

マウスとハエに共通にみられる 体温の日内リズムを制御する仕組みの解明

概要

体温には明瞭な日内リズムがあり、基礎代謝や睡眠覚醒の日内制御に深く寄与しています。我々は今回、体温の日内リズムを制御する仕組みにカルシトニン受容体とよばれる G 蛋白質共役受容体が重要な役割を担うことを明らかにしました。面白いことに、この仕組みはマウスとハエで共通に保存されていました。哺乳類の祖先と昆虫の祖先は 6 億年以上前に分かれたとされますが、その共通の祖先となる生物は当時からすでに脳内のカルシトニン受容体を介した体温制御の仕組みを持ち、それによって地球環境の昼夜変化に適応していたのだと考えられます。

本研究は、米国の科学誌「*Genes & Development*」に 2018 年 2 月 13 日午前 5 時（日本時間）にオンライン掲載されました。

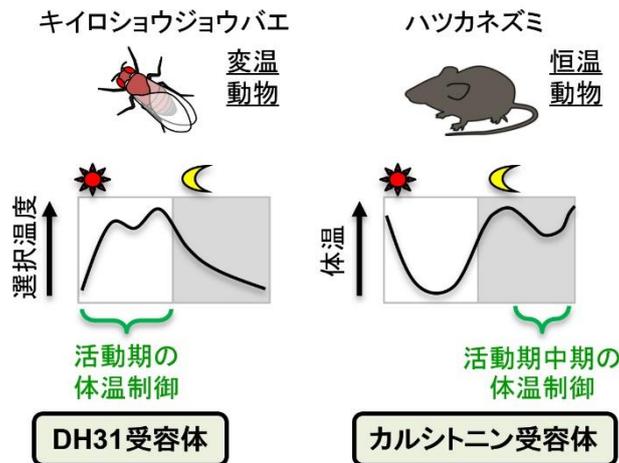


図 1. マウスとハエに共通する体温制御機構

1. 背景

マウスは恒温動物であり、ショウジョウバエは変温動物ですので、その体温調節を担う仕組みは根本的に異なりますが、一日の時間の中で活動する時間帯や休息期にあわせて体温を上げ下げするという点では共通します。しかしこれまで恒温動物と変温動物に共通する体温の日内制御の仕組みは全く知られていませんでした。

2 研究手法・成果

ショウジョウバエは、変温動物ですが、ヒトと基本的に同じ体内時計の分子機構をもつモデル生物です。2017 年のノーベル賞で記憶に新しいですが、ショウジョウバエを用いた研究が端緒となってヒ

トの体内時計を構成する時計遺伝子が見つかったのです。体温の日内制御の分子機構を知る上でもこのモデル生物が役立つ可能性があるかと我々は考えました。

小型の変温動物であるハエは、体温が外気温に左右されるため、自らが至適な温度環境へ移動し、体温を変化させます。一日の中でも活発な活動期には高い温度環境を好み、休息期には低い温度を好みます。このような温度選択リズムによってハエは体温のリズムを生むのです。

実際、実験室で、金属板上に温度勾配を作り、その上にショウジョウバエを放つと、放した直後は散逸しますが、徐々にハエは好みの温度に移動し、30分後には一定の温度域に集まる様子が観察されます。この好みの選択温度に日内リズムがあるのです（図1）。

我々の研究チームでは、米シンシナティ小児病院の合田と濱田が中心となり、ショウジョウバエの温度選択リズムに DH31 受容体が関与することを見つけました。DH31 受容体は、ショウジョウバエの脳で体内時計を支配する時計ニューロン群の一部に発現しており、DH31 受容体の発現が著しく低下したショウジョウバエ変異体では、通常みられる活動期の選択温度の時間的変化が無くなってしまふことが分かりました（図1）。

同様の仕組みは哺乳類にもあるのでしょうか？ ハエの DH31 受容体は、哺乳類のカルシトニン受容体に相当する遺伝子です。

我々の研究チームでは、京大薬学研究科の土居と岡村が中心となって、マウスにおいてカルシトニン受容体が体温の日内制御に寄与することを明らかにしました。哺乳類の体内時計の中核は、脳内の視交叉上核とよばれるニューロン群にありますが、カルシトニン受容体はその一部にやはり発現しており、カルシトニン受容体を欠失したマウスでは、通常みられる活動期の特有の体温変動が無くなってしまふことが分かりました（図1）。

つまり、一日の中の活動期における体温の変動パターンを生み出す仕組みは、マウスとハエでどちらもカルシトニン受容体を介した体内時計からの神経シグナルが重要な役割を担うことが分かったのです。

3. 波及効果・今後の展望

恒温動物と変温動物とでは体温制御の基本戦略が全く異なるのにもかかわらず、その時刻依存的な制御においては進化的に共通する分子メカニズムが働いていることが分かりました。哺乳類と昆虫の祖先となる生物が獲得したであろうこの形質が、進化の過程で保存されつづけてきたことは、体温が日内制御されることの根本的な重要性を如実に物語るものです。

昼夜の劇的な変化を繰り返す地球環境に適応することは、そのまま適者生存につながります。一日の中で体温を変化させることは、効率のよい代謝や睡眠を担保するために必要な、生命によって根本的な生理機能であると我々は考えています。

カルシトニン受容体を介した体内時計からの神経シグナルが、体温の時間調節を介して、どのように個体の代謝や睡眠に影響を与えるのか、今後の研究が期待されます。

<研究プロジェクトについて>

今回の発見は、下記機関より資金的援助を受けて実施されました。

- Trustee Grant and RIP funding from Cincinnati Children's Hospital
- NIH R01 grant GM107582
- 科学技術振興機構(JST) 戦略的創造研究推進事業 PRESTO 脳神経回路の形成・動作と制御
- JST 戦略的創造研究推進事業 CREST 生命動態の理解と制御のための基盤技術の創出
- 文部科学省・科学研究費補助金【新学術領域研究】温度生物学
- 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) JP17gm5010002
- 日本学術振興会(JSPS)・文部科学省科学研究費補助金基盤研究

<論文タイトルと著者>

タイトル: Calcitonin receptors are ancient modulators for rhythms of preferential temperature in insects and body temperature in mammals.

(邦訳) カルシトニン受容体は昆虫の温度選択リズムと哺乳類の体温リズムのために働く古来からある調節因子である。

著者: 合田忠弘^{1*}, 土居雅夫^{2*}, 梅崎勇次郎¹, 村井伊織², 嶋谷寛之², Michelle L Chu¹, Victoria H Nguyen¹, 岡村均^{2#}, 濱田文香^{1#}

¹米国シンシナティ小児病院, ²京都大学大学院薬学研究科

*同等貢献著者, #責任著者

掲載誌: *Genes & Development*