ～ 令和元年度	土居 雅夫	京都大学・薬学研究科・教授	1
A02 計	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 ～ 令和元年度	南 雅文	北海道大学・薬学研究院・教授	2
総括班・総括班以外の計画研究 計 9 件 (廃止を含む)					

[1] 総:総括班、国:国際活動支援班、計:総括班以外の計画研究、公:公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数(辞退又は削除した者を除く。)

2 公募研究

研究 項目 [1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
A01 公	16H01374 タンパク質膜挿入に必須の糖脂質酵素MP I a s e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	1
A01 公	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	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	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	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	1
A01 公	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	1
A01 公	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	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	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・生体恒常性発達研究部門・助教	1
A01 公	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	国立循環器病研究センター研究所・循環動態機能部・室長	1
A02 公	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	1
A02 公	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・医学部附属病院・特任講師	1

A02 公	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	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	1
A02 公	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・医歯学総合研究科・ 教授	1
A02 公	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・繊維学部・准教授	1
A02 公	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 TRPA 1 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	1
A02 公	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	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 渉	神戸大学・医学研究科・教授	1
A02 公	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 P i n 1 の役割	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	浅野 知一郎	広島大学・医系科学研究科・ 教授	1
A02 公	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	1
A02 公	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・分子病態治療 研究センター・教授	1
A02 公	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	広島大学・生物圏科学研究科・ 助教	1
A01 公	18H04690 ユビキタス温度センサー s H s p が 司る多様な生命現象の解明	平成 30 年度 ～ 令和元年度	養王田 正文	東京農工大学・工学研究院・ 教授	1
A01 公	18H04692 X線 1 分子動態計測による温度依存 性イオンチャネル開閉制御機構の動 的解明	平成 30 年度 ～ 令和元年度	清水 啓史	福井大学・学術研究院医学系 部門・講師	1

A01 公	18H04695 蛍光性タンパク質温度センサーを用いた生体内温度分布の意義の解明	平成 30 年度 ～ 令和元年度	坂口 怜子	京都大学・高等研究院・ 特定助教	1
A01 公	18H04697 プロトンチャネルの温度感知機構の 解明と理論応用	平成 30 年度 ～ 令和元年度	藤原 祐一郎	香川大学・医学部・教授	1
A01 公	18H04699 小胞体ーミトコンドリア接触場にお ける温度センシング機構の解明	平成 30 年度 ～ 令和元年度	西頭 英起	宮崎大学・医学部・教授	1
A01 公	18H04700 細胞局所ナノヒーターによる細胞の 安全かつ迅速な構造機能制御	平成 30 年度 ～ 令和元年度	村上 達也	富山県立大学・工学部・教授	1
A01 公	18H04704 体性感覚領野間相互作用の温度セン シングにおける役割	平成 30 年度 ～ 令和元年度	江藤 圭	生理学研究所・生体恒常性発 達研究部門・助教	1
A01 公	18H04707 生動物 2 光子温度・神経イメージン グによる皮膚等末梢臓器の温度動 態・感知機構の解明	平成 30 年度 ～ 令和元年度	神谷 厚範	岡山大学・医歯薬総合研究科 (医)・教授	1
A02 公	18H04684 三叉神経の TRPA1 を介した急激 な体温低下を生み出す脳内メカニズ ムの解明	平成 30 年度 ～ 令和元年度	櫻井 勝康	筑波大学・国際統合睡眠医科 学研究機構・助教	1
A02 公	18H04685 哺乳類神経細胞に秘められた低温応 答メカニズムの解明	平成 30 年度 ～ 令和元年度	大西 浩史	群馬大学・保健学研究科・教 授	1
A02 公	18H04686 がん細胞および腫瘍微小環境の温熱 耐性応答メカニズムの解明	平成 30 年度 ～ 令和元年度	畠山 浩人	千葉大学・薬学研究院・准教 授	1
A02 公	18H04687 ヒト褐色脂肪組織活性の遺伝学研究	平成 30 年度 ～ 令和元年度	中山 一大	東京大学・新領域創成科学研 究科・准教授	1
A02 公	18H04688 熱産生脂肪細胞を誘導するエピゲノ ム酵素リン酸化スイッチの解明	平成 30 年度 ～ 令和元年度	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	18H04691 環境温度に応答したミトコンドリア 分解制御機構とその生理的意義に関 する研究	平成 30 年度 ～ 令和元年度	神吉 智丈	新潟大学・医歯学総合研究科・ 教授	1
A02 公	18H04693 温度情報から神経活動への変換機構	平成 30 年度 ～ 令和元年度	森 郁恵	名古屋大学・理学研究科・教 授	1

A02 公	18H04694 新規肝栄養センサー分子による熱産生制御ネットワークの検討	平成30年度 ～ 令和元年度	西 英一郎	滋賀医科大学・医学部・教授	1
A02 公	18H04696 末梢神経障害に伴う末梢温調節機構の破綻と異常感覚発生の機構解明	平成30年度 ～ 令和元年度	中川 貴之	京都大学・医学研究科・准教授	1
A02 公	18H04701 種特異的なN o t c hシグナルの温度依存性と補償性を制御する分子基盤の解明	平成30年度 ～ 令和元年度	野村 真	京都府立医科大学・医学研究科・准教授	1
A02 公	18H04702 植物の短期・長期高温ストレス適応機構の解明	平成30年度 ～ 令和元年度	太治 輝昭	東京農業大学・生命科学部・教授	1
A02 公	18H04705 植物の高温・低温ストレス適応におけるRNA顆粒を介した転写後制御機構の解析	平成30年度 ～ 令和元年度	関 原明	理化学研究所・環境資源科学研究センター・チームリーダー	1
A02 公	18H04706 近交系マウスを用いた低体温メカニズムの解明	平成30年度 ～ 令和元年度	砂川 玄志郎	理化学研究所 生命機能科学研究センター・基礎科学特別研究員	1
公募研究 計 44 件 (廃止を含む)					

[1] 総:総括班、国:国際活動支援班、計:総括班以外の計画研究、公:公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数(辞退又は削除した者を除く。)

研究領域全体に係る事項

3 交付決定額

年度	合計	直接経費	間接経費
平成 27 年度	325,910,000 円	250,700,000 円	75,210,000 円
平成 28 年度	319,020,000 円	245,400,000 円	73,620,000 円
平成 29 年度	339,040,000 円	260,880,000 円	78,240,000 円
平成 30 年度	319,150,000 円	245,500,000 円	73,650,000 円
令和元年度	316,030,000 円	243,100,000 円	72,930,000 円
合計	1,619,150,000 円	1,245,500,000 円	373,650,000 円

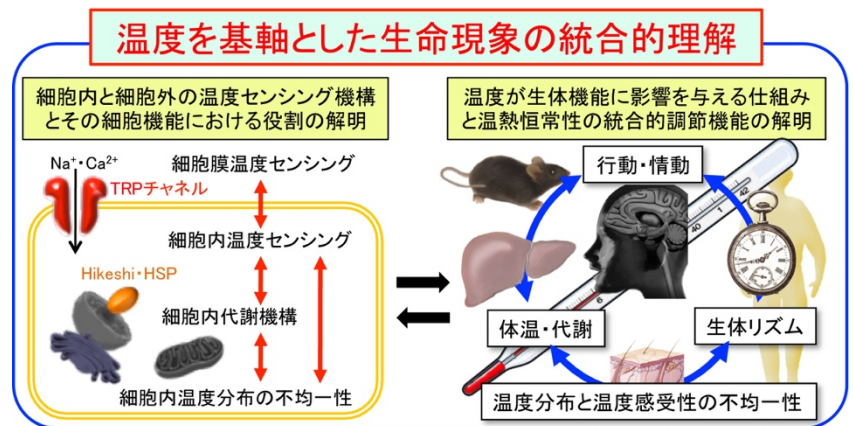
4 研究領域の目的及び概要

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時の領域計画書を基に、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、どのような点が「革新的・創造的な学術研究の発展が期待される研究領域」であるか、研究の学術的背景や領域設定期間終了後に期待される成果等を明確にすること。

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。

この様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。

発足時までの関連する研究活動

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 (*P.N.A.S.* 2001, 2003, 2012, 2014, *J.C.I.* 2007, 2008, *Nat. Commun.* 2013, *FASEB J.* 2014)。高木は、巨大リポ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タンパク質の同定 (*J.C.B.* 2000, *J.B.C.* 2002, 2005, 2012, *P.N.A.S.* 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, P.N.A.S. 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・分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.B.C. 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、本領域研究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ものである。

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合いについての研究は、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、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、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無く、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可能となる。

どのような点が「革新的・創造的な学術研究の発展が期待される研究領域」であるか

本領域研究で創成する「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。それが、「革新的・創造的な学術研究の発展が期待される」点である。

領域設定期間終了後に期待される成果

上記の「温度生物学」の基本概念や成果は、共催シンポジウムや市民公開講座、領域ウェブサイト、多くのアウトリーチ活動を含む5年間の活動を通して本領域班員が所属する多くの学会や国民に広く周知された。領域設定期間終了後も「温度生物学」ウェブサイトの管理は維持し、領域設定期間中に始めた「温度生物学ハンドブック」の公開も継続する予定である。また、「温度生物学若手の会」もその活動を継続し、若手温度研究者の育成を続ける。本領域の発足母体となった生理学研究所の「温熱生理研究会」に場所を換えて温度生物学研究者のディスカッションを続けていく予定である。領域設定期間終了後の「温度生物学」概念の高まりの継続を確認したうえで、「温度生物学会」の発足を目指したい。

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ものと考えている。

5 審査結果の所見及び中間評価結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況

研究領域全体を通じ、審査結果の所見及び中間評価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、当該指摘及びその対応状況等について、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

(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)

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、多くの連携研究を行い、2016 および 2018 年度に公募班員が加わり、公募班員同士、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が参画しており、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2015, 2016, 2017, 2019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Biothermology Workshop (2016-2019年度)を共催し、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、慎重な展開が必要である。5年間で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した。計画班員・公募班員の研究により、細胞内温度の不均一性は神経細胞を含む多くの細胞種で観察されており、それが細胞運動やストレス顆粒の形成など様々な細胞機能に関わることが明らかになった。

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。研究領域の英語ウェブサイト開設に加えて、2017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した。また、Springer社からA01班の内容、A02班の内容に分けた2冊を刊行する準備を進めた。領域終了後の刊行となる。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、2019年に神戸で開催された第96回日本生理学会大会との合同大会として開催された第9回アジア・オセアニア生理学会(FAOPS 2019)でwhole day symposium ‘Thermal biology: A new world of life science’を行い、外国人講演者とともに温度生物学について議論した。FAOPS 2019の後、アジア・オセアニアの若手研究者を岡崎に集めてNIPS/Thermal Biology Training Courseを開催した。

参考意見

「TRP チャン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した。2) カエルや蚊等の動物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した。3) 高速 AFM を用いて温度刺激によるチャネル1個の開口を可視化した。このうちいくつかの実験結果は領域設定期間内に論文発表を行った。

(中間評価結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況)

1) 「本研究領域は、温度をシグナルと捉え「温度生物学」という新たな学問領域の創生に向けて研究が進められている。「温度センシング」と「温度応答システム」の二つの研究項目で構成され、温度を基軸とした生命現象の統合的理解に向けて順調に研究が進展しつつある。各研究項目いずれにおいても、着実な成果が得られてきており、評価できる。」

>中間評価で高評価を得たことに慢心することなく、領域全体として「温度生物学」研究をさらに推し進め、多くの論文発表に至った。本領域の研究の成果であり、大きく国内外に誇れるところである。

例) 計画班員(中村) *Science* 367: 1105-1112, 2020. 心理と体温制御をつなぐ脳内中心回路の同定

公募班員(砂川) *Nature* (in press). 冬眠様の低体温を誘導する視床下部神経の同定と人工的低体温の誘導

2) 「ホームページや各学会のシンポジウムなどで、研究成果や研究内容の情報発信が活発にされ、若手研究者の会の運営など若手研究者の育成推進も行われている。多くの国際共同研究が展開されていることも評価できるが、本研究領域の設定目的達成に向けて、国際活動支援班主導での事業計画の推進が今後は望まれる。」

>研究成果や研究内容の情報発信が活発にされているという評価を得、中間評価以降、情報発信をより一層推し進め、HPに加えて SNS 等を通じて積極的に行った。国際活動支援班には計画班員が研究分担者として加わっているが、公募班員の国際共同研究も国際活動支援班で支援し、5年間で11件の支援を行った。

3) 「研究領域内での連携の促進に努力が払われていることが認められるが、残りの研究期間においては、領域代表者のリーダーシップの下、研究領域内での有機的な結びつきをより一層強め、「温度センシング」と「温度応答システム」の両者を統合しうる見通しを研究領域内外に明示し、「温度生物学」の創成に向けた統合的な計画にまとめ上げられるよう期待したい。」

>「温度生物学」の創成に向けた統合的な計画にまとめ上げることは道半ばの状態であるが、領域設定期間終了後も活動を持続させ、その達成を目指したい。

留意事項

1) 「細胞内に温度分布が存在するという大きな発見を本研究領域の成果として世界に発信する事が必要である。」

>計画班原田・岡部を中心に細胞内の高速温度イメージング法を確立し、10 msの時間分解能と回折限界レベルの空間分解能で細胞自発的ないし人工的加熱時の温度変化のリアルタイムイメージングに成功して論文発表を行った (*PLoS One* 2017, *Pflügers Arch.* 2018など)。神経細胞等に赤外レーザー照射や金ナノ粒子への可視光レーザー照射による定量的に加熱を行い細胞内局所温度上昇依存的な神経突起伸長やストレス顆粒形成を観察した。 (*Nat. Commun.* 2016, *J. Neurosci.* 2018など)。

2) 「温度センシングに関する研究者だけではなく、生態学や生物進化、あるいは理論生物などの専門家を公募研究で積極的に取り込むと、本研究領域の目差す温度生物学の総合的理解に向かう助けになるのではないか。」

>公募班第2期では、生態学・理論生物の研究領域に属する研究者も加わった。残念ながら生物進化の研究者は増えていない。これは、非常に幅広い研究領域を有する「温度生物学」研究の難しさであろう。

参考意見

「温度をどの様に感知するのかという本質的な問題にも引き続き取り組んでほしい。」

>「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」で説明したように、様々なアプローチによって研究を行ってきた。しかし、例えば、温度感受性 TRP チャネルがどのようにして温度を感知して開口に至るかは、未だに明らかになっていない。世界の温度生物学研究の連携で明らかにしていきたい。

6 研究目的の達成度及び主な成果

(1) 領域設定期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか、(2) 本研究領域により得られた成果について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。(1)は研究項目ごと、(2)は研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で記載すること。なお、本研究領域内の共同研究等による成果の場合はその旨を明確にすること。

(1) 領域設定期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか

A01 計画1「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」富永・高木・久原・内田

富永) 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を促進していることを明らかにした。*(EMBO Rep. 2016)*。HC-030031 のヒト TRPA1 阻害に関わるアミノ酸を同定した(*Sci. Rep. 2016*)。胆汁鬱滞時に増大する痒み関連物質リゾフォスファチジン酸が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。*(J. Physiol. 2017)*。グリーンアノールトカゲ TRPA1 が細胞外 Ca^{2+} 濃度依存的に熱によって活性化することを見出した(*J. Physiol. 2017*)。3種類の蚊 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た(*Sci. Rep. 2019*)。TRPV4/ANO1 複合体がマウスの温度依存的唾液分布に関わることを明らかにした(*FASEB J. 2017*)。ヒアリ TRPA1 チャンネルの遺伝子をクローニングし、温度による活性化を明らかにした。*(eNeuro 2018)*。高木) 膜秩序ダイナミクスにおける学理構築:膜の秩序ダイナミクスと分子間相互作用の基礎分野を、生物工学・ソフトマター物理・数理解析の融合により開拓した(*J. Phys. Chem. B 2016*)。エンドサイトーシスの役割:エンドサイトーシスが、広範な信号伝達系の背景にある事を実証した(*FEBS Open Bio. 2017, Colloids Surf. B 2018*)。生理活性物質の作用機序:人工細胞と生細胞の対比により、冷感・温感・痛感・ペプチドやナノ粒子と膜の相互作用を解明した(*Chem. Commun. 2018, Faraday Discuss. 2018*)。久原) 小型動物(*C. elegans*)の温度応答を指標に、メカノ受容体 DEG/ENaC による温度受容が低温耐性に関わること(*EMBO Rep. 2020*)、環境酸素濃度が TRPV と KCNQ を介して温度馴化に影響を与えること(*Sci. Adv. 2019*)、化学受容ニューロンが TRPV を介して低温耐性を制御すること(*P.N.A.S. 2018*)、精子が温度受容ニューロンをフィードバック調節することを明らかにした(*Cell Rep. 2016*)。内田) 温度感受性 TRP チャンネルタンパク質を精製し、人工脂質二重膜計測システムを構築し、電気生理学的解析を行った。TRPM3 チャンネルの温度依存的活性化には PIP_2 など細胞に存在する分子が必要であることを見出した(*FASEB J. 2016*)。TRPM5 チャンネルの温度依存的活性化は PIP_2 並びに Ca^{2+} イオンが必須であることを明らかにした。また、TRPM5 チャンネルに対して細胞膜コレステロールは TRPM5 チャンネルコンダクタンスを減少させ、低温に対する感受性を増大することを見出した。

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

核-細胞質間輸送が環境温度で受ける影響を精密に温度制御できる実験系を樹立して解析した。温度上昇に伴って活性化または抑制される輸送経路があるが、それが $0.1^{\circ}C$ の温度変化の精度で再現性よく起こることが分かった(*J. Cell Biol. 2018*)。温度が輸送を制御する一つの素子になると考えられる。また、我々が大規模基質同定を試みた多彩な Importin 輸送経路(*eLife 2017*)では活性抑制される温度が輸送経路により異なることが分かった。一般にタンパク質が変性するより低い温度で活性抑制される輸送経路もあり、温度変化による輸送活性変化の生理的重要性が初めて示された。さらに、分子シャペロン Hsp70 を細胞質から核に運ぶ Hikeshi が担う輸送は熱ストレスで活性化することが分かっていたが、その活性化温度は $39.9^{\circ}C$ と生理的な温度範囲であることが判明した。温度に依存した Hikeshi と Hsp70 の結合が輸送活性化に寄与し、それに Hikeshi の疾患変異部位が関与する可能性がある。Hikeshi の機能喪失によってヒト遺伝子疾患白質ジストロフィーが誘引される(*J. Med. Genet. 2016*)など生体は大きな影響を受けるが、それは核内 Hsp70 の喪失によるものと考えられる(*Curr. Opin. Cell Biol. 2018*)。核内 Hsp70 が転写因子 HSF1 や癌抑制因子 p53 の活性制御に寄与することが分かった。

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

環境温が低下してもミトコンドリアのエネルギー代謝レベルを一定に保つ代償機構が働く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るのか、その分子機構は不明であった。本研究により、環境温度の変化に鋭敏に応答して発現調節がなされている $\Delta 9$ 脂肪酸不飽和化酵素(*J. Biol. Chem. 2017, Chem. Pharm. Bull. 2019*)と多価不飽和脂肪酸の産生を行う $\Delta 12$ 脂肪酸不飽和化酵素が、ショウジョウバエ個体の体温調節行動および低温耐性に深く関わることを明らかにした(*Sci. Rep. in press*)。さらに、細胞内温度計測実験により、ショウジョウバエ細胞において脂肪酸不飽和化酵素が細胞自律的に細胞内温度を制御することを明らかにし、その分子機構にミトコンドリア呼吸鎖の構造と活性の制御が重要であることを明らかにした。さらに、ヒト体重の 4 割を占め体熱産生の中心的器官である骨格筋における脂質動態を解析する過程において(*Nat. Commun. 2018*)、ミトコンドリア内への脂肪酸輸送に必須と考えられていたカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ(CPT1)を完全欠損したショウジョウバエが、脂質・エネルギー代謝に全く異常を示さないことを見出した。さらに CPT1

に依存せずにミトコンドリアへの脂肪酸輸送を担う分子として SLC25 輸送体を同定し、その輸送機構ならびに脂質代謝やエネルギー産生における役割を明らかにした。

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

これまでに発見した単一生細胞内の時間・空間的に不均一な温度変動の発生メカニズムを解明するとともに高次生命現象における細胞温度計測によりその生理的意義を解明することを目的とした。細胞内の高速温度イメージング法を確立し、10 ms の時間分解能と回折限界レベルの空間分解能で細胞自発的ないし人工的加熱時の温度変化のリアルタイムイメージングに成功し、細胞内における熱移動に細胞骨格や高分子が関与することを発見した(*PLoS One* 2017, *Pflügers Arch.* 2018, *Sens. Biosensing Res.* 2020)。次に細胞内温度変化に対する細胞応答(細胞内温度シグナリング)を検討した。神経細胞等に赤外レーザー照射、あるいは金ナノ粒子への可視光レーザー照射による定量的な加熱を行い、細胞内局所温度上昇依存的な神経突起伸長やストレス顆粒形成を観察した。さらに神経機能やストレス顆粒形成時における温度シグナリングの分子機構を検討した。領域内共同研究では細胞内温度感知・応答に関与する分子群(DESAT1、温度感受性 TRP 等)と関連した細胞内温度変動の計測研究を行なった(*Nat. Commun.* 2016, *J. Neurosci.* 2018, 投稿中)。

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

脳内で「心」を処理する大脳皮質から「体」を調節する視床下部へ心理ストレス信号を伝達する神経路を発見し、これが体温・心拍上昇や逃避行動など多様なストレス反応を普遍的に惹起する「心身相関」の神経路であることを解明した(*Science* 2020)。飢餓状態で代謝(熱産生)抑制と摂食促進を同時に惹起する中枢神経メカニズムを発見した(*Cell Metab.* 2017, *Pflügers Arch.* 2018, *BioEssays* 2018)。糖尿病治療薬の SGLT2 阻害剤が褐色脂肪組織の代謝性熱産生(全身のエネルギー消費)を低下させる肝-脳情報伝達メカニズムを解明した(中村・山田の連携)(*PLoS ONE* 2016)。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神経路は、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-外側腕傍核を介した経路であることを見出し、温度を「感じる」ことができないラットが快適な温度環境を選べることを発見した(南と連携)(*Sci. Rep.* 2017)。体温調節の中枢神経回路メカニズムの最新モデルを構築し国際共著総説として発表した(*Annu. Rev. Physiol.* 2019)。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、転写共役因子 PRDM16 の分解を誘導して熱産生蛋白 UCP1 の発現を抑えることを解明した(公募・浅野と連携)(*Cell Rep.* 2019)。

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

温度と体内時計機構の接点となる中核時計蛋白質 PER2 の蛋白質変動を培養細胞レベルで捉える方法を樹立し(*Chronobiol. Int.* 2018)、生体内で見られる数°Cの基礎体温の変化により PER2 の蛋白質量が変動することを見出した。夜行性のマウスに昼寝という用語があるが、一日の中の活動期(マウスは夜間)の途中で体温が低下して休息する時間帯がヒトを含め多くの生物種に認められる。この昼寝の体温低下を引き起こす脳内メカニズムの必須因子として、概日リズムの最高位中枢器官である脳内視交叉上核に発現する G 蛋白質共役受容体 CALCR を同定した(*Nat. Commun.* 2016, *Genes Dev.* 2018, *Sci. Rep.* 2020)。体内時計の中核振動子である *Per2* 遺伝子の 5' 上流プロモーター領域に存在するシスエレメント E'-box に点変異を導入したマウスを作製し、当該エレメントが個体レベルにおいて動物の安定な基礎体温の概日リズム変動の維持に不可欠であることを証明した(*Nat. Commun.* 2019)。蛋白質をコードしない DNA 配列の生体における役割を日々の体温制御レベルで明らかにした初めての成果である。

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

暑熱・寒冷環境曝露により視床室傍核から側坐核、扁桃体中心核、分界条床核に投射する負情動神経回路が活性化することを明らかにした。Ca²⁺イメージングにより視床室傍核神経活動のリアルタイム計測を行い、暑熱環境と寒冷環境で異なる神経細胞が活性化する可能性が示された。分界条床核の活性化には延髄領域から入力するノルアドレナリン神経の活性化も関与すること(*Neuropsychopharmacol. Rep.* 2018)、分界条床核から扁桃体中心核への神経投射の活性化が負情動を惹起することを明らかにした(*Eur. J. Neurosci.* 2018)。行動性体温調節反応の評価系を構築した。28°Cの室温環境と 40°Cの暑熱環境において 25°Cあるいは 35°Cの床面を選択させると、暑熱環境では 25°C床面での滞在時間が増え暑熱環境曝露により上昇した体温は 25°C床面での滞在時間が増加するに従い下降した。両床面が 35°Cの場合は暑熱環境曝露により上昇した体温は低下しなかった。動物が床面選択により体温調節をする可能性が示された。てんかん原性域で脳内温度が約 1°C上昇していることを見出した(*Pflügers Arch.* 2015, *Lab Invest.* 2020a)。脳内の TRPV4 がその温度上昇を感知することがてんかん病態の悪化につながることを明らかにした(*Lab Invest.* 2020a, 2020b)。脳スライス標本に蛍光温度測定ポリマーを取り込ませ、*ex vivo* 標本中での温度分布を評価する方法を確立し、脳浮腫病態領域に 2°Cの発熱が生じていることを見出した (*J. Neurosci.* 2018, 原田・岡部と連携)。

(2) 本研究領域により得られた成果

A01 計画 1 (富永・高木・久原・内田)

温度感受性 TRP チャンネルの温度応答機構と生理機能(富永)

温度感受性 TRP チャンネルが関わる様々な生理機能を明らかにした。温度感受性 TRP チャンネルの温度による活性化の構造基盤の一部を明らかにした。種々の動物の温度感受性 TRP チャンネル遺伝子のクローニングと機能解析から、進化の過程で動物が温度感受性 TRP チャンネルの機能を変化させて環境温度の変化に適応してきたことを明らかにした。

人工膜ダイナミクスの解析(高木)

膜ダイナミクスの中で、特に脂質ラフトに依存したエンドサイトーシスが信号伝達に於いて重要であることを証明し、そのメカニズムを企業と共同で薬物送達に応用して点眼薬を開発した。

線虫の低温耐性の研究成果(久原)

酸素が TRP を介し温度馴化調節すること、精子が温度受容ニューロンを調節すること、メカノ受容体 DEG が温度受容に関わることを明らかにした。

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(内田)

人工脂質二重膜計測系を用いて TRPM3 チャンネルを解析し、感覚神経から新規 TRPM3 バリエントを発見した。

A01 計画 2 (今本) 核-細胞質間輸送経路の温度応答機構の解析

遺伝子発現制御の要である核-細胞質間輸送が微妙な温度変化で活性変化することの生理的重要性を示した。

A01 計画 3 (梅田) 細胞の自律的な温度制御機構

環境温の変化に応答して細胞内温度を細胞自律的に制御する新規機構を明らかにした。

A01 計画 4 (原田・岡部) 細胞内温度計測技術の生命科学への応用と温度に関わる新現象の発見

細胞内の高速温度イメージング法の確立と赤外レーザー照射、金ナノ粒子への可視光レーザー照射による定量的な加熱法の開発。細胞骨格および細胞内高分子の細胞内熱移動への関与の発見。細胞内局所温度上昇依存的な神経突起伸長およびストレス顆粒形成における細胞内温度シグナリング機構の検討。

A01 公募 (西山) 低温下でタンパク質膜透過反応を制御する因子

タンパク質膜挿入・膜透過に関わる糖脂質 MPlase は、低温下で瞬時にかつ持続的に発現量が増加し、タンパク質膜透過反応の低温感受性を抑制することを明らかにした。

A01 公募 (小野) 単一細胞内の熱産生を計測するマイクロセンサの開発

単一細胞の熱力学モデルを構築することを目的とし、超小型・高感度マイクロサーミスタセンサを開発した。各種細胞の発熱を観測し、COS7 細胞の構造変化に伴う熱産生の違いや発生する熱揺らぎの観測に成功した。

A01 公募 (井上) TRP チャンネルを活性化する脂質化合物の探索

TRP チャンネルに対する脂質化合物ライブラリーのスクリーニングを行い、TRP チャンネルの活性化に影響する脂質を多数見出した。体内時計の中核制御を担う GPR176 の活性評価系の確立を行った。

A01 公募 (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

明るさと感度の改善を行った蛍光 Ca^{2+} プローブを、シナプス病態の経時的な進行を明らかにすべく既存の温度プローブ、ATP プローブとともに神経標本に適用し、長時間培養下での蛍光イメージングを行った。

A01 公募 (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

白血球に発現し体温付近で急激に活性化する電位依存性 H^{+} チャンネルに対して、電気生理学、構造生物学、計算化学からの解析を行い、温度閾値と温度依存性を決める分子構造基盤を明らかにした。

A01 公募 (中野) 蛍光性温度プローブ蛋白の開発と生物への応用

計画班の岡部らとの連携により、蛍光性温度プローブタンパク質 gTEMP を開発し、生きた個体(メダカ)初期胚の発生過程の温度モニタリングに成功した。

A01 公募 (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

交流磁場を用いて磁性ナノ粒子を細胞内で発熱させ、温熱誘導型プロモーターを駆動させることで目的遺伝子を発現させる仕組みを合成生物学的アプローチを用いて構築し、レポーター遺伝子を用いて実現可能性を示した。

A01 公募 (佐藤) 精巣における特異的な熱ストレス関連蛋白発現様式

ゾウ精巣では、HSP90A の下流に HSP60 や ATP5A の発現調節機構があり熱ストレスによる分化や増殖を調節し、HSP90A はさらに HSF1, TDAG51 発現調節をし、細胞死誘導を間接的に抑制することが示唆された。

A01 公募 (神谷) 皮膚の温度や痛みを感知する神経終末 Ca^{2+} イメージング

動物皮膚における温度センシング機構を、生動物 2 光子顕微イメージング解析した結果、皮膚ケラチノサイトと感覚神経が連関して温度を感知する機構と、感覚神経が直接温度を感知する機構を発見した。

A01 公募 (養王田) ヒートショックタンパク質の構造変化機構

動物細胞由来 sHsp の構造変化機構を詳細に解析し、6 量体を構造単位とするオリゴマー構造変化機構を明らかにした。また、メタン菌由来 sHsp の温度依存的構造変化に関わる領域を特定した。

A01 公募 (清水) TRP チャネルの X 線 1 分子動態計測

温度依存性チャネル(TRP チャネル)の X 線 1 分子動態計測に成功し、初期データをアメリカ生物物理学会(San Diego, USA, 2020)で口頭発表した。

A01 公募 (坂口) 細胞内温度センサーの開発

25°C付近での利用に適した温度域のタンパク質ベース細胞内温度センサー-tsGFP を開発した。梅田班と連携でミトコンドリアの温度分布評価を行い、定常状態における DESAT1 依存的な温度の違いを見出した。

A01 公募 (西頭) 褐色脂肪細胞の発熱の分子機構

褐色脂肪細胞の分化と熱産生機能にミトコンドリアと小胞体の膜接触が重要であること、およびセンサー分子 PERK の特異的リン酸化が必須であることを、岡部計画班員との共同研究により明らかにした。

A01 公募 (村上) TRPV1 の熱による活性化機構の解析

細胞サイズリポソームと光線温熱ナノ材料を使って、TRPV1 の熱活性化に対する新たなメカニズム(脂質膜の相状態)を提案した。

A02 計画 5 (中村・山田)

体温・代謝・心理・情動をつなぐ脳の神経回路 (中村)

①心身関連のストレス神経路、②飢餓反応の神経回路(オレゴン健康科学大と国際連携)、③体温調節行動の温度感覚求心路(南と連携)、④糖尿病治療薬による熱産生抑制の肝-脳連関(中村と山田の連携)を解明。

脂肪細胞の熱産生における分子メカニズムの解明 (山田)

プロリン異性化酵素 Pin1 が脂肪細胞の熱産生を制御していることを解明した(公募・浅野と連携)。

A02 計画 6 (土居) 温度と体内時計との関係

温度による時計蛋白質の変動を検出。体温の日内変動を制御する DNA エlement および GPCR を同定。

A02 計画 7 (南・柴崎) 不快情動生成の神経回路

暑熱・寒冷環境曝露により活性化する負情動神経回路を明らかにし、神経活動のリアルタイム計測を行った。行動性体温調節機構解明のための行動試験系を確立した。脳内温度を感知する TRPV4 が てんかん原性域 における 1°C の 発熱を感知することで、てんかん病態の悪化につながることを明らかにした。

A02 公募 (深田) マウス体内時計の温度応答

時計タンパク質 PER2 のリン酸化部位 Ser478 を Ala に置換した変異体マウスを解析し、時計タンパク質のリン酸化スイッチが体内時計の温度応答(温度補償性)に重要な働きを担うことを明らかにした。

A02 公募 (酒井) 寒冷感知センサーとして働くエピゲノム酵素の解析

寒冷刺激によりヒストン脱メチル化酵素がリン酸化され機能をもつことをすでに報告したが、このリン酸化タンパク質を脱リン酸化する酵素タンパク質複合体の調節ならびに触媒サブユニットを同定した。

A02 公募 (田中) アストロサイトによる体温制御

脳部位特異的にアストロサイトを活性化できる実験系を開発し、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。

A02 公募 (神吉) 温度環境変化に応答した脂肪細胞での mitophagy 観察

マイトファジー観察用マウスとその初代培養細胞を用いて、低温環境から温暖環境に変化したときの脂肪組織におけるミトコンドリア量の変化がマイトファジーに依存することを解明した。

A02 公募 (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 (*Bombyx mori*) の次世代卵の休眠誘導に関わる母蛾の胚期の温度センサー活性化シグナルと休眠ホルモン放出制御を繋ぐ分子機構の一端が解明された。

A02 公募 (中川) TRPA1 を介した冷刺激応答メカニズム

抗癌剤オキサリプラチンや末梢血流障害により TRPA1 の ROS 感受性が高まることで、末梢神経障害時の冷過敏応答を引き起こすこと、血管拡張薬が TRPA1 過敏化および冷過敏応答を抑制することを見出した。

A02 公募 (藤田) 哺乳類低温ショック蛋白質の発現制御と TRP チャネルの関連性

スプライシング因子 SRSF5 が新たな哺乳類低温ショック蛋白(CIP)であること、軽度低温での CIP 発現誘導には TRP イオンチャンネル(V4,V3,M8)が関与することを見出した。

A02 公募 (小川) 運動時による骨格筋の熱産生システムの検討

骨格筋特異的 $\beta 2$ アドレナリン受容体欠損マウスと骨格筋特異的 PGC1 α 第一エクソン欠損マウスを用いて、運動時

の骨格筋での熱産生が運動能力と代謝恒常性の維持に必須の役割を果たすことを明らかにした。

A02 公募（浅野） プロリン異性化酵素 Pin1 による熱産生制御機構とその生理的、病的意義

過栄養状態では脂肪細胞内の Pin1 量が顕著に増加しており、転写因子 PRDM16 に結合し分解を誘導することで UCP1 の発現を抑えるために基礎代謝が低下し、肥満や脂肪肝の成因となることを発見した。

A02 公募（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

外温性および内温性動物の脳発生過程における神経分化機構の違いを解明した。更に、温度依存的な Notch シグナル活性の制御にグリセロリン脂質が関与していることを発見した(梅田と連携)。

A02 公募（高橋） NLRP3 遺伝子変異による低温誘導性炎症機構

過剰な飽和脂肪酸の結晶化による NLRP3 インフラマソーム活性化や家族性寒冷自己炎症症候群の NLRP3 変異によるインフラマソーム活性化を介した炎症反応が、低温条件によって増強することを明らかにした。

A02 公募（中村） 鳥類精子形成の耐高温戦略の解明

マウス精子形成の温度感受性を *ex vivo* で検討した結果、複数の温度閾値が存在することを発見した。一方、ウズラの精子形成は高温で進行し、マウスのように温度感受性を持たないことが示唆された。

A02 公募（櫻井） 恐怖情動による体温調節に関連した神経回路の同定

恐怖情動を誘発する匂い刺激による急激な体温低下が、視床下核を介した新規の体温調節を司る神経回路によって引き起こされることを明らかにした。

A02 公募（大西） 哺乳類神経細胞の低温応答メカニズムの解明

低温応答性に活性化される SIRP α シグナルの活性化にクロライドイオンが関与しており、その機能が低温ショックタンパク質 Rbm3, Cirbp の誘導を制御すること、低温による MAPK 活性抑制を促進することなどが明らかとなった。

A02 公募（畠山） がん細胞の温熱耐性応答メカニズムの解明

がん細胞の温熱耐性において、温熱下で誘導されるタンパク質分解経路で選択的に解糖系酵素群と代謝物が減少すること、またこの経路を阻害することで、温熱治療の効果が向上することが示された。

A02 公募（中山） 褐色脂肪組織活性のゲノムワイド関連解析

日本人成人 340 名以上を対象として、世界初となる褐色脂肪組織活性のゲノムワイド関連解析研究を実施し、複数の有望な候補ゲノム領域を同定した。

A02 公募（酒井） 熱産生脂肪細胞を誘導するエピゲノム酵素リン酸化スイッチの解明

寒冷刺激によりヒストン脱メチル化酵素がリン酸化され機能をもつことをすでに報告したが、このリン酸化タンパク質を脱リン酸化する酵素タンパク質複合体の調節ならびに触媒サブユニットを同定した。

A02 公募（森） 線虫における温度情報の記憶を規定する分子機構

線虫 *C.elegans* の温度記憶を担う感覚ニューロン AFD の cGMP ダイナミクスが過去の飼育温度依存的に制御され、下流の介在ニューロンによって温度の好き嫌いがコードされていることを明らかにした。

A02 公募（太治） 遺伝的多様性を利用した植物の高温耐性の分子機構解明

シロイヌナズナに見られる高温耐性の遺伝的多様性から、植物の高温耐性の多様性に寄与するスプライシング関連遺伝子の一つを同定し、およびその遺伝子を中心とする耐性メカニズムを明らかにした。

A02 公募（関） 植物の温度ストレス適応における RNA 顆粒を介した転写後制御機構

本研究では、mRNA の分解や一時保存を担う RNA 顆粒の解析から、転写後制御による mRNA・タンパク質発現の最適化メカニズムが植物の温度ストレス応答に重要であることを明らかにした。

A02 公募（砂川） マウスを用いた低体温メカニズムの解明

冬眠をしないマウスで体温のセットポイントを低下させ、数日間に渡って冬眠様状態を誘導することに成功した。休眠の低温耐性を研究する上でマウスを使って冬眠現象を研究できる基盤を築いた。

7 研究発表の状況

研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で、本研究領域により得られた研究成果の発表の状況（主な雑誌論文、学会発表、書籍、産業財産権、ホームページ、主催シンポジウム、一般向けアウトリーチ活動等の状況。令和2年6月末までに掲載等が確定しているものに限る。）について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。なお、雑誌論文の記述に当たっては、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究代表者（発表当時、以下同様。）には二重下線、研究分担者には一重下線、corresponding author には左に*印を付すこと。

<国際発表論文>

A01 計画 1（富永・高木・久原・内田）

Okahata M, Wei A. D, Ohta A, *Kuhara A. Cold acclimation via the KQT-2 potassium channel is modulated by oxygen in *Caenorhabditis elegans*. *Science Advances*, 5, 2, 1-12, 2019.

*Uchida K., Fukuta N, Yamazaki J, Tominaga M. Identification and classification of a new TRPM3 variant (γ subtype). *J. Physiol. Sci.*, 69, 623-634, 2019.

*Miyake M, Kakizawa Y, Tobori N, Kurioka M, Tabuchi N, Kon R, Shimokawa N, Tsujino Y, Takagi M. Membrane permeation of giant unilamellar vesicles and corneal epithelial cells with lipophilic vitamin nanoemulsions. *Colloids Surf. B-Biointerfaces*, 169, 444-452, 2018.

Kurganov E, Saito S, Saito CT, *Tominaga M. Requirement of extracellular Ca^{2+} binding to specific amino acids for heat-evoked activation of TRPA1. *J. Physiol.*, 595(8):2451-2463, 2017.

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 (3): 383-399, 2016.

A01 計画 2（今本）

*Ogawa Y, *Imamoto N. Nuclear transport adapts to varying heat stress in a multistep mechanism. *J. Cell Biol.*, 217: 2341-2352, 2018.

A01 計画 3（梅田）

Tsuchiya M, *Hara Y, Okuda M, Itoh K, Nishioka R, Shiomi S, Nagao K, Mori M, Mori Y, Ikenouchi J, Suzuki R, Tanaka M, Ohwada T, Aoki J, Kanagawa M, Toda T, Nagata Y, Matsuda M, Takayama Y, Tominaga M., *Umeda M. Cell surface flip-flop of phosphatidylserine is critical for PIEZO1-mediated myotube formation. *Nat. Commun.*, 9, 2049, 2018.

A01 計画 4（原田・岡部）

*Igarashi R, Sugi T, Sotoma S, Genjo T, Kumiya Y, Walinda E, Ueno H, Ikeda K, Sumiya H, Tochio H, Yoshinari Y, *Harada Y., *Shirakawa M. Tracking the 3D Rotational Dynamics in Nanoscopic Biological Systems. *J. Am. Chem. Soc.*, 142, 7542-7554, 2020.

Hoshi Y, Okabe K., Shibasaki K., Funatsu T, Matsuki N, Ikegaya Y, *Koyama R. Ischemic Brain Injury Leads to Brain Edema via Hyperthermia-Induced TRPV4 Activation. *J. Neurosci.*, 38, 5700-5709, 2018.

A01 公募（西山）

Sawasato K, Suzuki S, *Nishiyama K. Increased expression of the bacterial glycolipid MPIase is required for efficient protein translocation across membranes in cold conditions. *J. Biol. Chem.*, 294, 8403-8411, 2019.

A01 公募（小野）

*Inomata N, Toda M, Ono T. Microfabricated Temperature-Sensing Devices Using a Microfluidic Chip for Biological Applications, Microfabricated Temperature-Sensing Devices Using a Microfluidic Chip for Biological Applications, *Int. J. Automation Technol.*, 12, 15-23, 2018.

A01 公募（藤原）

Okuda H, Yonezawa Y, Takano Y, Okamura Y, *Fujiwara Y. Direct Interaction between the Voltage Sensors Produces Cooperative Sustained Deactivation in Voltage-gated H^+ Channel Dimers. *J. Biol. Chem.*, 291(11):5935-47, 2016.

A01 公募（井藤）

Ito A., Teranishi R, Kamei K, Yamaguchi M, Ono A, Masumoto S, Sonoda Y, Horie M, Kawabe Y, *Kamihira M. Magnetically triggered transgene expression in mammalian cells by localized cellular heating of magnetic nanoparticles. *J. Biosci. Bioeng.*, 128, 355-364, 2019.

A01 公募（神谷）

*Kamiya A., Hayama Y, Kato S, Shimomura A, Shimomura T, Irie K, Kaneko R, Yanagawa Y, Kobayashi K, Ochiya T. Genetic manipulation of autonomic nerve fiber innervation and activity and its effect on breast cancer progression. *Nat. Neurosci.*, 22, 1289-1305, 2019.

A01 公募 (養王田)

Fukutani Y, Tamaki R, Inoue R, Koshizawa T, Sakashita S, Ikegami K, Ohsawa I, Matsunami H, *Yohda M. The N-terminal region of RTP1S plays important roles in dimer formation and odorant receptor-trafficking. *J. Biol. Chem.*, 294(40):14661-14673, 2019.

A01 公募 (清水)

*Shimizu H. Diffracted X-ray tracking method for recording single-molecule protein motions. *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.*, 1864(2), 2020.

A01 公募 (西頭)

Kato H, Okabe K, Miyake M, Hattori K, Fukaya T, Tanimoto K, Beini S, Mizuguchi M, Torii S, Arakawa S, Ono M, Saito Y, Sugiyama T, Funatsu T, Sato K, Shimizu S, Oyadomari S, Ichijo H, Kadowaki H, *Nishitoh H. ER-resident sensor PERK is essential for mitochondrial thermogenesis in brown adipose tissue. *Life Sci. Alliance*, 3:e201900576, 2020. (表紙に採用)

A01 公募 (村上)

Nobeyama T, Shigyou K, Nakatsuji H, Sugiyama H, Komura N, Ando H, Hamada T, *Murakami T. Control of lipid bilayer phases of cell-sized liposomes by surface-engineered plasmonic nanoparticles. *Langmuir*, in press, 2020

A01 公募 (江藤)

Eto K, Kim SK, Takeda I, *Nabekura J. The roles of cortical astrocytes in chronic pain and other brain pathologies. *Neurosci. Res.*, 126:3-8, 2017.

A02 計画 5 (中村・山田)

Kataoka N, Shima Y, Nakajima K, *Nakamura K. A central master driver of psychosocial stress responses in the rat. *Science*, 367, 1105-1112, 2020.

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.

A02 計画 6 (土居)

*Doi M, Shimatani H, Atobe Y, Murai I, Hayashi H, Takahashi Y, Fustin JM, Yamaguchi Y, Kiyonari H, Koike N, Yagita K, Lee C, Abe M, Sakimura K, *Okamura H. Non-coding *cis*-element of *Period2* is essential for maintaining organismal circadian behaviour and body temperature rhythmicity. *Nat. Commun.*, 10, 2563, 2019.

A02 計画 7 (南・柴崎)

Matsumoto H, Sugio S, Krizaj D, Akiyama H, Ishizaki Y, Gailly P, *Shibasaki K. Retinal detachment-induced Müller glial cell swelling activates TRPV4 ion channels and triggers photoreceptor death at body temperature. *J. Neurosci.*, 38, 8745-8758, 2018.

Yamauchi N, Takahashi D, Sugimura YK, Kato F, Amano T, *Minami M. 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.

Minami S, Nomura H, *Minami M. 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

A02 公募 (深田)

Masuda S, Narasimamurthy R, Yoshitane H, Kim JK, *Fukada Y, *Virshup DM. Mutation of PER2 phosphodegron perturbs the circadian phosphoswitch. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 117(20):10888-10896, 2020

A02 公募 (神吉)

Igarashi R, Yamashita SI, *Yamashita T, Inoue K, Fukuda T, Fukuchi T, *Kanki T. Gemcitabine induces Parkin-independent mitophagy through mitochondrial-resident E3 ligase MUL1-mediated stabilization of PINK1. *Sci. Rep.*, 10, 1465, 2020

A02 公募 (塩見)

Fujinaga D, Shiomi K, Yagi Y, Kataoka H, *Mizoguchi A. An insulin-like growth factor-like peptide promotes ovarian development in the silkworm *Bombyx mori*. *Sci. Rep.*, 9, 18446, 2019.

A02 公募 (中川)

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 (藤田)

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, 2295, 2017.

A02 公募 (浅野)

Nakatsu Y, Matsunaga Y, Yamamotoya T, Ueda K, Inoue MK, Mizuno Y, Nakanishi M, Sano T, Yamawaki Y, Kushiyama A, Sakoda H, Fujishiro M, Ryo A, Ono H, Minamino T, Takahashi SI, Ohno H, Yoneda M, Takahashi K, Ishihara H, Katagiri H, Nishimura F, Kanematsu T, Yamada T, *Asano T. Prolyl Isomerase Pin1 Suppresses Thermogenic Programs in Adipocytes by Promoting Degradation of Transcriptional Co-activator PRDM16. *Cell Rep.*, 26, 3221-3230, 2019.

A02 公募 (野村)

*Nomura T, Yamashita W, Gotoh H, Ono K. Species-specific mechanisms of neuron subtype specification reveal evolutionary plasticity of amniote brain development. *Cell Rep.*, 22, 3142-3151, 2018.

A02 公募 (高橋)

*Karasawa T, Kawashima A, Usui-Kawanishi F, Watanabe S, Kimura H, Kamata R, Shirasuna K, Koyama Y, Sato-Tomita A, Matsuzaka T, Tomoda H, Park SY, Shibayama N, Shimano H, Kasahara T, *Takahashi M. Saturated fatty acids undergo intracellular crystallization and activate the NLRP3 inflammasome in macrophages. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 38, 744-756, 2018.

A02 公募 (中山)

*Nakayama K, Inaba Y. Genetic variants influencing obesity-related traits in Japanese population. *Ann. Hum. Biol.*, 46(4):298-304, 2019.

A02 公募 (酒井)

Abe Y, Fujiwara Y, Takahashi H, Matsumura Y, Sawada T, Jiang S, Nakaki R, Uchida A, Nagao N, Naito M, Kajimura S, Kimura H, Osborne TF, Aburatani H, Kodama T, *Inagaki T, *Sakai J. Histone demethylase JMJD1A coordinates acute and chronic adaptation to cold stress via thermogenic phospho-switch. *Nat. Commun.* 9, 1566, 2018.

A02 公募 (森)

Nakano S, Ikeda M, Tsukada Y, Fei X, Suzuki T, Niino Y, Ahluwalia, R, Sano A, Kondo R, Ihara K, Miyawaki M, Hashimoto K, Higashiyama T, *Mori I. Presynaptic MAST kinase controls opposing postsynaptic responses to convey stimulus valence in *Caenorhabditis elegans*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 117(3):1638-1647, 2020.

A02 公募 (関)

Ueda M, Matsui A, Nakamura T, Abe T, Sunaoshi Y, Shimada H, *Seki M. Versatility of HDA19-deficiency in Increasing the Tolerance of *Arabidopsis* to Different Environmental Stresses. *Plant Signal. Behav.*, 13:e1475808, 2018.

A02 公募 (砂川)

Takahashi TM, *Sunagawa GA, Soya S, Abe M, Sakurai K, Ishikawa K, Yanagisawa M, Hama H, Hasegawa E, Miyawaki A, Sakimura K, Takahashi M, *Sakurai T. A Discrete Neuronal Circuit that induces Hibernation-like State in Rodents. *Nature*, in press. 2020.

<書籍>

A01 計画 2 (今本)

*Imamoto N. Heat stress-induced nuclear transport mediated by Hikeshi confers nuclear function of Hsp70s. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 52:82-87, 2018.

A02 計画 5 (中村)

Nakamura K. Chapter 16 - Afferent pathways for autonomic and shivering thermoeffectors. "Handbook of Clinical Neurology (Thermoregulation: From Basic Neuroscience to Clinical Neurology Part I)" Elsevier, Vol. 156, p263-279, 2018.

A02 計画 7 (柴崎)

柴崎貢志,「TRPV4」, *脳内環境辞典*(株)メディカルドゥ), pp140-141, 2017.

A02 公募 (西)

岩崎広高, 西清人, 松田真太郎, 大野美紀子, 西英一郎, 「肝細胞のナルディライジンは神経系を介して褐色脂肪組織の熱産生を制御する」, *日本病態プロテオーム学会誌*, 42:12-13, 2019

<総説>

A01 計画 1 (富永・内田)

*Uchida K, *Tominaga M. Thermo-sensitive Transient Receptor Potential Channels Regulate Thermogenesis and Differentiation in BAT. *Mol. Biol.* 7:4, 2018.

A01 計画 3 (梅田)

水藤拓人, 長尾耕治郎, 梅田真郷, ショウジョウバエを用いた体温調節行動の解析:温度受容体と共生細菌を介した制御, *化学と生物*, 55(12), pp803-809, 2017.

A01 計画 4 (岡部)

*Okabe K, Sakaguchi R, Shi B, *Kiyonaka S. Intracellular thermometry with fluorescent sensors for thermal biology. *Pflügers Arch.*, 470, 717-731, 2018.

A01 公募 (大倉)

大倉正道, 中井淳一, 「Ca²⁺センサー-G-CaMP の進歩」 *生体の科学*, 68, 442-443, 2017.

A01 公募 (坂口)

*坂口怜子, 「細胞内温度センサーの種類と特徴」 *実験医学*, 38(9), 1491-1494, 2020.

A02 計画 6 (土居)

中川峻平, 土居雅夫, 「体内時計の中枢を調節する G 蛋白質共役型受容体シグナル」 *医学のあゆみ*, 267, 429-433, 2018.

A02 公募 (太治)

太治輝昭, 「稲のことは稲に聞け〜モデル植物を用いた集団ゲノミクス〜」 *生物工学*, 第 96 巻 4 号, 214, 2018.

A02 公募 (小川)

小川渉, 「糖代謝制御における骨格筋の役割」 *実験医学*, 36(7), 1124-1129, 2018.

<受賞>

A01 計画 1 (富永)

Tominaga M, Monell Chemical Senses Center, Kunio Yamazaki Distinguished Lectureship Award, Oct 22, 2019

A01 計画 1 (高木)

高木昌宏(他 2 名), 平成 30 年油脂技術論文賞, 「脂溶性ビタミンナノエマルジョンのジャイアントユニラメラベシクルと角膜上皮細胞における膜透過」, 2019 年 2 月 21 日

A01 計画 1 (久原)

久原篤, 第 14 回(平成 29 年度)日本学術振興会賞, 「線虫を用いた温度応答を司る分子細胞機構の解明」, 2018 年 2 月 7 日

A02 計画 5 (山田)

山田哲也, 日本医師会, 平成 27 年度医学研究奨励賞

A02 公募 (中村)

中村隼明, 第 17 回(平成 30 年度)日本農学進歩賞, 「始原生殖細胞を用いた家禽資源保存法の確立」, 2018 年 11 月 30 日

A02 公募 (畠山)

Hatakeyama H. KJYSP Chair's Selection Award. "CTGF knockdown sensitizes hyperthermia therapy by NIR and CuS nanoparticles in orthotopic models of ovarian cancers" The 2nd Workshop for Korea-Japan Young Scientists on Pharmaceutics (KJYSP), Seoul, Korea, Jul. 10-11, 2018.

<国際招待講演>

A01 計画 4 (原田)

Sotoma S, Harada Y, "Fluorescent nanodiamonds as a robust temperature sensor inside a single cell." E-MRS 2019 Fall Meeting, Warsaw, Poland, Sep. 18, 2019.

A01 公募 (佐藤)

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 Chulalongkorn University- Yamaguchi University-Kasetsart University, Bangkok, Thailand Aug. 19, 2016.

A02 公募 (大西)

Ohnishi H. "The role of signal regulatory protein α in the brain", 4th Taiwan-Japan Bilateral Phosphatase Conference, Taipei, Taiwan, Nov. 16, 2019.

A02 公募 (酒井)

Sakai J. "JMJD1A Mediates Acute and Chronic Thermogenic Responses through Complementary Mechanisms" The 5th Bandung International Biomolecular Medicine Conference, Bandung, Indonesia, Oct. 3, 2018.

<特許>

A01 計画 4 (原田)

特願 2018-195324 「磁気計測装置」 発明者:波多野睦子(東京工業大学), 岩崎孝之(東京工業大学), 原田慶恵(大阪大学), 波多野雄治(大阪大学), 出願日:2018年10月16日

A01 公募 (大倉)

特願 2017-80368 「蛍光カルシウムセンサー蛋白質」 発明者:大倉正道(埼玉大学), 中井淳一(埼玉大学), 出願日:2017年4月14日

A02 公募 (田中)

特許第 6190995 号「簡便で高効率の遺伝子改変非ヒト哺乳動物の作製方法」発明者:田中光一, 相田知海, 登録日:2017年8月18日

A02 公募 (砂川)

特願 2019-178611 「冬眠様状態を誘発する方法およびそのための装置」 発明者:櫻井武(筑波大学), 高橋徹(筑波大学), 砂川玄志郎(理化学研究所), 出願日:2019年9月30日

<広報誌・パンフレット>

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>

「温度生物学」ハンドブック(温度生物学用語集)、2017年9月、100部発行

「温度生物学」ニューズレター第1~7号、各500部発行

<ホームページ・プレスリリース>

本領域の全活動内容と全員の主要な学術論文成果およびプレスリリースについて本領域ウェブサイト上で公表した。また、温度生物学の関連論文を班員が紹介した。本研究分野を幅広く周知するために「温度生物学」ハンドブックを2017年および2020年に公開した (<http://www.nips.ac.jp/thermalbio/index.html>)。

<主催シンポジウム>

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), Whole-day シンポジウム「Thermal Biology: A new world of life science」, 神戸国際会議場, 2019年3月29日

公開シンポジウム「温度生物学の展開」, 東京大学大学院薬学系研究科・講堂, 2018年2月11日, 約150名

公開国際シンポジウム「温度生物学」, 京都大学芝蘭会館 稲盛ホール, 2017年9月4日, 約200名(うち海外からの参加6名)

<アウトリーチ活動>

領域全体

市民公開講座「影響は想像以上! 温度が左右するからだの反応~冬眠から肥満まで~」, ベルサール飯田橋駅前(東京), 2019年12月15日, 参加者約100名

A FAOPS2019 satellite – NIPS/Thermal Biology Training Course, 生理学研究所(愛知), 2019年4月1日~5日, 参加者11名(8の国と地域)

A01 計画 3 (梅田)

第3回「小中高生と最先端研究者とのふれ合いの集い」, 京都大学百周年時計台記念館, 2019年7月15日

A01 計画 1 (久原)

一日科学体験2018, 甲南大学, 2018年8月23日, 15名の高校生に温度を含む感覚情報伝達の研究紹介と実験実習。

A02 公募 (野村)

「進化する脳の話」, 京都市立川岡東小学校(京都), 2017年12月20日, 5年生約70名, 恒温動物や変温動物の様々な脳の形と進化について小学生にわかりやすく解説した(京都新聞にて内容掲載)。

8 研究組織の連携体制

研究領域全体を通じ、本研究領域内の研究項目間、計画研究及び公募研究間の連携体制について、図表などを用いて具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

本領域では研究計画班の間、研究計画と公募班の間、公募班内で多くの共同研究が実施された(図を参照)。下記に成果が論文として出版された、または投稿中の共同研究リストを示す。

1) **A01 計画 1 (富永):**
温度感受性 TRPV4 チャンネルがマウス脳(海馬)でてんかんの発生に関わり、局所冷却に抗てんかん効果があることを明らかにした(*Lab Invest.* 2020) (柴崎と連携)。

2) **A01 計画 1 (久原):**
DEG/ENaC による温度受容能を電気生理学的に証明した(*EMBO Rep.* 2020) (公募・藤原と連携)。

3) **A01 計画 3 (梅田):**
温度変化や機械刺激に応答するイオンチャンネルへの膜脂質の影響を明らかにした(*Nat. Commun.* 2018) (富永と連携)。

4) **A01 計画 4 (原田・岡部):** ER 局在蛋白質が制御するミトコンドリア発熱機構を発見した(論文投稿中) (公募・西頭と連携)。

5) **A01 計画 4 (原田・岡部):** 新規に開発した高感度熱センサをマイクロ流路内に設置し、その上で COS7 細胞を培養した状態において定常のおよびミトコンドリア発熱刺激依存的な 1°C 程度の温度上昇の検出に成功した(*Sens. Biosensing Res.* 2020) (公募・小野と連携)。

6) **A02 計画 5 (中村・山田):** 糖尿病治療薬による熱産生抑制の肝-脳関連メカニズムを解明した(*PLoS One* 2016) (山田と連携)。

7) **A02 計画 5 (中村・山田):** 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) (南と連携)。

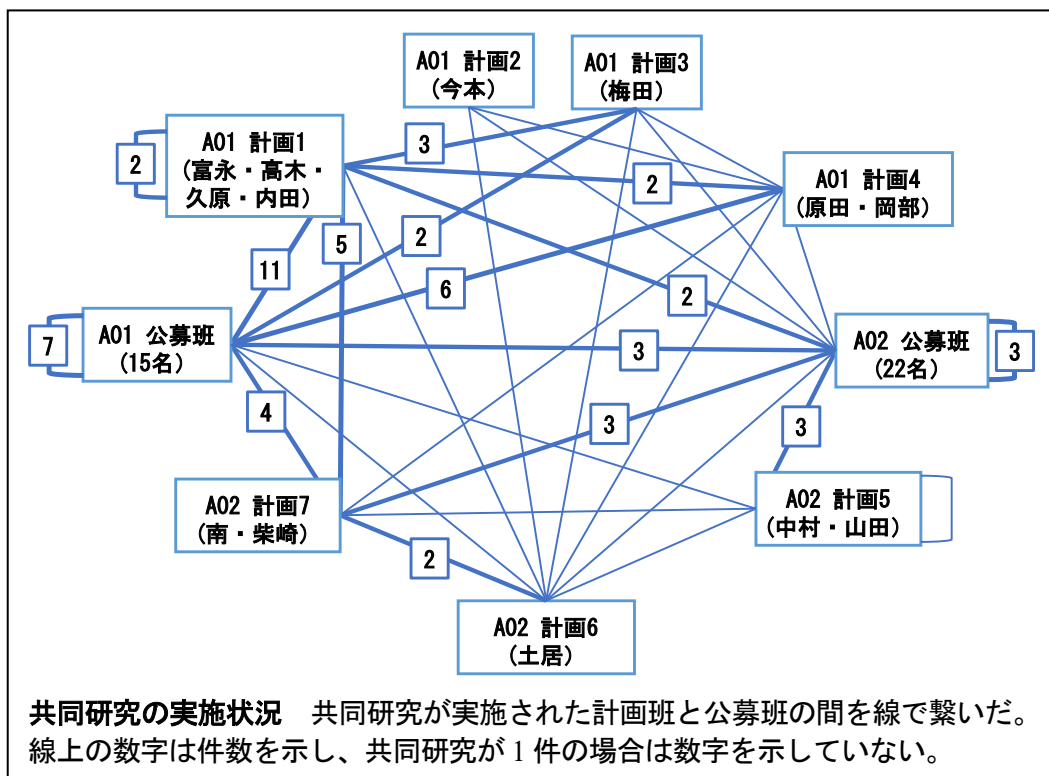
8) **A02 計画 5 (中村・山田):** プロリン異性化酵素 Pin1 が褐色脂肪組織の熱産生を制御していることを解明した(*Cell Rep.* 2019) (公募・浅野と連携)。

9) **A02 計画 7 (南・柴崎):** TRPV4 は恒常的に脳内温度を感知し、温度シグナルを化学・電気信号に変換することで脳活動を円滑化し、恒温動物特有の脳機能発揮に貢献することや、TRPV2 がメカノセンサーとして機能する分子基盤を明らかにするなど温度感受性 TRP チャンネルの生理機能を明らかにし、学術論文 4 本を発表した(*Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2015, *Pflügers Arch.* 2015, *J. Neurochem.* 2017, *FASEB J.* 2017) (富永と連携)。

10) **A02 計画 7 (南・柴崎):** 脳スライス標本を用いた温度イメージング法を確立し、学術論文 1 本を発表した(*J. Neurosci.* 2018) (岡部と連携)。

11) **A01 公募 (中野):** 蛍光性温度プローブタンパク質 gTEMP を開発した(*PLoS One* 2017) (岡部と連携)。

12) **A02 公募 (藤田):** 生理学実験を計画班(柴崎)と連携で行い、成果を論文 2 編に発表した(*Sci. Rep.* 2017, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2018) (柴崎と連携)。



9 研究費の使用状況

研究領域全体を通じ、設備等（本研究領域内で共用する設備・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、研究費の使用状況や効果的使用の工夫について、総括班研究課題の活動状況と併せて具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。また、領域設定期間最終年度の繰越しが承認された計画研究（総括班・国際活動支援班を含む。）がある場合は、その内容を記述すること。

本研究領域内で共用することを目的とした装置やその運用によって多くの成果を上げることができた。また国際共同研究加速基金を活用することで国際連携や実験手技の習得においても多くの進展があった。それらの主だったものを計画班員ごとに以下に記す。また、これらの装置や本研究費を用いて全班員が開発・作製した数々の研究リソース（実験手技やツール、ソフトウェア、装置、抗体、プラスミド、遺伝子改変動物など）は年に2回の領域会議において告知し、積極的な活用を促した。さらに、領域ウェブサイトにおいても共有可能なリソースを網羅したリストを全班員に向けて公開するとともに、随時リストをアップデートし最新のツールを手軽に利用できる環境を整備した。

- 1) **A01 計画 1 (富永):** 購入した共焦点レーザー顕微鏡をもとに、細胞内温度を測定しながら IR レーザで細胞膜局所温度を上昇させ、温度感受性 TRP チャンネル活性をパッチクランプ法同時計測するシステムを構築した(岡部、中野と連携)。
- 2) **A01 計画 1 (富永):** 円形の Thermal Gradient Ring（段階的に床温度を随意に変化させる装置）でマウスの行動を観察し、マウスの温度依存性行動解析に有用であることを見だし、班員との共同研究機器として提案した。
- 3) **A01 計画 1 (高木):** 人工細胞膜の動的変化(ゆらぎ、表面積変化等)の動画を、効率的に解析し、表面張力等の変化を簡単に求める事のできるソフトウェアを開発し、各種生理活性物質の膜との相互作用に関する定量的な解析に応用した(*Chem. Commun.* 2018, *Biomimetics* 2019, *Phys. Rev. E* 2019)。
- 4) **A01 計画 1 (久原):** 透明な塩化インジウムスズに電圧をかけることで顕微鏡下で温度制御を与える装置を研究経費で開発・購入し、計画班内連携研究、公募班との連携研究及び個別研究において成果をあげた(*Sci. Adv.* 2019, *P.N.A.S.* 2018, *Cell Rep.* 2016, *EMBO Rep.* 2020)。
- 5) **A01 計画 1 (内田):** 生命創成探究センターに設置された赤外レーザー搭載の共焦点レーザー走査顕微鏡を使用し、細胞内局所加温に対する温度感受性 TRP チャンネル局在変化を観察した(富永と連携)。
- 6) **A01 計画 1 (内田):** 東京大学に設置された蛍光寿命顕微鏡を使用し、局所温度変化と温度感受性 TRP チャンネル活性の同時計測を実施した(岡部と連携)。
- 7) **A01 計画 2 (今本):** 研究経費で購入した共焦点レーザー走査型顕微鏡 FV1200-IX83-F3BB を利用して、精密な温度制御ができる新しい実験系を樹立した。核-細胞質間輸送と温度の関係を詳細に解析することで、重要な成果をあげた。
- 8) **A01 計画 3 (梅田):** 細胞内温度変化に伴う形質膜の膜粘弾性などの物性変化を正確に評価することを目的とし、独国ハイデルベルグ大学 田中求博士研究室に大学院生 1 名を派遣した。マイクロアスピレーション法を用い、温度変化により鋭敏に変動すると考えられる細胞膜のヤング率および膜張力の測定系の確立に成功した。さらに、同博士との共同研究により骨格筋形成時における張力測定系の構築にも併せて成功した。
- 9) **A01 計画 3 (梅田):** 脂肪酸不飽和化酵素の発現を制御する細胞内温度センシングシステムの実体を明らかにすることを目的とし、仏国ストラスブール大学 Yves Mély 博士研究室および Andrey Klymchenko 博士研究室に研究者・大学院生 2 名を派遣した。同教授らの開発した新規プローブを用いて、細胞内小器官の微小膜領域における膜物性変化を感知することに成功した。
- 10) **A01 計画 3 (梅田):** 細胞内小器官の微小膜領域における温度変化検出技術の開発を目指し、Yves Mély 博士、Andrey Klymchenko 博士、膜脂質研究の第一人者である米国・テキサス大学 Mikhail. V. Bogdanov 博士から、今後の研究方針について情報交換を行った。
- 11) **A01 計画 3 (梅田):** 平成 27 年度に導入した質量分析装置 LCMS8040(島津製作所)を用いて、研究室内での研究だけでなく(原著論文 3 報)、共同研究として計画班、公募班の試料についても分析を実施した。
- 12) **A01 計画 4 (原田・岡部):** 研究分担者の岡部は高分子温度プローブを細胞に顕微注射するためのマイクロインジェクションシステム、細胞内の温度計測に使用する顕微鏡用細胞培養インキュベーションシステム、細胞内温度操作のための近赤外レーザーを購入し、細胞内の局所温度計測実験を行っている。

- 13) **A01 計画 4 (原田・岡部):** 高分子温度プローブを使って細胞内の温度を計測するための蛍光寿命イメージング顕微鏡、顕微鏡用細胞培養インキュベーターシステムおよび加熱のための近赤外レーザーを購入し原田研究室に細胞内温度計測、温度操作システムをセットアップした。
- 14) **A01 計画 4 (原田・岡部):** 上記の 12), 13) で整備した細胞内温度イメージング用の設備は、領域内における細胞内温度計測に基づいた温度シグナリング研究へ広く活用するため、領域会議および若手の会等で原理・意義・応用性について発信した。これにより多くの共同研究(富永班、内田班、久原班、梅田班、土居班、柴崎班、小野班、西頭班、中野班、畠山班、井藤班)として、実際に設置機関である大阪大学および東京大学において細胞内温度イメージング法を提供した。
- 15) **A02 計画 5 (中村・山田):** 共焦点レーザー顕微鏡やファイバーフォトメトリー装置を導入したことで、特定の神経細胞間の伝達に関わるシナプスの同定や特定の神経細胞群の活動計測を行うことが可能となった。また、摂餌量計測装置やテレメトリー計測装置を導入することで、動物のエネルギー代謝機構の研究を加速できた。
- 16) **A02 計画 5 (中村・山田):** 研究員を 1 名雇用することにより、代謝調節機構の研究を加速し、若手研究者のキャリア形成に役立った。
- 17) **A02 計画 5 (中村・山田):** 国際活動支援班経費を活用することにより、米国・オレゴン健康科学大、UCSF、イタリア・ボローニャ大学との国際共同研究を進め、共同で論文発表した(*Cell Metab.* 2017, *Annu. Rev. Physiol.* 2019)。また、仏国・IGBMC との国際共同研究を進めることができた。
- 18) **A02 計画 5 (中村・山田):** 複数の遺伝子改変マウスの作製を行うことができ、臓器連関メカニズムの解明が飛躍的に進んだ。
- 19) **A02 計画 6 (土居):** ミシシナティ病院の Hamada 准教授を京都大学へ招聘し、共同研究を実施することにより昼夜の体温制御についての新知見を得ることができ(*Genes Dev.* 2018)、米フロリダ州大の Lee 教授との共同研究では鍵となる実験試料の国際間輸送により、体温の日内変動調節についての新知見を得ることができた(*Nat. Commun.* 2019)。
- 20) **A02 計画 6 (土居):** 多検体時間連続発光蛍光検出装置(浜松ホトニクス FDSS)を導入することにより、培養細胞を用いたリズム追跡による細胞内温度応答分子 Hikeshi の役割の解析(今本と連携)、ならびに細胞膜を起点とした細胞内温度エンタレインメント系の解析(梅田・高木と連携)を効率的に進められ、本計画の細胞マルチプレックスアッセイにも応用することができた(*Chronobiol. Int.* 2018, *Nat. Commun.* 2016, *Sci. Rep.* 2020)。
- 21) **A02 計画 7 (南・柴崎):** 暑熱・寒冷環境で活性化する神経細胞・神経回路の解析に本研究費で購入した蛍光顕微鏡を活用した。行動性体温調節の評価系確立のための研究や、土居班との連携による生体リズムと記憶学習の関連解明のための研究に本研究費で購入した行動解析装置を活用した。蛍光温度プローブを用いた脳スライス標本内の細胞温度分布解析法の開発や *in vivo* で組織温度を人工的に加温冷却するシステムの運用に研究費を用いた。

領域設定期間最終年度の繰越しが承認されたものは、計画研究(国際活動支援班)である。その研究内容は以下の通りである。

【富永】 共同研究成果の論文投稿について、査読者意見を踏まえて追加実験の実施のため、共同研究者が来日し実験を行う。

【梅田・原田・岡部】 3 名がそれぞれ行っている共同研究に予想外の発見があり、研究計画を変更し令和 2 年度に研究打合せおよび解析実験を行う。

【今本】 新型肺炎流行拡大に伴い中止せざるを得なくなった自身の海外出張と海外からのセミナー講師を招へいし、国際共同研究を推進する。

【高木】 実験機器故障でデータ取得が遅れた解析作業を今年度に行い、取りまとめを行う。

10 当該学問分野及び関連学問分野への貢献の状況

研究領域全体を通じ、本研究領域の成果が当該学問分野や関連学問分野に与えたインパクトや波及効果などについて、「革新的・創造的な学術研究の発展」の観点から、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、応募時に「①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もの」、「②当該領域の各分野発展・飛躍的な展開を目指すもの」のどちらを選択したか、また、どの程度達成できたかを明確にすること。

「温度生物学」は既存のどの学会にも偏らずに運営されてきた領域であり、まさに「①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もの」である。生物学を温度に焦点をあてて研究する研究者が集まった領域である。班員の属する主な学門領域は、生理学・薬理学・生化学・分子生物学・神経科学・生物物理学・細胞生物学・解剖学であり、そうした学会で新学術領域研究「温度生物学」共催のシンポジウムを開催できたことは、多岐にわたる学問分野に大きなインパクトを与えたことを意味する。さらに、ほかの学会(比較生理生化学会・冬眠学会・実験動物学会・脳神経外科学会・味と匂学会・薬学会・毒性学会・疼痛学会・職業災害医学会・発汗学会・鍼灸学会・自律神経学会・低温生物工学会・栄養食糧学会・計測自動制御学会・温泉気候物理医学会・動物細胞工学会・ハイパーサーミア学会・麻酔学会・進化学会等)でも講演やシンポジウムができたことで、幅広い学問分野に大きなインパクトを与えたとと言える。雑誌やメディアに大きく取り上げてもらったことも、その証左であろう。それぞれの研究領域で温度に焦点をあてて研究を進める研究者は決して多くないが、そうした研究者が一同に集まって「温度」について議論できる場を提供したこと、研究者の日々の実験で「温度」というファクターに注目することを強調できたこと、は今後の「温度生物学」に加わる人々の heterogeneity を大きく高めることになった。細胞膜での温度受容には膜脂質と温度受容体分子の関連が報告されている。また、脳内グリア細胞も温度依存的な運動をすることが知られている。似た時期に始まった2つの新学術領域研究「リポクオリティ」および「グリアアセンブリ」と意見交換する場が得られたことも大きな意義がある。

本領域で注目されて大きなインパクトを与えながら、班員として十分に参画してもらえなかった研究領域が複数存在する。**1)** 細胞内温度分布等の生物物理学的、理論生物学的側面。これは、本領域のテーマの一つである細胞内温度分布の不均一性に関わる重要な研究であり、そうした研究領域に大きな影響を与えた。生物物理学や細胞工学を基礎とする研究者が集まる Biothermology 研究会を4年間に渡って共催できた意義は大きい。**2)** 植物の温度生物学。動物と同じように温度を感知しながら動くことができない植物にとって、環境温度を感知して適応することは生存戦略としてより大きな意味をもつ。第2期公募で2人の公募班員の参加が得られた。植物には温度感受性 TRP チャネルはないが、必ず何らの方法で温度を感知しているはずであり、温度感知機構の解明に関する研究が本領域に影響を受けており、今後大きく進むことを願う。**3)** ヒトの温度生物学。地球温暖化、熱中症の増加等、ヒトでの温度生物学は温熱生理学としてより長い歴史をもつが、本領域では計画班員、公募班員とも参加が得られなかった。発足母体となる生理学研究所主催の温熱生理研究会では、主にヒトの生理学の研究発表が行われ、領域代表や他の班員が参加して活発なディスカッションが行われた。「温度生物学」でのマウス等の実験動物での実験結果が将来的にヒトの温度生理学の発展していくことを願う。**4)** 医療。低温麻酔や熱中症、頭部障害時の脳温低下処置等、「温度生物学」は医療の発展に大きな貢献をする。救急車で救急搬送時に体温を低下させることができれば救命率を高めることができる。移植医療での臓器保存の温度管理も議論が多い。ヒトは冬眠をしないが、ある種の哺乳動物は冬眠を行う。ヒトの人工冬眠を可能にすることが、人類の宇宙旅行には必須である。「温度生物学」の医療応用の実現を切に願う。事実、冬眠学会・冬眠研究会への大きな影響があり、第2期公募で班員が得られ、多くのディスカッションが行われた。また、東洋医学の灸治療における温度の意義も研究されていくべき課題の一つである。鍼灸学会・温泉気候物理医学会に参加して議論ができた意義は大きい。**5)** 発生。発生への温度の影響はあまり研究されていないが、精子形成での温度の重要性はよく知られており、第1期公募で2人の班員が参加した。この影響を基に、発生研究領域での温度の意義がさらに検討されていくことを願う。**6)** 進化。進化の過程で動物は環境の変化に適応してきた。つまり、温度感知機構と適応能力に優れた動物が生きながらえてきたわけである、領域代表を含めて進化研究は少ないが、進化研究への本研究領域の影響は甚だ大きい。

このように、様々な研究に本研究領域「温度生物学」は大きな影響を与えてきた。まさに、「革新的・創造的な学術研究の発展」をもたらしてきた。領域設定期間終了後も、大きなインパクトを与え続けていくことであろう。

11 若手研究者の育成に関する取組実績

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究遂行に携わった若手研究者（令和2年3月末現在で39歳以下。研究協力者やポスドク、途中で追加・削除した者を含む。）の育成に係る取組の実績について、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

本領域では、若手研究者の育成と研究室間の学術交流を目的とした「温度生物学 若手の会」を組織し、半年に一度の領域会議の開催などに合わせて若手の会を開催した（札幌、愛知・蒲郡、名古屋、沖縄、大阪、福岡で計6回開催、合計参加延べ人数約260名）。そのオーガナイズは若手研究者がすべて自主的に行い、総括班から資金援助はするが、シニアの研究者はオブザーバー出席するのみで企画内容に介入しないことを徹底した。合宿形式で実施し、領域内外から一線の温度生物学研究者を招いて最新の研究成果を講演して頂き、交流する中で若手研究者が刺激を受けるとともに、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し、深夜まで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も行い、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。また、若手の会専用メーリングリストやウェブ上の会員制コミュニケーションプラットフォーム(Slack)を活用して、研究室の垣根を超えた若手研究者間の横のつながりが盛んに生まれ、多数の共同研究が行われた。「温度生物学 若手の会」については、領域終了後も定期的に会合を持ち、採択期間中に生まれた若手温度生物学者のつながりを深めるとともに、次の世代の若手研究者も取り込みながら温度生物学分野のさらなる新しい発展を促進する計画である。

また、領域内の学生や助教レベルの若手研究者の研究抄録を評価し、総括班経費からトラベルグラントを支給することで領域会議や若手の会への参加と研究発表を支援した。さらに、国際共同研究加速基金を活用して5名の若手研究者を海外派遣した。例えば、計画・南班の助教・人羅は米国・マサチューセッツ工科大学へ派遣され、行動中のマウスの脳内の神経活動を光計測するファイバーフォトメリー技術を習得した。公募・深田班の大学院生・増田はシンガポール・Duke-NUS Medical School へ派遣され、概日時計の温度補償性の分子メカニズムに関する共同研究を行った。公募・関班の研究員・中南は米国・カリフォルニア大学 Riverside 校へ派遣され、RNA 免疫沈降法を習得した。こうした取り組みによって国際共同研究を拡大するとともに、若手研究者に国際経験を積ませることができた。

領域内の若手研究者へのこうした育成支援が結実し、富永班の助教だった内田が福岡歯科大学講師へ栄転し（富永班の分担研究者となった）、さらに令和2年4月に静岡県立大学准教授として独立した。また、高木班の下川は助教から講師へ昇任、中村班の片岡は特任助教から特任講師へ昇任、原田班の日本学術振興会特別研究員・外間が大阪大学蛋白質研究所助教へ採用、今本班の理研特別研究員・三村が産業医科大学生化学講座助教へ採用、公募班の坂口は京都大学の特定助教から定員助教へ昇任するなど、領域全体で17名の若手研究者がアカデミックポジションで採用・栄転・昇任した。加えて、12名の学生や博士号取得者が日本学術振興会特別研究員に採用され、本領域内で育成された若手研究者が次世代の温度生物学を発展させるべく精力的に研究を展開中である。

さらに、領域内の若手研究者の多くの研究成果が国内外の財団、学会、研究機関などからの受賞に結びついた。代表的なものを挙げると、計画班では久原班の大学院生であった岡畑が2019年ロレアル・ユネスコ女性科学者日本奨励賞や2020年日本学術振興会育志賞などを受賞、梅田班の修士課程学生・平野が2年連続で日本筋学会学術集会 Student's Award 奨励賞と優秀賞を受賞、中村班の助教・片岡が日本生理学会環境生理学グループ 平成27年度久野寧記念賞を受賞、土居班の講師・山口が2019年 The 16th Congress of the European Biological Rhythm Society Poster Prize を受賞、高木班の高木と講師・下川が連名で油化学会油脂技術優秀論文賞を受賞、公募班では西山班の大学院生・菅野が国際シンポジウム「Environmental Response Mechanisms in Plants and Animals」で Best Poster Award を受賞、深田班の助教・吉種が2018年度日本生化学会奨励賞を受賞、清水班の修士課程学生・山内は2019年 CHEMINAS39 優秀発表賞と Transducers 2019 Outstanding Paper Award Finalist Top 9 の2つを受賞、西頭班の大学院生・杉山は第13回臨床ストレス応答学会 若手研究奨励賞を受賞、神吉班の修士課程学生・海老優樹は新潟大学若手医学研究賞を受賞、西班の助教・岩崎は2019年度日本内分泌学会 若手研究奨励賞などを受賞、中川班の大学院生だった三宅は2016年度日本薬理学会年会 優秀発表賞を受賞するなど、領域内で70件の若手研究者の受賞があった。

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社会的評価は、領域終了後に続く温度生物学のさらなる発展に向けた大きな原動力である。

12 総括班評価者による評価

研究領域全体を通じ、総括班評価者による評価体制（総括班評価者の氏名や所属等）や本研究領域に対する評価コメントについて、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

3名の評価委員に研究期間を通じて加わっていただき、領域会議で積極的に交流していただくことで有益な意見を頂戴することができ、研究領域全体の進展に大きく役立った。以下に評価委員からの総評を記す。

本間 さと先生（北海道大学）

本領域は、生命活動に対する温度の影響を様々な視点からアプローチし、生命現象における温度の意義を明らかにする全く新しい学問「温度生物学」の創成を目指して5年間の研究を行ってきた。班員のバックグラウンドが多様であるため、研究領域開始当初は、物理量としての温度を扱う研究者と、生体内シグナルとしての熱の役割やセンシングを扱う研究者間でお互いの理解がすれ違う場面も多々あった。また、公募班を加えた領域全体で、対象が、分子・原子、単細胞生物から象までと、実に多彩・多様で、これらを包含した温度生物学の創成が5年で達成できるか、不安を覚えた。しかし、領域代表の優れたリーダーシップと班員の努力で、間もなく各自が他領域の研究を理解し、新たな学問領域である温度生物学が創造されていく過程を目にすることができた。センサー分子、ノックアウトマウスなど、領域で開発した技術を領域内で共有し、自由に使い、また技術を教え合うシステムを構築し、強力に推進したことが各研究を有機的に繋ぎ、成果に大きく貢献したと考える。以下、いくつかの項目に分けて評価を述べる。

研究成果: Nature と姉妹誌、Science などの Top Journal をはじめ、数多くの優れた論文を発表し、過去の概念を覆すような大きな発見もあった。また、領域内融合研究による成果も多かった。現在投稿中の論文も多く、さらに優れた成果が増えることが確信される。2冊の英文単行本も出版される予定であり、本領域が国際的にも Thermal Biology の牽引役となることが期待されるなど、研究成果については、当初目標を上回る成果が得られたと評価できる。

人材育成: 領域開始時から、若手の会が設立され、若手の自発性に任せた運営で自由闊達に議論を進め、貴重なネットワークを形成することができた。本領域で17名の若手研究者がポジションを得、あるいは昇進し、11名の学生が学振特別研究員に採用され、今後、温度生物学を推進していく人的基盤が出来た。領域内で70件の若手研究者の受賞があったことも特記すべきで、研究へのモチベーションの亢進につながる。

国際交流: 領域開始当時から計画されていた国際シンポジウムで世界トップクラスの研究者との交流を深め、また、国内の優れた研究を紹介し、我が国発の Thermal Biology のレベルを印象付けた。国際共加速基金の活用により、若手研究者が海外で短期留学や共同研究を行い、成果を上げ、国際的人材の育成に繋がった。

アウトリーチ: 多くの関連学会、国際会議でシンポジウムを開催して領域外に情報発信し、研究領域の裾野拡大に務めた点は評価される。温度生物学ハンドブックの Web 上公開も大変意義があり、科学的に正しい最新知見が簡単にアクセスできる点で、特に、教育者への貢献が高かった。社会へのアウトリーチとして市民公開講座が開催された。この5年間は記録的な暑い夏が続き、温暖化やオリンピック対策など、多くの市民が温度の話題に敏感になっていた。一般向けホームページで、科学的根拠のある情報発信に努めることも重要と考える。

総合評価・課題: 温度は、あらゆる生物の機能に作用し、温度の影響を免れる機能、生物はない。今後、学会形成も視野に入れているので、研究継続、更なる情報発信が望まれる。一方、医学医療への温度生物学の応用は、ガンの治療、脳低温療法、古くは温泉治療など多岐に渡る。生体への侵襲にも保護にもつながる温度の利用が大いに期待されるにも関わらず、生体のセンシングやシグナル伝達などの基礎研究が不足しており、体系化が望まれる。生物物理学や、理論からのアプローチも重要であり、今後の課題にしてほしい。食糧増産など、農学領域でも社会に貢献する重要な課題が多い。本領域研究により、温度生物学はようやく緒についたところである。更なる発展を期待する。

石渡 信一先生（早稲田大学）

本領域は、1)細胞レベルでの「温度センシング」機構の解明、2)細胞から個体レベルに至る様々な階層にみられる「温度応答システム」の理解と、そのメカニズムの解明、そして3)（とくに細胞における）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そのメカニズム、そしてその（細胞）生理学的意義の解明という3つの目標を掲げ、異分野の研究者を集めて、新しい学術領域「温度生物学」の確立を目指したものである。

1)の「温度センシング」ではとくに、TRP チャネルの温度感知に関わる構造(変化)の解明と、TRP チャネルの多様性とその生理機能の解明を主要課題とした。TRP チャネルが細胞の温度センサーとして働いていることの発見は、本領域代表者の研究テーマであり、このプログラムを企画・提案したきっかけともなったものであり、その達成度の評価

は、本領域の評価に直結するものであろう。本領域研究を通じて、多様な TRP チャンネルの存在と働きが明らかになったことは高く評価される。今後は、多様性を活用することで、温度センシングの分子機構の基盤が、チャンネルの構造動態をもとに解明されることを期待する。

本研究領域で最も成果が挙げられたのは、2)における多様な「温度応答システム」の発見とそのメカニズムに関する研究であろう。本領域の特徴は、多方面にわたって生体温度に関心のある研究者を集め、TRP チャンネルといった温度感受性因子に限らず、多彩な「温度センサー」の存在を探索し、その生理機能という新しい視点を開拓してきたことにある。その意味で、温度(変化)を感知する脳・神経ネットワークの発見や、温度(勾配)を活用した発生過程の発見など、生物が備えた多彩な温度応答性を発見することによって、「温度生物学」のすそ野を広げることに成功した。今後も、このテーマの発展が、「温度生物学」という新しい学問分野が成長し成熟するかどうかを決める上で、カギを握ることになるだろう。

評価者の個人的な興味は、第一に3)の生物物理学的側面にある。近年1細胞内の温度が一様ではなく、とくにミトコンドリア近傍では、細胞質よりも 1°C程度高温になっているという報告が、様々な計測法を用いて、複数の研究グループから報告されている。論文によっては 50°Cという、とんでもない高温が報告され、世界的な関心を呼んでいる。しかし、1°Cであっても、とくに定常状態で、ミクロの細胞内で高温領域が存在するためには、発熱反応が必要で、知られている代謝に伴う熱産生では、これほどの温度勾配は物理的に生じえないという議論がある。この問題がどのように解決されるかが、“細胞温度生物学”の将来を占ううえで最大の課題であった。5年間の本領域研究を通じて、様々な細胞や細胞ネットワークにおいて、機能と細胞温度との関係が明らかになりつつある。これは異分野間の連携研究の成果であると評価できる。将来への期待としては、明らかになった細胞内温度勾配が、その細胞の機能にどのような役割を担っているのが解明されることである。細胞温度を超高感度で正確に計測する上で、信頼できる温度計の開発が望まれるが、Nature 誌上でもニュースになったように、ナノダイヤモンドがミリ°Cの温度変化を蛍光検出できるということなので、今後の発展が期待される。

永田 和宏先生 (京都産業大学)

すべての生命活動において、その活動を支えるもっとも重要な因子として、細胞あるいは個体が置かれている温度があることは誰もが認識していることであるが、生命活動の個々の場面における温度の影響を検証するという研究は、驚くほどに少なかった。その理由の大きなものは、他のシグナル分子などと異なり、(物理量)である温度そのものをどのように感受するか、その分子基盤が確立していなかったことにある。本領域代表の富永によって発見、クローニングされた TRPV1 遺伝子は、そのような研究の困難さにブレイクスルーをもたらすものであり、それを契機として、その発見者である富永を中心に、細胞および個体における「温度センシング」と「温度応答システム」を柱とした研究体制が組まれたことには、生命科学全般の問題として大きな意味があった。特に、既存の学問分野の枠に納まらない「温度生物学」という新しい領域を立ち上げたことは大きなインパクトを持ち、極めて重要な意義を持つものである。

多くはなんらかの形で生理学、あるいは細胞生理学に関わる領域であるが、毎年の班会議で発表される成果、および本報告書でまとめられている成果については、単に生理学という一分野を越えて、生命科学の根本的な問題にアプローチしているという強い印象を持つことができた。いくつか印象に残った成果を挙げてみる。領域代表の富永らは、TRPV2 が褐色脂肪細胞で活性化し、UCP1 の発現増加から熱産生を促進しているという知見を得たが、褐色脂肪細胞における実際の熱産生を説明する機構として興味深く、将来的には肥満をはじめとする成人病の理解をも繋がる知見であろう。久原らによる、*C.elegans* の低温耐性を含む温度応答が、メカノ受容体である DEG/ENaC を介しているという発見は、温度センサーがメカノ受容体によって担われているという予想外の発見として、実際の細胞生理学に大きな一石を投じたとも言えよう。中村らは、大脳皮質から視床下部への神経回路を発見し、これが体温・心拍上昇や逃避行動など多様なストレス反応を惹起する新経路であることを明らかにした。これは「心」と「体」を繋ぐ「心身相関」の神経回路の存在を示唆しており、大きな発見であるとも言えよう。

すべてを述べることはできないが、本領域では生理学分野の研究者だけでなく、細胞生物学、病理学、神経生理・生物学、生物物理学の分野まで、多くの領域の研究者がその知識と技術を融合しつつ研究の発展を期すという意欲が鮮明に感じられた。それら異分野を統合するのに、領域代表の富永のリーダーシップが極めて大きな役割を果たしていたことは改めて述べておくべきことであろう。休眠、冬眠の問題なども含めて、本研究領域の成果から今後の展開が期待される研究分野は多く、いっそうの発展が期待される。