



昼寝の体温を制御する脳内蛋白質の発見と体内時計を生み出すDNAスイッチの発見

研究者所属・職名： 薬学研究科・教授

ふりがな どい まさお

氏名：土居 雅夫

主な採択課題：

- [新学術領域研究（研究領域提案型）「生体の温度センシング・温度応答・体温制御における概日時計機構の役割の解明」（2015-2019）」](#)

分野：温度生物学、時間生物学

キーワード：昼寝、体温、代謝、体内時計、時計遺伝子

課題

- 昼寝というとマウスは夜行性なので語弊があるが、一般に、一日の中の活動期の途中で体温が低下して休息する時間帯がヒトを含めて多くの生物種にある。しかし、この特定の時間帯に休息を生み出す脳内の仕組みがこれまで分かっていなかった。我々は、体内時計の時刻を生み出す脳細胞に着目して、昼寝の体温を制御する脳内蛋白質を探す研究を行った。
- 生物の設計図であるゲノムには蛋白質をコードする領域とコードしない領域があり、後者はノンコーディング領域と呼ばれる。ノンコーディング領域のDNAスイッチは生物の発生や進化を決める重要な切り替えに使われることは分かっていたが、発生の段階を過ぎた成体において、たとえば日常の活動や体温のリズムを変えるスイッチとしても働くのかどうか分かっていなかった。我々はこの疑問に答えるためノンコーディング領域のDNAスイッチに点変異をいれたマウスをつくって研究を行った。

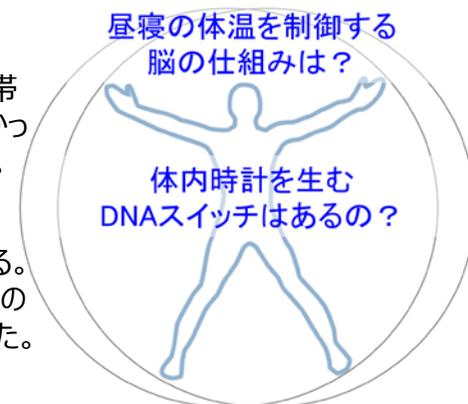


図1 研究課題の概念図

昼寝の体温を制御する脳内蛋白質の発見と体内時計を生み出すDNAスイッチの発見

研究成果

- 昼寝の体温調節を担う新規分子としてカルシトニン受容体を同定することに成功した (Goda & Doi et al., Genes Dev 2018)。この受容体は、体内時計の最高位中枢器官である脳内の視交叉上核の一部のニューロンに発現する。面白いことに昆虫のショウジョウバエの脳にも同じ受容体があり、その変異体では昼間の活動時の温度嗜好性に異常がでることから、同受容体を介した体温の変動制御は進化的に保存された原始的な仕組みであることが分かった。これらの成果は、昼寝の体温を制御する脳内分子の初めての報告であり、新聞報道においても広く取り上げられた (朝日新聞2018/2/14朝刊; 京都新聞2018/2/14朝刊; 読売新聞2018/2/17夕刊)。
- 遺伝子改変をした特殊なマウスを用いて体内時計のスイッチ配列を世界で最初に同定した (Doi et al., Nature Commun 2019)。この配列が変わると、行動や体温の正常な日内リズムが維持されず、体内時計の時間がくるう。ノンコーディング領域のDNAスイッチを示した発見は、体内時計の形成原理の根幹を明らかにするだけでなく、蛋白質をコードしないDNA配列の成体における役割を日々の活動レベルで明らかにした初めての成果であり、新聞報道においても広く取り上げられた (朝日新聞2019/6/13朝刊; 京都新聞2019/6/13朝刊; 日刊工業新聞2019/6/13朝刊)。

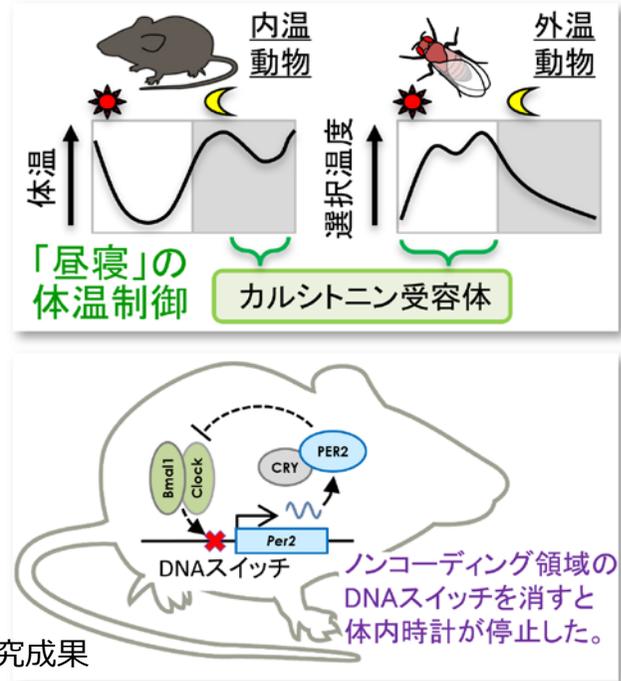


図2 研究成果

今後の展望

- 昼寝の生物学的意義についてはまだまだ不明な点が多く残されている。今回発見した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、昼寝の体温の調節することによってどのように個体の代謝や睡眠に影響を与えているのか、今後の研究が期待される。
- 最近の大規模臨床試験において、朝型 夜型に相関する一塩基多型が見出され、その多くがヒトのゲノム上のノンコーディング領域にあることが示された。我々の今回の点変異マウスを用いた解析は、体内時計を制御するノンコーディング領域の役割を理解する上で最初の重要な一歩になるかもしれない。