



研究課題名 冬眠様の低代謝状態を誘導する神経機構の解明と応用

筑波大学・医学医療系・教授

さくらい たけし
桜井 武

研究課題番号： 21H05036

研究者番号： 60251055

研究期間： 令和3年度～令和7年度 研究経費（期間全体の直接経費）： 145,900千円

キーワード： 体温制御、代謝制御、休眠、視床下部

【研究の背景・目的】

私達は、最近マウスの視床下部の一部の小領域（前腹側脳室周囲核＝ AVPe）に存在し、神経ペプチド QRFP 遺伝子を発現する約 800 個あまりのニューロンからなる神経細胞集団（Q ニューロン）を特異的に興奮させると、体温が数日間に渡って環境温度付近まで大きく低下し、併せて酸素消費量も著しく低下することを明らかにした（図 1）。この状態は様々な点で冬眠動物にみられる冬眠に酷似していた。

本計画では Q ニューロンのターゲットニューロンを同定して、その神経回路・作用機序を探ることにより冬眠様状態を誘導するメカニズムを探るとともに Q ニューロンの生理的役割をあきらかにする。またマウスまたはラットにおいて QIH を誘導し、意識・記憶や自律神経系機能、体内時計などの生理機能は低代謝状態においてどのように機能しているのかを明らかにする。

また Q ニューロンの網羅的遺伝子発現解析により Q ニューロンを興奮させるための低分子化合物を探るための分子の同定を目指す。

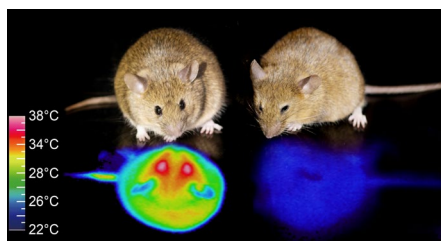


図 1 対照マウス(左)と QIH 中のマウス(右)サーモグラフィーのイメージを鏡像として表示した

【研究の方法】

目標 A QIH の神経科学的メカニズムの解明: 視床下部背内側核に存在する Q ニューロンのターゲットニューロンを TRAP2 により同定し、その軸索をトレースするとともに光遺伝学的に細胞体または投射先の軸先刺激を行い、体温や代謝に与える影響を明らかにする。さらに下流で興奮または抑制されるニューロンを Fos マッピングにより同定し下流の神経経路を探る。また、Q ニューロンには Qe、Qi、Qh のサブタイプが存在する。これらの機能分化を解明する。さらに、ファイバーフォトメトリーによって Q ニューロンの生理劇な活動の変化を明らかにする。低栄養や低酸素刺激、外気温の変動に対する Q ニューロン活動の変化を明らかにする。一方、Q ニューロンからホールセルレコーディングを行い、細胞外液に様々な物質を投与し、どのような物質が Q ニューロンの活動に影響を与えるか明らかにする。一方、Q ニューロンの出力系の解析も行う。とくに Q ニュー

ロンが交感神経出力を制御するメカニズムの解明を目指し、交感神経節前線維に Cre を発現するマウスを用いて逆行性トレーシングを行う。

目標 B QIH が生理・神経機能にもたらす影響の解明: QIH 中の記憶、睡眠、体内時計、自律神経系を解析していく。

目標 C 霊長類における QIH 誘導の試み（松本）: マカクザルを用いる予定である。AVPe に AAV-CamKII-hM3Dq を投与し、CNO 投与による QIH 導入を試みる。Q ニューロンの 80% はグルタミン酸作動性であり、興奮性ニューロンをターゲットとした hM3Dq 発現により、QIH 様の状態を誘導できる。体温や心拍数・脳波・心電図などをモニターする。一方、Qrfp プロモーターの使用も試みる。

目標 D Q ニューロンのトランスクリプトーム解析: 単核 RNAseq 分析を行う。Q ニューロンをトランスクリプトームによりクラス分けし、その性質をより詳細に解明することに役立つとともに、Q ニューロンに発現する遺伝子の中で受容体を含め得るだけ Q ニューロンに特異的な分子を見出し低分子化合物によって Q ニューロンを操作する方法を見出すことにつなげる知見を見出す。

【期待される成果と意義】

冬眠状態は学問的に価値があるだけではなく、様々な応用が期待される。QIH は上記薬物によるものや麻酔状態とは全く異なる「制御された」低体温を惹起できる。これは外界の変化に応答できる安全な状態であり、動物はなんらの障害を残さず自発的に復温する。体温制御システムの変革させる新たな機構の発見であるだけでなく、非冬眠動物でも中枢神経系の機能により一時的に全身の機能を低下させ、代謝を大幅に下げる機構を有していることを新たに示した。類のない独創性・新規性を有しており、体温制御機構に関わる神経科学から低体温療法における臨床応用に向けた多くの領域で新たな知見をもたらす、また、人工冬眠の実現に向けた基礎的な知見を得ることが期待できる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

Takahashi, T.M., et al., Nature 583, 109–114(2020)
DOI:10.1038/s41586-020-2163-6

【ホームページ等】

<https://sakurai-lab.com/>