

体温を調節するマスター神経細胞を同定 ～体温・代謝の制御機構の全貌解明と新たな肥満治療技術の開発に可能性～

東海国立大学機構名古屋大学大学院医学系研究科統合生理学分野の中村佳子講師、中村和弘教授らの研究グループは、順天堂大学大学院医学研究科脳回路形態学の日置寛之教授との共同研究により、脳の中で体温調節の司令塔として機能する神経細胞群をラットで同定しました。

人間など多くの哺乳類の体温は約 37°C に厳密に維持され、その調節がうまくいかなくなると、熱中症や低体温症のように体内のあらゆる調節機能が損なわれ、最悪の場合、死に至ります。したがって、体温を調節する基本メカニズムの解明は医学的に大きな意義を持ちます。しかし、体温調節中枢が脳の視床下部にある視索前野（しさくぜんや）^{*1}に存在することは知られていましたが、体温調節の司令を担う神経細胞群は不明でした。

同研究グループは、発熱メディエーター^{*2}であるプロスタグランジン E₂^{*3}の受容体、EP3 受容体を発現する視索前野の神経細胞群（EP3 ニューロン^{*4}群）に着目し、体温調節における機能を調べました。まず、ラットを暑熱（36°C）に曝露すると、視索前野の EP3 ニューロン群が活性化することを見出しました。一方、プロスタグランジン E₂ を作用させると活性化は抑制され、同時に体温上昇（発熱）が起きました。さらに、視索前野の EP3 ニューロン群から伸びる神経線維を可視化すると、交感神経の制御に関わる視床下部背内側部（ししょうかぶはいないそくぶ）^{*5}などへ神経伝達することがわかりました。視索前野から視床下部背内側部へ伸びた EP3 ニューロン群の 80,000 個以上の神経終末の詳細な解析などから、その多くが抑制性の神経伝達物質である GABA（ガンマアミノ酪酸）^{*6}を放出することがわかりました。そして、視索前野の EP3 ニューロン群を選択的に活性化すると、皮膚血管^{*7}が拡張して積極的な熱放散が起るとともに体温が低下しました。一方、視索前野から視床下部背内側部へ至る EP3 ニューロン群の神経伝達を選択的に抑制すると、褐色脂肪組織^{*8}において熱産生が起り、体温が上昇しました。

これらの実験結果は、視索前野の EP3 ニューロン群が交感神経系へ恒常的な抑制信号を送り、その抑制の強さを変化させることで体温を自在に調節する「マスター神経細胞」であることを示しています。本研究は、研究者らも参画しているムーンショット型研究開発事業・目標 2 の核である「臓器間ネットワークによる生体恒常性維持の分子・細胞メカニズムの解明」に挑戦する一環で行われたものであり、将来的に代謝・循環等を制御する神経回路メカニズムの全貌の解明へつながることが期待されます。また、脂肪代謝を促進する新たな肥満治療技術の開発や、脂肪代謝異常がリスク因子となる糖尿病等の疾患の発症前（未病期段階）での診断と予防技術の開発につながる可能性があります。

本研究成果は「Science Advances」（2022 年 12 月 23 日付電子版）に掲載されました。

ポイント

- 視索前野の EP3 ニューロン群の活動が暑熱環境で高まり、発熱メディエーターによって抑制されることを見出しました。
- 視索前野の EP3 ニューロン群は恒常的な抑制信号を出して体温を自在に調節する「マスター神経細胞」であることがわかりました。
- この知見により、体温や代謝を制御する脳の神経回路の全貌解明が期待されるとともに、熱中症・低体温症の治療、手術時の体温管理、新たな肥満治療技術の開発など、幅広い医療分野への応用につながる可能性があります。

1. 背景

人間を含めた多くの哺乳類の体温は約 37°C に厳密に維持され、この「温熱恒常性」は恒温動物の最大の特徴です。生体内の化学反応や機能分子は正常体温で機能するように最適化されているため、体温の厳密な維持がうまくいかなくなり、正常な温度域から逸脱すると、熱中症や低体温症で見られるように体内のあらゆる調節機能が損なわれ、最悪の場合、生命を維持できなくなります。したがって、体温を調節する基本的なメカニズムの解明は基礎生命科学にとどまらず、臨床医学的にも大きな意義を持ちます。

体温調節を司る脳の中核は、視床下部の最前部の視索前野に存在します。視索前野は深部体温(脳温)をモニターするだけでなく、環境の温度の情報を皮膚の温度センサーから感覚神経を介して受け取ります。視索前野はこれらの温度情報を統合した上で、体温を調節するための司令を交感神経系などへ出力することにより、自律的な(意志に影響されない)体温調節反応を起こします。その反応には、褐色脂肪組織での熱産生、皮膚血管の収縮・弛緩(熱放散量の調節)、骨格筋のふるえ熱産生などがあります。さらに視索前野は、感染時に産生される発熱メディエーターであるプロスタグランジン E₂ を受容することで発熱を司令します。

しかし、視索前野の中で体温調節を担う神経細胞群については世界中で探索が行われていますが、未だ不明な点が多くあります。特に体温調節の司令塔として最も重要な、必要に応じて体温を上昇・低下させる司令を出力する体温調節の「マスター神経細胞」の存在は知られていませんでした。

2. 研究成果

本研究グループはこれまでに、プロスタグランジン E₂ を受容するタンパク質である EP3 受容体の特異的に可視化することができる世界で唯一の抗体の作製に成功しており、本研究では、EP3 受容体を発現する視索前野の神経細胞群 (EP3 ニューロン群) に着目しました。まず、EP3 ニューロン群の神経活動が環境温度の変化に応じて変化するかどうかを調べるために、暑熱 (36°C)、室温 (24°C) あるいは寒冷 (4°C) に 2 時間曝露したラットの視索前野における神経活動を、活性化神経マーカーである Fos タンパク質^{*9}の発現を指標に解析しました (図 1A、B)。すると、ラットにとって快適な環境温度域 (約 28°C) よりも低い室温あるいは寒冷に曝露したラットでは EP3 ニューロン群の神経活動は低く、一方、暑熱曝露したラットでは EP3 ニューロン群の活動が有意に上昇していました (図 1B)。このことから、体温を上げないようにする (下げようとする) 必要があるときには EP3 ニューロン群が活性化することがわかりました。さらに、プロスタグランジン E₂ を脳内に投与すると、発熱が起こるとともに、暑熱曝露による EP3 ニューロン群の活動上昇が抑制されたことから、体温を上げる必要があるときには

EP3 ニューロン群の活動が低下することがわかりました（図 1 C-E）。

次に同研究グループは、視索前野の EP3 ニューロン群の神経伝達先と使用する伝達物質を調べるため、視索前野の EP3 ニューロン群に外来遺伝子を発現させることを可能にする遺伝子改変ラットを製作し、このニューロン群選択的に細胞膜移行型緑色蛍光タンパク質（palGFP）*10 を発現させました（図 2 A）。palGFP は細胞の膜構造を標識できるため、標識されたニューロンの軸索（神経線維）*11 を末端まで明瞭に可視化します。観察の結果、EP3 ニューロン群は視索前野から様々な脳領域へ神経伝達することがわかりました。中でも、交感神経系を活性化することが知られる視床下部背内側部へ多数の軸索が伸びており、シナプス*12 様の構造を形成していることが観察されました（図 2 B、C）。

そこで、免疫組織化学の手法を用いて、視床下部背内側部に分布する、視索前野 EP3 ニューロン群由来の 80,000 個以上の神経終末を詳細に解析すると、その多くが抑制性神経伝達物質 GABA の放出に関わる小胞型 GABA 輸送体（VGAT）タンパク質*13 を含有することがわかりました

（図 2 D、E）。一方、興奮性神経伝達物質グルタミン酸の放出に関わる小胞型グルタミン酸輸送体（VGLUT2）を持つ神経終末はわずかでした（図 2 D、E）。さらに、電気生理学的解析を行うことで、視床下部背内側部に分布する EP3 ニューロン群の神経終末から GABA が放出され、シナプスを介した神経伝達が行われることも確認しました。これらの実験結果は、視索前野の EP3 ニューロン群が視床下部背内側部へ GABA を放出することで、交感神経系への出力を抑制することを示しています。興味深いことに、2 週間暑熱曝露したラットでは、視床下部背内側部で VGAT を含有する EP3 ニューロン群の神経終末の数が有意に増加していました（図 2 E）。これは、長期の暑熱曝露中には熱産生などの不必要な交感神経反応を効率よく抑制する必要があるため、そのためのシナプス変容が生じたものと考えられます。

さらに同研究グループは、視索前野の EP3 ニューロン群の体温調節における機能を調べるために、化学遺伝学的手法*14 を用いて視索前野の EP3 ニューロン群の活動を人為的に操作する実験を行いました。このニューロン群を活性化すると、皮膚血管が拡張して体熱の放散が促進されるとともに体温が低下しました（図 3 A、B）。一方、このニューロン群の活動を抑制すると、褐色脂肪組織の熱産生が活発化して体温が上昇しました（図 3 C）。同様に、視索前野から視床下部背内側部への EP3 ニューロン群の神経伝達を選択的に抑制しても褐色脂肪組織の熱産生が活発化しました（図 3 D）。

これらの実験結果をあわせて考えると、視索前野の EP3 ニューロン群は視床下部背内側部へ恒常的に GABA を放出することによって交感神経を抑制する信号を送っており、その抑制信号の強さを精密に制御することにより体温を上下に調節し、設定レベル（セットポイント）に維持することを示しています。例えば、暑熱環境ではその抑制信号を強めることによって交感神経系が抑制され、その結果、皮膚血管を拡張する熱放散反応が起こることで体温の上昇を防ぎます（図 4 上図）。一方、寒冷環境ではその抑制信号を弱めることによって交感神経系が活性化され、その結果、褐色脂肪組織での熱産生が活発化するなどして体温の低下を防ぎます（図 4 下図）。感染時にもプロスタグランジン E2 が EP3 ニューロン群に作用してその活動を抑制するため、交感神経系が活性化され、体温の上昇（発熱）が起こると考えられます（図 4 下図）。

3. 今後の展開

本研究は、臓器間ネットワークによる生体恒常性維持の分子・細胞メカニズムの解明に挑んだものであり、この研究において EP3 ニューロン群が体温調節の司令塔におけるマスター神経細胞として機能することが明らかになったことにより、今後、体温や代謝を制御する脳の神経回路メカニズムの全貌の解明が期待されます。特に今回得られた知見は、「私達の体温はどのようにして 37°C という決まった温度に設定されているのか?」、「神経細胞の中に存在する何がその設定温度を決定するのか?」などといった生命科学における基本的な重要問題の解明につながる研究成果です。

また、人間の視索前野の EP3 ニューロン群を人為的に操作する技術を開発することができれば、これまで困難であった体温の人工操作が可能となり、熱中症・低体温症の治療や全身麻酔下での手術における体温管理など、幅広い医学分野への応用が期待できます。特に、地球温暖化に伴う熱波が世界的に問題になっていることから、暑熱環境に適応し、生き抜くための技術開発は重要性を増しています。

さらに、体温の調節には褐色脂肪組織の代謝熱産生など、エネルギーを消費する反応を伴うため、視索前野の EP3 ニューロン群を人為的に操作して長期的に体温をわずかに上昇させることができれば、脂肪の燃焼を促進することができ、新たな肥満治療技術となる可能性があります。また、脂肪代謝異常がリスク因子となる糖尿病をはじめとする多くの疾患の発症前での診断と予防技術の開発にもつながる可能性があります。今後、視索前野の EP3 ニューロン群を軸とした様々な研究の展開が期待されます。

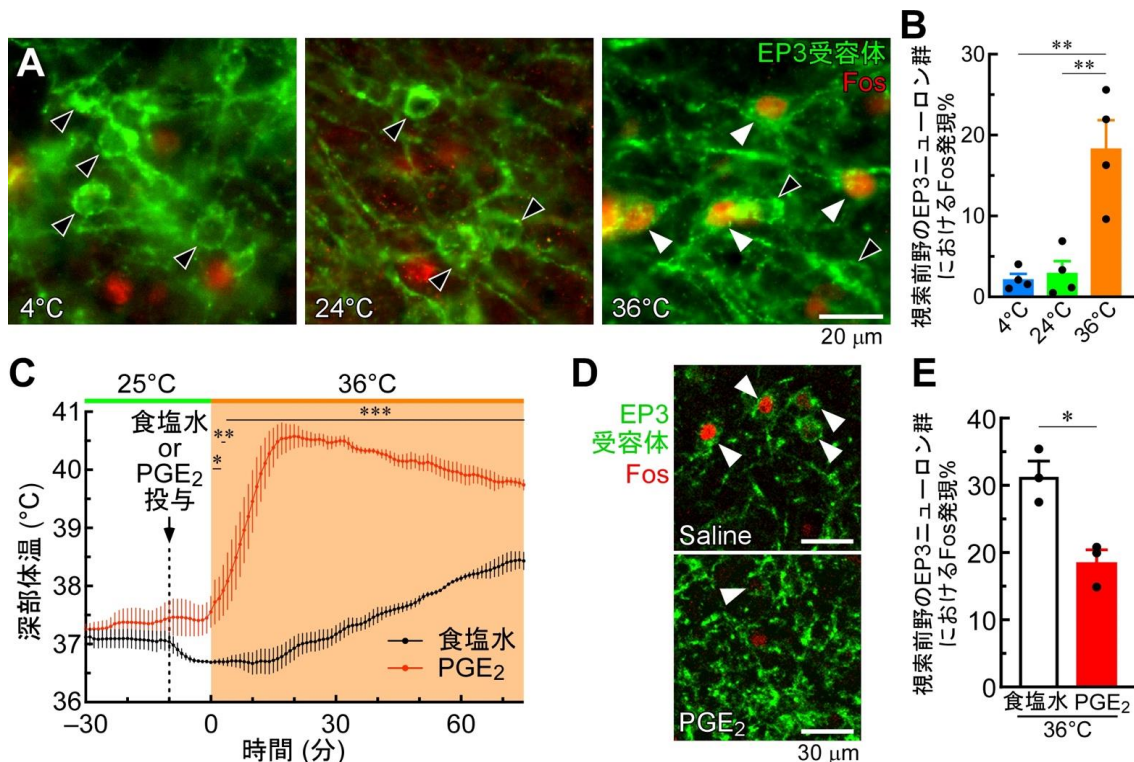


図 1 : 視索前野の EP3 ニューロン群は暑熱曝露で活性化し、プロスタグランジン E₂ (PGE₂) の作用で抑制される

A、B : 寒冷 (4°C)、室温 (24°C)、暑熱 (36°C) に曝露したラットの視索前野の EP3 ニューロン群の Fos 発現。白矢尻は Fos を発現する EP3 ニューロンを、黒矢尻は Fos を発現しない EP3 ニューロンを示す。** $P < 0.01$ (one-way ANOVA 後に Bonferroni's test)。

C : 脳室内へ生理食塩水もしくは PGE₂ を投与した後に暑熱曝露したラットの深部体温変化。

PGE₂ 投与によって発熱が起こった。**P* < 0.05; ***P* < 0.01; ****P* < 0.001 (two-way ANOVA 後に Bonferroni's test)。

D、E : C の処置をしたラットの視索前野の EP3 ニューロン群の Fos 発現。矢尻は Fos を発現する EP3 ニューロンを示す。暑熱曝露による Fos 発現が PGE₂ の作用によって減少した。**P* < 0.05 (t 検定)。

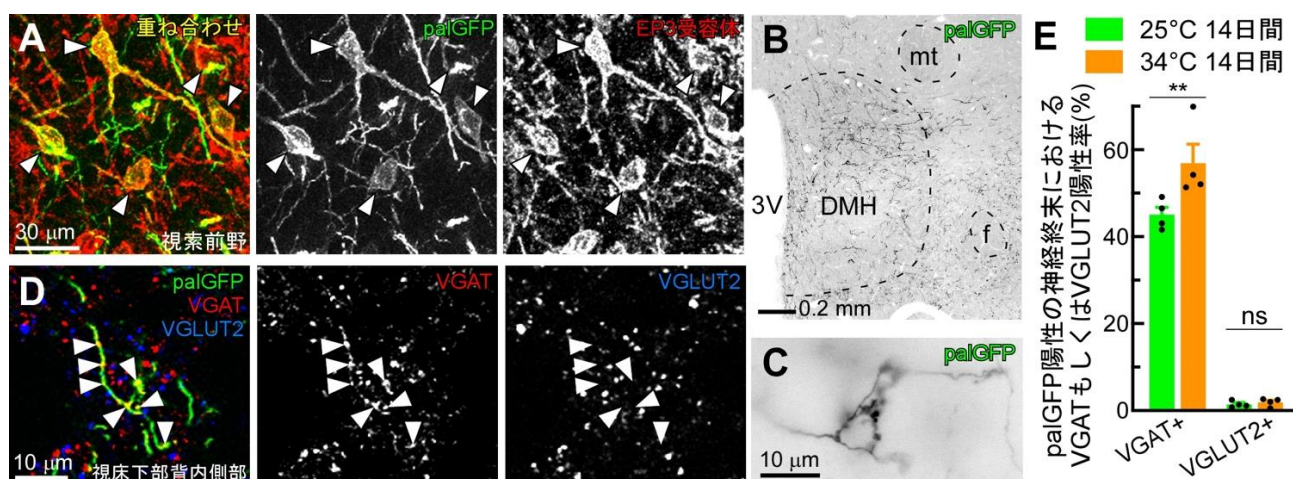


図 2 : 視索前野から視床下部背内側部へ伸びる EP3 ニューロン群の神経終末は主に GABA を放出する

A–C : EP3 ニューロン群に外来遺伝子を発現させる遺伝子改変ラットの視索前野にウイルスを注入し、EP3 ニューロン群選択的に palGFP を発現させた (A、矢尻)。palGFP で可視化したそのニューロン群の神経線維が視床下部背内側部 (DMH) に分布し (B)、シナプス様の構造を形成していた (C)。3V, 第三脳室; f, 脳弓; mt, 乳頭視床路。

D : 視索前野から視床下部背内側部へ伸びる EP3 ニューロン群の神経終末 (palGFP で標識) における VGAT (GABA を放出するシナプスのマーカー) と VGLUT2 (グルタミン酸を放出するシナプスのマーカー) の免疫染色。矢尻は VGAT を含有する EP3 ニューロンの神経終末を示す。

E : 視索前野から視床下部背内側部へ伝達する EP3 ニューロン群の神経終末は GABA を放出するもの (VGAT+) が圧倒的に多く、グルタミン酸を放出するもの (VGLUT2+) はわずかだった。暑熱 (34°C) に 2 週間曝露したラットでは室温で飼育したラットに比べて GABA を放出する神経終末が有意に増加していた (各群 4 匹ずつ解析)。***P* < 0.01; ns, 有意差なし (two-way ANOVA 後に Bonferroni's test)。

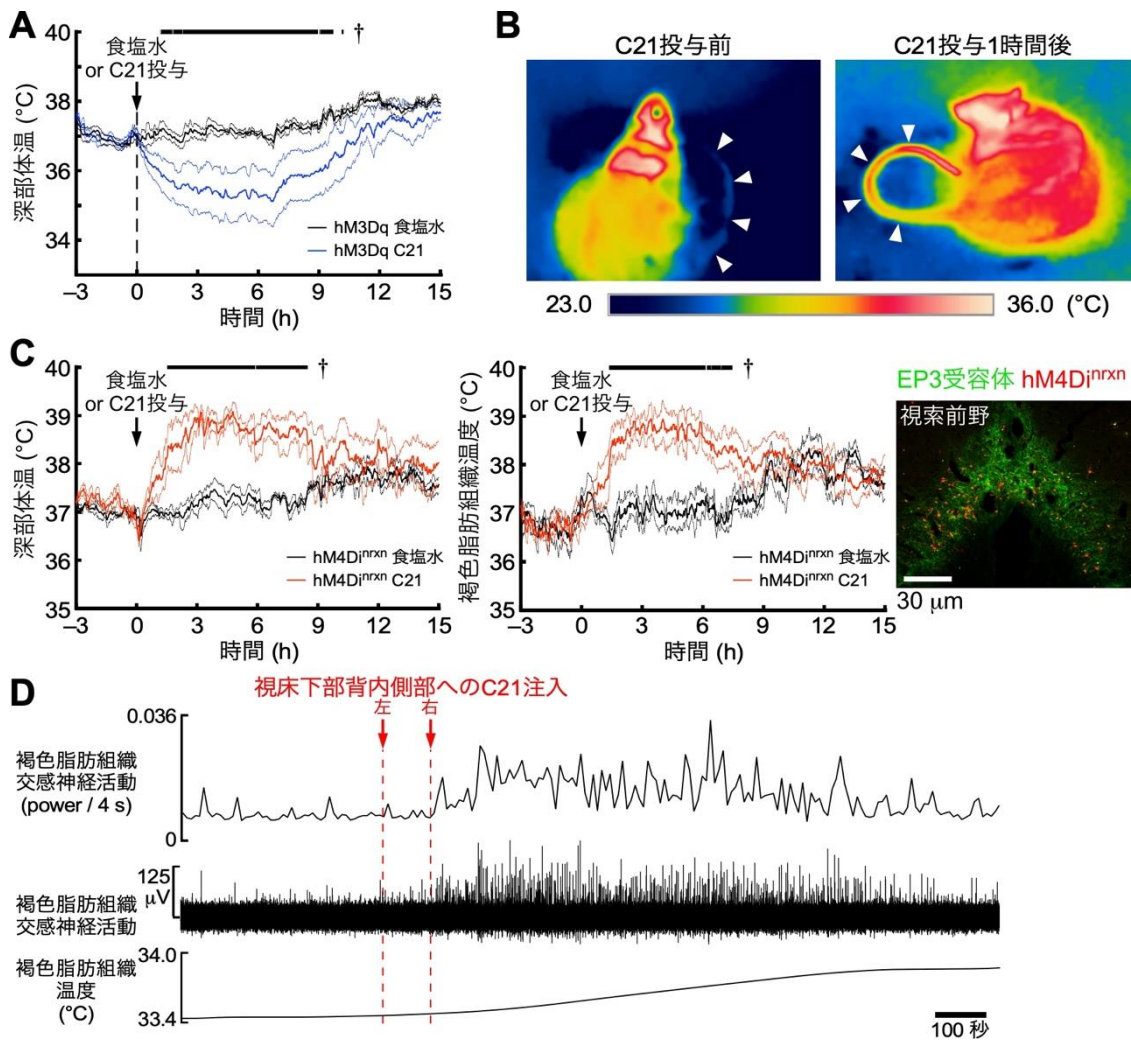


図3：視索前野のEP3ニューロン群の活動変化が体温を上下に変動させる

A、B：神経活動を活性化させる人工受容体 hM3Dq を視索前野の EP3 ニューロン群選択的に発現させた遺伝子改変ラットの脳室内に生理食塩水あるいは人工受容体のアゴニスト (C21) を投与した。C21 投与によって視索前野の EP3 ニューロン群が活性化されると、体温が低下した (A)。† $P < 0.05$ (two-way ANOVA 後に Bonferroni's test)。体温が低下する際には尻尾の皮膚温度の顕著な上昇が観察されたことから (矢尻)、皮膚血管が拡張して皮膚血流を増加させ、積極的に熱放散させていることがわかった (B)。

C：神経活動を抑制する人工受容体 hM4Di^{nrxn} を視索前野の EP3 ニューロン群選択的に発現させた遺伝子改変ラットの脳室内に生理食塩水あるいは人工受容体のアゴニスト (C21) を投与した。C21 投与によって視索前野の EP3 ニューロン群の活動が抑制されると、褐色脂肪組織温度 (熱産生) と体温が上昇した。† $P < 0.05$ (two-way ANOVA 後に Bonferroni's test)。右の写真は視索前野における EP3 ニューロン群の分布と hM4Di^{nrxn} の発現を示す。

D：hM4Di^{nrxn} を視索前野の EP3 ニューロン群選択的に発現させた遺伝子改変ラットに麻酔をかけ、視索前野から視床下部背内側部へ伸びた EP3 ニューロン群の神経終末からの伝達物質の放出を選択的に抑制するため、C21 を左右の視床下部背内側部の中に微量注入した。すると、褐色脂肪組織の交感神経活動と温度が上昇し、褐色脂肪組織の熱産生が起こった。

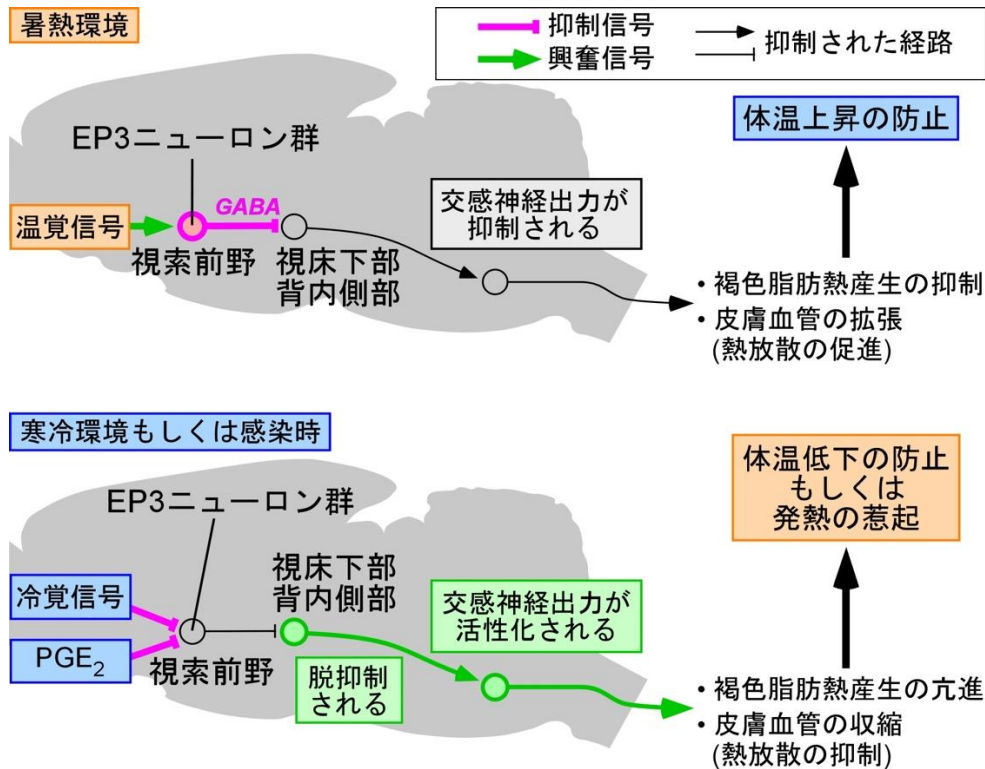


図4: 視索前野の EP3 ニューロン群が体温を調節する仕組み

暑熱環境では(上図)、皮膚の温度センサーに由来する温覚信号が視索前野へ入力され、EP3 ニューロン群の活動が高まる。それにより、視床下部背内側部への GABA 神経伝達が強まるため、その先の交感神経系へ至る神経路の活動が抑制され、熱産生が抑制されるとともに皮膚血管が拡張する(熱放散が促進される)ことから、体温の上昇が抑えられる。一方、寒冷環境では(下図)、皮膚からの冷覚信号が視索前野へ入力され、EP3 ニューロン群の活動が抑制される。また、感染時に産生されるプロスタグランジン E₂(PGE₂) が作用することでも抑制される。EP3 ニューロン群の活動が低下すると、視床下部背内側部のニューロンが抑制から開放(脱抑制)され、興奮するため、交感神経出力が高まり、褐色脂肪熱産生が亢進するとともに皮膚血管が収縮する(熱放散が抑制される)ことから、体温の低下が抑えられる。また、感染時には体温の上昇(発熱)が起こる。多くの場合、EP3 ニューロン群の活動はこの二つの中間の状態にあり、視索前野の EP3 ニューロン群の活動レベルを精密に制御することにより体温が決定されていると考えられる。

4. 用語説明

* 1 視索前野

視床下部の最前部(最^{かんそく}吻側)に位置する脳領域。体温調節中枢が存在するが、それ以外に睡眠、性行動、体液浸透圧などの調節にも関わる、生命維持に重要な脳領域である。

* 2 発熱メディエーター

体内に侵入した病原体と戦う免疫系からの感染の情報を、体温調節を担う脳の神経系へ伝達(仲介)し、発熱を惹起する信号分子。プロスタグランジン E₂(下記* 3)がよく知られる。病原体を構成する分子なども体内へ投与すると発熱が惹起されるが、これらは発熱物質と呼ばれ、発熱メディエーターとは異なる。

*** 3 プロスタグランジン E₂**

生体内で脂肪酸から作られる脂質メディエーター（信号分子）の一種で、多彩な生理活性を持つ。感染や炎症などがきっかけで産生される。感染時には主に脳の血管で産生され、視索前野に作用すると、それが引き金となって発熱が惹起される。末梢組織内の炎症などにより産生されるプロスタグランジン E₂は痛みを増強する作用がある。プロスタグランジン E₂の産生を阻害する薬は解熱鎮痛薬として用いられる。プロスタグランジン E₂の受容体には EP1 から EP4 までの4種類のサブタイプが知られている。

*** 4 ニューロン**

「神経細胞」とほぼ同じ意味で用いられる用語だが、ニューロン（neuron）は神経細胞体、樹状突起、軸索（下記* 1 1）を含めた、機能的な「神経単位」としての意味合いが強いのに対し、神経細胞（neuronal cell）は主に神経細胞体を指す言葉として用いられることがある。本文では EP3 受容体を発現する機能的な神経単位の意味合いを含めて「EP3 ニューロン」と呼んでいる。

*** 5 視床下部背内側部**

視床下部の脳領域の一つで、視索前野よりも後部の第三脳室の左右に一对存在する。様々なストレス反応を惹起する脳領域として知られ、延髄の中継領域に興奮性信号を出力して交感神経系を活性化する機能を持つニューロン群が存在する。

*** 6 GABA（ガンマアミノ酪酸）**

脳のニューロンが使う主要な伝達物質の一つ。伝達先で放出された GABA を受容する次のニューロンは活動が抑制される。一方、脳の中でニューロンを興奮させる主要な神経伝達物質としてはグルタミン酸が知られる。

*** 7 皮膚血管**

皮膚組織の中を走行する血管は体熱の放散の調節に関わる体温調節器官の一つであり、交感神経によって調節される。皮膚血管への交感神経の入力信号が強まると血管平滑筋が収縮して血管径が小さくなるため、（熱を運ぶ）血流が減少し、体表面から環境中に放散される体熱の量を減らすことができる。逆に交感神経の入力が弱まると血管平滑筋が弛緩するため、皮膚血流が増加し、体熱の放散が促進される。

*** 8 褐色脂肪組織**

脂肪細胞は褐色脂肪細胞と白色脂肪細胞に大別される。白色脂肪細胞は脂肪を蓄える役割を持つのに対し、褐色脂肪細胞は脂肪を蓄えるだけでなく、分解して、そのエネルギーを熱に変える役割を持つ。寒冷環境で体温低下を防ぐだけでなく、体内の余剰の脂肪を燃焼させ、肥満を防ぐ機能がある。褐色脂肪組織の熱産生は交感神経による調節を受けており、交感神経から放出されたノルアドレナリンが褐色脂肪細胞に作用すると、褐色脂肪細胞内のミトコンドリアで熱が作られる。

*** 9 Fos タンパク質**

様々な刺激に細胞が応答して一過性かつ急速に発現する最初期遺伝子から作られる転写因子タンパク質の一種。多くのニューロンでは、神経活動が高まり、細胞内のカルシウムイオン濃度が上昇すると fos 遺伝子の発現が起こり、急速に Fos タンパク質が産生されるため、活性化したニューロンのマーカーとして検出される。Fos タンパク質は細胞体の核に局在する。

* 10 細胞膜移行型緑色蛍光タンパク質 (palGFP)

青色光（波長 488 nm 周辺）を吸収して緑色蛍光（波長 510 nm 周辺）を発する緑色蛍光タンパク質（GFP）に細胞膜移行シグナル配列を付加したタンパク質。通常、GFP は細胞質中に存在するが、palGFP は細胞膜移行シグナルの作用によって細胞膜に集積するため、細胞の輪郭をより明瞭に標識することができる。

* 11 軸索（神経線維）

神経細胞体から 1 本伸びる細長い突起構造。活動電位（神経の電気信号）を伝導することに特化した神経線維であり、人間の場合、長いものでは 1 メートルにもおよぶ（細胞体の大きさは数十マイクロメートル程度）。軸索は脳内を通過しながら枝分かれし、終末で他のニューロンと形成したシナプス（下記 * 12）を介して情報を伝達する。

* 12 シナプス

ニューロン間の情報伝達に特化した細胞同士の近接構造。情報を渡す側のニューロンのシナプス前部から放出される伝達物質が、受け手側のニューロンのシナプス後膜にある特異的受容体に結合することで、受け手側のニューロンの活動が活性化あるいは抑制される。したがって、放出される伝達物質の種類によって、（主にグルタミン酸を使う）興奮性シナプスと（主に GABA を使う）抑制性シナプスに大別される。

* 13 小胞型 GABA 輸送体 (VGAT) タンパク質

神経伝達物質 GABA を神経終末（シナプス前部）内のシナプス小胞と呼ばれる脂質膜で包まれた風船状の構造の中へ輸送するタンパク質で、シナプス小胞の脂質膜に埋め込まれた状態で存在する。神経終末へ活動電位が到達するとシナプス小胞が細胞膜（シナプス前膜）と膜融合することにより、小胞の中の伝達物質が細胞外のシナプス間隙へ放出され、伝達物質がシナプス後部の細胞膜表面の受容体に結合することによって次のニューロンへと情報が伝達される。同様に、VGLUT2 はグルタミン酸をシナプス小胞へ取り込む輸送体であることから、VGAT と VGLUT2 の存在を検出することにより、神経終末から放出される神経伝達物質を調べることができる。

* 14 化学遺伝学的手法

特定のニューロン群の活動を操作する実験手法の一つ。DREADD (Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drug) と呼ばれる、アセチルコリン受容体を遺伝子改変した人工受容体（デザイナー受容体）を特定のニューロン群に発現させ、この人工受容体だけを活性化できる薬物（本研究では C21 を用いた）を投与することで、この人工受容体を発現させたニューロン群だけを活性化あるいは抑制することができる。本研究で用いた hM3Dq と hM4Di^{nrxn} はそれぞれニューロンを活性化と抑制する人工受容体である。hM4Di^{nrxn} には神経終末へ運ばれるシグナル配列が付加されているため、神経終末が分布する局所に C21 を微量注入することにより、hM4Di^{nrxn} を持つ神経終末からの神経伝達物質の放出を選択的に抑制することができる。

5. 謝辞

本研究は、国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）（ムーンショット型研究開発事業、さががけ、創発的研究支援事業）、日本学術振興会科学研究費助成事業（新学術領域「温度生物学」、新学術領域「共感性」、若手研究（A、B）、基盤研究（B、C）、先端モデル動物支援プラットフォーム

フォーム)、内閣府最先端・次世代研究開発支援プログラム、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) (老化メカニズムの解明・制御プロジェクト、脳とこころの研究推進プログラム (領域横断的かつ萌芽的脳研究プロジェクト)、革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト)、ナショナルバイオリソースプロジェクト「ラット」、武田科学振興財団、中島記念国際交流財団、上原記念生命科学財団、小野医学研究財団、堀科学芸術振興財団、ブレインサイエンス振興財団、木下記念事業団、興和生命科学振興財団及び加藤記念バイオサイエンス振興財団、名古屋大学動物実験支援センター、Nagoya University Research Fund の支援を受けて行われました。

6. ムーンショット型研究開発事業について

研究開発プログラム：ムーンショット目標2「2050年までに、超早期に疾患の予測・予防をすることができる社会を実現」

(プログラムディレクター：祖父江 元 愛知医科大学 理事長・学長)

研究開発プロジェクト名：「恒常性の理解と制御による糖尿病および併発疾患の克服」

(プロジェクトマネージャー：片桐 秀樹 東北大学 大学院医学系研究科 教授)

研究開発課題名：「中枢における情動-自律神経連関の神経回路解明とその制御法の開発」

(課題推進者：中村 和弘 名古屋大学 大学院医学系研究科 教授)

研究開発期間：令和2年12月～令和7年11月

研究開発プログラムでは、超早期疾患予測・予防を実現するため、観察・操作・計測・解析・データベース化など様々な研究開発を推進し、これらを統合して臓器間ネットワークの包括的な解明を進めていきます。

研究開発プロジェクトでは、AI・数理モデル解析などを活用して、代謝・循環の調節に重要である自律神経を介した臓器間ネットワークの機序を包括的に解明し、その制御手法を開発し、未病期段階の状態をより精密に検出します。それにより、2050年には、糖尿病および併発疾患の発症を未然に防ぐ社会の実現を目指します。

- ・プロジェクトマネージャーのコメント：体温調節において司令塔の役割をするニューロン群を同定した本研究は、エネルギー消費の調節メカニズムに関する発見であり、その解明の生理的意義はもちろんのこと、これを人工的に制御することができれば、多くの糖尿病の発症の基盤である肥満の解消にもつながる重要な成果と考えられます。糖尿病を未病段階で予防・治療することを目指す本ムーンショット研究開発プロジェクトのテーマに強く合致します。

7. 発表雑誌

掲雑誌名：Science Advances

論文タイトル：Prostaglandin EP3 receptor-expressing preoptic neurons bidirectionally control body temperature via tonic GABAergic signaling

著者・所属：

Yoshiko Nakamura¹, Takaki Yahiro¹, Akihiro Fukushima¹, Naoya Kataoka^{1,2}, Hiroyuki Hioki³,
Kazuhiro Nakamura¹

¹Department of Integrative Physiology, Nagoya University Graduate School of Medicine (名古屋大学大学院医学系研究科・統合生理学)

²Nagoya University Institute for Advanced Research (名古屋大学・高等研究院)

³Department of Neuroanatomy, Juntendo University Graduate School of Medicine (順天堂大学大学院医学研究科・脳回路形態学)

DOI : 10.1126/sciadv.add5463

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Sci_221224en.pdf