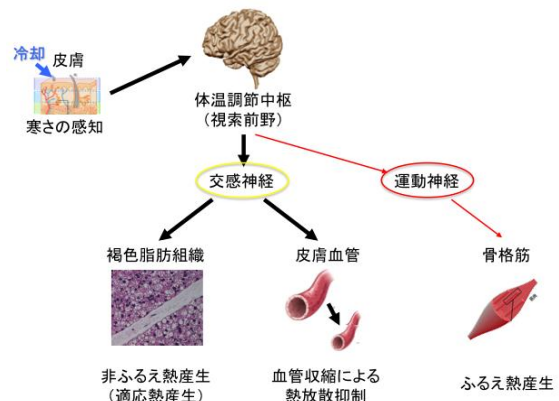


『Nature Communications』誌への研究成果
「体温恒常性維持のメカニズムの解明」に成功

京都大学大学院医学研究科 循環器内科学
特定准教授 西 英一郎

1. 背景

私たちヒトを含む哺乳動物の体温は、外気温によらずほぼ一定（体温のセットポイント）に保たれます。内部環境を一定に保持しようとする傾向を恒常性といいます。体温恒常性は美しくデザインされた調節系の代表と言えます。例えば皮膚が寒さを感知すると、それが脳にある体温中枢（視索前野）に伝わり、中枢から末梢へ寒さへの対抗措置が指示されます。ひとつは、熱産生を専門に司る褐色脂肪組織（BAT）での非ふるえ熱産生の指示、もう一つは皮膚血管を収縮して熱が放散しないようにする指示です。これらの指示は交感神経を介して行われます。それでも足りない場合は、運動神経を介して骨格筋でのふるえ熱産生が誘導され、体温は維持されます（図1）。



今回の研究で本研究グループは、ナルディライジンというタンパク質が、体温恒常性の維持に重要な働きを担っていることを明らかにしました。

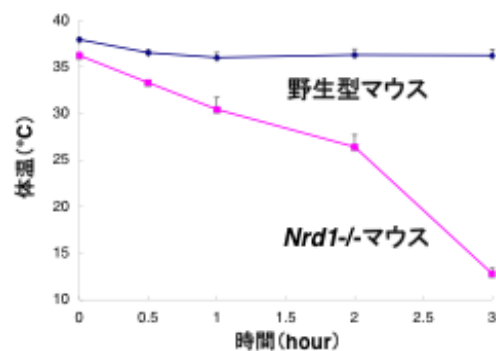


図2. 寒冷負荷試験(4°C)

2. 研究成果

ナルディライジンが欠損したマウス（*Nrd1*^{-/-}マウス）を作製して体温を測定したところ、*Nrd1*^{-/-}マウスの体温は常温（23°C）で野生型マウスより 1.5°C低いことがわかりました。野生型マウスは寒冷環境（4°C）でも体温をほぼ一定に保つことができますが、*Nrd1*^{-/-}マウスの体温は寒冷負荷 2 時間後には 30°C以下に、3 時間後には 15°C以下へと著明に低下してしまうことがわかりました（図2）。*Nrd1*^{-/-}マウスは寒冷環境において、

野生型マウスよりも激しくふるえることから、寒さの感知とふるえ熱産生には問題の無いことが示唆されました。一方、主要な非ふるえ熱産生臓器である BAT を調べてみると、意外なことに、常温での *Nrd1*^{-/-}マウスの BAT 熱産生は、野生型マウスよりもむしろ亢進していましたが、寒冷環境に適応するために必要な追加の熱産生が欠如していることがわかりました。BAT 熱産生には、ノルアドレナリンの受容体 ($\beta 3$ アドレナリン受容体)、直接熱産生を司る脱共役タンパク質 UCP1 および、その遺伝子発現を調節する転写コアクチベーターPGC-1 α が重要なことがわかっています。これらの熱産生遺伝子の発現は寒冷負荷で上昇しますが、*Nrd1*^{-/-}マウスではその上昇も認めませんでした (図 3)。

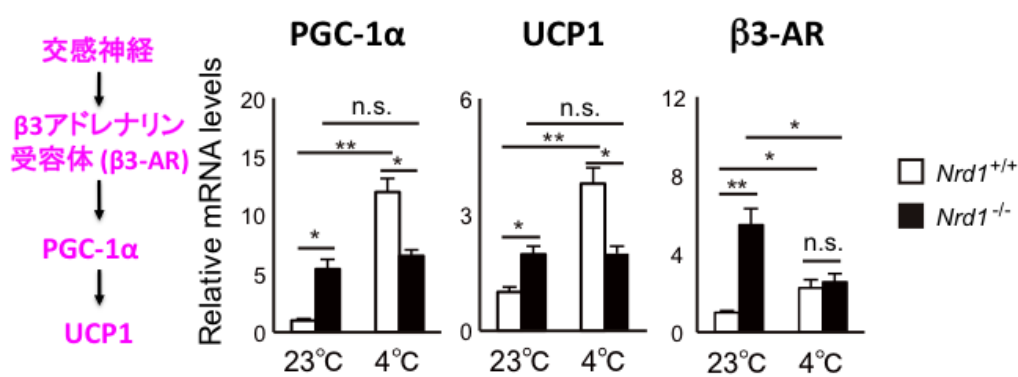


図3. ナルディライジン欠損マウスのBATでは、常温で熱産生遺伝子発現が上昇しているが、寒冷による発現亢進を認めない

詳細な検討から、*Nrd1*^{-/-}マウスでは常温における熱放散が亢進しており、体温を保持するために野生型マウスよりも多くのエネルギー (熱産生) を必要とすること、そのために BAT 熱産生がピークに達しており、アドレナリンを投与しても追加熱産生ができないことがわかりました (図 4 左)。

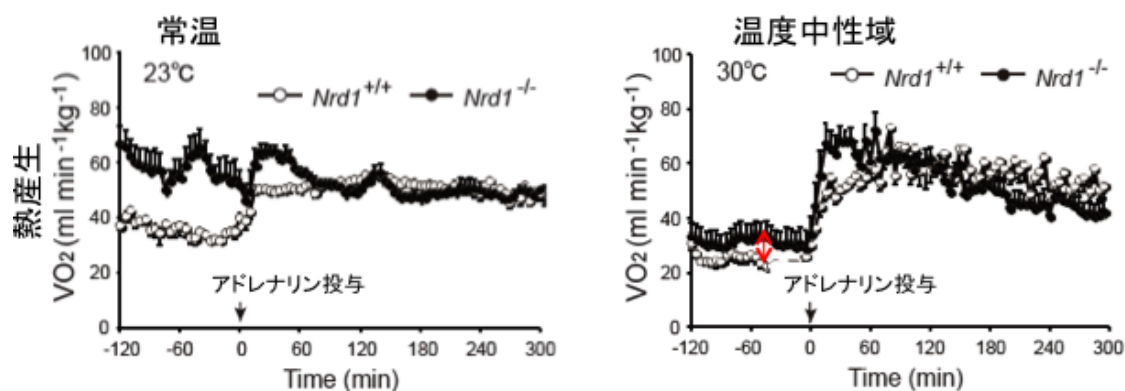


図4. アドレナリン投与による熱産生の亢進

次に熱放散の要素を除外するために、外気温を温度中性域 (体温維持に基礎

代謝以外のエネルギーを必要としない温度帯、マウスでは 30°C前後) まで上げて検討したところ、*Nrd1*^{-/-}マウスの BAT 熱産生はやはり野生型マウスより上昇しているものの、アドレナリンへの反応性は回復することがわかりました (図 4 右)。一方、温度中性域で *Nrd1*^{-/-}マウスの体温を調べたところ、驚いたことに常温時と変わらず 1.5°C低いままでした。温度中性域では、熱放散の亢進は無視することができ、かつアドレナリンに対する反応性も保たれていることから、もし体温のセットポイントが野生型と同じであれば、熱産生亢進により体温を上げることができるはずです。以上から、*Nrd1*^{-/-}マウスの体温セットポイントが低下している可能性が強く示唆されました。

一方 BAT から取り出した培養褐色脂肪細胞を用いた検討から、ナルディライジンは核内で PGC-1 α と結合し、その転写コアクチベーター活性を調節することで UCP1 発現を制御していることがわかりました (図 5)。

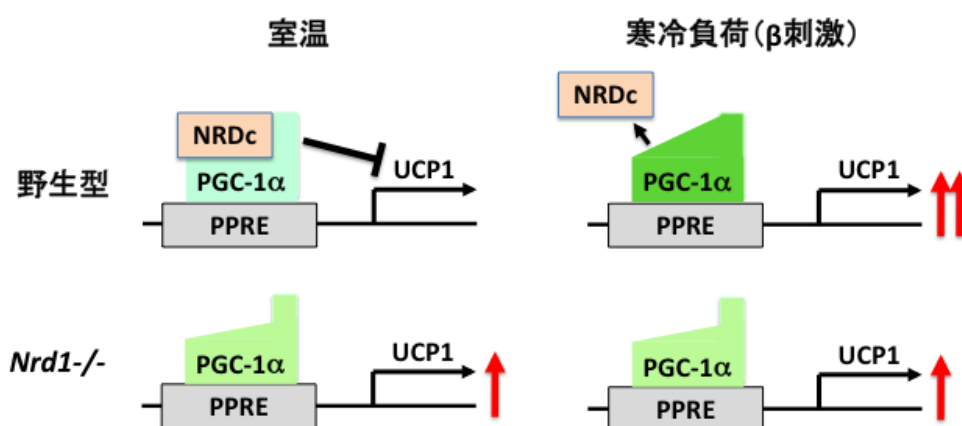


図5. NRDCはPGC-1 α 活性の調節を介してUCP1発現を制御する

以上の結果からナルディライジンは、体温セットポイント (中枢神経)、熱放散 (末梢循環系あるいは皮膚)、熱産生 (BAT) のいずれの制御にも深く関わっており、体温恒常性維持に必須であることが明らかになりました。

3. 今後の予定と考えられる波及効果

ナルディライジンが、多系統での異なる機能を介して体温恒常性維持を司っていることが明らかになりましたが、今後はそれぞれの臓器特異的にナルディライジンを欠損するマウスを用いて、さらにその役割を明らかにしていきたいと考えています。また冬眠におけるナルディライジンの役割についても興味深いと考えています。

哺乳動物の体温恒常性は厳密に制御されていますが、許容範囲を超える過酷な環境下で低体温症あるいは熱中症を発症した場合、途端に命が危険にさらされます。*Nrd1*^{-/-}マウスは寒冷環境で体温が著しく低下しますが、体温が 20°C 以下になっても生存していました。このマウスの熱代謝形態をより深く理解することは、例えば低体温症への新たな対処方法、また現在致命的な脳あるいは心筋障害を来した患者に対して行われている低体温療法への応用などにつながる可能性があると考えています。

掲載論文

Yoshinori Hiraoka, Tatsuhiko Matsuoka, Mikiko Ohno, Kazuhiro Nakamura, Sayaka Saijo, Shigenobu Matsumura, Kiyoto Nishi, Jiro Sakamoto, Po-Min Chen, Kazuo Inoue, Tohru Fushiki, Toru Kita, Takeshi Kimura & Eiichiro Nishi

Critical roles of nardilysin in the maintenance of body temperature homeostasis

Nat. Commun. (DOI: 10.1038/ncomms4224)