



冬眠様状態を誘導する新規神経回路の発見

～人工冬眠の実現へ大きな前進～

研究成果のポイント

1. 体温と代謝を制御する新たな神経細胞集団（Q神経）を発見しました。Q神経は脳の視床下部に存在し、Q神経を人為的に興奮させるとマウスの代謝を大きくかつ可逆的に低下させることができました。その低代謝な状態をQIHと名付けました。
2. QIHでは冬眠と同様に体温の設定温度が低下していました。また、体温は大きく低下しているにもかかわらず代謝は適切に制御されていました。これらの特徴は冬眠中の冬眠動物においてのみ報告されていることから、QIHは冬眠によく似た状態だと結論づけました。
3. 本研究は、人工冬眠の研究開発を大きく前進させる成果であり、将来の医療応用や人類宇宙進出への重要な一歩となることが期待されます。

筑波大学医学医療系/国際統合睡眠医科学研究機構(WPI-RIKS)の櫻井武教授、高橋徹・大学院生(生命システム医学専攻博士課程2年)らの研究グループは、理化学研究所生命機能科学研究センターの砂川玄志郎・基礎科学特別研究員との共同研究により、マウスを冬眠に似た状態に誘導できる新しい神経回路を同定しました。

冬眠中の動物は正常時と比べて数%まで酸素消費量が低下し、外気温よりも数度高い程度の低体温を呈しますが、何ら組織障害を伴うことなく自発的に元の状態に戻ります。このような“制御された低代謝”は、臨床への応用が期待されています。外傷や疾患によって組織が受けるダメージを回避することができるからです。しかし、冬眠のメカニズムは全く分かっていません。冬眠研究を困難にしている理由の一つが、通常使用される実験動物であるマウスやラットが冬眠をしないことでした。

本研究では、マウスの脳(視床下部)の一部に存在する神経細胞群を興奮させると、マウスの体温・代謝が数日間にわたって著しく低下することを発見しました。この神経細胞群をQ神経(Quiescence-inducing neurons: 休眠誘導神経)と名付け、このQ神経を刺激することにより生じる低代謝をQIH(Q neuron-induced hypometabolism)と名付けました。

QIH中のマウスは動き・摂食がほぼなくなり、体温セットポイントが低下していました。行動解析・組織学的解析では、QIHの前後で異常が見られず、きわめて冬眠に似た状態であることが分かりました。さらに、休眠しない齧歯類(げっしるい)の一種であるラットのQ神経を興奮させたところ、マウスと同様に長期的かつ可逆的な低代謝が確認されました。

本研究によって、哺乳類に広く保存されているQ神経を選択的に刺激することで、冬眠を通常はしない動物に冬眠様状態を誘導できることが明らかとなり、人間でも冬眠を誘導できる可能性が示唆されました。QIHの発見によって人工冬眠の研究開発が大きく前進したと言えます。

本研究成果は、2020年6月10日付「Nature」でオンライン公開予定(日本時間11日午前0時)です。
※本研究は、日本学術振興会・科学研究費補助金:基盤B(18H02595:櫻井)、新学術領域・ウィルダイナミクス(16H06401:櫻井)、挑戦的研究(萌芽)(19K22465:櫻井)、世界トップレベル研究拠点(WPI)プログラム(櫻井)、新学術領域・温度生物学(18H04706:砂川)、基盤A(19H01066:砂川)、特別研究員奨励費(19J20876:高橋)、科学技術振興機構CREST(JPMJCR1655:櫻井)、理化学研究所基礎科学特別研究員制度(砂川)、公益財団法人アステラス病態代謝研究会(砂川)の助成により実施されました。

研究の背景

冬季の低温や飢餓などエネルギー源が乏しい状況に陥った際に、自ら代謝を下げエネルギー消費を抑えることで生存する哺乳類が存在します。このような低代謝状態を休眠(注1)と呼び、24時間以内の休眠を日内休眠、それ以上にわたる休眠を冬眠と呼んでいます。冬眠はときに数カ月にも及ぶことがあります。冬眠中の動物は正常時と比べて数%まで酸素消費量が低下します。この状態では体温セットポイント(注2)が低下し、通常は外気温よりも数度高い程度の低体温になりますが、環境の変化に適応することが可能であり、何ら組織障害を伴うことなく自発的に元の状態に戻ります。このような“制御された低代謝”あるいは低体温に耐えられる性質により、組織の酸素需要を減らすことが出来ます。臨床では、心筋梗塞・狭心症、脳梗塞、ショック、換気不全などの際に患者の酸素供給が酸素需要に追いつかないことがしばしば問題となります。冬眠動物のように生体の「酸素需要」を安全に低下させることができれば、酸素供給のミスマッチを回避することができるため、冬眠の臨床応用が期待されています。

しかしながら、冬眠動物がどのように代謝を下げるのか、通常は37℃付近に強固に保持される哺乳類の体温を下げるためにどのようなメカニズムを使っているのか、などといったシンプルな問いに答えることがいまだにできていませんでした。これは、通常使用される実験動物であるマウスやラットが冬眠をしないことが原因の一つといえます。冬眠動物を実験に用いることにもさまざまな障壁があり、冬眠動物といえども研究室の環境では簡便に冬眠状態にすることは困難でした。

研究内容と成果

本研究において、マウスの視床下部の一部の小領域に存在するQRFP(注3)という神経ペプチドを発現する神経を特異的に興奮させると、マウスの体温が数日間に渡って大きく低下し、併せて代謝も著しく低下することが分かりました(図1)。この神経集団をQ神経(Quiescence-inducing neurons: 休眠誘導神経)、Q神経を刺激することにより生じる低代謝をQIH(Q neuron-induced hypometabolism)と名付けました。

さまざまな外気温下(8-22℃)においてQIH中のマウス(以下、QIHマウス)の体温・代謝を計測し、体温セットポイントを理論的に算出したところ、QIHマウスでは体温セットポイントが低下していることが分かりました(図2)。また、外気温が28℃ではQIHマウスは身体をリラックスさせほとんど動かなくなります。しかし、外気温を低下させていくと、QIHマウスは起き上がり、身体を丸めて震え始め、代謝は急激に上昇し、体温は約20℃前半で維持されました。一般に、マウスを含む哺乳類は、厳しい寒冷下において(筋肉を収縮させることにより)身体を震わせて熱を産生(ふるえ熱産生)することで体温を維持しようとします。QIHマウスはこれによく似た行動も示しました。すなわち、QIHマウスの体温は著しく低下してはいるものの、通常(37℃)よりも低い水準で、環境の変化に適応すべく適切に制御されていることが分かりました。「体温セットポイント低下」および「寒冷刺激に適応した体温制御」というこれら二つの特徴の共存は、冬眠中の冬眠動物においてのみ報告されていることから、QIHは冬眠に似た低代謝・低体温状態であることが示唆されました。

QIH経験群と未経験群を用いて(マウスの運動能力・記憶力などを計測できる)行動実験を試みたところ、両群に差はみられず、脳・心臓・筋肉など諸臓器の組織観察においても差がみられませんでした。また、QIHを同一個体で繰り返し行うことも可能であることから、QIHは可逆性のある安全な低代謝状態、すなわち冬眠に似た低代謝状態であることが分かりました。

次に、神経科学的手法や遺伝学的手法を用いてQ神経がQIHを誘導する詳細なメカニズムを探りました。その結果、Q神経は主に視床下部背内側核と呼ばれる部分に信号を送ることにより働いており(図3)、神経伝達物質(注4)としてグルタミン酸という興奮性神経伝達物質を主に使用してQIHを誘導していることが分かりました(図4)。

QRFPは哺乳類に広く保存されているため、研究チームは“Q神経は哺乳類に広く保存された、緊急時に作動する低代謝誘導神経である”という仮説を立てました。この仮説を検証するため、休眠動物ではないラットを用いてQ神経を含む神経集団を刺激したところ、QIHに似た可逆的な低代謝が生じることが確認されました(図5)。

今後の展開

非休眠動物でありマウスより約 10 倍大きいラットにおいてもQIH様の低代謝が確認できたことから、ヒトを含めた他の哺乳類で同様の神経回路が存在し機能する可能性が示されました。すなわち、Q神経を特異的に刺激することで、人間のような冬眠をしない動物でも冬眠を誘導できる可能性があります。本研究による、非冬眠動物におけるQ神経・冬眠様低代謝の発見は、人工冬眠の実現可能性を大きく前進させるものです。

さまざまな疾患や外傷において、末梢組織への酸素供給の低下が致命的になることが多くありますが、QIHを迅速かつ効率的に誘導する方法を開発すれば、組織の酸素要求量を大きく下げることが可能となり、医療に革命的な進歩をもたらすことができます。人工冬眠は、このような重症患者の搬送だけでなく、組織・臓器レベルの低代謝誘導による再生臓器のストックや、長期にわたる不動でも筋肉が衰えないことを利用した寝たきり老人の筋萎縮の治療など、さまざまな医療現場で応用が期待できる技術で、将来は人類の宇宙進出に大きく貢献できる技術でもあります。

冬眠現象の本質は、通常では耐えられないような低体温・低代謝になぜ長期間耐えることができるのか、という点にあります。今後、冬眠動物で実際にQ神経がどのように働いているか、QIHを誘導した際に末梢組織にどのように低体温・低代謝耐性が誘導されているのか、などを検証することで、個体の冬眠だけではなく、組織・臓器の低代謝も視野に入ると期待されます(図 6)。

参考図

図 1 QIHの体温・酸素消費量

(上)Q神経を特異的に興奮させると体表温度が外気温近くまで低下する(外気温は 23°Cに固定)。刺激開始後 30 分で、体表温度が 31°Cまで低下しているにもかかわらず、体温を下げるために尾から発熱が認められる。これは、体温のセットポイントが低下していることを示唆している。(下)Q神経を特異的に興奮させQIHを誘導した時の、体温及び酸素消費量の経時変化。対照群、QIH群ともに複数個体の平均値を示している。グラフの通り、通常時では体温は非常に狭い範囲かつ高い温度(約 37°C)で常に一定に保たれる(恒温性)。QIH群のマウスはCNOという薬物に応答する受容体をQ神経に発現させており、CNO投与によりQ神経が興奮するが、対照群では興奮しない。QIH群ではCNOを投与してから数日間に渡って体温のみならず酸素消費量の著しい低下が認められる。SAL(生理食塩水)投与では両群とも特に反応は認められなかった。

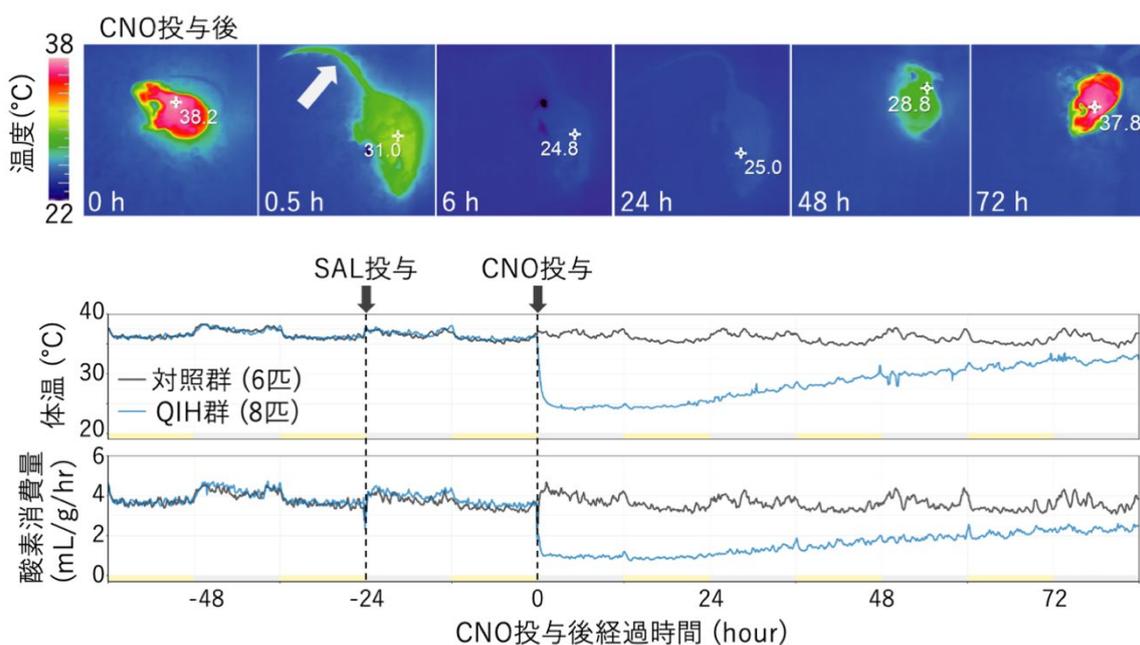


図2 QIHで体温セットポイント低下

(左)動物における体温制御の模式図。体温がセットポイント(約 37°C)よりも低くなると酸素を消費して発熱する。炎は熱産生感度をあらわしている。(右)さまざまな外気温で体温と酸素消費量を計測することで、動物の体温セットポイントを推定することができる。QIHでは体温セットポイントが正常時と比較して約9°C低下する。言い換えると、QIH中のマウスは体温を 37°Cよりも低い状態に保とうとする。マウスやラットのような非冬眠動物でもセットポイントを下げることができるということは、体温を 37°Cよりも低く保つ機構が哺乳類に広く見られる可能性が示されたと言える。

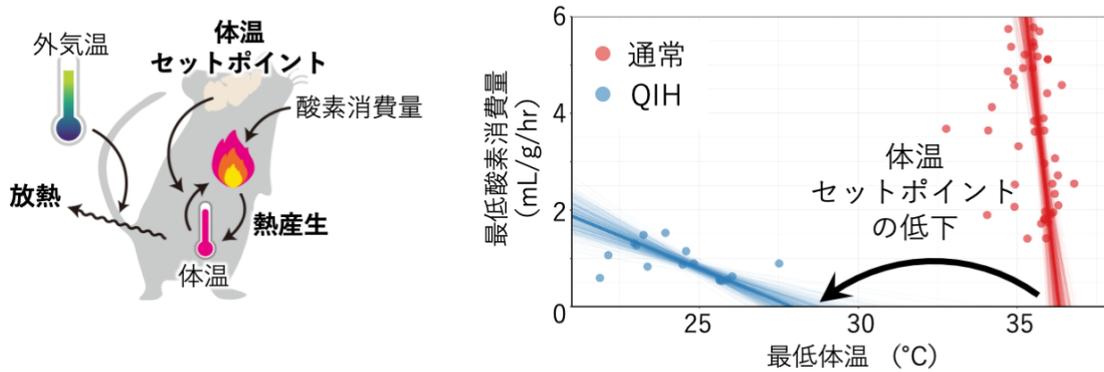


図3 Q神経の位置・出力系

マウス脳とQ神経との位置関係を示す模式図。(左)Q神経は視床下部の前方腹側第三脳室の周り(AVPe)に分布しており、QIH状態のマウスにおいて約 90%のQ神経が活性化している。(右)マウス視床下部・矢状面の拡大模式図。Q神経は視床下部背内側核(DMH: 体温制御、特に熱産生に重要だと知られている脳部位)に軸索を送り、DMHの標的神経細胞にグルタミン酸などの神経伝達物質を放出しQIHを誘導する。

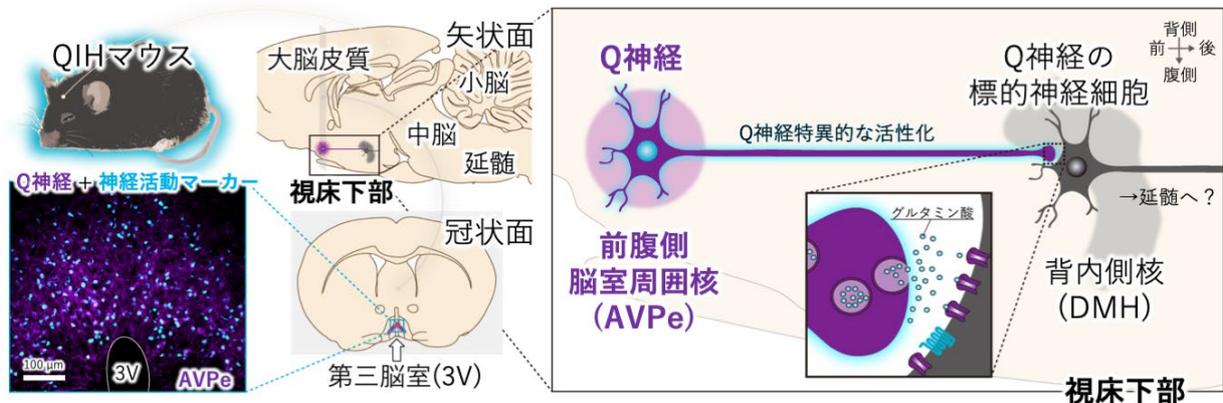


図4 QIHを誘導しているQ神経の種類

Q神経を興奮させるとQIHが生じて数日間に及ぶ低体温状態となるが、Q神経におけるグルタミン酸あるいはGABAの放出を抑制すると異なる結果が生じる。グルタミン酸が抑制されたマウス群(水色)の体温は約4°C低下するものの、約 12 時間後には正常値(対照群: 黒色)と同程度まで戻る。一方GABAが抑制された群(オレンジ色)では、通常のQIHと同様に急速な体温低下を示すものの、通常のQIH群(ピンク色)の体温よりも数度高い状態が数時間維持される。しかし、Q神経活性化後約半日経過すると、通常のQIHと同程度の体温となる。これらの結果は、QIH誘導・維持においてQ神経由来のグルタミン酸放出が不可欠であること、並びにグルタミン酸・GABAの両方がQIH誘導に関わることを示唆している。尚、QRFPペプチド自体はQIH誘導には関わらないことも判明している。この実験で外気温は 23°Cに固定されており、体温は各群の複数個体の平均値を示している。

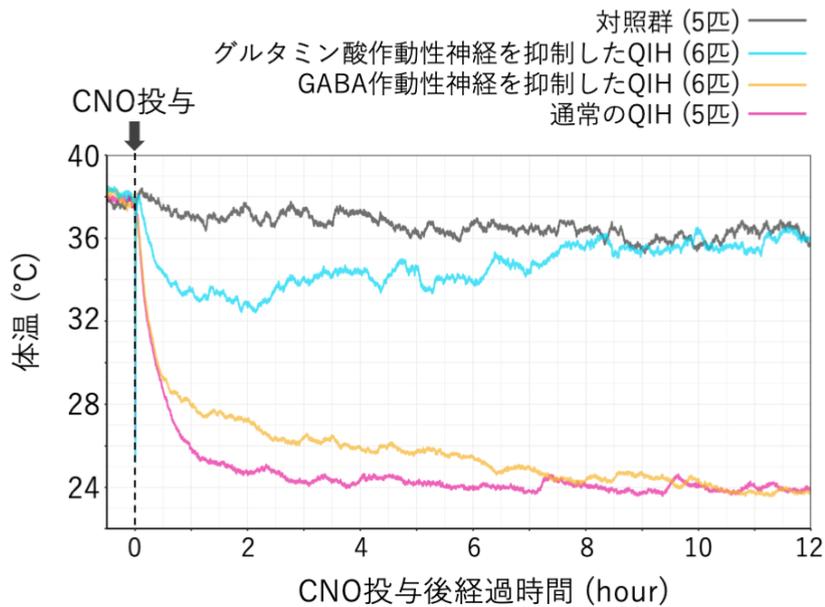


図5 ラットにおけるQIH様状態の誘導

(上)ラット脳視床下部AVPeの(Q神経を含む)神経を特異的に興奮させた時の、ラット体温の経時的変化。マウスQIHのように、ラットにおいても低体温・低代謝状態が数日間に及んで持続されることから、この状態をQIH様状態と名付けた。QIHと同様、約3日後には正常状態まで体温が回復する。(下)異なる状態において実験動物が示す典型的な姿勢例。QIH誘導時、マウスは身体を伸ばし不動状態を示すが(図 1 上、熱画像0.5h、6h および24h 参照)、ラットも同じ様な姿勢を示す。マウス、ラット等齧歯類は、外気温が高い時に、放熱を促すためにこの姿勢を取ると一般に考えられている。外気温が 20°C 台に固定されているのにも関わらず伸展姿勢をとることは、通常よりも体温セットポイントが低下したことを示唆する。ラットは休眠動物ではないことに加え、マウスよりも 10 倍程度大きい身体を持つものの、QIHに酷似した代謝的・身体的特徴を示す。この結果は、Q神経は哺乳類において広く保存されている神経であり、冬眠・休眠できない哺乳類でも冬眠様状態に入ることができる可能性を示唆している。

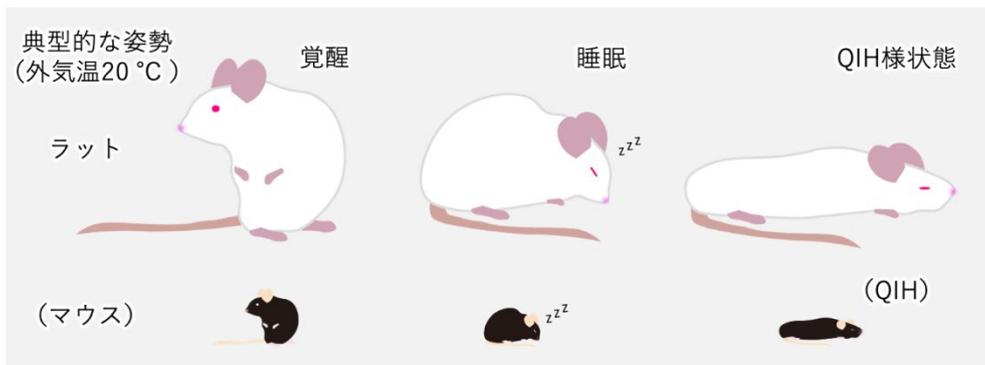
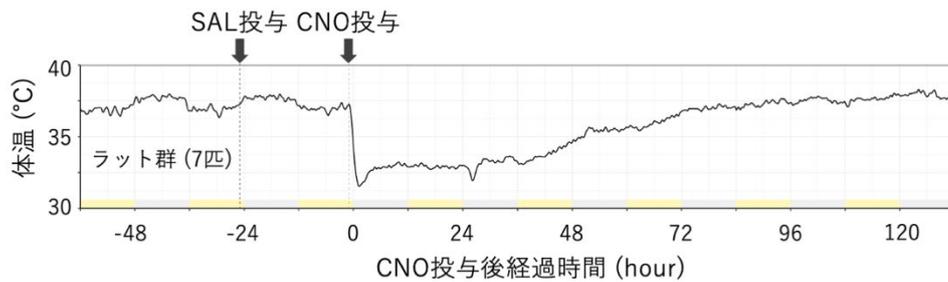
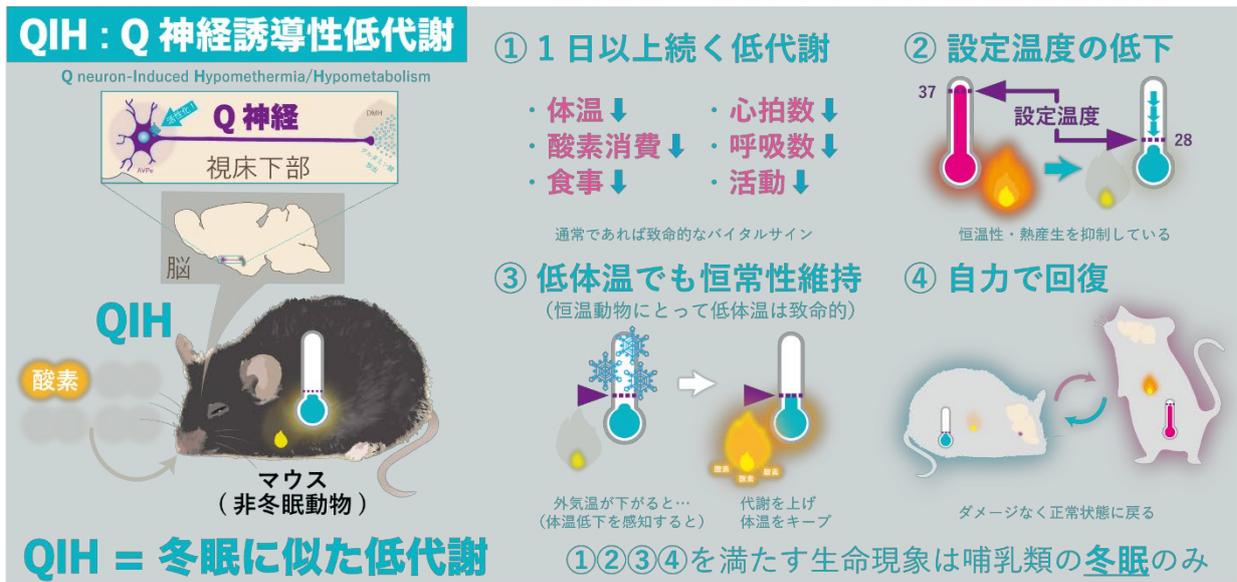


図6 本研究の意義・将来性

哺乳類は恒温性を維持するための“エネルギーコスト”を常に支払わなければ生存できない。冬眠できる哺乳類は自ら体温と代謝を下げ生理的な低代謝となり、恒温動物であるがゆえの多大なエネルギー消費を最小限に抑えることができる。この“省エネ”機構により、冬眠動物は自然界における過酷な環境—冬季や飢餓—を生き延びることが出来る。この“省エネ”機構により、冬眠動物は自然界における過酷な環境—冬季や飢餓—を生き延びることが出来る。非冬眠動物(マウス)におけるQ神経・冬眠様低代謝状態QIHの発見は、これまで全く不明であった冬眠誘導メカニズムの解明に向けて重要な鍵となり得る。加えて、今後ヒトにおけるQ神経の存在が証明され、ヒトQ神経を人為的に活性化させる技術が開発された場合、ヒトの人工冬眠が現実味を帯びてくる。人工冬眠という低代謝誘導技術は、人体の臓器・組織が低栄養に陥る緊急事態(臨床現場)や酸素・飲食物が限られる地球外環境(宇宙空間)において、多大な恩恵を人類にもたらす可能性がある。例えば、重症を負った患者を搬送する際、治療開始までの時間を稼がなければならない危機的状況において、人体の酸素・エネルギー需要を安全に低下させ、臓器・組織が受けるダメージを最小限に食い止めることで、今までは救えなかった命を救える可能性がある。



～冬眠のような“制御された低代謝”を誘導する神経経路を発見～



冬眠 哺乳類が故意に体温・代謝を低下させエネルギー消費を最小限に抑える生理的かつ制御された低代謝状態、冬季などエネルギー資源が不足する事態になると発動される。一部の哺乳類が獲得した生存戦略の1つ。しかし、メカニズムは全く分かっていない。

Q. どのように代謝・体温を低下させているのか?
Q. なぜ低体温・低酸素に耐えられるのか?
Q. Q神経は冬眠誘導に参与しているのか?

冬眠の原理 QIH(?)

冬眠の原理を解明できればヒトが人工的に冬眠できる日が来るだろうか?

冬眠動物 (例 北極リス) → ヒト (非冬眠動物)

哺乳類における究極の省エネ状態

人工冬眠

臨床応用 組織・臓器への酸素供給が滞る緊急事態

宇宙進出 酸素・飲食物に限りのある宇宙空間

救急搬送 延命措置 緊急治療 臓器保存 有人宇宙探査

組織の酸素需要を低下させて → 重症患者の治療までの時間を稼ぐ → 組織・臓器の障害を最小限に抑える

乗組員のエネルギー需要を減らすことで → 船内に持ち込む酸素・食糧を削減する → 老化や身体機能低下を遅らせる

用語解説

注1) 休眠

哺乳類は 37°C前後の体温を保つように代謝が制御される恒温性を持つが、冬季・飢餓などの危機的状況において、この仕組みを変容させて自らの代謝を下げ、通常では組織障害が生じる程度の低体温を呈する種が存在する。この制御された低代謝を休眠(torpor)と呼び、24 時間以内の休眠を日内休眠(daily torpor)、季節性かつ 24 時間以上続く休眠を冬眠(hibernation)と呼ぶ。休眠は多くの哺乳類に見られる現象であるが、休眠の誘導機構・低温耐性・低代謝耐性の原理は全く分かっていない。なお、本研究においても用いられた(最も一般的な実験動物のひとつである)マウスは、冬眠はできないが、飢餓や寒冷下に長時間さらされた時に日内休眠をすることが知られている。

注2) 体温セットポイント(体温の設定温度)

体温恒常性は環境が変化しても個体の体温を保ち続ける機構で、その目標となる体温をセットポイント(設定温度)と呼ぶ。一般的に哺乳類では 37°C前後の体温セットポイントを示すが、冬眠時はセットポイントが低下することが知られている。セットポイントと実際の体温の差をいかに強く縮小するかという熱産生感度(熱産生フィードバックゲイン)は、複数の生理的フィードバック制御の総和であると考えられている。セットポイントの低下(設定温度が低くなる)、あるいは、熱産生フィードバックゲインの低下(設定温度にたどり着けなくなる)、のいずれが生じても体温は低下する。冬眠時は双方とも低下することが知られており、QIHも冬眠と同様の傾向が見られた。

注3) QRFP

神経ペプチドの一種。Pyroglutamylated RFamide peptide の略称。脊椎動物において広く保存されている。2006 年、櫻井らの研究グループにより初めて動物脳から単離・精製が報告された。QRFPを動物の脳に投与すると摂食・運動量・交感神経系などが亢進することから、QRFPは摂食をはじめとする覚醒中の行動を制御する生理的役割があると考えられている。

注4) 神経伝達物質

神経がシナプスで放出し、下流の神経に情報を伝えるための小分子。最も代表的な神経伝達物質として、シナプスの下流にある神経を興奮させるグルタミン酸や、抑制するGABA(γ -アミノ酪酸)が挙げられる。グルタミン酸やGABAの分泌に関与する分子を制御することで、興奮性神経や抑制性神経をそれぞれ特異的に機能不全に誘導することができる。本研究ではこの技術を、QRFPが発現している神経の中で興奮性や抑制性の神経をそれぞれ特異的に機能不全に誘導し、QIHに関与している神経を特定することに用いている。

掲載論文

【題名】 A discrete neuronal circuit induces a hibernation-like state in rodents

(齧歯類を冬眠様状態に誘導できる新規神経回路の発見)

【著者名】 Tohru M. Takahashi, Genshiro A. Sunagawa, Shingo Soya, Manabu Abe, Katsuyasu Sakurai, Kiyomi Ishikawa, Masashi Yanagisawa, Hiroshi Hama, Emi Hasegawa, Atsushi Miyawaki, Kenji Sakimura, Masayo Takahashi, Takeshi Sakurai

【掲載誌】 Nature (DOI:10.1038/s41586-020-2163-6)

問合わせ先

<研究に関すること>

櫻井 武(サクライ タケシ)

筑波大学 医学医療系/国際統合睡眠医科学研究機構/未来社会工学開発研究センター(F-MIRAI)(教授)

砂川 玄志郎(スナガワ ゲンシロウ)

理化学研究所 生命機能科学研究センター 網膜再生医療研究開発プロジェクト(基礎科学特別研究員)

<報道に関すること>

筑波大学広報室

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp

Tel: 029-853-2039 Fax:029-853-2014

理化学研究所広報室報道担当

E-mail: ex-press@riken.jp