

科学研究費助成事業「新学術領域研究（研究領域提案型）」 研究概要
〔令和2年度事後評価用〕

令和2年6月30日現在

機関番号：82675

領域設定期間：平成27年度～令和元年度

領域番号：3702

研究領域名（和文）温度を基軸とした生命現象の統合的理解

研究領域名（英文） Integrative understanding of biological phenomena with temperature as a key theme

領域代表者

National Institutes of Natural Sciences, Exploratory Research Center on Life and Living Systems (TOMINAGA, Makoto)

大学共同利用機関法人自然科学研究機構・生命創成探究センター・教授（富永 真琴）

研究者番号：90260041

交付決定額（領域設定期間全体）：（直接経費）1,245,500,000円

研究成果の概要

「温度センシング」と「温度応答システム」の2つの項目よりなる研究体制を組織し、「温度を基軸とした生命現象の統合的理解」を目指して研究を推進しました。領域会議・若手の会を企画して交流・情報交換を活性化するとともに、総括班を中心として温度計測・制御の実験技術を提供する体制を構築することにより共同研究を強力に支援しました。また、若手研究者の国際的競争力の育成とネットワーク形成を促すために、世界をリードする海外研究者などを積極的に招聘・交流する国際シンポジウムなどを開催しました。さらに、公開シンポジウム開催や領域レター発行、Web上での温度生物学フォーラム立ち上げなどにより、我が国の温度生物学全体のレベルアップを図りました。「温度センシング」は4つの、「温度応答システム」は3つの計画班で構成され、5年計画で研究を進めました。2年目と4年目に約20の公募班員を募集しました。さらに、国際活動支援班を組織して、「温度生物学」に関する国際共同研究を支援しました。

研究分野：分子細胞生理学

キーワード：温度生物学 生理学 神経科学

1. 研究開始当初の背景

温度は最も基本的な物理量の1つで、生物においてはエネルギー産生や細胞内外の情報伝達などの生命現象すべてにおいて、温度に影響される反応が必須の役割を果たしています。さらに、温度は血圧、代謝、生体リズムをはじめとする様々な生理機能に影響を与えることから、生体の恒常性を維持する最も重要な因子の一つでもあります。領域代表の富永らのカプサイシン受容体 TRPV1 の遺伝子クローニングの成功を契機として、細胞膜上にある温度センサー分子の研究が進みました。一方、細胞内にも温度に応答する分子群がありますが、これら細胞内分子と細胞膜分子による2つの温度センシングメカニズムの相互連関を明らかにした研究はこれまでにありません。個体レベルにおいても、生体の温熱恒常性維持を担う神経メカニズムは少し明らかにされていますが、環境温度の変化による代謝や生体リズムの変動メカニズム、体温調節行動の仕組みについては不明のままです。また、本領域研究に加わる研究グループによって細胞内の局所温度が変化することが示され、その変化が細胞や個体の様々な生理機能に影響を及ぼすことが推定されてきています。最近になって、本領域研究に加わる研究グループによって細胞や臓器の局所温度を正確に計測・制御する技術が確立されつつあり、その応用によって温度と生命活動についての新しい生物学研究を推進することが可能となります。

2. 研究の目的

このような学術的背景のもと、「温度センシング」と「温度応答システム」の2つの項目よりなる研究体制を組織して「温度を基軸とした生命現象の統合的理解」を目指す研究領域を立ち上げました。本領域研究では、細胞局所・臓器局所における高分解能・高精度の温度計測・制御法を開発し、それを基盤技術として以下の研究目的を達成します。

- 1) 「温度センシング」では、細胞膜と細胞内の温度センシングメカニズムが協調して働いて、細胞が温度を感知して細胞の機能につながるメカニズムを明らかにします。
- 2) 「温度応答システム」では、感知された温度情報が統合されて個体レベルでの体温・代謝調節、生体リズム調節、行動制御などの生理現象にいたる生体メカニズムを明らかにします。
- 3) 細胞内や臓器内の温度分布と温度感知の空間的不均一性とその時間的変動の発生メカニズムと生理的役割を明らかにします。

温度はすべての生命現象において重要な因子であるにもかかわらず、温度を基軸として細胞・個体の機能を統合的に理解する試みは国内外を通して未だありませんでした。本領域研究では、領域内で共有する技術基盤として「細胞および臓器レベルでの局所温度計測・制御技術」を開発・活用します。それによって、これまで個々に進められてきた研究を有機的に結合して領域内の学問分野の融合をはかります。生命活動に対する温度の影響を多視点から解析し、温度と生命の関わり合いについての新しい生物学的概念を作り出すという目的意識のもと、「温度生物学」という新たな学問領域の創成を目指しました。温度を基軸として生命現象を統合的に理解しようとする視点は斬新で、温度の感知・応答・生体調節・体温制御等、温度に関係する分子や生命現象の多様性と生物種を超えた普遍性から生物を捉え直して「温度生物学」を確立する意義は非常に大きいと考えます。究極的には、本領域研究の推進によって温度に関わる全ての生命科学分野の学術水準の向上に貢献する革新的・創造的な研究領域へと発展させたいと考えています。

温度はすべての生物が感知し、生存に影響を与える環境因子であり、その感知機構・情報統合機構や生理的意義の解明は生物学の最大の課題の一つです。温度と生命の関わりについての研究は、日本の研究者が世界を牽引して来た研究分野の一つであり、異なる領域で研究する世界最先端研究者が行う細胞および個体レベルの温度研究が有機的に連携することによって、国際的優位性をもって領域研究を進めることができます。こうした研究組織は国内外になく、新しい温度生物学研究領域を創成して、温度に関わる研究を国際的にリードしていくことが可能となるのです。

3. 研究の方法

「温度センシング」は4つの、「温度応答システム」は3つの計画班で構成され、5年計画で研究を進めます。2年目と4年目に約20の公募班員を募集し、2年間研究します。7つの計画班員で構成される総括班が領域全体の研究をとりまとめ、班員間の共同研究や研究資源・技術の共有を推進します。個々の班員が領域内外の研究者との共同研究を通じて「温度生物学」研究を進めますが、領域として、班員が研究成果を発表して議論する領域会議や国内および国際の公開シンポジウムを開催します。さらに、班員の研究室に所属する若手研究者による若手の会、一般市民に成果発表を行う市民公開講座、トレーニングコース等を行います。さらに、国際活動支援班を組織して、「温度生物学」に関する国際共同研究を支援します。領域HP・「温度生物学」ニュースレター・アウトリーチ活動等を通じて、研究成果を発信します。

4. 研究の成果

本領域研究で創成する「温度生物学」は、温度に関わる全ての生命科学分野の学術水準の向上に貢献する生物学の新潮流を生み出すことが期待されます。特に、本研究で得られる知見は、化学物質をシグナルとする、いわゆる「代謝」を基盤とした従来の情報伝達機構に対して、物理量である「温度」をシグナルとする新たな情報伝達機構の発見につながることを期待されます。

上記の「温度生物学」の基本概念や成果は、共催シンポジウムや市民公開講座、領域ウェブサイト、多くのアウトリーチ活動を含む5年間の活動を通して本領域班員が所属する多くの学会や国民に広く周知されました。領域設定期間終了後も「温度生物学」ウェブサイトの管理は維

持し、領域設定期間中に始めた「温度生物学ハンドブック」の公開も継続する予定です。また、「温度生物学若手の会」もその活動を継続し、若手温度研究者の育成を続けます。領域設定期間終了後の「温度生物学」概念の高まりの継続を確認したうえで、「温度生物学会」の発足を目指したいと考えています。

「温度生物学」は既存のどの学会にも偏らずに運営されてきた領域であり、まさに「既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成を目指すもの」です。また、生物学を温度に焦点をあてて研究する研究者が集まった領域です。班員の属する主な学門領域は、生理学・薬理学・生化学・分子生物学・神経科学・生物物理学・細胞生物学・解剖学であり、そうした学会で新学術領域研究「温度生物学」共催のシンポジウムを開催できたことは、多岐にわたる学問分野に大きなインパクトを与えたことを意味します。さらに、ほかの学会（比較生理生化学会・冬眠学会・実験動物学会・脳神経外科学会・味と匂学会・薬学会・毒性学会・疼痛学会・職業災害医学会・発汗学会・鍼灸学会・自律神経学会・低温生物工学会・栄養食糧学会・計測自動制御学会・温泉気候物理医学会・動物細胞工学会・ハイパーサーミア学会・麻酔学会・進化学会等）でも講演やシンポジウムができたことで、幅広い学問分野に大きなインパクトを与えたと言えます。雑誌やメディアに大きく取り上げてもらったことも、それを示しています。それぞれの研究領域で温度に焦点をあてて研究を進める研究者は決して多くありませんが、そうした研究者が一同に集まって「温度」について議論できる場を提供したこと、研究者の日々の実験で「温度」というファクターに注目することを強調できたこと、は今後の「温度生物学」に加わる人々のバックグラウンドの異質性を大きく高めることになったと考えます。細胞膜での温度受容には膜脂質と温度受容体分子の連関が報告されています。また、脳内グリア細胞も温度依存的な運動をすることが知られています。同じような時期に始まった2つの新学術領域研究「リポクオリティ」および「グリアアセンブリ」と意見交換する場が得られたことも大きな意義があります。

5年間で関わった研究者は研究代表者44名、研究分担者6名、研究協力者71名で、国際誌に369報、国内誌に112報の論文を発表しました。うち、異分野融合によって得られた論文数は75と異分野連携が大きかったことが分かります。共同研究は、国内の大学・研究機関等とが計429件、国外の大学・研究機関等とが計137件、国内の企業・公共団体等とが計73件、国内の企業・公共団体等とが計2件でした。2019年に神戸で開催された第96回日本生理学会大会との合同大会として開催された第9回アジア・オセアニア生理学会(FAOPS 2019)で whole day symposium ‘Thermal biology: A new world of life science’を行い、6名の外国人講演者ととも温度生物学について議論しました。FAOPS 2019の後、アジア・オセアニアの若手研究者を生理学研究所に集めて NIPS/Thermal Biology Training Course を開催しました。

若手研究者の育成と研究室間の学術交流を目的とした「温度生物学 若手の会」を組織し、半年に一度の領域会議の開催などに合わせて若手の会を開催しました。そのオーガナイズは若手研究者がすべて自主的に行い、総括班から資金援助はするが、シニアの研究者はオブザーバー出席するのみで企画内容に介入しないことを徹底しました。領域内の学生や助教レベルの若手研究者の研究抄録を評価し、総括班経費からトラベルグラントを支給することで領域会議や若手の会への参加と研究発表を積極的に支援しました。さらに、国際共同研究加速基金を活用して、5名の若手研究者を海外派遣しました。領域内の若手研究者へのこうした育成支援が結果し、領域全体で17名の若手研究者がアカデミックポジションで採用・栄転・昇任しました。加えて、領域内の12名の学生や博士号取得者が日本学術振興会特別研究員に採用され、本領域内で育成された若手研究者が、次世代の温度生物学を発展させるべく現在も研究を精力的に展開中です。領域内の若手研究者によるこうした活発な学術活動とそれに対する高い社会的評価は、領域終了後に続く温度生物学のさらなる発展に向けた大きな原動力となるものと確信しています。

5. 主な発表論文等（受賞等を含む）

1) 論文

- Okahata M, Wei A. D, Ohta A, Kuhara A. Cold acclimation via the KQT-2 potassium channel is modulated by oxygen in *Caenorhabditis elegans*. *Science Advances*, 5, 2, 1-12, 2019.
- Sun W, Uchida K, Suzuki Y, Zhou Y, Kim M, Takayama Y, Takahashi N, Goto T, Wakabayashi S, Kawada

- T, Iwata Y, Tominaga M. Lack of TRPV2 impairs thermogenesis in mouse brown adipose tissue. *EMBO Rep.*, 17 (3): 383-399, 2016.
- Ogawa Y, Imamoto N. Nuclear transport adapts to varying heat stress in a multistep mechanism. *J. Cell Biol.*, 217: 2341-2352, 2018.
 - Tsuchiya M, Hara Y, Okuda M, Itoh K, Nishioka R, Shiomi S, Nagao K, Mori M, Mori Y, Ikenouchi J, Suzuki R, Tanaka M, Ohwada T, Aoki J, Kanagawa M, Toda T, Nagata Y, Matsuda M, Takayama Y, Tominaga M, Umeda M. Cell surface flip-flop of phosphatidylserine is critical for PIEZO1-mediated myotube formation. *Nat. Commun.*, 9, 2049, 2018.
 - Igarashi R, Sugi T, Sotoma S, Genjo T, Kumiya Y, Walinda E, Ueno H, Ikeda K, Sumiya H, Tochio H, Yoshinari Y, Harada Y, Shirakawa M. Tracking the 3D Rotational Dynamics in Nanoscopic Biological Systems. *J. Am. Chem. Soc.*, 142, 7542-7554, 2020.
 - Kamiya A, Hayama Y, Kato S, Shimomura A, Shimomura T, Irie K, Kaneko R, Yanagawa Y, Kobayashi K, Ochiya T. Genetic manipulation of autonomic nerve fiber innervation and activity and its effect on breast cancer progression. *Nat. Neurosci.*, 22, 1289-1305, 2019.
 - Kataoka N, Shima Y, Nakajima K, *Nakamura K. A central master driver of psychosocial stress responses in the rat. *Science*, 367, 1105-1112, 2020.
 - Doi M, Shimatani H, Atobe Y, Murai I, Hayashi H, Takahashi Y, Fustin JM, Yamaguchi Y, Kiyonari H, Koike N, Yagita K, Lee C, Abe M, Sakimura K, Okamura H. Non-coding *cis*-element of *Period2* is essential for maintaining organismal circadian behaviour and body temperature rhythmicity. *Nat. Commun.*, 10, 2563, 2019.
 - Masuda S, Narasimamurthy R, Yoshitane H, Kim JK, Fukada Y, Virshup DM. Mutation of PER2 phosphodegron perturbs the circadian phosphoswitch. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 117(20):10888-10896, 2020
 - Miyake T, Nakamura S, Zhao M, So K, Inoue K, Numata T, Takahashi N, Shirakawa H, Mori Y, Nakagawa T, Kaneko S. Cold sensitivity of TRPA1 is unveiled by the prolyl hydroxylation blockade-induced sensitization to ROS. *Nat. Commun.*, 7: 12840, 2016.
 - Nakatsu Y, Matsunaga Y, Yamamotoya T, Ueda K, Inoue MK, Mizuno Y, Nakanishi M, Sano T, Yamawaki Y, Kushiya A, Sakoda H, Fujishiro M, Ryo A, Ono H, Minamino T, Takahashi SI, Ohno H, Yoneda M, Takahashi K, Ishihara H, Katagiri H, Nishimura F, Kanematsu T, Yamada T, Asano T. Prolyl Isomerase Pin1 Suppresses Thermogenic Programs in Adipocytes by Promoting Degradation of Transcriptional Co-activator PRDM16. *Cell Rep.*, 26, 3221-3230, 2019.
 - Nomura T, Yamashita W, Gotoh H, Ono K. Species-specific mechanisms of neuron subtype specification reveal evolutionary plasticity of amniote brain development. *Cell Rep.*, 22, 3142-3151, 2018.
 - Abe Y, Fujiwara Y, Takahashi H, Matsumura Y, Sawada T, Jiang S, Nakaki R, Uchida A, Nagao N, Naito M, Kajimura S, Kimura H, Osborne TF, Aburatani H, Kodama T, Inagaki T, Sakai J. Histone demethylase JMJD1A coordinates acute and chronic adaptation to cold stress via thermogenic phospho-switch. *Nat. Commun.* 9, 1566, 2018.
 - Nakano S, Ikeda M, Tsukada Y, Fei X, Suzuki T, Niino Y, Ahluwalia, R, Sano A, Kondo R, Ihara K, Miyawaki M, Hashimoto K, Higashiyama T, Mori I. Presynaptic MAST kinase controls opposing postsynaptic responses to convey stimulus valence in *Caenorhabditis elegans*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 117(3):1638-1647, 2020.
 - Takahashi TM, Sunagawa GA, Soya S, Abe M, Sakurai K, Ishikawa K, Yanagisawa M, Hama H, Hasegawa E, Miyawaki A, Sakimura K, Takahashi M, Sakurai T. A Discrete Neuronal Circuit that induces Hibernation-like State in Rodents. *Nature*, in press. 2020.

2) 書籍

- Imamoto N. Heat stress-induced nuclear transport mediated by Hikeshi confers nuclear function of Hsp70s. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 52:82-87, 2018.

3) 総説

- Okabe K, Sakaguchi R, Shi B, Kiyonaka S. Intracellular thermometry with fluorescent sensors for thermal

biology. *Pflügers Arch.*, 470, 717-731, 2018.

4) 受賞

・ Tominaga M, Monell Chemical Senses Center, Kunio Yamazaki Distinguished Lectureship Award, Oct 22, 2019.

ホームページ等

科学研究費補助金 新学術領域研究「温度生物学」ホームページ

<http://www.nips.ac.jp/thermalbio/>