

BIOMEDICAL GERONTOLOGY

基礎老化研究

特集企画 「体温調節と生体恒常性維持」

シンポジウム

第40回日本基礎老化学会シンポジウム（プログラム・講演抄録）

テーマ「細胞の質的变化から紐解く老化と老年疾患」

名誉会員

「老いの遍歴」

寄稿文

森 望

特集企画

「体温調節と生体恒常性維持」

総 説

体温調節の脳機構と加齢による変容—特に温度感覚と行動性体温調節の観点から—

総 説

永島 計

総 説

睡眠と体温調節能の老化変容における視床下部神経回路の役割

総 説

佐藤 亜希子、中村 和弘

総 説

キロショウジョウバエの代謝シグナルを介した飢餓条件での体温調節機構

総 説

梅崎 勇次郎

総 説

哺乳類の冬眠～低代謝と低体温による生存戦略

総 説

山口 良文

ベストディスカッサー賞

第42回日本基礎老化学会大会 学会見聞録

受賞者寄稿

伊藤 孝

ベストディスカッサー賞

第42回日本基礎老化学会大会に参加して

受賞者寄稿

津田 玲生

学生奨励賞

第42回日本基礎老化学会大会 学生奨励賞を受賞して

受賞者寄稿

久松 大介

学生奨励賞

第42回日本基礎老化学会大会 学生奨励賞を受賞して

受賞者寄稿

平尾 勇人

学生奨励賞

第42回日本基礎老化学会大会 学生奨励賞を受賞して

受賞者寄稿

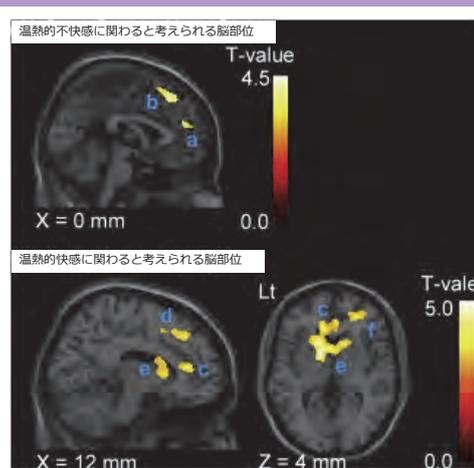
王 梓

大会報告

第42回日本基礎老化学会大会を終えて

大会報告

石神 昭人



- 編集委員会委員長： 石井 恭正 東海大学 医学部 分子生命科学
〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋143
- 編集委員会委員： 赤木 一考 国立長寿医療研究センター 組織恒常性研究プロジェクトチーム
〒474-8511 愛知県大府市森岡町7-430
- 柿澤 昌 京都大学大学院薬学研究科 生体分子認識学分野
〒606-8501 京都市左京区吉田下阿達町46-29
- 木村 展之 国立長寿医療研究センター 認知症先進医療開発センター
アルツハイマー病研究部 病因遺伝子研究室
〒474-8511 愛知県大府市森岡町7-430
- 多田 敬典 国立長寿医療研究センター
統合加齢神経科学研究部 神経内分泌学研究室
〒474-8511 愛知県大府市森岡町7-430
- 福井 浩二 芝浦工業大学 システム理工学部 生命科学科
分子細胞生物学研究室
〒337-8570 さいたま市見沼区深作307
- 三浦 ゆり 東京都健康長寿医療センター研究所 老化機構研究チーム
〒173-0015 東京都板橋区栄町35-2
- 渡辺 信博 東京都健康長寿医療センター研究所 老化脳神経科学研究チーム
〒173-0015 東京都板橋区栄町35-2
-

- Editor-in Chief: Takamasa Ishii, Department of Molecular Life Science
Tokai University School of Medicine,
143 Shimokasuya, Isehara, Kanagawa 259-1193, JAPAN
- Editors: Kazutaka Akagi, Aging Homeostasis Research Project Team,
National Center for Geriatrics and Gerontology,
7-430, Morioka, Obu, Aichi 474-8511, JAPAN
- Sho Kakizawa, Department of Biological Chemistry,
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University,
46-29 Yoshida-Shimo-Adachi-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8501, JAPAN
- Nobuyuki Kimura, Section of Cell Biology and Pathology
Department of Alzheimer's Disease Research, Center for Development
of Advanced Medicine for Dementia,
National Center for Geriatrics and Gerontology,
7-430, Morioka, Obu, Aichi 474-8511, JAPAN

Hirobumi Tada, Section of Neuroendocrinology
Department of Integrative Aging Neuroscience,
National Center for Geriatrics and Gerontology,
7-430, Morioka, Obu, Aichi 474-8511, JAPAN

Koji Fukui, Molecular Cell Biology Laboratory, Division of Bioscience and
Engineering, Shibaura Institute of Technology,
Fukasaku 307, Minuma-ku, Saitama, 337-8570, JAPAN

Yuri Miura, Research Team for Mechanism of Aging
Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology
35-2 Sakaecho, Itabashi-ku, Tokyo 173-0015, JAPAN

Nobuhiro Watanabe, Aging Neuroscience Research Team
Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology
35-2 Sakaecho, Itabashi-ku, Tokyo 173-0015, JAPAN

【日本基礎老化学会賛助会員一覧】

下記の諸団体が賛助会員として本学会を支えています。

賛助会員は随時募集しております。事務局にお問い合わせください。

あなたの会社も老化研究を支えてみませんか？入会をお待ちしています。

賛助会員

合同会社 オータニ

ココロ力株式会社

小林製薬 中央研究所 研究部

重岡胃腸科外科医院

日本水産株式会社

(株) ファンケル総合研究所

Medical information network

(50 音順)

高電位の威力

電圧のみをかける「交流高圧電界」で、身体全体を包み込むようにして治療を。

1/fゆらぎの可能性

1/fゆらぎの原理を電位治療に応用(特許取得:特許番号4179625号)。

カラダだけでなく、ココロにもやすらぎと癒しを。

「レガシス プラス」は、厚生労働省により登録された認証機関から管理医療機器クラスIIの医療機器として認証を得ています。
医療機器認証番号:218AGBZX00077000



LEGACIS

LEGACIS 低周波・電位・温熱組合せ家庭用医療機器

ココロカ株式会社はアスリートの健康管理をサポートします。



COCOROCA

ココロカ株式会社 <http://www.cocoroca.co.jp/>

〒140-0001 東京都品川区北品川4-7-35 御殿山トラストタワー11F

お客様センター: 03-6711-9305 FAX: 03-6711-9325 受付時間: 月~金 9:30~18:00 (土・日・祝日・弊社特別休業日を除く)

この雑誌について（投稿される方へ）

「基礎老化研究」(Biomedical Gerontology) は、日本基礎老化学会の会誌で、年3回:1月(1号)、5月(2号)、9月(3号)に発行される。大会号は、大会時に別冊号として発刊する。内容は、本学会員より投稿された、または、本学会員及び編集委員会より依頼を受けた者からの巻頭言、総説(老化理論を含む)、トピックス、原著論文、随筆、書評、その他で構成される。但し、3号には基礎老化学会シンポジウムの抄録も掲載される。会員は簡易冊子体の配布を受け、かつ無料でオンライン版が学会HPで閲覧できる。

投 稿 規 定

1. 全ての原稿の採用については、編集委員会で決定する。総説、トピックス、及び原著論文については、編集委員または編集委員会で依頼した審査委員による査読を行う。
2. 著者による校正は、初校時に1回行う。その際に投稿内容の大幅な追加や変更は認めないものとする。
3. 本誌に掲載された記事の著作権は、日本基礎老化学会に帰属する。但し、自身の著作を使用する場合には、本学会に断り無く自由に使用できる。
4. 目次、総説の要旨、およびトピックスの題目は日本基礎老化学会のホームページに掲載される。発行後2年経過した総説、トピックス等はインターネット上に無料で公開される。
5. 総説、トピックス、および原著論文の著者には、該当PDFファイルを無料で進呈する。別刷り希望の場合は有料(実費)となるので、投稿・原稿提出時にその旨連絡すること。
6. 原稿の執筆に際しては、本誌の執筆要領に従うこと。

執 筆 要 領

原稿は全てワードプロセッサを使用し、横書きで作成する(原稿はデジタルファイルで提出する)。1) 第1頁には、原稿の表題、著者名、所属機関、所在地を和文と英文で、また、電話番号、FAX番号、E-mailアドレスを記載する。著者が複数の場合は、連絡先の著者を明記する。2) 第2頁にも初めに、表題、氏名を書き、その後に本文を書く。3) 本文に節を設ける場合、1.、2.、3.、・・・を付けて節を示す。以下の項目は1)、2)、3)・・・、a)、b)、c)・・・とする。また、イタリック体、ギリシャ文字、記号が正しく出力されていることに注意する。原稿はテキストファイルまたはMSワードファイル等で作成したデジタルファイルで提出する(欧語・数字は半角を用いる)。同時に提出する図・表および写真は、PDF、PPT、TIFF、JPEG形式等のデジタルファイルで提出する。オンライン版はカラー図も受け付ける。冊子体への印刷は原則、白黒またはグレースケールで行うが、カラー希望の場合は著者の負担とする。図表の挿入部位は本文中に示す。尚、本誌1ページは約1,600字に相当する。図の大きさを考慮して、全体の長さを調節すること。原稿(デジタルファイル)はE-mailに添付して送付するか、USB記憶媒体等で送ることができる。コンピュータファイルについては、印刷所あるいは編集委員会で対応できない場合は、著者に協力を求めることがある。

1. 巻頭言(展望) 刷り上がり1頁に収まるようにする。本文の長さは1,500字以内(タイトルと氏名を除く)。
2. 総説 一つのテーマについて、専門的知識に基づき、関連する多くの研究論文を総括、解説、評価した、所謂ミニレビュー。和文。
 - 1) 本文の長さ: 図、表も含めて刷り上がりで6ページ(9,600字)程度を基本とする。
 - 2) 題名: 40字以内とし、内容を的確に表したもので、且つ、読者の興味を引くよう工夫する。
 - 3) 要約およびキーワード: 要約およびキーワード(5個以内の英語)を必ず付す。要約は日本語(400字以内)、およびその英訳(200 words以内)とする。
 - 4) 用語: 本文中の用語はなるべく日本語にする。但し、欧語の方が一般的なもの、解りやすい場合は欧語でよい。外国の人名は原語、地名はカタカナで表記する。
専門術語: それぞれの専門分野の用語集に従う。動植物の学名、遺伝子名などでイタリック体で印刷されるべきものについては、原稿に下線をつけるなどして区別する。
略語: 初出箇所にフルタームの後に括弧で括った略語を記入する。可能なら日本語を入れる。文体: 「である」調とする。
数字・単位: 数字はアラビア数字とし、単位は国際単位系を用いる。
- 5) 引用・参考文献: 原稿中で引用された文献は、引用文献と見出しをつけて、論文中に引用した順に番号をつけて表示する。本文中では該当する位置に [] で括って表示する。1つの事柄に複数の論文を引用する場合には [1,5,7] または [2-6] のように記述する。著者名を引用する場合で3名以上の連名の時は、それ以下を“ら”を用いて省略する。雑誌名は、略称(ISO 4)をもちいる。末尾文献リストは引用した順とし、記載

は以下の通りとする。未発表論文、私信は末尾文献リストには加えず、本文中の該当する位置に [] で括弧表示する。

1. Shimokawa I, Komatsu T, Hayashi N, *et al.* The life-extending effect of dietary restriction requires Foxo3 in mice. *Aging Cell* 14: 707-709, 2015.
 2. Roth GS, Ingram DK and Cutler RG. Primate models for dietary restriction research. In: *Biological Effects of Dietary Restriction*, edited by Fishbein L. Berlin: Wiley, 1991, p. 193-204.
 3. 仲村賢一, 下村一泉山七生貴, 田久保海誉 ヒト組織の加齢に伴うテロメア短縮. *基礎老化研究* 24:72-76, 2000.
- 6) 図、表、写真：そのまま印刷できるものに限る（手書きのものは受け付けない）。文献から引用する場合は、引用を明記すると共に、引用の許可が必要な場合には、著者の責任で許可を取っておくこと（許可証のコピーを原稿と共に提出すること）。白黒またはグレースケールが原則だが、オンライン版はカラー図も受け付ける。
- 7) 図、写真にはタイトルと説明文を付ける。
3. トピックス 最近の話題性のある研究（または雑誌記事）の紹介。長さは刷り上がり 4 頁以内（1,600 - 6,400 字）。その他は総説に準じる。但し、要旨は不要である。
 4. 原著論文 基礎老化研究に関連するオリジナル性の高い研究論文。他誌で公表された内容は受け付けない。内容は、要約、目的、方法、結果、考察、引用文献、図表、およびその説明文からなる。その他は総説に準じる。
 5. 学会報告、海外便り 国内外の学術集会の紹介記事。長さは 1,600 字以内。留学などで滞在しているまたは過去に滞在していた研究室、訪問した研究施設の見聞の紹介記事。
 6. 書評 最近出版された書籍の紹介。1,600 字以内。
 7. 原稿の送付およびその他の問い合わせ、下記宛てに e-mail で。
編集委員会：editor@jsbmg.jp

目 次

第 40 回日本基礎老化学会シンポジウム（プログラム・講演抄録）	1-9
名誉会員寄稿文	
「老いの遍歴」	
森 望	11-14
特集企画「体温調節と生体恒常性維持」	15
総説	
体温調節の脳機構と加齢による変容－特に温度感覚と行動性体温調節の観点から－	
永島 計	17-22
総説	
睡眠と体温調節能の老化変容における視床下部神経回路の役割	
佐藤 亜希子、中村 和弘	23-28
総説	
キイロショウジョウバエの代謝シグナルを介した飢餓条件での体温調節機構	
梅崎 勇次郎	29-34
総説	
哺乳類の冬眠～低代謝と低体温による生存戦略	
山口 良文	35-39
ベストディスカッサー賞受賞者寄稿	
第 42 回日本基礎老化学会大会 学会見聞録	
伊藤 孝	43
ベストディスカッサー賞受賞者寄稿	
第 42 回日本基礎老化学会大会に参加して	
津田 玲生	44
学生奨励賞受賞者寄稿	
第 42 回大会学生奨励賞を受賞して	
久松 大介	47
学生奨励賞受賞者寄稿	
第 42 回大会学生奨励賞を受賞して	
平尾 勇人	48
学生奨励賞受賞者寄稿	
第 42 回大会学生奨励賞を受賞して	
王 梓	49
大会報告	
第 42 回日本基礎老化学会大会を終えて	
石神 昭人	51-53

表紙図の説明：温熱的快不快感に関わると予想される脳部位 (doi: 10.1016/J.IBROR.2019.01.003 を改変)

(a) 前頭前野内方部, (b) 前補足運動野, (c) 帯状皮質前方部
(d) 前補足運動野, (e) 両側尾状核, (f) 右中前頭回

第 40 回日本基礎老化学会シンポジウム

テーマ「細胞の質的变化から紐解く老化と老年疾患」

日 時 2019 年 (令和元年) 10 月 12 日 (土)
場 所 中部大学名古屋キャンパス三浦記念会館大ホール
参加費 無料

プログラム

13 時 30 分 開会の挨拶

国立長寿医療研究センター研究所・免疫研究室 杉本 昌隆 先生

座長 杉本 昌隆 先生

13 時 35 分 「疾患モデルにおける senolysis の効果」

杉本 昌隆 先生

14 時 00 分 「細胞老化の制御機構と個体老化との分子リンク」

京都大学大学院生命科学研究科・システム機能学分野 井垣 達吏 先生

14 時 35 分 「細胞老化のメカニズムと役割」

大阪大学微生物病研究所・遺伝子生物学分野 原 英二 先生

15 時 10 分～ 15 時 20 分 (休憩 10 分)

座長 中部大学生命健康科学部・生命医科学科 山下 均 先生

15 時 20 分 「生活環境による内分泌変化が脳認知機能に及ぼす影響」

国立長寿医療研究センター研究所・神経内分泌学研究室 多田 敬典 先生

15 時 45 分 「老齡マウス骨格筋の代謝変動」

京都府立大学生命環境科学研究科・分子栄養学研究室 亀井 康富 先生

16 時 20 分 「生活習慣がもたらす慢性炎症と老化・老年疾患」

名古屋大学環境医学研究所・分子代謝医学分野 菅波 孝祥 先生

16 時 55 分 閉会の挨拶

国立長寿医療研究センター研究所・副所長

日本基礎老化学会・理事長 丸山 光生 先生

懇親会

17時30分 名古屋大学医学部鶴友会館 レストラン鶴友（参加費約3,000円、学生割引予定）

懇親会参加の事前登録のお願い：懇親会参加人数を把握するため、事前登録をお願いいたします。9月30日までに、シンポジウム事務局（2019jsbmg.sympo@gmail.com）までご連絡下さい。氏名・所属機関・メールアドレス・役職（あるいは学生）・会員非会員等、ご教示ください。

事務局：〒487-8501 愛知県春日井市松本町1200

中部大学 生命健康科学部生命医科学科 山下 均

TEL & FAX：0568-51-6017

E-mail：2019jsbmg.sympo@gmail.com

会場アクセス

最寄駅：JR 中央本線「鶴舞」駅名大病院口（北口）下車すぐ

地下鉄「鶴舞」駅下車北へ約100メートル

詳しくはHPへ：<https://www3.chubu.ac.jp/about/location/#nagoya>



中部大学
名古屋キャンパス



疾患モデルにおける senolysis の効果



杉本 昌隆

国立長寿医療研究センター研究所
老化機構研究部・免疫研究室

ヒトを含む哺乳動物において細胞老化は、極めて重要ながん抑制機構として機能することが古くから知られていた。一方、細胞老化を起こした細胞（老化細胞）は、加齢とともに様々な組織中で蓄積するが、その生物学的意義に関しては長い間不明であった。老化細胞は単に増殖を停止しているだけでなく、様々な生理活性物質を分泌することにより周辺の正常細胞の機能に影響を与える。このような老化細胞特異的な分泌表現型は SASP (senescence-associated secretory phenotype) と呼ばれ、SASP を介した老化細胞の細胞非自律的な機能が組織の加齢性変化や疾患に関与すると考えられている。

近年、遺伝学的 / 薬理的アプローチを用いた生体から老化細胞の排除 (senolysis) が可能となり、これまでに知られていなかった老化細胞の生理機能に関する知見が多く得られた。本シンポジウムでは、私の研究室で樹立した老化細胞除去マウス (ARF-DTR マウス) を用いた解析結果を中心に、これまでに得られた senolysis に関する知見について紹介し、疾患への対処法としての senolysis の可能性について議論したい。

[参考文献]

1. Mikawa, R., Suzuki, Y., Baskoro, Y. *et al.* Elimination of p19^{ARF}-expressing cells protects against pulmonary emphysema in mice. *Aging Cell* 30, e12827 (2018).
2. 三河隆太, 杉本昌隆 細胞老化研究の新展開-老化細胞は新たな創薬標的となるか- *Biomedical Gerontology (基礎老化研究)* 41, 31-37 (2017).
3. Hashimoto, M., Asai, A., Kawagishi, H. *et al.* Elimination of p19^{ARF}-expressing cells enhances pulmonary function in mice. *JCI Insight* 1, e88057 (2016).

細胞老化の制御機構と個体老化との分子リンク



井垣 達吏

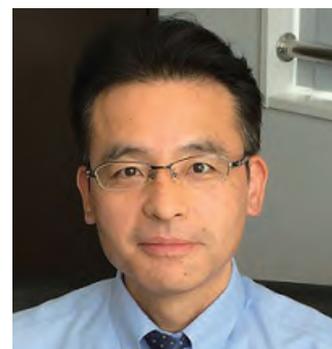
京都大学大学院生命科学研究科
システム機能学分野

種々の発がん性ストレスに曝された細胞は細胞老化を引き起こし、細胞周期を不可逆的に停止することでがんの発生を抑制すると考えられている。われわれは、ショウジョウバエをモデル生物としてがんの発生・進展機構を解析する過程で、ショウジョウバエにおいても細胞老化現象およびそれに伴う senescence-associated secretory phenotype (SASP) が進化的に保存されていることを見いだした。すなわち、ショウジョウバエ上皮組織において、がん遺伝子 Ras の活性化とミトコンドリア機能障害というがん組織で高頻度に見られる2つの細胞変化が同時に起こると、SA- β -gal 活性の上昇、CDK 阻害因子の発現上昇、細胞の肥大化、ヘテロクロマチン形成、細胞周期停止、SASP という一連の細胞老化の表現型が誘導されることがわかった (Ohsawa *et al.*, 2012; Nakamura *et al.*, 2014)。さらに最近、Ras 誘導性の良性腫瘍を進展させる遺伝子変異を探索する過程で、Ras シグナルの下流で働く細胞老化誘導に必要な十分な転写因子 Pointed/ETS を同定することに成功し、その細胞老化制御機構を明らかにした (投稿中)。本発表では、Pointed による細胞老化の制御機構とともに、Pointed を介した細胞老化と個体老化の分子リンクについて議論したい。

[参考文献]

1. Nakamura, M., Ohsawa, S., Igaki, T. Mitochondrial defects trigger proliferation of neighbouring cells via senescence-associated secretory phenotype in *Drosophila*. *Nature Communications*, 5: 5264 (2014).
2. Ohsawa, S., Sato, Y., Enomoto, M., Nakamura, M., Betsumiya, A., Igaki, T. Mitochondrial defect drives non-autonomous tumour progression via Hippo signalling in *Drosophila*. *Nature*, 490, 547-551 (2012).

細胞老化のメカニズムと役割



原 英二

大阪大学

微生物病研究所 遺伝子生物学分野

免疫学フロンティア研究センター 老化生物学

私たちの身体を構成する細胞は、異常を感知すると増殖を停止する安全装置を備えている。細胞老化はこの安全装置の一つであり、細胞の異常増殖を抑えるがん抑制機構として生体の恒常性維持に寄与していると長い間考えられてきた。しかしその一方で、組織幹細胞に細胞老化が起こると、組織修復能が低下して個体老化を促進する可能性も指摘されている。また、最近の研究により老化細胞は単に細胞増殖を停止しているだけではなく、炎症性サイトカインやケモカイン、増殖因子など、炎症や発がんを引き起こす様々な分泌因子を高発現する SASP と呼ばれる現象を起こすことも明らかになってきた。我々は細胞老化には SASP に限らず様々な発がん促進作用があり、加齢や肥満に伴い体内に老化細胞が蓄積することが恒常性を破綻させ、がんを含めた炎症性疾患の発症を促進している可能性があると考えている。では、生体内で細胞老化を引き起こす原因は何なのか？我々は、この原因の一つが腸内細菌叢の変化にあると考えている。今回、細胞老化を引き起こす腸内細菌を幾つか見出したので、報告する。

生活環境による内分泌変化が脳認知機能に及ぼす影響



多田 敬典

国立長寿医療研究センター研究所
統合加齢神経科学研究部・神経内分泌学研究室

長寿社会、またストレス社会と呼ばれる現代において認知症やうつ病など精神神経疾患は人口に対する生涯有病率が上昇傾向にあり、大きな社会問題となっている。うつ病や統合失調症など、それらの多くは人生の早期に発症して生涯治療が必要とされる。また認知症は、65歳以上での有病率が15%に達し、高齢化が進む現代では効果的な治療方法が望まれている。その一方で、現状において多くの精神神経疾患は、有効な治療方法が確立されていない。近年、精神神経疾患を始めとした多くの脳機能障害の発症要因は、中枢神経系に限局されず身体全体の問題として捉えられており、生活環境による内分泌変化と脳機能障害との関与が注目されている。しかしながら、脳機能に対する内分泌変化の役割について、分子レベルからのメカニズムは十分明らかとされていない。

これまでに私たちは生活環境による内分泌変化が、神経細胞シナプスにおけるAMPA型グルタミン酸受容体の動態を制御することを見出してきた。特に社会的隔離によるストレス環境下では、グルココルチコイド分泌の異常によりスパイン（神経細胞樹状突起にある棘状の隆起）内のアクチン線維流動性を介したAMPA受容体シナプス移行性が抑制され、社会的認知機能形成に異常を来すことを明らかにしてきた。本シンポジウムでは、加齢やストレスなどによる生体で起こる多様な内分泌変化と内分泌異常に伴う脳認知機能障害について、最新の知見を踏まえて紹介したい。

[参考文献]

1. Abe, H., Jitsuki, S., Nakajima, N. *et al.* CRMP2 binding compound, edonergic maleate, accelerates motor function recovery from brain damage. *Science* 360, 50-57 (2018).
2. Tada, H., Miyazaki, T., Takemoto, K., *et al.* Social isolation suppresses actin dynamics and synaptic plasticity through ADF/cofilin inactivation in the developing rat barrel cortex. *Sci. Rep.* 7, 8471 (2017).
3. Tada, H., Miyazaki, T., Takemoto, K. *et al.* Neonatal isolation augments social dominance by altering actin dynamics in the medial prefrontal cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 113, E7097-E7105 (2016).

老齢マウス骨格筋の代謝変動



亀井 康富

京都府立大学大学院生命環境科学研究科
分子栄養学研究室

骨格筋は運動・糖取り込み・エネルギー代謝に重要である。加齢により骨格筋の萎縮と筋機能低下(サルコペニア)が生じ、寝たきりや車いす生活など生活の質の低下につながる。超高齢社会を迎えた我が国において、サルコペニアの予防・改善は健康寿命延伸の観点から重要な課題である。

本研究では、サルコペニアの骨格筋の特性について手がかりを得るために、筋萎縮が生じている老齢マウス(28ヶ月齢)の骨格筋においてCE-TOFMSを用いた代謝産物の網羅的なメタボローム解析を行った。併せて、マイクロアレイによる網羅的な遺伝子発現解析を行った。その結果、老齢マウスの骨格筋で糖代謝やポリアミン代謝の経路に含まれる代謝産物及び代謝酵素の遺伝子発現が有意に減少し、一方で神経伝達物質が有意に増加していることを見出した。これらの代謝変化がサルコペニアの骨格筋で観察される解糖性の筋線維の優位な減少や神経筋接合部の変性等の表現型に寄与している可能性が示唆された。

また、サルコペニアに長期間の継続的な運動がどのような影響を及ぼすか調べるために老化促進モデル(senescence accelerated mouse) SAMP8マウスを用いて実験を行った。

本講演では、老齢マウスの骨格筋における代謝変動の解析結果を紹介し、サルコペニア発症とその予防・改善の手がかりについて議論したい。

[参考文献]

1. Uchitomi, R., Kamei, Y. *et al.* Metabolomic analysis of skeletal muscle in aged mice. *Sci. Rep. in revision*, (2019).
2. Takigawa, K., Kamei, Y. *et al.* Effects of long-term physical exercise on skeletal muscles in senescence-accelerated mice (SAMP8). *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 83, 518-524 (2019).

生活習慣がもたらす慢性炎症と老化・老年疾患

菅波 孝祥

名古屋大学環境医学研究所
分子代謝医学分野



近年、種々の慢性疾患に共通の基盤病態として“慢性炎症”が注目されている。従来、動脈硬化や自己免疫性疾患などにおいて慢性炎症の分子メカニズムや病態生理的意義が精力的に研究されてきたが、最近では、肥満や癌、神経変性疾患なども慢性炎症性疾患の一面を有することが明らかになってきた。これらの疾患は加齢に伴って増加することより、“Inflammaging”の概念が提唱されている。例えば、肥満と老化は、慢性炎症やインスリン抵抗性、細胞老化、異所性脂肪蓄積など多くの共通性を有している。

我々は、脂肪組織と肝臓において、過栄養により誘導される特徴的な組織像（CLS: crown-like structure）を起点として、組織リモデリングが生じることを見出した。即ち、CLSは、過剰に脂肪を蓄積して細胞死に陥った実質細胞をマクロファージが取り囲んで、貪食・処理する組織学的構造であり、組織リモデリングの駆動エンジンとして働く。脂肪組織においては、骨髄由来のマクロファージがCLSを構成し、死細胞センサーのMincleが活性化することにより間質線維化をもたらす。一方、肝臓においては、組織常在性のクッパー細胞が形質転換することによりCLSを形成し、非アルコール性脂肪肝炎（NASH）を発症する。このように、CLSは組織リモデリングの起点となる微小環境であるが、これらを構成するマクロファージの由来や動態には明確な臓器特異性も存在する。本講演では、細胞死を起点とする慢性炎症の分子機構について議論したい。

[参考文献]

1. Chiyonobu, N., Shimada, S., Akiyama, Y. *et al.* FABP4 overexpressed in intratumoral hepatic stellate cells within hepatocellular carcinoma with metabolic risk factors. *Am. J. Pathol.* 188, 1213-1224 (2018).
2. Itoh, M., Suganami, T., Kato, H. *et al.* CD11c-positive resident macrophages drive hepatocyte death-triggered liver fibrosis in a murine model of non-alcoholic steatohepatitis. *JCI Insight* 2, e92902 (2017).
3. Tanaka, M., Ikeda, K., Suganami, T., *et al.* Macrophage-inducible C-type lectin underlies obesity-induced adipose tissue fibrosis. *Nat. Commun.* 5, 4982 (2014).

シンポジウム協賛企業（50音順）

伊勢久株式会社

株式会社池田理化

株式会社エービーサイエックス

株式会社カーク

株式会社八神製作所

住商ファーマインターナショナル株式会社

東栄新薬株式会社

【名誉会員寄稿文】

老いの遍歴

森 望

福岡国際医療福祉大学医療学部

1. 駒場：明日檜

まだ先が見えなかった。駅の改札を出て左手に階段を降りると、目の前には正門と時計台がある。その前にも先にも、無数の立て看板が立ち並んでいた。大学紛争後の残党たちがヘルメットをかぶって自らの主張をがなりたてている。毎朝それをかすめるようにすり抜けては、ただただ講義室をめざす。新しい学びは刺激的だったが、迷いもあった。書店で手にしたジャンクリストフが頭から離れず、大学に行けない日々もあった。何が大事なのか、何が必要なのか、幾つもの問いはあっても、まともな答えは何もなかった。夏の緑の木漏れ日の先に何かがある。けれどもそれが滲んで何なのかよくわからない。そんな駆け出しの日々だった。

2. 本郷：金銀杏

居場所があった。それは幸いだった。最初は地下の隅の湿っぽい研究室。ハエの蛆虫の部屋のすぐ横で、はじめて実験というものに手を染めた。考えて、計画し、そしてとにかくやってみる。その繰り返しの途中で、喜びを感じた。試行錯誤の袋小路の中から、時にぼろんと宝物が落ちた。日々の小さなアイデア、日々の小さな結果が、つましい生活の支えとなった。結果の積み重ねが、いつか活字になって出版された。自分にとって二つ目の論文には大きな思い入れがある。レスリー・オーゲルの老化のエラーカストロフ説、それを実験的に否定した最初の論文となった (Mori et al., Mech. Ageing Dev., 1979)。

大学院の途中で中退をした。付いていた助手の後藤先生が東邦大へ異動となった。ドクターのない身分だったが、研究を続けながら給料がもらえるのならと、東邦大と一緒に移ることを決心した。

3. 東邦：花楽園

私立の薬学部は楽園である。移籍した春の入学式の日には紅白の饅頭が配られた。そして、4年生の教室配属。

そこに来た20人のうち19人が女学生だった。思えば、辞令交付の日、貫禄ある女性の薬学部長の先生から言われたことは忘れない。「森先生は独身ですね。。。気をつけてくださいね。」「はあ。」

人工的なポリUを鋳型にした実験系ではエラー頻度が百分の一である。生体内では数千個に一回のエラーしかない。ナチュラルなmRNAを使わないといけないのだろう。そう思っていた矢先に、ある年の生化学会で村松正美 (当時、癌研究所部長) の講演を聞いた。プロタミンの遺伝子。それは31個のアミノ酸で構成される小さな蛋白質。そのうち24個がアルギニン。だが同類の塩基性のアミノ酸であるリジンは全くない。これだ!と思った。津田沼から黄色い電車と紅い電車を乗り継いで西の山奥まで行った。奥多摩の東京都の水産試験場でニジマスの精巣をもらう。そこからプロタミンのmRNAを精製して、試験管内の蛋白質合成系に入れてみた。エラーは数千に一回 (Mori et al., Biochemistry, 1985)。予想が的中した。だが、そのようなより vivoに近い実験系で老若マウスのリボソームを比較しても、エラー頻度は変わらなかった (Mori et al., Mech. Ageing Dev., 1983)。老化の研究に見切りをつけて、アメリカへ渡る決意をした。

4. 渡米：夢大陸

当時は誰もがアメリカをめざした。研究者になろうとすれば、誰もがそう思った。一ドルが240円。どうこう叫ばなくてもアメリカが世界一。そんな時代だった。9月末の旅立ちの日、多くの友が成田の空港に来てくれた。メールもチャットもない時代。人が人らしくじかに接する、ありがたい時代だった。片道切符でロサンゼルスへ飛んだ。眠れない短い夜が明けると、まばゆいカリフォルニアの光の中にいた (生田哲著『サイエンティストになるには』第1章、ペリかん社)。

5. COH：大進化

ロサンゼルス平野の北縁にはサンガブリエル山脈が連なっている。その山裾にデュアルテという町がある。そこにある小さな研究所、City of Hope。大野乾 (Dr. Susumu Ohno) の下へ留学した。遺伝子の進化を考える。大野先生はもっぱら免疫系の起源を考えていた。自分は初期遺伝子の進化に興味があった。生命の大元は何か? 何が最初の遺伝子だったのか? 初期の遺伝子発現系はどういうものだったのか? 神経系の起源は何か? そんな

連絡先：森 望

〒814-0001 福岡市早良区百道浜 6-40

TEL : 092-832-1200

FAX : 092-832-1167

E-mail : morinosm@takagigakuen.ac.jp

なことに興味があった。午前中は1階のDr. Ohnoの隣の部屋で壮大な進化について考えていた。午後は分子生物学の修行、2階のArt Riggsのラボでいわゆる遺伝子クローニングをした。デスクサイドにもベンチサイドにも自由に研究する時間、それがたっぷりであった。そして自分なりの答えを出していった(森 & 大野, 現代化学, 1985; Mori, Viva Origino, 1987; Mori et al., PNAS, 1987; Mori, Naturwissenschaften, 1993)。

6. Caltech : 科学者群像

頭の中では壮大な進化論がめぐって、その断片を論文化してみても、それは所詮「仮説」の域をでない。夢物語は面白いけれど、堅実な科学ではない。そう思い直して、再び実験科学に戻ろうと決意した。では、何をやるか? 免疫、癌、発生、老化、何でもよかった。利根川進と出会い、マーク小西と話をし、結局、自分にとって神経科学、Neuroscienceそこに大きな魅力を感じた。そしてCaltechへ移ることを決めた。

自分より年下のDavid Anderson、その研究室の立ち上げの最初のポストドクとなった。神経の遺伝子がどうして神経細胞だけで発現するのか? その根幹にせまる転写制御エレメントを見つけて、「神経選択的サイレンサー」(NRSE)と名付けた(Mori et al., Neuron, 1990; Mori et al., Neuron, 1992; Li et al., PNAS, 1993; 森, 実験医学, 1997)。

Caltechではいろんな人に会った。春にはリチャード・ファインマンの葬儀、ライナス・ポーリングの85歳の誕生日記念シンポジウム、その座長にきたフランシス・クリック、秋にはジム・ワトソンの講演会。マックス・デリュブリュックの孫がとなりのビルに、ライナス・ポーリングの孫は同じ神経科学の2階にいた。そういう天才たちと接しながら、またCaltechのBookstoreで本を漁る中で、「研究」だけでなく、「科学すること」の意味が見えてきた。リサーチではなくサイエンス、それを意識するようになった。

7. USC : 小城主

Caltechでの3年半でNeuron 5報とCold Spring Harbor Symposiumの総説一つを稼いだ。そのおかげで、ロサンゼルスダウンタウンにある私立の名門、南カリフォルニア大学の老年学研究所(Andrus Gerontology Center)の職を得た。競争率は162倍だった。そこは全米で最初に老年学で学位をだした大学院、Leonard Davis School of Gerontologyもあった。

Assistant Professor、小さいながらも独立した研究室ポストである。もらった4つの部屋のスペースデザインをし、NIHと民間の研究費申請をいくつも出して、そしてポストドク3人とテクニシャン2人を雇った。はじめてのラボ。Davis Schoolからは日本人と中国人の院生が来てくれた。廊下では英語で立ち話をし、夢も英語でみる。そんな時代が自分にもあったことが今ではとても不思議に思う。駒場での木漏れ日の先の風景、その時感じた遠い未来も、いま想う遠い過去も、キラキラと淡く滲

んで思い出に霞んでいる。

ラボの基本テーマは老化脳での可塑性低下の分子基盤を探ることとした(Mori, Age and Ageing, 1993)。5年半で18報ほどを取りまとめた。その中には当時サンディエゴのUCSDで、のちにガンショットで殺されたTsunao Saitohとの共同研究もあった(Okazaki et al., Neurobiol. Aging, 1995; Jin et al., Neurobiol. Aging, 1996)。

8. さきがけ : 一匹狼

ある年の年末、USCのラボをたたんで、研究資材を108箱のダンボールに詰めて、ロングビーチの港から船で運んだ。その船は神戸港へ入る予定だったが、1月17日の震災で、途中、航路を横浜へ変えた。そこで陸揚げされたのだが、3月20日にオウム真理教の地下鉄サリン事件が起きた。なにやら個人名で試薬類の入った輸用品はしばらくは差し押さえとなってしまった。疑念をかけられる筋合いはないのだが、とにかく、5月ころになってようやく試薬類も届いた。

場所は関西学研都市、いわゆる「けいはんな」(京阪奈)。奈良と京都の境にできたあたらしい学研都市である。その中心のけいはんなプラザにラボを借りた。所属は当時の新技術事業団(現在のJST, 科学技術振興機構)、さきがけ研究21、「遺伝と変化」領域の研究者である。研究場所と給与をくれて、それにあと年に一千万円の研究費がつく。ただし、3年期限。近くの奈良先端科学技術大学院大学の知人から学生二人を分けてもらって、あとテクニシャン兼秘書を一人雇った。USCのときよりだいぶ小さくはなったが、再びラボを始めた。レンタルラボの一匹狼。全国にちらばった「遺伝と変化」の仲間と年に2回研究報告会を重ねながら切磋琢磨する。そんな仲間の一人に京大から神戸の発生研にいった笹井芳樹がいた。小保方晴子の妙な事件でとてつもない才能の持ち主を失ってしまった。

さきがけの研究者には自由があった。だが、その一方で3年という期限の中で先の不安も大きい。そんな中で先端大からの二人の学生と奮闘したのは、Caltech時代にみついていた神経選択的サイレンサーエレメントNRSE、それに結合して神経特異的な遺伝子発現を規定する転写因子NRSF。それがどうDNAに結合するか、そしてそれがいかにして転写抑制を起こすのか、その核心的メカニズムを明らかにすることができた(Naruse et al., PNAS, 1999)。

9. 長寿研 : 分子遺伝

京阪奈で奮闘していたそんなある日、いいタイミングで国の老化研究所の公募が目に入った。国立療養所中部病院、長寿医療研究センター、今はナショナルセンターになっているが、当時はそんな名前のところだった。8部門構成で稼働する老化と長寿をターゲットにした研究所。文科省ではなく厚労省の所管である。だから、医療面での貢献が期待されている。私はもっぱら基礎の人間でMDの素養もなかったが、何とか分子遺伝学研究室

に滑り込んだ。1部2室、つまり、部長の下に二人の室長がとれる、そしてその下に数人の流動研究員の採用が可能だ。大きなプロジェクト構想もふくらんだ。毎日が「取らぬ狸の皮算用」だった。看板が「分子遺伝」だからマウスの遺伝子ノックアウトを活用しよう。そして老化制御や寿命制御を探る、それをラボの基本姿勢とした (Mori, Mech. Ageing Dev., 1997)。新設の空っぽの研究部をあっという間に十数名から二十名ほどのラボに仕立てていった。

寿命制御にからむ FOXO1、エネルギー代謝に重要な UCP1、機能不明だが神経制御に何かしているような N-Shc、それらの遺伝子ノックアウトを作ったり入手したりして、多面的な研究を、そこに参画してくれた若手と一緒に、時に喧々諤々の議論をしながら進めていった。たくさんの研究をしたが、めばしいものは FOXO1 遺伝子欠損マウスの樹立 (Furuyama et al., J. Biol. Chem., 2004) と UCP1 遺伝子欠損と肥満との関係 (Kontani et al., Aging Cell, 2005)、N-Shc 遺伝子欠損での海馬の学習記憶能力の亢進 (Miyamoto et al., J. Neurosci., 2005) だろう。

10. 戦略：脳を守る

一億円を5年間、そんなに研究費があったら「天国」と思うかもしれない。しかし、そのノルマを思えばそれは「地獄」でもあった。京阪奈のさきがけのあと、同じ JST の大型研究費の戦略 (戦略的基礎研究推進事業 (CREST) をとった。「脳を守る」分野での第1期での採択である。そのおかげで長寿研の分子遺伝を中心に国内数カ所との共同研究体制を組んで、効率的な研究推進が可能となった。その間、神経選択的サイレンサーの発見の元となった神経特異的遺伝子 SCG10 の機能が微小管の崩壊制御であることを見出したことは大きかった (Mori and Morii, J. Neurosci. Res., 2002)。転写因子 NRSF、シグナル伝達 N-Shc、そして神経微小管制御 SCG10、この三本柱を中心に老化神経の保護の仕組みに切り込んでいった。

研究費をもらえば報告書を書く。報告書を書くまでには論文を確実にしておかなくては、書くものも書けない。研究員は自由にやっていたが、ボスはキリキリである。長く研究人生を送っていて、自分なりの自覚があった。「百万円はインパクト1」、つまり、「百万円の研究費をもらったら、インパクトファクター1の論文を返せ」、それが自分なりの信条だった。「一千万円ももらったらインパクト10」、つまり JBC 2本か PNAS 一報くらいは出せよ、ということである。年に一億円、実はその半分は研究員やテクニシャンの人件費に消えるのだが、それでもインパクト50を思い、JSTの報告会へ行かなくてはならない年度末は、苦しい思いで胃が痛かった。さきがけは楽しんだが、戦略は苦しかった。

11. 長崎：第一解剖

長崎は日本の西海岸である。初めて降り立った空港にはカリフォルニアの陽光があふれていた。米国での十年

の日々をまた思い返しながら新しい科学ができる。そんな思いが膨らんだ。担当したのは第一解剖、神経解剖を主体とする教室である。教育は神経解剖の講義と脳解剖実習。研究は何でもよかったのだが、戦略研究の延長線上で「老化脳」を看板とした。「老・脳・寿：老いをみつめる脳科学」、その名の下に3つ、4つのテーマを散りばめた。神経可塑性、神経変性、神経保護、そして寿命制御。

自らの研究以外に老化研究の日韓連携に力を尽くした。アジア研究教育拠点事業という日本学術振興会からの支援も得て、2006年からほぼ十年、AACL (Asian Aging Core for Longevity) というディスカッションフォーラムを立ち上げた。日韓の中堅、若手など多くの研究者に議論の場を提供し、共同研究の芽を広げるようサポートした。自分の教室との連携にはこだわらず、自由な研究交流の世話役に徹した。その研究連携の進展の一部については Springer 社からの書籍としてとりまとめた ("Aging Mechanisms --- Longevity, Metabolism, and Brain Aging", N. Mori and I. Mook-Jung eds., Springer, 2015)。

12. 交錯：幻のセレンディピティー

自分たちの論文が形になったときはうれしいものだが、長い科学人生の中で、他人の論文に唖然とさせられることが何度かあった。

USC にいた頃、ヒトの脳内で低レベルで発現している遺伝子の中から未知のアダプター蛋白質を見つけていた。脳の神経細胞だけで出ていることも知って N-Shc と名付けていたが、京阪奈の時代に論文にした (Nakamura et al., Oncogene, 1996)。その後、長寿研へ移って、その研究も続けていたのだが、晩秋のある日、Nature に p66-Shc が寿命遺伝子だという論文が出た (Migliaccio et al., Nature 402, 309-313, 1999)。N-Shc に相同性の高い非神経性のホモログが寿命遺伝子！ミラノの癌研究所の Pelicci のラボからのニュースだった。自分が手にして神経機能を追っていたもの、そのホモログが寿命を変える。予想だにしない結果だった。

Caltech 時代に見つけた神経選択的サイレンサーを元にして、京阪奈の時代に神経発生で神経遺伝子を統括的に制御する重要な転写因子、NRSF をとった。そして転写抑制機構の核心をつかんだ。NRSF が mSin3 と結合することでヒストン構造を変える。それで発現するかしないかが決まる。その後、長寿研でも長崎大でも NRSF の研究を続けたが、神経分化の視点での研究から抜け出せずにいた。世の中が小保方問題で揺れた 2014 年の春、あの小保方論文と同じく Nature の article に、ハーバード大学の Bruce Yankner のラボからヒトの老化脳の統括的制御因子としての REST 論文が出た (Lu et al., Nature 507, 448-454, 2014)。その REST とは、私が延々と神経発生時の分化制御因子として捉えてきた NRSF そのものである。米国の西海岸では NRSF と呼び、東海岸では REST と呼んでいた。NRSF/REST、それがヒトの老化脳でアルツハイマー病などの神経変性になる

のを抑えている。REST は老化脳の守護神である。しかも線虫モデルでは REST ホモログが寿命を変える。そんなデータもあった。驚いたなどというレベルではなかった。お前は本当に老化研究者なのか？その論文を目にした日は、自分の無能さに愕然とした。

だが、この二つの事例は、これも科学の偶然というもののなのだろう。神様はよくも悪しくも、努力した人に栄光を与える。自分には運と努力が少しだけ足りなかった。そう反省もしている。

しかし、これですべてが終わったわけではない。Yankner 論文での REST 発現の実体が実はまだ不明なのである。おそらくは神経特異的なバリエーションがからんでいる。そこを追究してゆけばまた先で老化脳の謎解きの核心につながるだろう。基礎老化の次世代がこういう問題にも興味を抱いてチャレンジしてくれればと願っている。

13. 余生：真の老化研究者

研究者は常に前を向くものだ。前途には未知の世界が広がっている。もう研究の現場や実働部隊から除外宣告を受けた老齡研究者は、囚らずも後ろを振り返ってしまう。もう前には自分が切り開ける世界がほとんどなくなってしまった。少し寂しくもあり、また無念にも思う。振り返れば上述のように 35 歳から 30 年、4 つの研究室を立ち上げた。そして、そこに集ってくれた若い人たちと一緒に老化の研究に勤しんだ。関係のいい時も悪い時もいろいろあったが、たくさんの業績はその議論の賜物である。数えてみれば、その 4 つの研究室からこれまでに 9 人の教授と 4 人の准教授、それと一人の国会議員(参

議院議員)が誕生していた。人を育てたつもりはないが、人は自然と育つものだ。

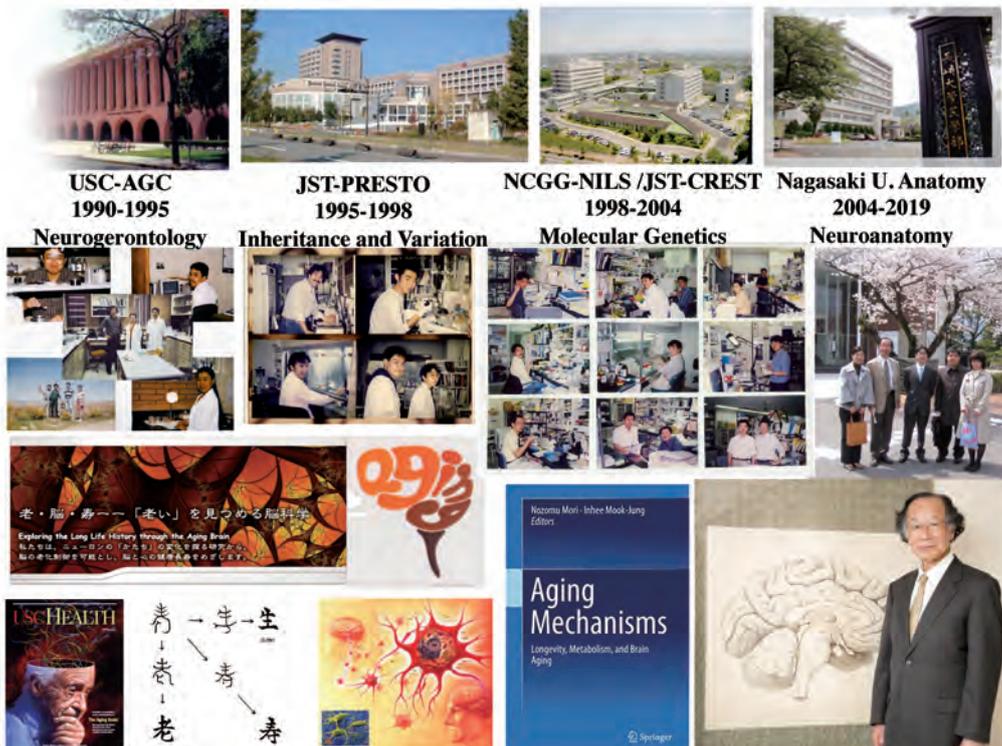
基礎老化学会に長年、もう 40 年以上も関わってきた。まだ「学会」になる前の「研究会」の時代、その第 1 回目から参加している。先日、この学会誌の編集委員会から、新しく名誉会員になったから寄稿文を書くようにと連絡があった。これも名誉なことと引き受けはしたが、この節目に何を書こうかと改まって考えると迷いに迷った。結局はこの学会の主題である老化研究に始まり、途中、紆余曲折を経ながらも、結果的には老化脳の研究へと舞い戻ってきた自分の研究史を手短かにとりまとめることとした。後進の会員諸氏の参考になるかどうか、とても拙い思いが残りはするが、こうして老化の研究畑を歩いてきた古いぼれの生き様をみて、良くも悪くも参考にさせていただければ幸いである。

定年前の昨秋、もうこれが最後かと思いながらサンディエゴでの北米神経科学会に参加した。広いポスター会場の片隅に NIA、米国の老化研究機構の小さなブースがあった。そこで手にしたバッジがある。“I Am An Aging Neuroscientist”、それを堂々とする年代になってしまった。老化脳を研究しながら、いつのまにか自分の脳が老化脳になってしまった。だからもう後進に道をゆずる。自分がいてもいなくても世の中は回ってゆくものだ。

古いぬとてなどか我が身をせめきけむ

老いずは今日にあはましものか

藤原敏行 (古今和歌集 903)



【特集企画】

「体温調節と生体恒常性維持」

生体の恒常性維持において、体温を調節することは欠かすことができない重要な機能である。体温調節は生体リズムの制御、代謝制御など多くの生命現象に関与している。そのため、体温調節機能の低下は生体での恒常性破綻を招き、多くの疾患や老化の進行に悪影響を及ぼすと考えられている。また体温調節を駆使することは生存率を向上させるのに必要不可欠な要素であり、動物の生存戦略における生体恒常性維持の観点からも注目されている。このように、多様化する体温調節メカニズムを介した生命現象を理解することは、今後様々な疾患治療法開発の糸口になることが期待される。

本特集号では、近年明らかにされてきた体温調節メカニズムに焦点を置き、生体恒常性維持への関与について、本分野で最先端の研究を展開されている国内外の4人の先生に執筆をお願いする。永島計先生（早稲田大学）には体温調節の脳機構と加齢による変容について、佐藤亜希子先生（国立長寿医療研究センター）には老化、睡眠における体温調節機構の役割について、梅崎勇次郎先生（シンシナティ小児病院医療センター）には体温調節と代謝シグナル伝達との関係について、山口良文先生（北海道大学）には冬眠による低体温を介した生存戦略機構について執筆していただく。

編集委員

赤木 一考

多田 敬典

【総説】

体温調節の脳機構と加齢による変容

－特に温度感覚と行動性体温調節の観点から－

永島 計

早稲田大学 人間科学学術院 体温・体液研究室

要約

恒温動物の体温調節は、大きく自律性と行動性に分類される。自律性体温調節については、幅広く研究がなされ多くのことがわかってきている。一方、行動性体温調節については、ほとんどの動物が持つ基本的なシステムでありながら、そのメカニズムは明らかではない部分が多い。行動性体温調節は、主として望ましくない環境からの逃避行動と、望ましい環境への探索行動からなっている。この人におけるメカニズムとして皮膚の温度センサーからの入力による環境の客観的評価（狭義の温度感覚）、コア体温の変化によって影響を受ける環境温度の主観的評価が行われる（温熱的快不快感）と考えられている。特に温熱的快不快感は行動性体温調節の動機の大きな一つであると考えられている。温熱的快不快感に関わる脳部位は、主にニューロイメージングにより探索され、そのうち島が重要な役割を持つと考えられている。他にも扁桃体、眼窩前頭皮質、前帯状回、腹側線条体の関与が予想されている。

キーワード：温度感覚、島皮質、求心路、行動性体温調節、温熱的快不快感

はじめに

人を含む大動物の体温調節の最大の目的は、様々な温熱的外乱に対して一定のコア体温を保つことである。コア体温とは、体の中心部、特に脳や心臓、肝臓などの重要臓器がある場所の温度を意味する。温熱的外乱のひとつに、環境、特に温湿度、太陽光をはじめとする輻射熱、気流による影響がある。さらに、運動は熱産生を短時間で増加させる強力な外乱因子である [1, 2]。

恒温動物の体温調節は、自律性体温調節と行動性体温調節に分類される。変温動物を含む、ほぼすべての動物が体温調節を行うが、自律性体温調節を行うのは鳥類、哺乳類の恒温動物である。自律性体温調節は、体の熱産生や環境への熱放散を短時間で可能にする。寒冷刺激は、筋肉の短周期の収縮によるふるえ熱産生、褐色脂肪や筋で非ふるえ熱産生を行う。皮膚血管の拡張や収縮により、体中心から皮膚、皮膚から環境への熱交換を調節する。発汗は皮膚から環境への熱放散を促す。自律性体

温調節は、恒温動物にとって体温調節のキープレイヤーであり、急な環境変化での生存、長時間の高強度運動を可能にする。研究面では、脳から効果器（熱放散や産生に直接関わる臓器や組織、例えば汗腺など）に至る生理解剖学的、生化学的解析により多くの知見が得られている。一方、行動性体温調節については未だ十分な知見が得られておらず、単純な行動学的、生理心理学的観察や解析にとどまっている部分が多い。この章では、行動性体温調節のメカニズム、この体温調節に関わる温度受容のメカニズムについての現在の知識、今後の研究の展開に重要になる脳神経メカニズムをまとめた。また、加齢に伴う影響についても言及する。

1. 温度受容と行動性体温調節

行動性体温調節は最適な体の熱バランス維持のための、現在の環境からの逃避とよりよい環境の探索を基本とする。営巣や体を寄せ合うハドリング、住居の建設なども含まれる。人に特徴的かつ短時間で観察されるのは衣服の着脱や空調の使用である。恒温動物において、行動性体温調節は自律性体温調節の補助的な役割しかなく、その調節能力には限りがあるとされる [3]。しかし、行動性体温調節により至適環境が一旦得られれば、自律性体温調節に必要なエネルギー（熱産生）、水（発汗）、

連絡先：永島 計

早稲田大学人間科学学術院

〒 359-1192 埼玉県所沢市三ヶ島 2-579-15

E-mail : k-nagashima@waseda.jp

血液の再分布（皮膚血管拡張）は最小となり、生存にとって大きな利点となる。

人の行動性体温調節で興味深いのは生物学的温度情報だけに依存しないことである。例えば、われわれは外出前に快適な部屋の中で天気予報などの環境情報を入手し、適切な衣服を選んで外出する。しかし、一般的に行動性体温調節をおこすものは体の温度情報である [4]。体表の温度センサーは全身に分布しているが、人では着衣のため顔や手など一部が環境へ露出しているにすぎないし、動物では体表の大部分が毛皮で覆われている。このため、体表の温度分布は大きく異なっており、単純に局所皮膚の温度感受性や、その分子メカニズムを調べるだけでは温度受容の機序は明らかにならない。また、皮膚の温度感受性は地域性があると報告されている [5-7]。行動性体温調節に関わる温度情報は主に四肢末端のものに由来し、自律性体温調節とは異なることも報告されている [8, 9]。

2. 温度感覚の分類とその評価方法

温度感覚は一般に、狭義の温度感覚（客観的な温冷感覚）と温熱的快不快感（主観的な温度感覚）に分類される。人での行動性体温調節は、主に温熱的快不快感がトリガーになると予想されている。しかし、意識外でのコントロールにかかわる間脳視床下部の特定ニューロンの刺激によっても行動性体温調節がおこることが示されている（後述）。

初期の研究では、皮膚の温点や冷点の同定が行われている。暖めたり、冷した細い金属棒で皮膚を刺激し、温冷感の有無や強さを評価する地道な方法である。体表の冷点の絶対数は温点に比べて多い。冷点は顔で多く、体幹や手の温点密度は少ない。しかし、これら温冷点の特徴から体表での温度感受性の違いを説明するのは実は難しい。

温度感受性 TRP チャンネル（Temperature-sensitive

transient receptor potential channels）は狭義の温度感覚の分子メカニズムの本態であると考えられる [10-12]。温度感受性 TRP チャンネルは、感覚神経の一次ニューロン（特に温度情報の伝達に関わる C および A δ 線維）に多く見られる。実験動物を用いた研究では、高温の温度受容にかかわる TRPV1 チャンネルの拮抗剤を投与すると自律性体温調節への影響が見られるが、至適な環境温度の選択行動に影響を与えないと報告されている [13, 14]。低温の温度受容に関わる TRPM8 チャンネルは環境温度の嗜好性に関係する。TRPM8 のアゴニストであるメントールの静脈投与もしくは局所皮膚投与は環境温度の嗜好性を変える [12, 15]。TRPM8 チャンネルのノックアウトマウスでは、寒冷逃避行動が減弱する [16-18]。

人の温度感覚の評価は、未だに主観的心理学的スケールを用いて行われることが多い。数値で評価を申告する point sensation scale や visual analog scale (VAS) が用いられる。これらのスケールを用いた研究では、顔は温度変化に最も敏感に反応し、末端は小さく、他の部位は中間であると報告されている [20, 21]。温熱的快不快感に関して、Cotter と Taylor [22] が暑熱暴露した人に、局所温度刺激を与え全身の温熱的快不快感の変化を調べている。顔の冷刺激が、最も強く温熱的快感を生じさせると報告している。

3. 温熱的快不快感に関わる温度情報

Chatonnet and Cabnac [23] は、体表からの温度情報は客観的な温度分別に、体中心からの情報は温熱的環境が許容できるものか否かを判断する役割があると推測している。Mower [24] らは、被験者を高、中、低温の3種類の水を満した浴槽に全身浴させてコア体温を高温、平温、低温にした上で、コア体温の温熱的快不快感への影響を調べている（図1）。この際、被験者の片側の前腕のみを同じく3種類の温度の水につけ、その（狭義の）温度感覚、温熱的快不快感を申告させた。前腕の

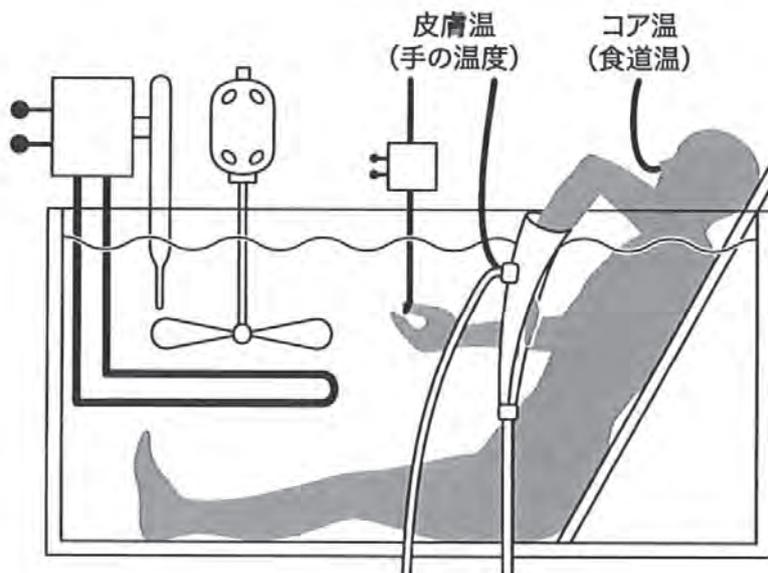


図1 温度感覚（狭義）と温熱的快不快感を分離する実験（出典 24 より改変）

温度感覚は、コア体温の高低に関わらず、前腕の水温に依存した。温熱的快感は、コア体温と前腕の水温が逆の時（例えばコア体温が高体温で、前腕の水温が低温）に生じた。温熱的不快感は、コア体温と前腕の水温が同方向の時に生じた（例えばコア体温が高体温で、前腕の水温が高体温）。この研究は、コア体温は温熱的快不快感を決定する重要な因子であること、体表の温度感覚はコア体温から独立し体表の温度そのものに依存することを示している。Frankら [25] は温熱的快不快感に関わるコア体温と体表温の寄与度は、人で約1:1であると報告している。例えば1℃のコア体温の低下による温熱的不快感は、1℃の平均皮膚温の低下と同等である。ふるえ熱産生では、コア体温と体表温の寄与度が、人で約4:1であるので大きな違いである [26]。

4. 加齢と温度感覚

加齢に伴う感覚神経一般の機能低下が報告されている。感覚神経の機能低下は、触覚や圧覚などとともに、狭義の温度感覚も含むと予想される。しかし、一定の見解が得られているとは言い難い。Inoueら [27] は、全身の皮膚表面で温度感受性が加齢によって低下すると報告している。しかし、加齢による皮膚からの温度入力の変化が、体温調節に影響を与えているのか否かという本質的な問題点への答えにはなっていない。

脳から体温調節の効果器にいたる遠心路においては、神経刺激に対する皮膚血管拡張や発汗にかかわる神経伝達物質の分泌低下、化学的刺激に対する血管の拡張能の低下や汗の分泌の低下が報告されている。加齢に伴う基礎代謝の低下や筋肉量の低下は、コア体温の基本的な維持システムに影響を与え、コア体温が下がりやすい状況に常にあることを示唆している。これらは行動性体温調節に大きな影響を与えているであろう。

5. 温度感覚と行動性体温調節の神経機構

1) 脳機能画像を用いた研究

Positron emission tomography (PET) や functional magnetic resonance imaging (fMRI) を用いた研究により、いくつかの脳部位が温度感覚や温度感覚の部位差に関わっていることが報告されている。島皮質、扁桃体、眼窩前頭皮質、前帯状皮質、腹側線条体などは温熱的快不快感にかかわる脳部位の候補としてあげられている [28, 29]。Craigら [30] は手掌への冷刺激 (20℃)、温刺激 (40℃)、痛みがでる冷刺激 (5℃)、痛みがでる温刺激 (47℃) を行い脳の活動を評価している。痛みがでる温冷刺激で島皮質と帯状皮質前部が活動することを報告している。また、段階的な冷却により、刺激部位の対側の島皮質の中部から後部背側に活動が見られることを報告している。さらに、冷刺激の主観的強度が、同側の島皮質の前部、眼窩前頭皮質の活動に相関することを発見している。島皮質は温冷刺激により活動する重要部位であるのに対し、体性感覚野での活動はわずかである。右の島皮質が温熱的な体の恒常性を評価、決定する上で重要な役割を持つと予想されている。

Rollsら [31] は、手を温刺激 (41℃)、冷刺激 (12℃)、温冷両刺激を同時に与えた際の温熱的快不快感を脳活動と共に評価している。眼窩前頭皮質中部、帯状皮質前部、腹側線条体での活動が、温熱的快感の強さと相関していた。不快感は、外側および眼窩前頭皮質前部の活動に相関すると報告している。体性感覚野や後部腹側の島皮質の活動は温度刺激そのものの強さには比例するものの、温熱的快感の強さには相関しないと報告している。Farrellら [32] は、全身の冷却もしくは加温中の温熱的快不快感と脳活動を評価している。帯状皮質中～後部が重要な役割をすると報告している。これら一連の実験から、共通した脳部位と温熱的快不快感との関係が見出せるものの、一部は異なる見解が示されている。この原因として、狭義の温度感覚による影響が、温熱的快不快感の評価において排除されていない可能性が予想される。

筆者ら [33] は新しい実験のパラダイムを用いて温熱的快不快感に関わる脳部位を探索している。実験では体表の温度を、水還流スーツで変化させながら、前腕皮膚を41.5℃もしくは18.0℃で局所刺激した。先に示したMowerらの実験結果と同様、温熱的快感は全身体表温度と前腕皮膚温度が逆方向になった際に、温熱的不快感は全身体表温度と前腕皮膚温度が同方向になった際に惹起される。この際、例えば温熱的快感が得られた試行を全て解析対象とし、全身表面温度や前腕皮膚温度の直接的な影響を除外した。温熱的快感は帯状皮質前部、両側尾状核、中前頭回などで、温熱的不快感は前頭前野内方部などが関わっていることがわかった (図2)。

Grabenhorstら [34] は、快適な温刺激もしくは不快な冷刺激を与え、その際の客観的な評価をするとともに、その刺激を別の試行で望むかどうかを意思決定する実験を行なっている。この実験で、温熱感の評価に関しては帯状皮質膝前部、眼窩前頭皮質、島皮質が、意思決定に関しては内側眼窩前頭皮質が関係していると報告している。温熱感覚の地域性に関しては、Huaら [35] が、手と首の温熱刺激時の島皮質の脳活動を調べ、島の中のソマトトピーがあることを報告している。

2) 実験動物を用いた研究

間脳視床下部、とくに視索前野には多くの温度感受性ニューロン（特に加温によって活動が増加する温ニューロン）が存在し、かつ視索前野から自律性体温調節の効果器を制御する神経核や神経野への遠心性神経連絡がある。このため視床下部は自律性体温調節の最上位中枢と考えられている。サルの視索前野を局所温度刺激すると体温調節行動が見られ、視索前野の温度感受性ニューロンが関わっている可能性が示されている [36, 37]。Tanら [38] は、この温度感受性ニューロンには神経ペプチドの一種であるBDNFやPACAPを共に持つものがあり、環境温の上昇によって活動することを報告している。オプトジェネティクスを用いた温度感受性ニューロンの刺激により、熱放散反応や熱産生低下をきたすことを示している。さらに寒冷探索行動が誘発され、行動性体温調節との関わりが示されている。一方、体温調節に重要

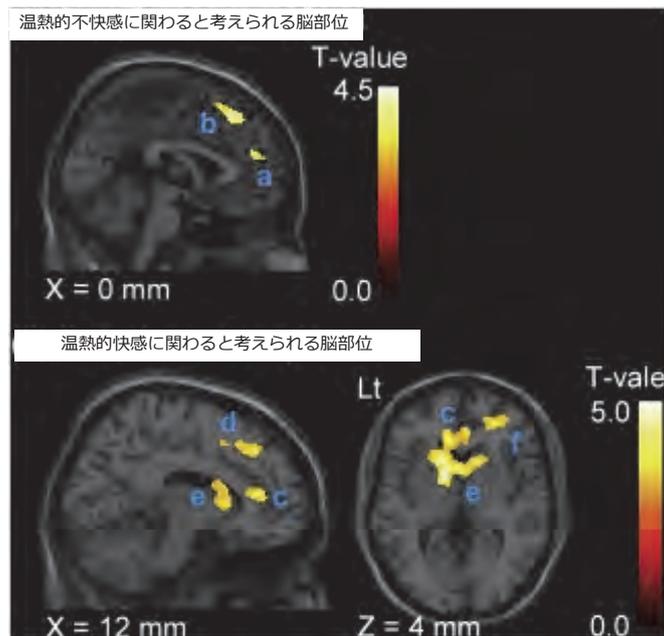


図2 温熱的快不快感に関わると予想される脳部位 (出典 33 より改変)
 (a) 前頭前野内方部、(b) 前補足運動野、(c) 帯状皮質前方部、(d) 前補足運動野、(e) 両側尾状核、(f) 右中前頭回

であると考えられる前視床下部の内側部を外科的破壊しても、行動性体温調節は保存されるとする報告もある。この理由の一つとして、行動性体温調節が、自律性体温調節のような視索前野/前視床下部を頂点とするシステムでない可能性がある。実際、Roberts らの一連の研究は、この可能性を示している [39, 40]。ラットを暑熱曝露すると、グルーミング、逃避行動、体の伸展など体温調節にかかわる様々な行動が見られる。また、これらの反応は、脳の異なる部位を局所加温することで別々に観察される。また、異なる脳部位の局所破壊により特定の行動が消失する。

Nakamura と Morrison [41, 42] は、自律性体温調節に必要な体表からの温度情報は、橋の外側腕傍核を経て、視床下部にいたると述べている。意識に上る皮膚からの温度感覚は、脊髄視床路を経て体性感覚野を経て、主に島皮質に至り処理されると考えられる。しかし、温熱的快不快感に対する、コア体温と皮膚からの温度情報の関わりを示す神経回路は未だ明らかではない。

おわりに

温度感覚とくに温熱的快不快感と行動性体温調節にかかわる知見をまとめた。これらには、コア体温と表面皮膚温の2つの温度情報が重要であるが、各々どのように神経科学的に関わり合いながら、温熱的快不快感、続く行動性体温調節が生じるのかは明らかでない。大きな温熱環境の変化が予想される今、精力的な研究が必要な課題である。

謝辞

論文内の研究の一部は日本学術振興会、科学研究費基盤研究 B (25280101) によって行われた。

申告すべき、利益相反はない。

引用文献

1. Nagashima K (2006) Central Mechanisms for Thermoregulation in a Hot Environment. *Ind Health* 44:359-367 . doi: 10.2486/indhealth.44.359
2. Nagashima K, Nakai S, Tanaka M, Kanosue K (2000) Neuronal circuitries involved in thermoregulation. In: *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*. Elsevier, pp 18-25
3. Werner J (2010) System properties, feedback control and effector coordination of human temperature regulation. *Eur J Appl Physiol* 109:13-25 . doi: 10.1007/s00421-009-1216-1
4. Benzinger TH (1963) Peripheral cold- and central warm-reception, main origins of human thermal discomfort. *Proc Natl Acad Sci US* 49:832-839
5. Nakamura M, Esaki H, Yoda T, et al (2006) A new system for the analysis of thermal judgments: Multipoint measurements of skin temperatures and temperature-related sensations and their joint visualization. *J Physiol Sci*. doi: 10.2170/physiolsci.TN009306
6. Nakamura M, Yoda T, Crawshaw LI, et al (2008) Regional differences in temperature sensation and thermal comfort in humans. *J Appl Physiol* 105:1897-1906
7. Nakamura M, Yoda T, Crawshaw LI, et al (2013) Relative importance of different surface regions for thermal comfort in humans. *Eur J Appl Physiol* 113:63-76 . doi: 10.1007/s00421-012-2406-9

8. Flouris AD, Cheung SS (2009) Human conscious response to thermal input is adjusted to changes in mean body temperature. *Br J Sports Med* 43:199–203 . doi: 10.1136/bjism.2007.044552
9. Flouris AD (2011) Functional architecture of behavioural thermoregulation. *Eur J Appl Physiol* 111:1–8 . doi: 10.1007/s00421-010-1602-8
10. Romanovsky AA (2007) Thermoregulation: some concepts have changed. Functional architecture of the thermoregulatory system. *Am J Physiol Integr Comp Physiol* 292:R37-46
11. Romanovsky AA (2014) Skin temperature: its role in thermoregulation. *Acta Physiol* 210:498–507 . doi: 10.1111/apha.12231
12. Tajino K, Hosokawa H, Maegawa S, et al (2011) Cooling-Sensitive TRPM8 Is Thermostat of Skin Temperature against Cooling. *PLoS One* 6:1–6 . doi: 10.1371/journal.pone.0017504
13. Steiner AA, Turek VF, Almeida MC, et al (2007) Nonthermal activation of transient receptor potential vanilloid-1 channels in abdominal viscera tonically inhibits autonomic cold-defense effectors. *J Neurosci* 27:7459–68 . doi: 10.1523/JNEUROSCI.1483-07.2007
14. Garami A, Pakai E, Oliveira DL, et al (2011) Thermoregulatory phenotype of the Trpv1 knockout mouse: Thermo-effector dysbalance with hyperkinesis. *J Neurosci* 31:1721–1733
15. Almeida MC, Hew-Butler T, Soriano RN, et al (2012) Pharmacological Blockade of the Cold Receptor TRPM8 Attenuates Autonomic and Behavioral Cold Defenses and Decreases Deep Body Temperature. *J Neurosci* 32:2086–2099 . doi: 10.1523/JNEUROSCI.5606-11.2012
16. Colburn RW, Lubin M Lou, Stone DJ, et al (2007) TRPM8 is required for cold sensation in mice. *Neuron* 54:371–8 . doi: 10.1016/j.neuron.2007.02.024
17. Bautista DM, Siemens J, Glazer JM, et al (2007) The menthol receptor TRPM8 is the principal detector of environmental cold. *Nature* 448:204–8 . doi: 10.1038/nature05910
18. Colburn RW, Lubin M Lou, Stone DJ, et al (2007) Attenuated cold sensitivity in TRPM8 null mice. *Neuron* 54:379–86 . doi: 10.1016/j.neuron.2007.04.017
19. Arens E, Zhang H, Huizenga C (2006) Partial- and whole-body thermal sensation and comfort—Part II: Non-uniform environmental conditions. *J Therm Biol* 31:60–66 . doi: 10.1016/j.jtherbio.2005.11.027
20. Crawshaw LI, Nadel ER, Stolwijk JA, Stamford BA (1975) Effect of local cooling on sweating rate and cold sensation. *Pflügers Arch* 354:19–27
21. Stevens JC (1979) Variation of cold sensitivity over the body surface. *Sens Processes* 3:317–26
22. Cotter JD, Taylor NAS (2005) The distribution of cutaneous sudomotor and alliesthesial thermosensitivity in mildly heat-stressed humans: an open-loop approach. *J Physiol* 565:335–345 . doi: 10.1113/jphysiol.2004.081562
23. Chatonnet J, Cabanac M (1965) The perception of thermal comfort. *Int J Biometeology* 9:183–193
24. Mower GD (1976) Perceived intensity of peripheral thermal stimuli is independent of internal body temperature. *J Comp Physiol Psychol* 90:1152–1155
25. Frank SM, Raja SN, Bulcao CF, Goldstein DS (1999) Relative contribution of core and cutaneous temperatures to thermal comfort and autonomic responses in humans. *J Appl Physiol* (Bethesda, Md 1985) 86:1588–1593
26. Cheng C, Matsukawa T, Sessler DI, et al (1995) Increasing mean skin temperature linearly reduces the core-temperature thresholds for vasoconstriction and shivering in humans. *Anesthesiology* 82:1160–8
27. Inoue Y, Gerrett N, Ichinose-Kuwahara T, et al (2016) Sex differences in age-related changes on peripheral warm and cold innocuous thermal sensitivity. *Physiol Behav* 164:86–92 . doi: 10.1016/J.PHYSBEH.2016.05.045
28. Craig AD (2002) How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci* 3:655–66 . doi: 10.1038/nrn894
29. Kanosue K, Sadato N, Okada T, et al (2002) Brain activation during whole body cooling in humans studied with functional magnetic resonance imaging. *Neurosci Lett* 329:157–160 . doi: 10.1016/S0304-3940(02)00621-3
30. Craig AD, Reiman EM, Evans A, Bushnell MC (1996) Functional imaging of an illusion of pain. *Nature* 384:258–60 . doi: 10.1038/384258a0
31. Rolls ET, Grabenhorst F, Parris BA (2008) Warm pleasant feelings in the brain. *Neuroimage* 41:1504–1513 . doi: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2008.03.005
32. Farrell MJ, Johnson J, McAllen R, et al (2011) Brain activation associated with ratings of the hedonic component of thermal sensation during whole-body warming and cooling. *J Therm Biol* 36:57–63 . doi: 10.1016/J.JTHERBIO.2010.11.003
33. Aizawa Y, Harada T, Nakata H, et al (2019) Assessment of brain mechanisms involved in the

- processes of thermal sensation, pleasantness/unpleasantness, and evaluation. *IBRO Reports* 6:54–63 . doi: 10.1016/J.IBROR.2019.01.003
34. Grabenhorst F, Rolls ET, Parris BA (2008) From affective value to decision-making in the prefrontal cortex. *Eur J Neurosci* 28:1930–9 . doi: 10.1111/j.1460-9568.2008.06489.x
 35. Hua LH, Strigo IA, Baxter LC, et al (2005) Anteroposterior somatotopy of innocuous cooling activation focus in human dorsal posterior insular cortex. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289:R319–R325 . doi: 10.1152/ajpregu.00123.2005
 36. Adair ER, Casby JU, Stolwijk JA (1970) Behavioral temperature regulation in the squirrel monkey: changes induced by shifts in hypothalamic temperature. *J Comp Physiol Psychol* 72:17–27
 37. Adair ER, Rawson RO (1974) Autonomic and behavioral temperature regulation. Unilateral vs bilateral preoptic thermal stimulation. *Pflugers Arch* 352:91–103
 38. Tan CL, Cooke EK, Leib DE, et al (2016) Warm-Sensitive Neurons that Control Body Temperature. *Cell* 167:47–59.e15 . doi: 10.1016/j.cell.2016.08.028
 39. ROBERTS WW (1988) Differential Thermosensor Control of Thermoregulatory Grooming, Locomotion, and Relaxed Postural Extension. *Ann N Y Acad Sci* 525:363–374 . doi: 10.1111/j.1749-6632.1988.tb38620.x
 40. Roberts WW, Martin JR (1977) Effects of lesions in central thermosensitive areas on thermoregulatory responses in rat. *Physiol Behav* 19:503–511 . doi: [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(77\)90226-8](https://doi.org/10.1016/0031-9384(77)90226-8)
 41. Nakamura K, Morrison SF (2007) A thermosensory pathway that controls body temperature. *Nat Neurosci* 11:62
 42. Nakamura K, Morrison SF (2008) Preoptic mechanism for cold-defensive responses to skin cooling. *J Physiol* 586:2611–20 . doi: 10.1113/jphysiol.2008.152686

Brain mechanism involved in thermoregulation and the influence of aging – focusing on thermal perception and behavioral thermoregulation –

Kei Nagashima, MBBS and DMSci

Body temperature and fluid laboratory, Faculty of Human Sciences, Waseda University

Abstract

Thermoregulation of warm-blooded animals is broadly classified into the autonomic and behavioral. A wide range of research has been conducted on autonomous thermoregulation and much knowledge has been accumulated. On the other hand, behavioral thermoregulation is a basic system possessed by most animals; however, the mechanism remains unclear yet. Behavioral thermoregulation consists mainly of escape from thermally-undesired environment and search for thermally-preferable environment. As this mechanism, objective evaluation of the environment by inputs from the skin temperature sensor (thermal sensation in a narrow sense) and subjective evaluation of the environmental temperature based on core body temperature are performed (thermal comfort). In particular, thermal comfort and discomfort are considered to be one of the major motivations for behavioral thermoregulation. The brain regions involved in thermal comfort and discomfort are mainly searched by neuroimaging techniques, and it is believed that the insula plays an important role. In addition, involvement of amygdala, orbitofrontal cortex, anterior cingulate gyrus, ventral striatum is expected.

Keywords : thermal sensation, thermal comfort, insula, afferent nerve

【総説】

睡眠と体温調節能の老化変容における視床下部神経回路の役割

佐藤 亜希子¹、中村 和弘²

¹ 国立長寿医療研究センター研究所 中枢性老化・睡眠制御研究プロジェクトチーム

² 名古屋大学大学院医学系研究科 統合生理学分野

要約

ヒトやげっ歯類では、老化に伴い、睡眠や体温調節などの恒常性維持機能に様々な変容が生じる。例えば、老化による睡眠の断片化や質的な低下はよく知られた老化現象である。このような恒常性維持機構の破綻は、生理機能の加齢変化の結果であるだけではなく、老化そのものの原因となる生体内の変容なのかもしれない。近年の研究から、哺乳類の老化・寿命制御には視床下部背内側部 (DMH) が重要な役割を果たすことが明らかになっている。DMH の神経細胞は、睡眠や体温の制御にも関与することから、DMH の神経細胞による複合的な生理学的機能・応答制御を神経細胞レベルで明らかにしていくことは、体温や睡眠の制御を介した老化・寿命制御メカニズムの解明に繋がると期待される。

キーワード: Hypothalamus, dorsomedial hypothalamus, body temperature, sleep latency, sleep homeostasis

はじめに

視床下部は、睡眠を制御する神経ネットワークにおいて重要な役割を果たしている。この視床下部睡眠制御ネットワークには、外側野 (lateral hypothalamic area, LH)、腹外側視索前核 (ventrolateral preoptic nucleus, VLPO)、結節乳頭核 (tuberomammillary nucleus, TMN)、視床下部背内側部 (dorsomedial hypothalamus, DMH) が含まれている [1]。視床下部では睡眠制御にも関与する視索前野 (preoptic area; POA) で体温調節を担う神経細胞群が報告されていることから [2, 3]、睡眠と体温調節の密接な関連性が示唆される。一方、視床下部の神経細胞が哺乳類において老化を遅延し、個体寿命を延長する上で重要な役割を担うことが明らかにされてきている [4]。特に、長寿遺伝子サーチュインである SIRT1 が DMH 神経細胞の活動を変化させて睡眠と体温を調節することが明らかにされ、この制御機序の個体寿命への関与が示唆される [5]。従って、睡眠と体温を統合的に制御する神経ネットワークに

おける DMH 神経細胞の役割を明らかにすることは、老化寿命制御機序のさらなる解明に繋がるのではないかと考えられる。ヒトやげっ歯類では、老化に伴い、入眠潜時延長や睡眠断片化により、睡眠が質的に低下することが知られている。これら老化性睡眠変化の分子制御機序解明には、睡眠覚醒制御に直接関与する神経ネットワークだけではなく、体温調節神経ネットワークの関与も考慮することが重要である。本稿ではまず、老化に伴う睡眠変化をまとめる。次に、視床下部の中でも、特に DMH による睡眠および体温制御機序を総括する。そして、睡眠制御における体温調節の役割を紹介し、最後に、体温調節機序が老化および寿命制御に関与する可能性を考察したい。

1. 老化に伴う睡眠の変化

様々な動物種の老化過程において、睡眠・覚醒リズムは著しく変化する。老化と睡眠構築 (覚醒、NREM 睡眠、REM 睡眠のエピソード量や頻度の睡眠特徴) 変化に高い相関関係があることは、健常者における meta-analysis の結果から示されている [6]。具体的には、ヒトにおいて、加齢に伴い総睡眠時間、除波睡眠 [slow-wave sleep (SWS), 0.75-4.5 Hz のデルタ波を特徴とする] の量はいずれも減少し、中途覚醒時間は増加することが報告されている [6-9]。一方、入眠までにかかる時間、

連絡先: 佐藤亜希子

〒474-8511 愛知県大府市森岡町7丁目430番地

TEL:0562-44-5651 ext. 7855 (オフィス), 5555 (研究室)

E-mail: asatoh@ncgg.go.jp

NREM ステージ1 および2の量、REM 睡眠量と年齢との相関はそれぞれの報告により異なる [6, 8, 9]。ヒトと同様に、げっ歯類でも、NREM 睡眠時のデルタ波の出現割合の低下から示される通り、老化に伴う睡眠の質的な低下が認められる [10]。その他に、ヒトとげっ歯類いずれにおいても、老化に伴い、睡眠エピソードが断片化し、覚醒維持機能が低下する [11]。

2. 視床下部背内側部による睡眠制御

DMHは他の脳領域との神経ネットワーク内で信号の橋渡しをすることで、睡眠・覚醒の制御に関与していると考えられる [12] (図1)。DMHからは、LHのオレキシン産生神経細胞 (wake-active neurons) とメラニン凝集ホルモン産生神経細胞 (sleep-active neurons)、VLPO 神経細胞 (sleep-active neurons) へ神経投射がある。また、DMHは視交叉上核 (suprachiasmatic nucleus; SCN) からの神経投射を受けることから、DMHが睡眠・覚醒の概日周期制御にも重要な役割を果たしていることが示唆される。実際に、DMHの thyrotropin-releasing hormone (TRH) 含有神経細胞が睡眠や摂食行動の調節に関与することが報告されている [13]。また最近、DMHに分布するガラニン神経細胞には2つのサブグループがあり、POA 投射群はREM 睡眠時に神経活動量が低下し、延髄の淡蒼縫線核 (raphe pallidus nucleus; RPa) へ投射する群はREM 睡眠時に神経活動量が増加することが報告された [14]。さらに、DMHからは脳幹の青斑核 (locus coeruleus; LC) への投射も認められることから、睡眠恒常性機序 (睡眠制限への応答性) に関与しているのではないかと考えられる。我々は、DMH 特異的に *Prdm-containing factor 13* (*Prdm13*) をノックダウンしたマウスが、睡眠構築には影響を与えず、睡眠の質を低下させることを見出した

[15]。現在我々は、*Prdm13* 発現神経細胞の投射経路の解明から DMH の *Prdm13* を含むシグナル伝達経路が睡眠の質をどのように制御するのかを明らかにしようとしている。さらに、DMH 特異的 *Prdm13* 欠損マウスの長期的な解析から、睡眠変容から老化現象に繋がる関係性に答えを見出そうとしている。

3. 視床下部背内側部による体温制御

DMHは、視床下部室傍核の corticotropin-releasing hormone (CRH) 産生神経細胞への投射を通じてストレスホルモンであるコルチコステロン分泌を、そして、POA からの神経投射を受け交感神経出力を介して体温を調節する [3, 16, 17] (図2)。DMHのグルタミン酸作動性神経 (Glu 作動性神経) は、POA からの GABA 作動性神経の投射が減弱すると活性化され、脳幹の交感神経出力を担う吻側延髄縫線核領域 (rostral medullary raphe region; rMR) への投射を介して交感神経シグナルを増強し、褐色脂肪組織における熱産生を増加させる [3, 17]。この神経回路では、環境温度や体温の低下だけでなく、心的ストレスによっても DMH 神経細胞が活性化され、褐色脂肪組織で熱産生が起こる [17, 18]。一方、DMHが破壊されたマウスでは、体温の概日振幅は維持 (値は0.5℃低下 [13]) されるが、身体活動、コルチコステロン分泌、そして睡眠の概日振幅が阻害される [12, 19]。これらの結果から、DMHには体温、内分泌、行動、睡眠などを調節する複数種の神経細胞群が存在し、これらが環境や刺激に応じて調和の取れた応答をすることで生物個体は恒常性を適切に維持することが示唆される。

実際に、数多くの研究グループが、optogenetics (および chemogenetics) を用いた手法によって DMH の特徴的な神経細胞を刺激すると、深部体温が変化することを報告している [20]。この中には、Glu 作動性神経細

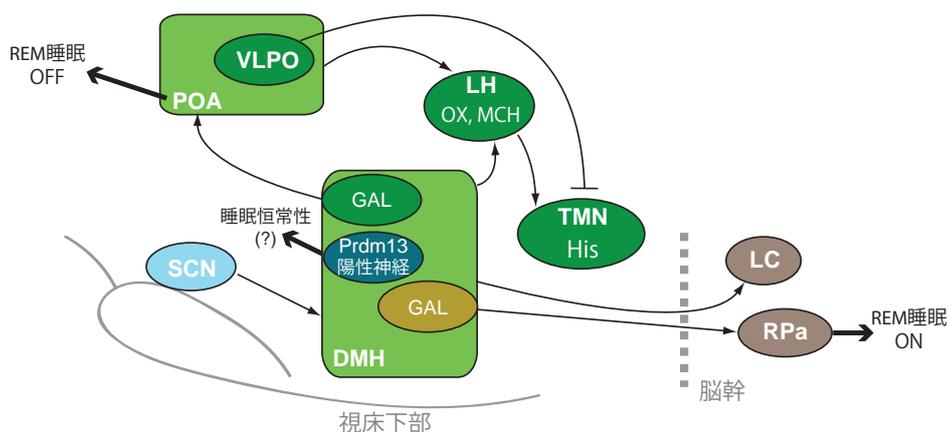


図1. 睡眠制御における視床下部背内側核の役割

DMH: dorsomedial hypothalamus, LC: locus coeruleus, LH: lateral hypothalamic area, POA: preoptic area, RPa: raphe pallidus nucleus, SCN: suprachiasmatic nucleus, TMN: tuberomammillary nucleus, VLPO: ventrolateral preoptic nucleus, GAL: galanin, His: histamine, MCH: melanin-concentrating hormone, OX: orexin
詳細は、本文を参照。

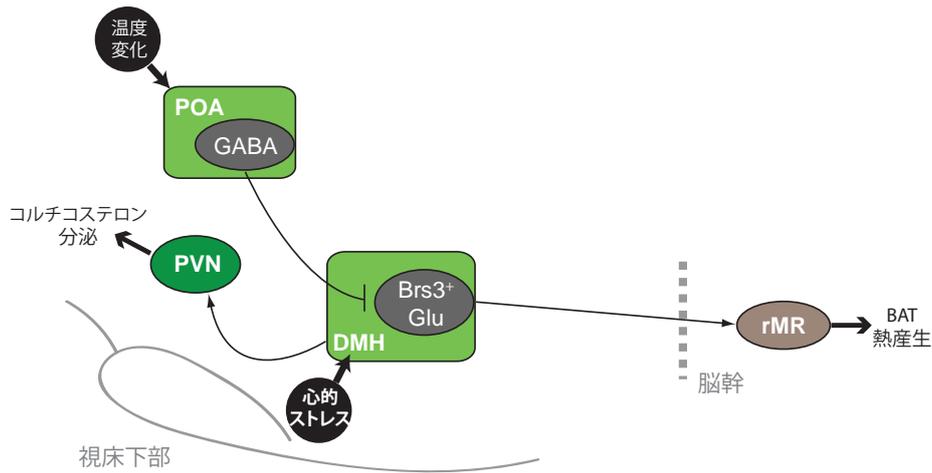


図 2. 体温制御における視床下部背内側核の役割

DMH: dorsomedial hypothalamus, POA: preoptic area, PVN: paraventricular nucleus, rMR: rostral medullary raphe region, BAT: brown adipose tissue, Brs3: bombesin-like receptor 3, GABA: gamma-aminobutyric acid, Glu: glutamate
詳細は、本文を参照。

胞、GABA 作動性神経細胞、コリン作動性神経細胞や rMR 投射神経細胞が含まれる [20]。また最近、DMH の bombesin-like receptor 3 (Brs3) 陽性で vesicular glutamate transporter 2 (Vglut2) を発現する神経細胞 (Brs3⁺Glu 神経細胞) が、POA-DMH-rMR の神経ネットワークを介して体温を調節していることが報告された [21]。DMH の神経細胞が老齢動物に認められる体温調節能変化の制御に関与しているのか、また、それは単一の神経細胞群によるものなのか、その可能性を検証することは今後の課題である。

4. 睡眠制御における体温調節の役割

体熱を体の核心部から表層部へ分配することは、入眠の上で重要である。ヒトでは、足部皮膚温を上げると、入眠時間が短くなる [22]。就寝後、遠位および近位皮膚温は速やかに上昇し、深部体温と心拍数は速やかに低下する [23]。この深部体温の低下は、動脈吻合が豊富に局在する四肢末梢部の血流量を上昇させることでもたらされる。また、血中メラトニン量が増加すると、入眠前の深部体温が低下する [24, 25]。実際に、末梢部で選択的に血流量が増加すると、睡眠が誘導され、同時にメラトニンが分泌される。一方、睡眠の維持にはこのような末梢への体温分配は必須ではなく [23]、深部体温がより重要な役割を持つ、と考えられている。

入眠と深部体温の低下 (末梢皮膚温の上昇) は、POA により調節される [25, 26]。加えて、眠るための準備行動 (ネズミが巣を作る、猫が丸まる、など) は体温調節行動の一つと考えられており、この睡眠準備行動もまた POA により制御される [3]。皮膚からの温覚入力によって POA の neuronal nitric oxide synthase (NOS1) 陽性 Glu 作動性神経細胞 (NOS1⁺Glu 神経細胞) が活性化されると、これにより POA の GABA 作動性神経細胞が活性化され、体温が低下するとともに、

NREM 睡眠が誘導される [27]。最近、VLPO のガラニン産生神経細胞を optogenetics の手法によって刺激すると、NREM 睡眠を誘導し、体温が低下することが報告された [28]。一方、VLPO を含めた POA 外側野のガラニン神経細胞を特異的に欠損させたマウスでは、深部体温が上昇するとともに、睡眠恒常性能の低下と睡眠断片化が認められた [29]。これらの結果は、体温調節能と睡眠恒常性に何らかの関連性があり、その制御システムが破綻すると、睡眠の質の低下 (睡眠の断片化) がもたらされる可能性を示唆する。

5. 睡眠、体温調節は老化・寿命に影響を及ぼすのか

これまでに、体温調節と寿命制御については多くの議論が行われてきた。食餌制限下では動物の深部体温が低下することはよく知られており [30, 31]、ヒトにおいても、特に夜間 (休息期) に体温低下が顕著に認められることが報告されている [32]、一方、定常状態のヒトの体温については、加齢に伴い深部体温は低下する、振幅が低下する、または、変化しない、と報告が多様である [33]。しかしながら、BMI と白血球数を定めた上で健康な若齢者と高齢者の体温を比較したところ、体温は加齢とともに低下し、高齢者の体温は若齢者よりも有意に低値となることが報告されている [34]。

遺伝子改変マウスを用いた研究では、体温調節と個体寿命との関連性が示唆されている。脳特異的に Uncoupling protein 2 (*Ucp2*) を高発現させたトランスジェニックマウスは、視床下部内の温度を上昇させることにより深部体温が有意に低下し、代謝効率が増加した。このトランスジェニックマウスの平均寿命が雄雌共に有意に延長したことから、深部低体温が個体寿命延長に繋がることが示唆されている [35]。一方、食餌制限や絶食下では、脳特異的に SIRT1 を高発現させたトランスジェニックマウス (BRASSTO マウス) と対照群共に体

温が低下するが、対照群と比較して BRASTO マウスでは体温が有意に高く、逆に、*Sirt1* ノックアウトマウスでは体温が有意に低いことが報告された [36]。加えて、老齢マウスの DMH 特異的に SIRT1 を過剰発現させると、体温が有意に上昇する [36]。なお、BRASTO マウスでは、雌雄ともに平均寿命および最大寿命が有意に延長される [5]。これらの結果から、寿命を延長するためには、単純に低体温を維持するのではなく、さまざまな環境変化に順応して体温を調節することが重要であることが示唆される。就寝後、速やかに入眠に移行するために重要な体温調節機構は、DMH の神経細胞により制御されているのか、また、この制御は老化・寿命の制御に繋がるのか、その可能性を検証することは大変興味深い。

ヒトやげっ歯類では、慢性的な睡眠制限が代謝異常(摂食量増加、インスリン抵抗性増大、体重増加)を引き起こすことが報告されている [37]。成人健常者(20~31歳、BMI=19~24 kg/m²)において、総睡眠時間には影響を与えず三日連夜徐波睡眠を遮断すると、インスリン感受性が著しく低下することで耐糖能が悪化し、糖尿病の発症リスクが上昇する [38]。また、慢性的な睡眠制限マウスが、内臓白色脂肪組織での白色脂肪前駆細胞の分化・増殖促進と、骨髄からの間葉系幹細胞を取り込むことで脂肪細胞の分化・増殖を促進することが報告されている [39]。但し、老齢個体では、睡眠制限時の白色脂肪組織への間葉系幹細胞の取り込み自体が制限されるのではないかと考えられ、加えて、生体内で間葉系幹細胞が脂肪前駆細胞としてどれだけ機能しているのか、については議論が分かれる [40, 41]。一方、ヒトにおいては、加齢に伴い脂肪前駆細胞量が減少することが報告されている [42]。従って、睡眠障害による脂肪細胞/組織への影響は、個体の年齢によりその反応性が大きく異なることが予想される。これらの結果から、ヒトやげっ歯類では、睡眠の質的な低下により老化に伴う代謝異常が引き起こされる可能性が示唆された。ヒトでは、睡眠の質と個体寿命が正相関することが報告されている [43]。睡眠・覚醒周期の加齢変化とその分子レベルでの制御機構を明らかにすることは、個体寿命のメカニズムの理解に繋がるのかもしれない。加えて、老人性睡眠障害とそれに伴う代謝性疾患の予防または治療に繋がる新たな標的因子の発見が期待される。

おわりに

それぞれの視床下部神経核における神経細胞群の多様性は、昨今の Single-Cell RNA sequencing 解析により明らかにされつつある [44-48]。しかしながら、各神経細胞の生理学的機能の全容を解明するまでには、まだ時間がかかりそうである。今後さらに DMH 神経細胞の発現解析や機能解析が進めば、機能の多様性が明らかになると考えられ、哺乳類における中枢性の老化・寿命制御機構における視床下部神経ネットワークの全貌の理解が大きく進むものと期待される。

謝辞

この両著者は、AMED「老化メカニズムの解明・制御プロジェクト」の支援を受けている。

引用文献

1. Saper, C.B., T.E. Scammell, and J. Lu, *Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms*. *Nature*, 2005. **437** (7063) :p. 1257-63.
2. Nakamura, K., *Afferent pathways for autonomic and shivering thermoeffectors*. *Handb Clin Neurol*, 2018. **156**: p. 263-279.
3. Harding, E.C., N.P. Franks, and W. Wisden, *The Temperature Dependence of Sleep*. *Front Neurosci*, 2019. **13**: p. 336.
4. Satoh, A., S.I. Imai, and L. Guarente, *The brain, sirtuins, and ageing*. *Nat Rev Neurosci*, 2017. **18** (6) :p. 362-374.
5. Satoh, A., et al., *Sirt1 extends life span and delays aging in mice through the regulation of Nk2 homeobox 1 in the DMH and LH*. *Cell Metab*, 2013. **18** (3) :p. 416-430.
6. Ohayon, M.M., et al., *Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan*. *Sleep*, 2004. **27** (7) :p. 1255-1273.
7. Espiritu, J.R., *Aging-related sleep changes*. *Clin Geriatr Med*, 2008. **24** (1) :p. 1-14, v.
8. Dijk, D.J. and S.W. Lockley, *Integration of human sleep-wake regulation and circadian rhythmicity*. *J Appl Physiol* (1985) , 2002. **92** (2) :p. 852-862.
9. Waterhouse, J., Y. Fukuda, and T. Morita, *Daily rhythms of the sleep-wake cycle*. *J Physiol Anthropol*, 2012. **31**: p. 5.
10. Landolt, H.P. and A.A. Borbely, *Age-dependent changes in sleep EEG topography*. *Clin Neurophysiol*, 2001. **112** (2) :p. 369-377.
11. Wimmer, M.E., et al., *Aging in mice reduces the ability to sustain sleep/wake states*. *PLoS One*, 2013. **8** (12) :p. e81880.
12. Saper, C.B., et al., *Sleep state switching*. *Neuron*, 2010. **68** (6) :p. 1023-42.
13. Chou, T.C., et al., *Critical role of dorsomedial hypothalamic nucleus in a wide range of behavioral circadian rhythms*. *J Neurosci*, 2003. **23** (33) :p. 10691-10702.
14. Chen, K.S., et al., *A Hypothalamic Switch for REM and Non-REM Sleep*. *Neuron*, 2018. **97** (5) :p. 1168-1176 e4.
15. Satoh, A., et al., *Deficiency of Prdm13, a dorsomedial hypothalamus-enriched gene, mimics age-associated changes in sleep quality and adiposity*. *Aging Cell*, 2015. **14** (2) :p. 209-218.

16. Morrison, S.F., K. Nakamura, and C.J. Madden, *Central control of thermogenesis in mammals*. *Exp Physiol*, 2008. **93** (7) :p. 773-797.
17. Nakamura, K., *Central circuitries for body temperature regulation and fever*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2011. **301** (5) :p. R1207-1228.
18. Kataoka, N., et al., *Psychological stress activates a dorsomedial hypothalamus-medullary raphe circuit driving brown adipose tissue thermogenesis and hyperthermia*. *Cell Metab*, 2014. **20** (2) :p. 346-358.
19. Saper, C.B., et al., *The hypothalamic integrator for circadian rhythms*. *Trends Neurosci*, 2005. **28** (3) :p. 152-157.
20. Tan, C.L. and Z.A. Knight, *Regulation of Body Temperature by the Nervous System*. *Neuron*, 2018. **98** (1) :p. 31-48.
21. Pinol, R.A., et al., *Brs3 neurons in the mouse dorsomedial hypothalamus regulate body temperature, energy expenditure, and heart rate, but not food intake*. *Nat Neurosci*, 2018. **21** (11) :p. 1530-1540.
22. Krauchi, K., et al., *Warm feet promote the rapid onset of sleep*. *Nature*, 1999. **401** (6748) :p. 36-37.
23. Krauchi, K. and A. Wirz-Justice, *Circadian clues to sleep onset mechanisms*. *Neuropsychopharmacology*, 2001. **25** (5 Suppl) :p. S92-96.
24. Krauchi, K., et al., *Thermoregulatory effects of melatonin in relation to sleepiness*. *Chronobiol Int*, 2006. **23** (1-2) :p. 475-484.
25. Logan, R.W. and C.A. McClung, *Rhythms of life: circadian disruption and brain disorders across the lifespan*. *Nat Rev Neurosci*, 2019. **20** (1) :p. 49-65.
26. Raymann, R.J., D.F. Swaab, and E.J. Van Someren, *Cutaneous warming promotes sleep onset*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2005. **288** (6) :p. R1589-1597.
27. Harding, E.C., et al., *A Neuronal Hub Binding Sleep Initiation and Body Cooling in Response to a Warm External Stimulus*. *Curr Biol*, 2018. **28** (14) :p. 2263-2273 e4.
28. Kroeger, D., et al., *Galanin neurons in the ventrolateral preoptic area promote sleep and heat loss in mice*. *Nat Commun*, 2018. **9** (1) :p. 4129.
29. Ma, C., et al., *Galanin neurons in the hypothalamus link sleep homeostasis, body temperature and actions of the $\alpha 2$ adrenergic agonist dexmedetomidine*. *bioRxiv*, 2019.
30. Tabarean, I., et al., *Hypothalamic and dietary control of temperature-mediated longevity*. *Ageing Res Rev*, 2010. **9** (1) :p. 41-50.
31. Weinert, D. and J. Waterhouse, *The circadian rhythm of core temperature: effects of physical activity and aging*. *Physiol Behav*, 2007. **90** (2-3) :p. 246-256.
32. Redman, L.M., et al., *Metabolic Slowing and Reduced Oxidative Damage with Sustained Caloric Restriction Support the Rate of Living and Oxidative Damage Theories of Aging*. *Cell Metab*, 2018. **27** (4) :p. 805-815 e4.
33. Kenney, W.L. and T.A. Munce, *Invited review: aging and human temperature regulation*. *J Appl Physiol* (1985) , 2003. **95** (6) :p. 2598-2603.
34. Waalen, J. and J.N. Buxbaum, *Is older colder or colder older? The association of age with body temperature in 18,630 individuals*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2011. **66** (5) :p. 487-492.
35. Conti, B., et al., *Transgenic mice with a reduced core body temperature have an increased life span*. *Science*, 2006. **314** (5800) :p. 825-8.
36. Satoh, A., et al., *SIRT1 Promotes the Central Adaptive Response to Diet Restriction through Activation of the Dorsomedial and Lateral Nuclei of the Hypothalamus*. *J Neurosci*, 2010. **30** (30) :p. 10220-32.
37. Knutson, K.L. and E. Van Cauter, *Associations between sleep loss and increased risk of obesity and diabetes*. *Ann N Y Acad Sci*, 2008. **1129**: p. 287-304.
38. Tasali, E., et al., *Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008. **105** (3) :p. 1044-1049.
39. Khalyfa, A., et al., *Sleep fragmentation in mice induces nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 2-dependent mobilization, proliferation, and differentiation of adipocyte progenitors in visceral white adipose tissue*. *Sleep*, 2014. **37** (5) :p. 999-1009.
40. Gavin, K.M., et al., *De novo generation of adipocytes from circulating progenitor cells in mouse and human adipose tissue*. *FASEB J*, 2016. **30** (3) :p. 1096-1108.
41. Berry, R. and M.S. Rodeheffer, *Characterization of the adipocyte cellular lineage in vivo*. *Nat Cell Biol*, 2013. **15** (3) :p. 302-308.
42. Stolzing, A., et al., *Age-related changes in human bone marrow-derived mesenchymal stem cells: consequences for cell therapies*. *Mech Ageing Dev*, 2008. **129** (3) :p. 163-173.
43. Mazzotti, D.R., et al., *Human longevity is associated with regular sleep patterns, maintenance of slow wave sleep, and favorable lipid profile*. *Front Aging Neurosci*, 2014. **6**: p. 134.
44. Park, J., et al., *Single-Cell Transcriptional*

- Analysis Reveals Novel Neuronal Phenotypes and Interaction Networks Involved in the Central Circadian Clock*. Front Neurosci, 2016. **10**: p. 481.
45. Chen, R., et al., *Single-Cell RNA-Seq Reveals Hypothalamic Cell Diversity*. Cell Rep, 2017. **18** (13) :p. 3227-3241.
46. Campbell, J.N., et al., *A molecular census of arcuate hypothalamus and median eminence cell types*. Nat Neurosci, 2017. **20** (3) :p. 484-496.
47. Moffitt, J.R., et al., *Molecular, spatial, and functional single-cell profiling of the hypothalamic preoptic region*. Science, 2018. **362** (6416) .
48. Mickelsen, L.E., et al., *Single-cell transcriptomic analysis of the lateral hypothalamic area reveals molecularly distinct populations of inhibitory and excitatory neurons*. Nat Neurosci, 2019. **22** (4) :p. 642-656.

The role of hypothalamic circuits in age-associated alterations of sleep and thermoregulation

Akiko Satoh¹, Kazuhiro Nakamura²

¹Sleep and Aging Regulation Research Project Team, National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu, Aichi,

²Department of Integrative Physiology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi

Abstract

In mammals, aging significantly impacts on physiological homeostatic functions such as sleep/wake regulation and thermoregulation. For instance, sleep is more fragmented and sleep quality significantly declines with advanced age. Such age-associated alterations of homeostatic ability are not only a consequence of aging, but might also be a cause of aging itself. Recent studies have demonstrated that the DMH (dorsomedial hypothalamus) plays important roles in mammalian aging as well as in the regulation of sleep and body temperature. Thus, elucidating mechanisms by which neurons in the DMH control sleep and body temperature will help us to uncover novel integrative mechanisms underlying aging and longevity in mammals.

Keywords : Hypothalamus, dorsomedial hypothalamus, body temperature, sleep latency, sleep homeostasis

【総説】

キイロショウジョウバエの代謝シグナルを介した飢餓条件での体温調節機構

梅崎 勇次郎

シンシナティ小児病院医療センター

要約

体温は恒常性において重要な因子である。体温を一定の範囲に保つことで、生理反応を安定に行うために必須である。体温調節は、自律性体温調節と行動性体温調節に分けられ、恒温動物の体温は両方を用いた複雑なシステムにより制御されている。変温動物、とくに小型の昆虫は行動性体温調節を主に利用し、外気温を感知して至適な温度を選択する行動（温度選択行動）を駆動し、選択した局所環境の温度を体内に取り込むことで体温を調節する。

恒温動物の体温に影響する因子として、光条件、ストレス、概日リズム、加齢、栄養条件などの因子が報告されている。変温動物の温度選択行動に関してもいくつかの同様の因子が影響を及ぼすことが近年報告されている。

本稿では、変温動物であるキイロショウジョウバエの温度選択による体温調節、および最近筆者らが明らかにした飢餓条件での体温調節を中心に、代謝シグナルを介した体温調節機構について紹介する。

キーワード：キイロショウジョウバエ、体温、温度選択行動、インスリンシグナル、TrpA1

はじめに

体温は恒常性を維持するために非常に重要である。その制御は自律性体温調節と行動性体温調節の二つに大きく分けられる。前者は血管の拡張や発汗、筋肉でのふるえ熱産生や褐色脂肪細胞での非ふるえ熱産生が含まれ、後者は至適な環境温度への移動や着衣の行動などが挙げられる。恒温動物の哺乳類や鳥類は両者を用いて体温をほぼ一定の温度に維持する。一方、変温動物、とくに小型の動物では、体温調節に与える熱産生の影響は小さいと考えられているので、環境温度の変化は体温の変化に直結し、代謝などに大きく影響する。たとえば、本稿で述べるキイロショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*) は、低温で飼育したハエは高温で飼育したハエと比べて低エネルギー消費、低摂食量、長寿命などを示す [1, 2]。また、長期間低温あるいは高温にさらされると、死に至る恐れもある。実際には低温や高温を

回避して最適なパフォーマンスを行える環境へ移動することから、ハエにとって至適な温度帯が存在することが示唆される。

1. ショウジョウバエの体温調節

変温動物であるキイロショウジョウバエは、行動性体温調節をおもに利用する。ハエは外気温を感知して至適な温度を選択する行動（温度選択行動）を駆動し、選択した局所環境の温度を体内に取り込むことで体温を調節する。選択された環境温度（選択温度）はハエの体温を反映し、選択温度と体温はほぼ同じ温度とされている [3, 4]。ハエの体温と区別するため、本稿ではハエにより選択された温度を選択温度で統一する。遺伝学者の Seymour Benzer らはハエ成虫の異常な選択温度を示す変異体を探索する目的で、アルミプレート上に片側が低温、反対側が高温の温度勾配が作られた、選択温度を測定する装置を作成した [5]。この温度勾配を作成するため、電流依存的に発熱温度を変化させることが出来るペルチェ素子を使用することができるようになり、現在のような装置がよく用いられている [6] (図 1 A)。実際、室温 25℃、湿度 70%、約 1000Lux の照度、明暗 12 時間：12 時間の条件で飼育したハエ成虫を、飼育条件とほぼ同じ室温、湿度、照度の部屋で 18 - 32℃ の温度勾配を

連絡先：梅崎勇次郎

3333 Burnet Avenue Cincinnati OH USA (Zip code: 45229)

TEL : 513-803-1673

FAX : 513-803-0740

E-mail : Yujiro.umezaki@cchmc.org

与えた装置内に放つと、ハエを放した時点ではプレート上をバラバラに散らばるが、その後徐々に好みの温度に移動し、一定時間を経ると約 25°C に集まる (図 1 B)。その選択温度は、一般的に実験室で至適とされる温度とほぼ一致する。

では、ハエ成虫の選択温度は、どのようなしくみにより設定されているのだろうか? これまでに、いくつかの温度センサー分子が発見されており、温度センサーの観点から、その変異体が示す結果をもとに、ハエ成虫の選択温度の設定について考えてみる。非選択的カチオンチャンネル (Transient receptor potential; Trp) のうちの TrpA ファミリーに属する TrpA1 は、*in vitro* で 25 – 28°C 付近で活性化を示す [7]。また、TrpA1 の機能欠損変異体は、25°C より高い 28°C 付近の温度選択行動を示す [8]。TrpA1 はハエ成虫の脳内の 3 領域に局在し、そのうち脳前方部に位置する触角から触角葉に伸びる触角神経 (Antennal nerve) 内に局在する Anterior cells (ACs) (図 2 A) は成虫の温度選択行動において温センサーとして働き、25°C 以上の温度で活性化することがカルシウムイメージングにより明らかにされている。

低温に反応する冷センサーも同定されている。TRPP ファミリーに属する Brivido (Brv) が報告されている。Brivido はイタリア語で震え、悪寒を意味する。著者らは Brv1-3 を同定し、それぞれ低温の温度反応性を示すことを明らかにした [9]。Brv1-3 の各々の詳細な発現分布は今のところ不明であるが、少なくとも Brv1 は成虫の頭部の触角 (Antenna) を構成する触角第三節 (3rd antennal segment) から伸びる触覚端刺 (Arista) の基部などで発現する。触覚端刺の基部には、温度反応性の 6 つの細胞が同定されており、そのうちの 3 つが Brv1 を発現し、冷センサーとして働く。温度反応性を調べたところ、Brv1 を発現する 3 つのニューロンは 20°C 以下の温度に反応することがカルシウムイメージングで明らかとなった。また、筆者らはこの Brv1 を発現するとされる神経細胞特異的に内向き整流性カリウムチャンネルである Kir2.1 を Gal4-UAS システムを利用して強制発現することによって、Brv1 陽性細胞の神経活動を強制的に抑制させた系 thốngを作成し選択温度を測定したところ、選択温度が低温側にシフトすることが分かった [10]。よって、TrpA1 の機能欠損変異体は約 28°C の高温側にシフ

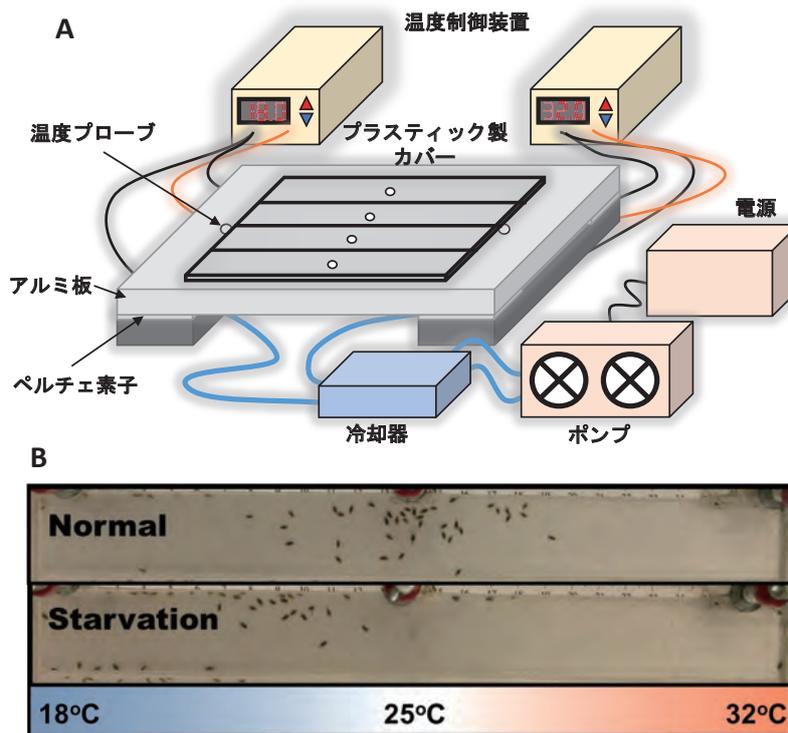


図 1 温度選択行動を測定する装置の模式図

(A) プラスチック製カバーは、温度勾配が作られたアルミプレート上に固定されている。図には記していないが、プラスチックカバー内の温度を測るため、温度プローブを 1 つのレーン内に複数配置し、カバー内の温度をモニターしている。温度勾配を形成するため、ペルチェ素子を左右両側に配置し、温度制御装置により左側は低温、右側は高温に設定されている。また、アルミプレート上の温度をモニターするために、温度プローブを左右ひとつずつ配置し、その温度情報のフィードバックにより温度制御装置によりプレート上の温度勾配を一定に保つよう制御されている。ハエはカバー中央の穴からカバーとアルミプレートとの間に入れ、各レーン内で自由に動き回ることができる。(B) 測定装置を使用して温度選択行動を測定した結果。えさを食べたハエは、25°C 付近に集まるのに対し (上図、Normal)、1 晩飢餓にさらされたハエは低温に移動する (下図、Starvation)。図の一番下の数値は、カバー内の温度を記している。

トし、Brv1 陽性細胞の神経活動を強制的に抑制させた系統では低温側にシフトすることから、ハエにとって不快な高温と低温の温度刺激を受容し回避した結果、25℃付近の選択温度が設定されることが推察される。

2. 栄養条件の変化による体温調節機構

選択温度は、栄養条件を変えることで体内のエネルギー状態が変化した場合にどう変化するのだろうか？筆者らは、水だけを与えた飢餓条件下での選択温度について検討した[10]。卵から成虫になるまでの間、砂糖、酵母、コーンミールなどを含む通常のハエの餌で飼育した後、羽化後2日目から水だけを与えた飢餓条件を開始し、1晩経過後に選択温度を測定したところ、通常の25℃よりも2℃ほど低い約23℃を示した。飢餓を2晩に延長すると、選択温度はさらに低下して約22℃を示した。また、1晩飢餓を与えた後に餌を1晩与えると、選択温度は元の状態に回復した。さらに、グルコース、スクロース、フルクトースを用いた砂糖水で回復実験を行ったところ、通常のハエの餌と同じように選択温度が回復したことから、糖分がこの回復に重要な栄養素であることが示唆された。飢餓での選択温度の低下は、哺乳類の飢餓での体温変化にも類似している。哺乳類も飢餓条件下では徐々に体温は低下し、再度餌を摂取することで体温は回復する [11-14]。

なぜハエ成虫は、飢餓時に低温を選択するのか？最近の結果より、ハエは低温条件下では低エネルギー消費、低摂食量、高脂質蓄積量、長寿命を示し、高温条件だとその逆を示す [1, 2]。また、飢餓下では歩行活動量は増大する [15]。これらの理由から、飢餓では低温を選択し、

エネルギー消費量を抑えつつも活動量を増大させて餌を探すことで、より長く生きることを選択していると考えられる。

飢餓条件では選択温度が低温にシフトすることから、温度センサーの温度反応性が栄養条件に依存して変化し、結果として選択温度が低温にシフトすることが考えられる。これについて検討する目的で、飢餓条件下で、温センサーである ACs の温度反応性についてカルシウムイメージングにより調べた。その結果、ACs は 25℃以上の温度で通常活性化するが、飢餓条件では 23℃付近で活性化することが観察された。このことから、飢餓条件では温センサーの活性化温度の閾値が低温にシフトすることにより、選択温度が低下することが示唆された。

飢餓での低温選択は、どのような仕組みにより制御されているのか？筆者らはこの仕組みを明らかにする目的で、インスリンに相当するインスリン様ペプチド (Insulin-like peptides: Ilps) に着目した。ショウジョウバエには、8つの Ilps が同定されており、Ilp1-7 に対して1つのインスリンレセプター (InR) がこれまでに同定されている [16, 17]。InR の下流のインスリンシグナル経路は、ショウジョウバエでも保存されている。この *ilp1-7* の各変異系統を使用して摂食条件と飢餓条件で選択温度を測定し、スクリーニングを行ったところ、*ilp6* 変異体のみで飢餓条件での選択温度の低下が観察されなかった。また、*ilp6* 変異体を用いて ACs の温度反応性をカルシウムイメージングを利用して調べた結果、摂食条件と飢餓条件の間で活性化温度に違いが見られなかった。これらの結果から、Ilp6 は飢餓条件での ACs の活性化温度の低下に重要であることが示唆された。

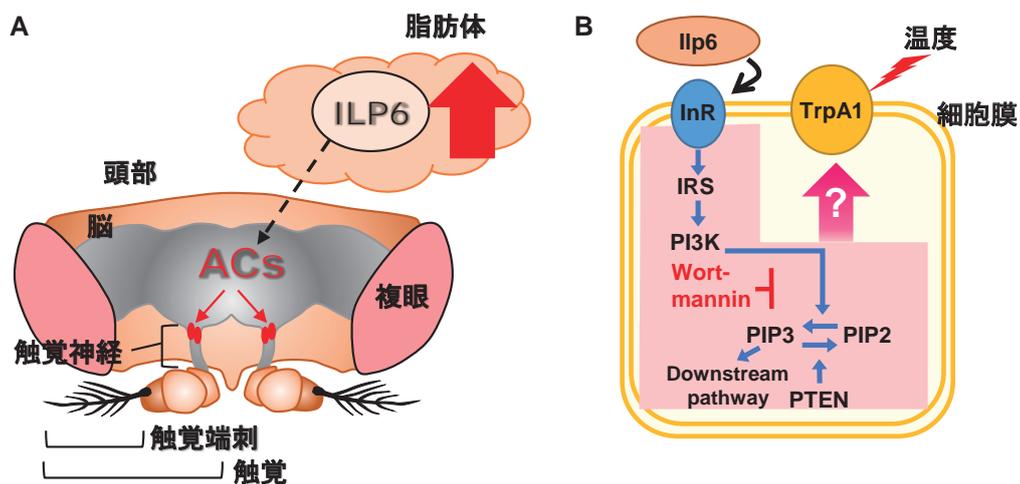


図2 飢餓条件での選択温度の調節機構

(A) 飢餓条件では、脂肪体由来の Ilp6 の発現量が上昇し、そのシグナルが温センサーである Anterior cells (ACs) のインスリンレセプター (InR) に作用する。TrpA1 を発現する神経核はハエ成虫の脳内の3領域に局在し、そのうちの一つの ACs は触覚と脳前方部の触角葉を結ぶ触覚神経に局在し、脳半球あたり2個存在する。(B) 飢餓条件で発現が上昇した Ilp6 は ACs の InR を活性化する。インスリンシグナルと TrpA1 との間で何らかのカップリングが生じることで、TrpA1 の活性化温度が低下し、結果として選択温度が低下することが示唆される。インスリンシグナルから派生したどのシグナル因子が TrpA1 の活性を調節するのかは不明である。Wortmannin は、PI3K の阻害剤である。IRS, インスリンレセプター基質、PI3K, ホスファチジルイノシトール-3-キナーゼ、PIP2, PI4,5-二リン酸、PIP3, PI3,4,5-三リン酸。

IIP6はグリア細胞、脂肪体で発現する。脂肪体は、ショウジョウバエなどの昆虫に広く存在し、哺乳類の脂肪組織や肝臓様の機能を有する。脂肪体特異的に*ilp6*をノックダウンした系統を作成して選択温度を測定した結果、*ilp6*変異体と同様に摂食条件と飢餓条件との間に選択温度に有意な差がみられなかったことから、脂肪体で発現するIIP6が重要であることが示唆された。

ほかの代謝シグナル因子の影響を検討するため、哺乳類のグルカゴンに相当するAdipokinetic hormone (AKH) [18, 19] およびレプチンに相当するUnpaired2 (Upd2) [20] について検討した。哺乳類のグレリンに相当する遺伝子は、これまでのところショウジョウバエで報告されていない。Upd2の欠損変異体およびAKH発現細胞をKir2.1の発現により強制的に抑制させたハエを用いて選択温度を測定した結果、両系統は飢餓条件で低温の選択温度を示したことから、これらの寄与は限りなく小さいと考えられる。

哺乳類のインスリンを発現する膵臓β細胞に相当する組織は、ハエでは脳背側部に局在するインスリン産生細胞 (Insulin-producing cells: IPCs) である。IPCsでは、おもにIIP2、IIP3、IIP5が発現する。飢餓下では、*ilp2*のレベルは変化せず、*ilp3*、*ilp5*は低下する。この飢餓下で発現が低下する傾向は、哺乳類のインスリンと類似する。一方で、脂肪体由来の*ilp6*は*ilp2*、*ilp3*、*ilp5*とは異なり、飢餓条件では幼虫、成虫ともにmRNA量は上昇する [21-24]。このIIP6のシグナルを受容する組織が飢餓下での温度選択に重要な働きを担うと考えられるが、それはどこに存在するのか？これを調べる目的で、インスリンレセプター (InR) を組織特異的にノックダウンした系統を作成し、摂食条件と飢餓条件との間で選択温度を比較した。その結果、TrpA1を発現するACsでInRをノックダウンした系統では、摂食条件と飢餓条件との間の選択温度に有意な差が観察されなかった。また、ACsにKir2.1をGal4-UASシステムを利用して強制発現することによって、ACsの神経活動を強制的に抑制させた系統でも、InRをノックダウンした系統と同様、摂食条件と飢餓条件との間の選択温度に有意な差が観察されなかった。これと同様の手法を用いて、冷センサーについて検討した。冷センサーの神経核特異的にKir2.1を強制発現し、神経活動を抑制させた系統では、摂食条件と比べて飢餓条件での選択温度は低下した。これらの結果から、冷センサーは飢餓条件での選択温度制御には重要ではなく、温センサーであるACsが重要であり、ACsがIIP6のシグナルを受容する可能性が示唆された。

つぎに、InRの下流の遺伝子についても検討した。ACs特異的にInRの下流の遺伝子に対してノックダウンを行って選択温度を調べたところ、InRをノックダウンした場合と同様に飢餓での選択温度の低下が観察されなかった。さらに、飢餓条件下で、且つ、インスリンシグナルを構成するホスファチジルイノシトール-3-キナーゼ (PI3K) の阻害剤 (Wortmannin) によりインスリンシグナルを阻害した条件でACsの温度反応性に

ついてカルシウムイメージングを行ったところ、ACsは摂食時は約25℃、飢餓では約23℃で活性化したが、飢餓条件下で阻害剤を与えた条件では摂食時と同じ25℃付近で活性化した。このことから、ACsの細胞内で発現するTrpA1の活性はインスリンシグナルにより変化し、インスリンシグナルが活性化することでTrpA1の活性化温度が低下することが示唆された。

したがって、飢餓条件では、エネルギー状態の低下により脂肪体で発現するIIP6が上昇し、そのシグナルがACsのInRを活性化し、インスリンシグナルを介したTrpA1の活性化温度の閾値が低下した結果、選択温度が低下することが示唆された (図2B)。

3. インスリンを介した哺乳類の体温調節機構

哺乳類の視床下部の視索前野 (Preoptic area: POA) は体温調節に重要であり、温度感受性ニューロンが局在している。インスリンあるいはインスリン様成長因子1 (Insulin-like Growth Factor 1: IGF1) をこの領域に注入すると、濃度依存的に高体温を示すことが報告されている [25, 26]。また、POAはインスリンレセプターおよびIGF1レセプターを発現すること [26]、さらにIGF1 receptorを阻害したマウスは低体温を示すことが報告されている [27]。このことから、代謝シグナルであるインスリンあるいはIGF1が体温調節を司る神経核に働きかけて体温を制御する経路が、ハエと哺乳類の間で保存されていることを示唆する。ただ、このインスリンあるいはIGF1が血液脳関門をトランスサイトシスにより経て脳に影響するのか [28]、または別経路によるものなのかは不明である。

おわりに

本稿では、ハエの温度選択行動と、最近筆者らが報告した結果を紹介させていただいた。温度選択行動の測定装置のプロトタイプが約20年前に報告されてしばらくして、近年この分野の研究が徐々に進展してきたことから、まだ不明な点が多い。しかしこれまでの研究から、光条件、加齢、概日リズムなど恒温動物に影響する因子のいくつかは温度選択に影響することが報告されている [29-32]。また、温度選択の制御機構において恒温動物の体温調節との共通点も示されている。以上のことから、温度選択行動の研究の今後の発展により、体温調節の一般的なメカニズムがさらに解明されることを期待している。

引用文献

1. Klepsatel P, Gálíková M, Xu Y, *et al.* Thermal stress depletes energy reserves in *Drosophila*. *Sci Rep.* 6 (1): 33667, 2016.
2. Klepsatel P, Wildridge D, and Gálíková M. Temperature induces changes in *Drosophila* energy stores. *Sci Rep.* 9 (1): 5239, 2019.
3. Stevenson RD. The relative importance of behavioral and physiological adjustments

- controlling body temperature in terrestrial ectotherms. *Am Nat.* 126 (3) : 362–386, 1985.
4. Stevenson RD. Body size and limits to the daily range of body temperature in terrestrial ectotherms. *Am Nat.* 125 (1) : 102–117, 1985.
 5. Sayeed O and Benzer S. Behavioral genetics of thermosensation and hygrosensation in *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci USA.* 93 (12) : 6079–6084, 1996.
 6. Goda T, Leslie JR, and Hamada FN. Design and analysis of temperature preference behavior and its circadian rhythm in *Drosophila*. *JoVE.* (83) : e51097, 2014.
 7. Viswanath V, Story GM, Peier AM, *et al.* Ion channels: Opposite thermosensor in fruitfly and mouse. *Nature.* 423 (6942) : 822–823, 2003.
 8. Hamada FN, Rosenzweig M, Kang K, *et al.* An internal thermal sensor controlling temperature preference in *Drosophila*. *Nature.* 454 (7201) : 217–220, 2008.
 9. Gallio M, Ofstad TA, Macpherson LJ, *et al.* The coding of temperature in the *Drosophila* brain. *Cell.* 144 (4) : 614–624, 2011.
 10. Umezaki Y, Hayley SE, Chu ML, *et al.* Feeding-state-dependent modulation of temperature preference requires insulin signaling in *Drosophila* warm-sensing neurons. *Curr Biol.* 28 (5) : 779–787, 2018.
 11. Piccione G, Caola G, and Refinetti R. Circadian modulation of starvation-induced hypothermia in sheep and goats. *Chronobiol Int.* 19 (3) : 531–541, 2002.
 12. Bouâouda H, Achâaban MR, Ouassat M, *et al.* Daily regulation of body temperature rhythm in the camel (*Camelus dromedarius*) exposed to experimental desert conditions. *Physiol Rep.* 2 (9) : e12151, 2014.
 13. Nagashima K, Nakai S, Matsue K, *et al.* Effects of fasting on thermoregulatory processes and the daily oscillations in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 284 (6) : R1486–R1493, 2003.
 14. Sakurada S, Shido O, Sugimoto N, *et al.* Autonomic and behavioural thermoregulation in starved rats. *J Physiol.* 526 (2) : 417–424, 2000.
 15. Yu Y, Huang R, Ye J, *et al.* Regulation of starvation-induced hyperactivity by insulin and glucagon signaling in adult *Drosophila*. *eLife.* 5, 2016.
 16. Nässel DR, Kubrak OI, Liu Y, *et al.* Factors that regulate insulin producing cells and their output in *Drosophila*. *Front Physiol.* 4: 252, 2013.
 17. 相垣 敏郎. ショウジョウバエの寿命を制御する栄養と代謝. *基礎老化研究.* 40 (2) : 15–18, 2016.
 18. Isabel G, Martin J-R, Chidami S, *et al.* AKH-producing neuroendocrine cell ablation decreases trehalose and induces behavioral changes in *Drosophila*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 288 (2) : R531–R538, 2005.
 19. Lee G and Park JH. Hemolymph sugar homeostasis and starvation-induced hyperactivity affected by genetic manipulations of the adipokinetic hormone-encoding gene in *Drosophila melanogaster*. *Genetics.* 167 (1) : 311–323, 2004.
 20. Rajan A and Perrimon N. *Drosophila* cytokine unpaired 2 regulates physiological homeostasis by remotely controlling insulin secretion. *Cell.* 151 (1) : 123–37, 2012.
 21. Slaidina M, Delanoue R, Gronke S, *et al.* A *Drosophila* insulin-like peptide promotes growth during nonfeeding states. *Dev Cell.* 17 (6) : 874–84, 2009.
 22. Okamoto N, Yamanaka N, Yagi Y, *et al.* A fat body-derived IGF-like peptide regulates postfeeding growth in *Drosophila*. *Dev Cell.* 17 (6) : 885–91, 2009.
 23. Bai H, Kang P, and Tatar M. *Drosophila* insulin-like peptide-6 (*dilp6*) expression from fat body extends lifespan and represses secretion of *Drosophila* insulin-like peptide-2 from the brain. *Aging Cell.* 11 (6) : 978–985, 2012.
 24. Okamoto N and Nishimura T. Signaling from glia and cholinergic neurons controls nutrient-dependent production of an insulin-like peptide for *Drosophila* body growth. *Dev Cell.* 35 (3) : 295–310, 2015.
 25. Sanchez-Alavez M, Tabarean IV, Osborn O, *et al.* Insulin causes hyperthermia by direct inhibition of warm-sensitive neurons. *Diabetes.* 59 (1) : 43, 2010.
 26. Sanchez-Alavez M, Osborn O, Tabarean IV, *et al.* Insulin-like growth factor I-mediated hyperthermia involves anterior hypothalamic insulin receptors. *J Biol Chem.* 286 (17) : 14983–90, 2011.
 27. Cintron-Colon R, Sanchez-Alavez M, Nguyen W, *et al.* Insulin-like growth factor I receptor regulates hypothermia during calorie restriction. *Proc Natl Acad Sci USA.* 114 (36) : 9731–9736, 2017.
 28. Nishijima T, Piriz J, Dufnot S, *et al.* Neuronal activity drives localized blood-brain-barrier transport of serum insulin-like growth factor-I into the CNS. *Neuron.* 67 (5) : 834–846, 2010.
 29. Kaneko H, Head LM, Ling J, *et al.* Circadian rhythm of temperature preference and its neural control in *Drosophila*. *Curr Biol.* 22 (19) : 1852–1857, 2012.

30. Head LM, Tang X, Hayley SE, *et al.* The influence of light on temperature preference in *Drosophila*. *Curr Biol.* 25 (8) : 1063–1068, 2015.
31. Goda T, Doi M, Umezaki Y, *et al.* Calcitonin receptors are ancient modulators for rhythms of preferential temperature in insects and body temperature in mammals. *Genes Dev.* 32 (2) : 142-155, 2018.
32. Shih H-W, Wu C-L, Chang S-W, *et al.* Parallel circuits control temperature preference in *Drosophila* during ageing. *Nat Commun.* 6: 7775, 2015.

Thermoregulation upon starvation and its controlling pathway in *Drosophila*

Yujiro Umezaki

Visual Systems Group, Division of Pediatric Ophthalmology,
Cincinnati Children's Hospital Medical Center

Abstract

Thermoregulation is important in maintaining animal body temperature. To keep a stable body temperature, endotherms exploit both behavioral and physiological thermoregulation. In contrast, ectotherms, especially smaller ectotherms such as the fruit fly *Drosophila melanogaster*, generally utilize behavioral thermoregulation. This behavior is known as temperature preference behavior or thermopreference behavior. Ectotherms choose their preferred microenvironment to uptake or lose heat and their body temperature subsequently follows the microenvironment temperature. Therefore, their body temperature is equivalent to their microenvironment temperature. To date, some factors affecting body temperature of mammals are similar to some elements influencing flies' temperature preference behavior, e.g. light conditions, circadian rhythms and aging. Moreover, recent our findings show that flies change their preferred temperature according to their nutritional state. Here I will introduce *Drosophila* temperature preference behavior and describe how flies control their preferred temperature via metabolic signals upon starvation.

Keywords : *Drosophila melanogaster*, Body temperature, Temperature preference behavior, Insulin/insulin-like growth factor signaling, TrpA1

【総説】

哺乳類の冬眠～低代謝と低体温による生存戦略

山口 良文

北海道大学 低温科学研究所 生物環境部門 冬眠代謝生理発達分野

要約

哺乳類の冬眠は、食料の枯渇する冬季を、体熱産生を積極的に抑制した低代謝・低体温状態で乗り切る生存戦略である。冬眠の生理分子機構の解明はヒトの医学薬学への応用展開につながることも期待されるが、未だ多くの点が不明である。冬眠の際の低体温誘導にはアデノシン A1 受容体が働くとされる。冬眠する哺乳類は季節性からだを変化させることで冬眠に備えており、体温セットポイント変化、白色脂肪組織における脂質代謝経路、呼吸中枢の変化等が明らかになりつつある。また、冬眠は生態的寿命の延伸効果を有するとされる。冬眠研究は基礎生物学と医学応用の両面から大きな可能性を秘めた、21 世紀の生物学に残されたフロンティアである。

キーワード：冬眠、低体温、白色脂肪、寿命

はじめに

哺乳類と鳥類は、体内で熱産生を行うことにより体温を 37°C 付近に維持する恒温性を獲得した内温動物 (endotherm) である。この熱産生能の獲得により、寒冷環境でも高い運動性を発揮することが可能となり、その生息圏の拡大につながった。しかし一方で、熱産生には食物由来のエネルギーを要するため、食物不足に見舞われる季節 (主に冬季、熱帯域では乾季) には、熱産生に必要なエネルギー源の確保が困難となる。この問題を解決する生存戦略として、鳥類の一部は食料の豊かな地域への長期間の移動、すなわち「渡り」を行う。それに対し哺乳類の一部は、エネルギーを要する熱産生を能動的に抑制することで、結果として大幅な体温低下を生じた不動状態となって冬季を乗り切る生存戦略、すなわち「冬眠」を行う。ヒトをはじめ多くの冬眠しない哺乳類は、極端な低体温 (ヒトでは通常 32°C 以下) に陥ると意識混濁や心停止等を生じ死に至るのに対し、冬眠する哺乳類 (以後、冬眠動物と呼ぶ) は低体温での生存が可能である。本稿では、冬眠の現象論について解説するとともに、体温調節および冬眠を可能とする季節性のからだの

変化、そして老化と冬眠に関する知見を紹介する。

1. 冬眠時の体温変動～深冬眠と中途覚醒

冬眠中のリスやハムスターなどの小型哺乳類の冬眠時の体温は、摂氏 10 度以下の、外気温と同じレベルまで低下する。この体温が低下した状態を「深冬眠」と呼ぶ (図 1) [1]。深冬眠のあいだ、心拍数は正常体温時の約 1/40 程度まで低下し、随意運動および脳表層から取れる脳波も消失する。この深冬眠状態は数日間から一週間ほど持続し、その後、自発的な発熱により体温は 37°C 付近まで急激に (通常 1~2 時間以内に) 上昇して覚醒する。この「中途覚醒」は半日から 1 日続き、動物は再び深冬眠へと入る。この「深冬眠-中途覚醒サイクル」は冬のあいだ繰り返されたのち、春の訪れとともに終了する。一方、クマなど大型冬眠動物の体温変化はそこまで極端ではなく、冬眠中でも 32°C 付近に維持される。しかし、それでも基礎代謝は大幅に低下するため、エネルギー節約効果は大きいと考えられる [2]。

2. 熱反射の消失とアデノシン A1 受容体経路

上述のように劇的な体温変化を伴う冬眠であるが、その制御機構については未だ多くの点が不明である。現象論としては、冬眠時には熱反射が消失する。熱反射は哺乳類の恒温性を保つ機構である。体表・体幹や血流などから伝わる体温低下のシグナルが脳中枢で感知されると、褐色脂肪細胞での非ふるえ熱産生や骨格筋でのふる

連絡先：山口良文

〒 060-0819 北海道札幌市北区北 19 条西 8 丁目

TEL : 011-706-6892

E-mail : bunbun@lowtem.hokudai.ac.jp

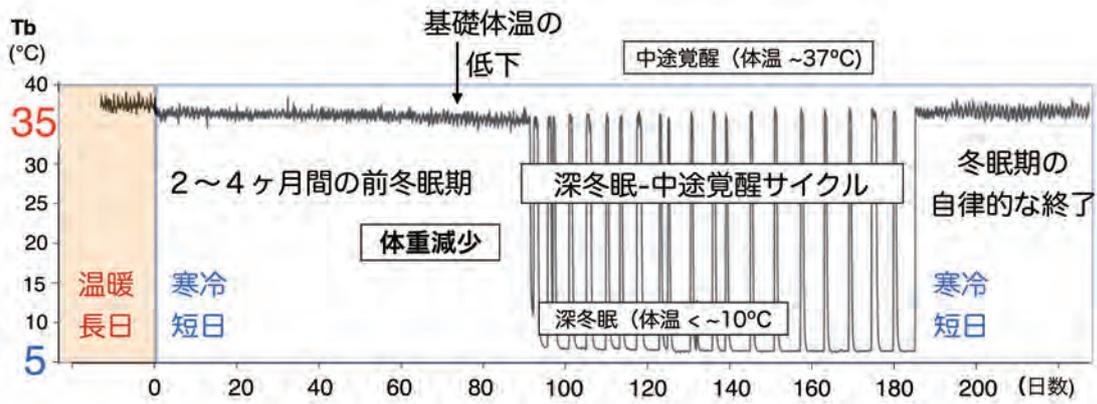


図1. 実験室におけるシリアンハムスターの冬眠とそれに伴う体温変化

え熱産生の誘導と毛細血管の収縮などによる熱放散の抑制が生じ、体温のさらなる低下を防ぐ。しかし、冬眠時に低体温へと陥る際には、褐色脂肪組織での非ふるえ熱産生が消失すると考えられる。一方で、中途覚醒の際には褐色脂肪組織による熱産生は大きな役割を果たしている[3]。

冬眠の際の低体温誘導機構については以下の報告がある。アデノシン A1 受容体のアゴニスト N⁶-cyclohexyladenosine (CHA) を投与すると、冬眠動物シリアンハムスター (*Mesocricetus auratus*)、ラット、マウス等において低体温が誘導される [4-6]。さらに深冬眠導入直後のシリアンハムスターにおいてアデノシン A1 受容体の阻害剤を投与すると深冬眠が阻害されることから [4]、冬眠の際の低体温誘導に内因性のアデノシン A1 受容体を介したシグナルが機能していると考えられる。非冬眠動物であるラットでは皮膚冷却による褐色脂肪組織での熱産生反射が CHA の脳室内投与により消失する thermoregulatory inversion 現象が報告されており [7]、冬眠の際の熱反射消失機構である可能性が高い。しかし、CHA は日内休眠で見られる現象の一部しか模倣できないとの報告があり、冬眠の制御には複雑な調節機構があると予想される [8]。一方、冬眠動物ホッキョクジリスでは CHA の効果に季節性が見られる。冬眠期 (秋の終わりから冬) に CHA を投与するとシリアンハムスターやラットと同様に低体温が誘導されるのに対し、春や夏の冬眠しない時期の動物に CHA を投与しても冬眠は誘導されない [9]。この違いは、ホッキョクジリスでは季節によって体温調節中枢の CHA に対する感受性の違いが生じるためと考えられる。

3. 季節性の体の変化と概年リズム依存性

上で見たホッキョクジリスにみられる季節性のからだの変化は、内因性の概年リズム (circannual rhythm) に従って生じる。ホッキョクジリスやシマリス、クロクマなど、亜寒帯域に生息する冬眠動物の多くは概年リズムに応じた冬眠を示すとされる。これらの動物を寒冷短日の一定条件下で飼育した場合でも、体内の概年リズムが冬の場合にのみ、冬眠が誘導されるのである。概年リズムが夏の場合にはたとえ寒冷短日飼育下でも冬眠は誘導

されない。これらの概年リズムに依存した冬眠を行う動物を、義務的冬眠動物または季節強依存性冬眠動物と呼ぶ。一方、冬眠動物の中でも、ハムスター類の多くは、環境条件の変化によって冬眠を誘導できる。こうした動物を、概年リズムには依存しない冬眠を行う、条件的冬眠動物または日和見の冬眠動物と呼ぶ [10, 11]。

私たちは、冬眠の分子制御機構解明のためには、実験室環境下での冬眠発動が通年行える方が研究遂行上の利点が多いと考え、シリアンハムスターをモデルに研究を行なっている。以下、冬眠発動とそれを可能にする季節性の体の変化についてシリアンハムスターにおける古くからの知見、そして最近明らかになってきた知見について紹介する。

3-1. 冬眠発動の必要条件

シリアンハムスターは、長日条件下で生殖腺が発達し繁殖を行う。一方、短日条件下では、メラトニンの分泌が亢進するとともに生殖腺の大幅な萎縮が生じ生殖能力も大幅に低下する。さらに外気温の低下が生じると冬眠プログラムが発動する。この冬眠の様式は外気温に依存し、外気温が低ければ低いほど、深冬眠の長さも延長することが知られている。冬眠の発動自体には、実は光条件は必須ではない。長日寒冷条件下でも、冬眠が生じるまでの期間は延長するが冬眠自体は生じるとの報告が過去になされている [12]。したがって、シリアンハムスターにおいては、長期間の外気温低下が冬眠発動の絶対必要条件で、短日条件はその促進因子であると考えられる。

上記の光・温度条件に加えて、シリアンハムスターの冬眠発動には、体重閾値も重要である。シリアンハムスターは、寒冷短日条件下で長期間飼育されると、ある時期から徐々に体重を減少させる (図1)。私たちは、体重がある一定の閾値 (140g) 以上の場合には冬眠が発動しないことを見出した [1]。すなわち、体重 140g 以下になることは、冬眠発動の必要条件である。一方、体重が 140g 以下であっても、必ず冬眠するわけではなく、十分条件ではないと言える。この現象は、シリアンハムスターには何らか「体重」と「冬眠発動」とを関連づける機構があることを示唆する。

3-2. 体温調節システムの設定変化

上述の解析の過程で、シリアンハムスターは冬眠開始の一週間から二週間前に、基礎体温を1℃ほど低下させること、さらにこの低下は、深冬眠-中途覚醒を繰り返している間に徐々に回復し、自律的に冬眠を脱する後冬眠期には完全に解除されることもわかった [1]。冬眠に先立つ基礎体温低下は、ホッキョクジリスにおいても同様に観察されている [13]。基礎体温の低下は、基礎代謝の低下すなわちエネルギー消費の節約を示唆する。つまり、冬眠動物は、実際に深冬眠を発動しはじめる前に、そもそも基礎代謝が低下した状態へとからだが変化すると考えられる。

3-3. 白色脂肪組織の変化

冬眠動物の中でも、大型のクマや、中型のジリス、マーマットなどは、冬眠期のあいだは巣穴にこもり絶食状態となり、貯蔵脂肪を効率的に燃焼しエネルギーとすることで冬季を乗り切る。これらの脂肪貯蔵型冬眠動物は、冬季において白色脂肪の分解系（リパーゼ）などの遺伝子発現が増強されることが知られる [11]。一方、ハムスターやシマリスなど、小型の冬眠動物は、秋から冬にかけて巣穴の中に餌を貯蔵し、冬眠の間は中途覚醒の際に餌を摂取しつつ冬を乗り切る。この食べながら冬を乗り切る「餌貯蔵型冬眠動物」において脂質代謝系がどのように変化するかを調べるために、私たちはシリアンハムスターの鼠蹊部白色脂肪組織の網羅的遺伝子発現解析を行った。その結果、非冬眠期から前冬眠期、冬眠期とからだ変化につれ、遺伝子発現パターンが大幅に変化し、これら個体は差次的遺伝子発現の主成分分析解析によっても明瞭に区別されることがまず明らかになった [14]。さらに1) 脂肪酸生合成、グリセロール生合成、および脂質リモデリングに関わる酵素群の遺伝子発現上昇、2) 脂質分解および脂肪酸β酸化代謝に関わる酵素群の遺伝子発現上昇が認められた。これらの変化は、寒冷短日条件に移行してから3ヶ月以上経た個体で有意に認められ、さらに自律的に冬眠期を脱した個体では部分的に解消したことから、単なる寒冷適応の結果

ではなく、冬眠と関連した変化であることが示唆された (図2)。2で見られた脂質分解系の亢進は、シリアンハムスターが冬眠期に餌を食べられるにも関わらず、脂肪酸の燃焼経路を増強するシグナルが増強されるという点で興味深い。また、1の脂質同化関連遺伝子の発現亢進は、餌貯蔵タイプのシリアンハムスターが、中途覚醒期に採取する食料から脂質を合成する能力も増強し、冬眠に利用することを示している [14]。これらの変化に加え、不飽和脂肪酸の合成に関わる酵素群の遺伝子発現の増強、さらに褐色脂肪細胞様のベージュ細胞の出現も冬眠期の個体では認められた (図2)。褐色脂肪は、ミトコンドリアでの電子伝達とATP産生とを脱共役させ非ふるえ熱を産生する組織である。シリアンハムスターをはじめ小型冬眠動物は多量の褐色脂肪組織を有しており、深冬眠から中途覚醒への移行時には褐色脂肪細胞での交換神経依存的非ふるえ熱産生が必須である [3]。一方、冬眠動物においてベージュ細胞が見出されたのは今回の報告が最初である。近年、褐色脂肪細胞やベージュ細胞は熱産生だけでなく全身代謝調節に働くことが明らかとなりつつあり [15]、それらの冬眠における熱産生以外の役割も今後の解析が待たれる。

3-4. 呼吸中枢の変化

深冬眠時には極端な低体温状態になるにもかかわらず、心拍・呼吸は極めて低頻度ながら保たれる。最近、低体温下での呼吸中枢の神経活動に着目した研究が報告された [16]。この論文では、長期間短日飼育し冬に適応したからだのみなせるシリアンハムスターと、常温長日飼育した、夏のからだのみなせるシリアンハムスターとの間で、延髄腹側呼吸中枢 (medullary ventral respiratory column) にある pre-Bötzing complex と呼ばれる神経核の神経活動および遺伝子発現の変化を比較した。その結果、冬適応個体の神経核の神経細胞の方が、より低温で活動電位を生じ、かつ細胞死を減少させることが示された。このとき冬適応個体と夏適応個体との間では、数百個の遺伝子発現量に有意差が認められ、スプライシングパターンの変化も認められた。

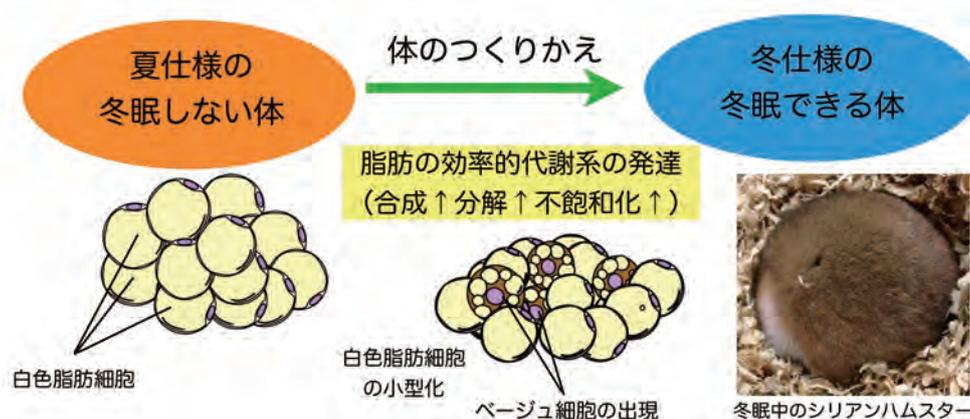


図2. シリアンハムスターの冬眠に備えた白色脂肪組織の変化

4. 老化と冬眠～止まる加齢時計？

最後に、冬眠に寿命延伸効果があるのか、というのも古くから問われている疑問についても述べておきたい。まず、生態学的解析からは、冬眠する種の方が同程度の体重の冬眠しない種よりも、長寿の傾向があるとされる [17]。これはひとつには、冬季の餌が枯渇する環境では、特に小型哺乳類にとって冬眠は捕食者による捕獲率を下げる点で生存に有利と解釈されている。一方、実験室環境下で、冬眠と生理的寿命の関連を直接的に検証した報告は一例のみ、30年以上前に為されたトルコハムスター (*Mesocricetus brandti*) での研究がある [18]。トルコハムスターもシリアンハムスターと同じく、寒冷短日環境飼育で冬眠が誘導されるが、その発動や冬眠の日数には個体差が大きい。つまり、同じ寒冷短日環境下でも、冬眠をよく発動する個体もいれば、殆ど冬眠しない個体もいるのである。この報告では、長期間冬眠した個体の寿命は約 1000 日程度であったのに対し、冬眠を全くしない個体あるいはわずかしかな冬眠しなかった個体の寿命は約 700 日程度ということで、約 300 日ほど良く冬眠した方が長寿だったという。このように、寒冷環境下での比較では明らかに冬眠した方が延命効果がある。しかし、よく冬眠した個体の寿命から深冬眠日数を引いて得られる覚醒日数は、常温で飼育した個体の寿命とほぼ同じ(約 800 日程度)であった。すなわち、深冬眠の間はあたかも老化時計の進行が止まっていたとも解釈できる。しかし、そもそもトルコハムスターにとって最適な飼育条件が不明のため、冬眠が生理的寿命を伸ばすかどうかについては結論できないと著者たちは慎重な姿勢である。とはいえ、寒冷条件下ではよく冬眠した方が 300 日ほど長寿であるという事実は、寿命がせいぜい 2-3 年程度のトルコハムスターの生活環にとっては意味が大きいと言える。その分だけ一回多く春、すなわち繁殖の機会、を享受できるからである [19]。このように、冬眠には生態的寿命や種の保存において明らかなメリットがあるとと言える。

おわりに

哺乳類の冬眠は古くから知られる魅惑的な現象にも関わらず、その制御機構は未だ神秘のヴェールに包まれている。しかし近年、実験・解析技術の進歩により、冬眠動物での詳細な研究が可能となりつつある。低代謝・低体温を特徴とする冬眠の生理・分子機構を明らかにすることができれば、臓器移植や救急の現場における低体温療法など、私たちヒトへの医療応用も考案可能となるかもしれない。もちろん、冬眠自体は冬眠動物に固有のもので、冬眠を本来行わないヒトへの応用は困難という見方もあるかもしれない。しかし近年、冬眠動物の特性の一部を非冬眠動物であるマウス個体で部分的に再現したとの報告がある。従って、非冬眠動物であるヒトにおいても、冬眠動物の研究で得られた知見をもとに、冬眠動物の有する能力を活用するというのも、荒唐無稽とも言えない。シリアンハムスターは近年、遺伝子改変動物の作成も可能との報告があり、個体レベルでの冬眠分子機構

の解明が今後進むと期待される [20, 21]。本稿により、21 世紀の生物学に残されたフロンティアともいえる魅惑的な冬眠研究に興味を抱き参入してくれる方が増えることで、冬眠の神秘解明への一助となれば幸いである。

引用文献

1. Chayama Y, Ando L, Tamura Y, Miura M, Yamaguchi Y. Decreases in body temperature and body mass constitute pre-hibernation remodelling in the Syrian golden hamster, a facultative mammalian hibernator. *Royal Society open science*. 2016;3 (4) :160002.
2. Tøien Ø, Blake J, Edgar DM, Grahn DA, Heller HC, Barnes BM. Hibernation in black bears: independence of metabolic suppression from body temperature. *Science*. 2011;331 (6019) :906-9.
3. Kitao N, Hashimoto M. Increased thermogenic capacity of brown adipose tissue under low temperature and its contribution to arousal from hibernation in Syrian hamsters. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2012;302 (1) :R118-25.
4. Tamura Y, Shintani M, Nakamura A, Monden M, Shiomi H. Phase-specific central regulatory systems of hibernation in Syrian hamsters. *Brain research*. 2005;1045 (1-2) :88-96.
5. Tupone D, Madden CJ, Morrison SF. Central activation of the A1 adenosine receptor (A1AR) induces a hypothermic, torpor-like state in the rat. *J Neurosci*. 2013;33 (36) :14512-25.
6. Iliff BW, Swoap SJ. Central adenosine receptor signaling is necessary for daily torpor in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2012;303 (5) :R477-84.
7. Tupone D, Cano G, Morrison SF. Thermoregulatory inversion: a novel thermoregulatory paradigm. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2017;312 (5) :R779-R86.
8. Vicent MA, Borre ED, Swoap SJ. Central activation of the A1 adenosine receptor in fed mice recapitulates only some of the attributes of daily torpor. *J Comp Physiol B*. 2017;187 (5-6) :835-45.
9. Trefna M, Goris M, Thissen CMC, Reitsema VA, Bruintjes JJ, de Vrij EL, *et al*. The influence of sex and diet on the characteristics of hibernation in Syrian hamsters. *J Comp Physiol B*. 2017;187 (5) :725-34.
10. Geiser F. Hibernation. *Current biology : CB*. 2013;23 (5) :R188-93.
11. Carey HV, Andrews MT, Martin SL. Mammalian hibernation: cellular and molecular responses to depressed metabolism and low temperature. *Physiological reviews*. 2003;83 (4) :1153-81.

12. Janský L, Haddad G, Kahlerova Z, Nedoma J. Effect of External Factors on Hibernation of Golden-Hamsters. *J Comp Physiol*. 1984;154 (4) :427-33.
13. Sheriff MJ, Williams CT, Kenagy GJ, Buck CL, Barnes BM. Thermoregulatory changes anticipate hibernation onset by 45 days: data from free-living arctic ground squirrels. *J Comp Physiol B*. 2012;182 (6) :841-7.
14. Chayama Y, Ando L, Sato Y, Shigenobu S, Anegawa D, Fujimoto T, *et al*. Molecular Basis of White Adipose Tissue Remodeling That Precedes and Coincides With Hibernation in the Syrian Hamster, a Food-Storing Hibernator. *Front Physiol*. 2019;9:1973.
15. Villarroya F, Cereijo R, Villarroya J, Giral M. Brown adipose tissue as a secretory organ. *Nature reviews Endocrinology*. 2017;13 (1) :26-35.
16. Russell TL, Zhang J, Okoniewski M, Franke F, Bichet S, Hierlemann A. Medullary Respiratory Circuit Is Reorganized by a Seasonally-Induced Program in Preparation for Hibernation. *Frontiers in neuroscience*. 2019;13:376.
17. Turbill C, Bieber C, Ruf T. Hibernation is associated with increased survival and the evolution of slow life histories among mammals. *Proceedings Biological sciences*. 2011;278 (1723) :3355-63.
18. Lyman CP, O'Brien RC, Greene GC, Papafrangos ED. Hibernation and longevity in the Turkish hamster *Mesocricetus brandti*. *Science*. 1981;212:668-670.
19. Nedergaard J, Cannon B. Mammalian hibernation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1990;326 (1237) :669-85, discussion 85-6.
20. Fan Z, Li W, Lee SR, Meng Q, Shi B, Bunch TD, *et al*. Efficient gene targeting in golden Syrian hamsters by the CRISPR/Cas9 system. *PLoS One*. 2014;9 (10) :e109755.
21. Gao M, Zhang B, Liu J, Guo X, Li H, Wang T, *et al*. Generation of transgenic golden Syrian hamsters. *Cell Res*. 2014;24 (3) :380-2.

Mammalian hibernation ~ a survival strategy with hypometabolism and hypothermia

Yoshifumi Yamaguchi

Hibernation Metabolism, Physiology and Development Group, Institute of Low Temperature Science, Hokkaido University

Abstract

Mammalian hibernation is a survival strategy with hypometabolism and hypothermia by actively reducing thermogenesis during harsh winter with little or no food. In both hibernators and non-hibernators, hypothermia can be induced by adenosine signaling via adenosine A1 receptor. Hibernators remodel their bodies to prepare for the winter and hibernation in a season or environment-dependent manner. It was reported that thermoregulatory system, lipid metabolism pathways, and respiratory center are rewired during the preparatory phase for hibernation. Hibernation is considered to extend ecological longevity. Thus, hibernation research is a frontier left for biology and medicine of the 21st century.

Keywords : Hibernation, Torpor, Hypothermia, White Adipose Tissue, Longevity

第42回日本基礎老化学会大会

2019年（令和元年）6月6日（木）- 8日（土）

ベストディスカッサー賞受賞者寄稿

第31回日本老年学会 総会
老年学先端研究と平衡老化

会期 2019年6月6日(木)・7日(金)・8日(土)

会場 仙台国際センター・東北大学百周年記念会館・トークネットホール仙台(仙台市民会館)
東北福祉大学 仙台駅東口キャンパス・東北大学 川内南キャンパス

会長 佐々木 英忠 (東北大学名誉教授 日本老年医学会元理事長)

- 第61回日本老年医学会学術集会 会長 荒井 啓行 (東北大学加齢医学研究所 教授)
- 第61回日本老年社会学会大会 大会長 加藤 伸司 (東北福祉大学 教授)
- 第42回日本基礎老化学会大会 大会長 石神 昭人 (東京医科歯科大学総合センター研究開発推進課)
- 第30回日本老年歯科医学会学術大会 大会長 木山 武義 (岡山造形テクノロジー研究)
- 第34回日本老年精神医学会 大会長 栗田 圭一 (東京医科歯科大学総合センター研究開発推進課)
- 第18回日本ケアマネジメント学会研究大会 大会長 関田 康慶 (東北福祉大学大学院 教授)
- 第24回日本老年看護学会学術集会 会長 大塚眞理子 (宇城大学 教授)

参加受付は展示棟 ホワイエです
日本ケアマネジメント学会のみ会議棟 2Fホワイエ

【ベストディスカッサー賞受賞者寄稿】

第 42 回日本基礎老化学会大会 学会見聞録

伊藤 孝

浜松医科大学 細胞分子解剖学講座

University of Washington, Department of Pathology



初夏が香る霧雨の仙台、仙台国際センターを初めて訪れる。新規完成の展示棟も合わせた現代性と機能性、風格を併せ持ち、心を踊らされた。日本老年学会として老年内科、歯科、介護と関連各分野を包含するスタイルは予期せぬ出会いによるブレイクスルーの契機となる稀有なプラットフォームを提供している。私は老化の基礎研究者として日本基礎老化学会の口頭発表会場中心に参加したが、公文さんの展示ブースで高齢者認知機能支援活動の展開を知ることができ、また遠方の過去の共同研究者や既知の代謝内科の教授と偶然お会いして話できるなど、予期できなかった恩恵を大いに享受した。

二日間に渡る基礎老化学会の口頭発表は非常に興味深い演題ばかりで夢中になって聞き、心の赴くままに質問していたらベストディスカッサー賞を頂く栄誉と幸運を賜った。ポスター発表を関連学会と同時にすることは多様な分野の人材交流の仕掛けとして非常に優れていると感銘を受けた。企業のブースの方も同会場なので多くの気軽な交流が生まれたことと思う。金曜夜に開催された基礎老化学会も老化で志を共有する多くの先生方とディスカッションさせて頂いた。当日の私の発表に関しても沢山ご質問を頂き、学会のリフレクションの場としての懇親会の重要性を認識した。

さて、私が本稿の執筆を賜ったことは、学会の更なる発展の契機となるような少々厳しい視点を提供することが役割として求められていると推察する。自分自身は初参加で大変楽しく学会期間を過ごせたと断らせて頂いた上で、日本基礎老化学会大会に関して以下のような意見も述べさせていただきたい。

発表演題に関して、初参加の私は大変楽しんだ一方で、いつも同じような方々からお話を聞くという意見も懇親会で耳にした。これは組織委員の先生方の負担が特定の

機関の方々に重くなっていることや、学会員の方中心への演題依頼があったことにも起因するかもしれない。会の在り方に関しては緒論あり得ると存するが、より多様で若くて元気を注入してくれるような人材を巻き込み発展を目指すやり方も検討事項に値するのではないかと。例えば海外留学中の老化研究若手を積極的に発掘し呼ぶこともあり得る。懇親会で韓国の先生がこれは日本人中心の学会とポロリと仰っていたが、大会の国際化も視点の一つと思う。類似かつ新参の抗加齢医学会との位置づけ、長期的な視野に基づく方向性の整理も必要に感じる。本会1週間後に抗加齢医学会年会が開催される中で、どちらにどう参加するか、老化研究者は現在どう決定しているのか知ることには方向性づくりの契機となると思う。なお両学会は医学系学会としてスーツが基本だが、海外のKeystoneやGordonのようにフォーマルな服装を禁止し、肩書を超えてサイエンスと人間を通じた交流を促すような場は老化に関して日本にはあるだろうか、もしくは必要だろうか。老化研究と社会実装への社会的要請は今後ますます強まり、熊本大学、理研、慶応大学のような老化研究の拠点が新規に立ち上がりつつある中、彼らをどう巻き込んでいくかも興味深い。本学会が老化の諸問題を解決し日本と世界を救うプラットフォームへと力強く発展することを祈念して末筆とさせて頂く。この度は貴重な機会を賜ったことを諸先生方に改めて厚く御礼申し上げます。

連絡先：伊藤 孝

〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山一丁目20番1号

TEL：053-435-2086

FAX：053-435-2468

MAIL：itotakakun77777@gmail.com

【ベストディスカッサー賞受賞者寄稿】

第 42 回日本基礎老化学会大会に参加して

津田 玲生

国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター 創薬モデル動物開発室

先頃、仙台で開催された令和になって初めての基礎老化学会大会に参加した。後で知ったことであるが、本大会は 30 年ぶりに仙台で開催された基礎老化学会大会ということである。学会場である仙台国際センターは町の中心部からはやや離れた自然豊かな場所にあり、3 日間の開催で思う存分「老化研究」に関して議論することができた。今回は日本老年学会を含む 7 大会の合同開催という形式で行われ、「健康長寿社会の実現を目指した老化制御研究」というテーマが掲げられていた。学会自体は大会長である石神先生のご尽力のおかげで、活発な討論が連日行われ、学術的に非常に有意義な会であった。大会長のご努力に感謝したい。

大会は 6 つのシンポジウムと一般口頭発表 10 演題、そしてポスター発表という構成であった。シンポジウムはそれぞれが充実しており、多くの興味ある発表が行われた。個人的には「核構造と老化・疾患」のセッションにおける小椋利彦先生（東北大学・加齢医学研究所）の、物理的な刺激装置を開発することにより、核の形態と細胞機能の関係を解明しようとした研究が興味深かった。さらに、「モデル動物と老化研究」というセッションでは熊本大学の三浦恭子先生がハダカデバネズミに関する研究発表をされていた。いつも思う事であるが、特殊に進化した動物の生体内における調節メカニズムは非常に面白い。糖代謝を含む生体内の代謝調節機構が老化と密接に関係していることを改めて認識することができた。また、3 日目のランチョンセミナーの演者として、東京都健康長寿医療センター研究所の大澤郁朗先生がお話をされた。内容は先生が長年携わってこられた「水素水」に関するお話で、水素水の作用に関する最新のデータを示されていた。現在、移植手術等の医療現場での使用が増えてきているということを知り、改めて水素水の偉力を思い知らされた。大会全体を通して感じたことであるが、核構造や幹細胞等の基礎的な内容のシンポジウムから機能性食品や東洋医学といったケミカルバイオロジーによるアプローチまで、広い視点から老化研究を捉えることにより本質に迫ろうとする意図が感じられ、基礎生物学と応用医学という“二刀流”で研究を進めている筆者には大変楽しめた大会であった。

懇親会は仙台駅の近くにあるホテル JAL シティで行われた。ご当地名物の牛タンや地酒等に舌鼓をうちながら、情報交換等の交流が活発に行われた。余興が幾つか

行われ、その中でも印象深かったのは、後藤先生によるプレゼンである。先生はスライドを用意され、「テロメア伸長と寿命制御の関係に関する疑問」ということで、数々の疑問点を指摘されていた。それに答える形で、理事長をはじめとして数名の理事が「スライドの前に座らされ？」先生の疑問に答えるという形式で進められ、結構楽しめた。このような余興は、基礎老化学会の“こぢんまりとした学会”という利点を最大限に生かしたもので、ユニークな企画だと思った。この応用型として、若い学生等による質問に研究者が答えるという形式もありではないかと考えたりした。

最後に、本大会の会長である石神先生の御計らいで、今大会の新たな試みとして、「ベストディスカッサー賞」なるものが新設された。これは、活発に質問して議論を盛り上げたヒトに対して与える賞ということで、筆者はその栄えある第 1 回受賞者という名誉を伊藤先生（浜松医大）と共有することになった。しかし、受賞後、周りからは「先生、こういう賞は若い人にとらせるべきでしょう」といった趣旨のコメントをいただいたりした。私としては「サイエンスは年齢、性別等で差別されるべきではない」という信念に基づいてこれまで研究を行ってきたので、あまり気にはしていない。ただし、筆者自身、ここ数年基礎老化学会大会に参加してみて、学生を含む若い人からの発言が年々少なくなっているように感じている。私は疑問に感じたこと、あるいは自身の研究に活かせると感じた発表には積極的に質問しようと決めているので、それが結果として受賞につながったようである。基礎老化学会大会は学会の規模としては小さめで、学生が質問するにはちょうど良いサイズであることから、若い人たちも、もっと自身の研究に結びつく疑問等を気楽に質問してみてもどうかと思う。次回以降の大会でも、このベストディスカッサー賞が引き継がれるのかは解らないが、若い人からの自由な発言を祈りつつ、学会見聞録を終えたい。

連絡先：津田玲生

〒 474-8511

愛知県大府市森岡町七丁目 430 番地

TEL : 0562-44-5651 (内線 7523)

MAIL : ltsuda@ncgg.go.jp

第 42 回日本基礎老化学会大会
2019 年（令和元年）6 月 6 日（木） - 8 日（土）

学生奨励賞受賞者寄稿



【学生奨励賞受賞者寄稿】

第 42 回日本基礎老化学会大会 学生奨励賞を受賞して

久松 大介

慶應義塾大学医学部 生理学教室

博士後期課程 4 年

この度は、第 42 回大会の学生奨励賞に選出していただき、非常に嬉しく思います。まず、この場を借りて大会長である石神先生をはじめ、事務局の方々にお礼を申し上げます。

私が本学会会員とならせていただいたのは 2 年ほど前であり、2017 年にスイスで行われた Aging, Biology of Gordon Research Conference で国立長寿医療研究センターの丸山光生先生にお会いしたことがきっかけです。ひとりで参加した初の国際学会で不安もありましたが、丸山先生とは研究のみならず色々な話をさせていただき、多くのことを学ぶ非常に良い機会となりました。帰国後も日本基礎老化学会主催のシンポジウムや学会参加の際には、丸山先生をはじめ、本学会の多くの先生方には大変お世話になり、非常に感謝しております。

そもそも私が老化研究を志すようになったのは、高校時代に“なぜ人は老化するのか？老化を止めることはできないのか？”と漠然と考えており、これがきっかけです。それから 10 年以上が経ち、日本をはじめ世界で老化研究が盛んに行われる中で、いま老化研究に従事していることは幸福なことだと思います。それはひとえに、現在第一線でご活躍されている先生方のおかげです。しかしながら、本学会や様々な学会参加を通して、やはりがんや幹細胞研究の分野に比べて、純粋な老化研究を行っている学生、あるいは若手のポスドクは少ないので

はないかと感じました。老化研究は実験系の長さから、一から行おうとすると非常に研究期間を要するものであり、しっかりと老化研究ができる環境が整っていないければ、学生が研究を行うのは難しいのではないかと感じます。しかし、超高齢化社会を迎えた日本において、いまの学生が老化という現象に真剣に向き合うことが大事ではないかと私は思います。

近年、多能性幹細胞や人工知能などの最先端の研究を医療や創薬に応用する取り組みが盛んに行われるようになり、科学は世間の身近なものになりつつあります。同時に、科学に対する社会の期待は大きくなっており、以前よりも研究者は研究成果を社会に還元することを強く求められるようになったと感じます。一方で、このような背景から成果を求めるあまり科学的な好奇心を失いがちになってしまう可能性も感じます。私は卒業後もアカデミアで研究に従事したいと考えているので、研究者を志すきっかけとなった根源的な疑問を忘れずに、研究成果を社会に還元できるような研究者になれるよう、本受賞を励みにし、日々の研究に向き合っていきたいと思えます。

最後に、本研究に際し直接ご指導をいただいた現滋賀医科大学 金田勇人先生、東京医科歯科大学 馬淵洋先生、ならびに指導教官である慶應義塾大学医学部 岡野栄之教授をはじめ、研究室の皆様感謝を申し上げます。



【学生奨励賞受賞者寄稿】

第 42 回日本基礎老化学会大会 学生奨励賞を受賞して

平尾 勇人

東京理科大学大学院 薬学研究科薬科学専攻

分子病理・代謝学研究室 修士課程 1 年

この度の第 42 回基礎老化学会大会において学生奨励賞を受賞したことは私にとってとても貴重な経験となり、今後の研究への励みとなりました。

私は昨年の 2018 年から分子病理・代謝研究室（樋上研究室）に配属されました。当研究室では寿命延伸・代謝改善などの抗老化作用を示すカロリー制限（CR; caloric restriction）の分子メカニズムの解析を主軸としてチーム体制で研究を行っています。私は特に CR で発現が有意に増加する因子である MIPEP（Mitochondrial intermediate peptidase）に着目しています。MIPEP はミトコンドリアのマトリックスに存在するペプチダーゼであり、プロセシングペプチダーゼである MPP（Mitochondrial processing peptidase）に切断されたタンパク質に対して、二度目の切断を行います。そこで私は、MIPEP がミトコンドリアの機能制御に重要であると考えました。当研究室において、Srebp-1c 依存性に MIPEP の発現量が増加することが見出されています。しかし Mipep の転写領域の上流には SREBP-1c の結合サイトが存在しないことから、私は Srebp-1c が別の転写因子を介して MIPEP の発現量を調整しているのではないかと考え、MIPEP の転写制御メカニズムを解明すべく現在研究を行っています。初めは右も左もわからずといった状態でしたが、1 年の試行錯誤を経て、ようや

く研究が軌道に乗り、本学会で初めて学会発表をさせていただきました。ポスター発表の際は多くの方々に様々な意見いただきました。誠にありがとうございました。

樋上研究室の学生は普段は皆真面目に研究をしていますが、BBQ やゼミ旅行といった行事の際は全力で楽しむ、メリハリのある研究室です。また、研究室の長である樋上教授は、毎年開かれるソフトボール大会で誰よりも張り切り、活躍されています。さらに、ひと月に 1 度のペースで開かれる飲み会では教授、学生問わず全員が良く飲み、良く食べ、非常に楽しい宴になっています。このように大変恵まれている環境の中で自分自身のやりたい研究を行えることを私は心から感謝しています。

最後に、終始熱心なご指導を頂いた分子病理・代謝研究室の樋上賀一教授、小林正樹助教、田川亮真助教に感謝致します。修士 2 年の瀧加菜里さんとは共同で研究を進め、多くの刺激とアイデアを得ることができました。また、同級生の有川智也君とは、研究内容は違えど、同じチームメートとして互いの研究についてディスカッションし、また時には私の心の支えとなってくれました。感謝の意を示します。

この度の学生奨励賞の受賞につきましては、皆様のご協力のおかげです。今後は、この経験を糧として、更なる研究の発展のために精進してまいります。



【学生奨励賞受賞者寄稿】

第 42 回日本基礎老化学会大会 学生奨励賞を受賞して

王 梓

早稲田大学 人間科学研究科

基礎老化学研究室 博士課程三年

この度は「DNA ポリメラーゼ θ (POLQ) は複製フォークの損傷による DNA 二本鎖切断の修復に重要である」という研究を第 42 回日本基礎老化学会大会で発表する機会をいただき、さらに学生奨励賞を受賞することができ、大変光栄に思います。大会の関係者の皆様深く感謝いたします。

筆者は学部 3 年生の時から早稲田大学人間科学学術院基礎老化学研究室に在籍し、千葉卓哉教授のもとで老化について研究してきました。20 歳を過ぎたばかりの私が老化の研究に興味を持つようになったのは、幼いころから感じ続けた死と老化への恐怖が原因でした。今は体が健康で自由自在に動けるとしても、いずれ老化によって体が鈍く遅くなり、加齢性疾患も発症し肉体的、精神的な苦痛を味わうこととなります。そして、その先には永遠の無、無限の暗闇を意味する死が待っています。今まで誰も老化と死を避けられなかったことがさらに絶望感を増しています。近年では、生命科学の進歩によって、様々な生命現象が解明され、老化に関してもたくさんの仮説が確立されました。不老長寿も夢物語ではなくなる日が近いかもしれません。この魅力的な研究を自分の手で遂行したく、これまで解明された老化のメカニズムに基づき、老化を遅らせる方法を見つけ出すことを目標とし、基礎老化学研究室に入りました。

私たちの研究室の主なテーマの一つはカロリー制限 (CR) と CR 模倣物の開発です。摂取カロリーを制限することによって多くの生物種の寿命は延長することが報告されています。そのメカニズムはインスリン /IGF-1 経路や mTOR 経路の不活性化及びサーチュイン経路の活性化と関連していると言われています。ヒトに対して長期間の CR を行うことは困難なため、摂取カロリーを実際には制限せずに、CR の効果を得られる CR 模倣物に関する研究も注目されています。本研究室は代謝や酸化能を中心に、CR のメカニズム、CR 模倣物の効果について研究しています。上記のシグナル経路以外に

も、本研究室は摂食促進作用を持つニューロペプチド Y (NPY) に着目しました。我々の先行研究によって NPY をノックアウトしたマウスに CR を行っても寿命延長効果やがん抑制効果は得られないことが明らかになりました。そのため、NPY シグナルも CR のメカニズムと強く関連しており、NPY の発現を上昇させる化合物は CR 模倣物になる可能性が大きいことから、現在も研究中です。CR 模倣物に関する研究も第 38 回と第 40 回の日本基礎老化学会大会で発表させていただきました。

もう一つの研究テーマは DNA 損傷応答障害です。放射線や紫外線、化学物質などによって DNA 損傷が引き起こされると、遺伝子の変異や細胞死が起こり、発がんする可能性もあります。通常は DNA の損傷を修復するシステムによって DNA が修復されますが、その過程に重要なタンパク質の働きに異常があると老化が促進され、早老症にもつながります。本研究室はその分子メカニズムについて研究しています。今回受賞しました研究課題は DNA 修復タンパク質である POLQ とがんの関連性というテーマで、筆者が去年渡米し、共同研究の関係にあるアメリカ scripps 研究所の Wu 研究室で実験を行った研究です。POLQ は DNA 修復経路である microhomology-mediated end joining に不可欠なタンパク質です。しかし、この修復経路は DNA の欠損を伴いますので、発がんとも強く関連しており、がん細胞での過剰発現も報告されています。本研究はがん細胞の DNA 修復及び抗がん剤への耐性が POLQ に依存していることを解明し、POLQ の機能抑制はがん細胞の抗がん剤への感受性を高めることができることを明らかにしました。将来は POLQ を標的にした、通常の細胞には影響が少ない、より選択性の高い抗がん剤の開発が期待できます。

今回の受賞は筆者にとって大きな励みだと思ひ、今後は受賞者としてふさわしい研究をさらに進められるよう一生懸命研究に尽くしたく存じます。



【大会報告】

第 42 回日本基礎老化学会大会を終えて

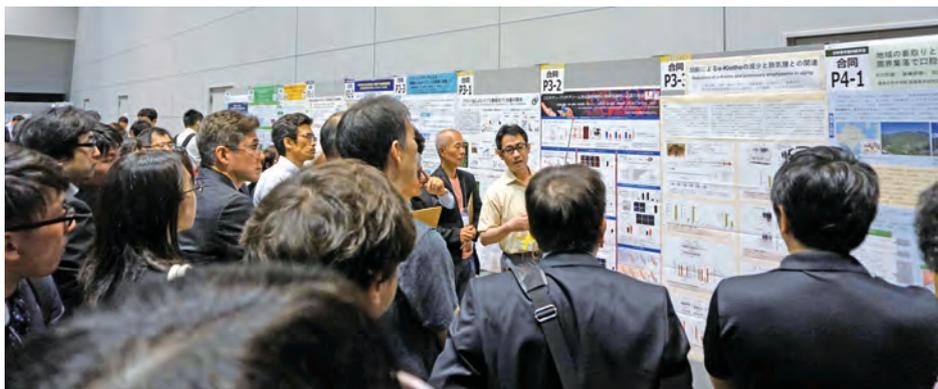
石神 昭人

東京都健康長寿医療センター研究所 老化制御研究チーム 分子老化制御
研究部長 チームリーダー

令和元年6月6日から8日までの3日間にわたり、東北の仙台国際センターにて第42回日本基礎老化学会大会を開催しました。今回の大会は、老年学に関係する7つの学会（老年医学会、老年社会科学会、基礎老化学会、老年歯科医学会、老年精神医学会、ケアマネジメント学会、老年看護学会）が共催する第31回日本老年学会総会の一環として基礎老化学会大会を開催しました。老年学会総会の準備期間には、2年間の月日を要し、その間に東北大学加齢医学研究所において計10回の合同会議を開きました。老年学会総会を成功させるため、共催する他の学会大会長の先生方と有意義な議論ができたことは、私にとっても素晴らしい経験と財産になりました。老年学会総会では、その時に注目が集まっている高齢者を取り巻く様々な社会問題や高齢者疾患についてのシンポジウムを多く企画し、問題解決の方策やその根本的な原因が何かを探るため、いろいろな観点から議論します。今回は14の合同シンポジウムを企画しました。その中でも基礎老化学会からは、「フレイル・サルコペニア・健康寿命」（オーガナイザー、演者として東京都健康長寿医療センター研究所、重本和宏先生）と「老化制御の可能性」（オーガナイザー、演者として私、大会長）という2つの合同シンポジウムを主幹しました。また、「老年学における認知症研究の最前線」（演者として国立長寿医療研究センター、木村展之先生）、「AI（人工知能）は超高齢社会の課題を救えるのか」（演者として東京都健康長寿医療センター研究所、坂田宗之先生）、「栄養・食べる力」（座長、演者として東京理科大学、樋上賀一先生）、「オーラルヘルス・在宅における口腔のケア・誤嚥性肺炎予防」（演者として東京都健康長寿医療センター研究所、堀田晴美先生）にも基礎老化学会の代

表としてご発表頂きました。どの合同シンポジウムも多くの方々にご参加頂き、質疑応答で熱い議論を交わしました。さらに、老年学会総会合同ポスターでは、基礎老化学会を代表して国立長寿医療研究センターの津田玲生先生に演題名「アミロイドβによるシナプス機能低下と加齢の関係」、熊本大学の北嶋康雄先生に演題名「ユビキチン-プロテアソーム系は筋幹細胞の恒常性維持に必須である」、東京都健康長寿医療センター研究所の萬谷博先生に演題名「加齢によるα-Klothoの減少と肺気腫との関連」についてポスター発表をして頂きました。これら3つの演題は、基礎老化学会の一般演題から基礎老化学会大会プログラム委員により選出された優れた研究発表です。そして、萬谷博先生の発表演題に対して日本老年学会優秀ポスター賞を受賞しました。3日間にわたる第31回日本老年学会総会には、9,500名を超える皆様にご参加頂きました。

第42回日本基礎老化学会大会では、学会会員から12名の大会組織委員と13名のプログラム委員の先生方にご協力頂き、シンポジウムの企画や大会全体プログラムの作成、そして学会奨励賞の選出を行いました。このように多くの先生方に委員をお願いした理由は、少しでも議論が活発になる大会にしたかったのと多くの会員の先生方に大会やその運営に参加して頂きたかったからです。また、今大会では、私の希望としてシンポジウムや口頭発表での演者は、できるだけ会員の中から選び、会員が1人でも多く自分自身の研究発表や議論をできるようにしたかったからです。そのため、いつもより多くの先生方に大会組織委員やプログラム委員をお願いしました。その甲斐もあり、企画された6つのシンポジウム「機能性食品による老化制御戦略」、「核構造と老化・疾患」、



「老化シグナルとがん」、「幹細胞老化と加齢性疾患・早老症」、「健康長寿と東洋医学」、「モデル動物と老化研究」は、私の知識が及ばない最先端の老化研究や今までにはない基礎老化学会独自のシンポジウムとなりました。どのシンポジウムも思い出すだけでワクワクするような研究発表の連続でした。基礎老化研究にとってとてもタイムリーでアトラクティブなシンポジウムを企画して頂き、また自らも座長や演者を兼任して頂いたプログラム委員の先生方には感謝しきれません。この場を持って改めて御礼申し上げます。

今大会より、遠藤玉夫先生、新海正先生、森望先生の3名の先生方が新しく名誉会員になりました。長年に渡り基礎老化学会を牽引し、学会の発展に大きく貢献して頂いたことは、皆感謝しきれません。心よりお祝い申し上げます。本来、名誉会員授与式は大会で行うのが通例ですが、大会プログラムの時間的余裕がなく、懇親会の場で授与式を行わせて頂きました。そして、新名誉会員の先生方には、お酒が少し入った中でしたが、基礎老化学会での思い出深い昔話やこれからの展望についてお話し頂きました。残念ながら、森望先生には今回ご出席頂けませんでした。直前にスライドと原稿をお送り頂き、私が挨拶文を代読させて頂きました。先生方の話を伺っていると昔の基礎老化学会での出来事が懐かしく思い出されました。これからも名誉会員として基礎老化学会がさらに発展するため、ご指導、ご鞭撻のほどよろしくお願い致します。また、現在、名誉会員であられる石井直明先生、丸山直記先生、後藤佐多良先生の3名の名誉会員の先生方にも懇親会でお話し頂きました。皆さん現役でお仕事や研究をされておられるのはとても素晴らしいと感じました。さらに韓国からは、私の古い友人でもあるハリムン大学の Yong-Sun Kim 先生、Eun-Kyoung Choi 先生、釜山大学の Jaewon Lee 先生にも来て頂き、懇親会でのご挨拶や大会シンポジウムでご発表頂きました。懇親会には、87名という多くの方々に来

て頂きました。時間の制約により会場ではできなかった研究の議論ができたこと、普段はあまり会えない研究者同士の懇親を深めることができたこと、そして何よりも楽しい会にできたこと、大会長として本当に感謝申し上げます。

今回の基礎老化学会のメインテーマは、私が所属する研究チームのメインテーマでもあることから、「健康長寿社会の実現を目指した老化制御研究」とさせて頂きました。今大会では、前述の6つのシンポジウム以外にも会員から47演題という多くのポスター発表をして頂きました。また、ポスター発表の演題の中から11演題について口頭での発表も頂きました。会員の皆様はご存じのように基礎老化学会大会では優秀な研究発表に対して、日本基礎老化学会奨励賞を授与しています。今大会では、私の希望もあり大学院生の発表演題に対する奨励賞として日本基礎老化学会学生奨励賞を別に設けさせて頂きました。これは、1人でも多くの研究者や大学院生が奨励賞を受賞できるようにその機会を増やすのと同時にこの賞をステップにして老化研究を更に発展させて頂きたいという強い思いがあったからです。厳選の結果、熊本大学の北嶋康雄先生、東京都健康長寿医療センター研究所の板倉陽子先生、千葉大学の金周元先生の3名の先生方が日本基礎老化学会奨励賞を受賞されました。また、慶應義塾大学の久松大介先生、東京理科大学の平尾勇人先生、早稲田大学の王梓先生の3名の大学院生が日本基礎老化学会学生奨励賞を受賞されました。さらに今大会では、奨励賞とは別に議論を活発に行った先生を讃えるためベストディスカッサー賞を設けさせて頂きました。これは、私が議論を活発に行う大会を目指していたためです。勝手ながら大会委員の先生方をお願いして、この賞の選考に関しては、大会長に一任させて頂きました。そして、国立長寿医療研究センターの津田玲生先生、浜松医科大学の伊藤孝先生にベストディスカッサー賞を授与させて頂きました。お二人の先生方には、多くの発



展的な質問やコメントを頂き、大会全体の議論を活発にして頂きました。とても感謝できません。

第42回日本基礎老化学会大会には、178名の方々にご参加頂きました。多くの方々にご参加頂けたこと本当に感謝しております。昨今、大会の運営は大会参加費のみで賄うことは到底できず、多くの協賛企業や公益財団法人のご支援がない限りできないのが実情です。ご支援頂きました多くの協賛企業や公益財団法人の皆様がこの

場を持って深く感謝申し上げます。また、魅力的なランチオンセミナーを共催して頂きました株式会社リソウ、メロディアン株式会社にも深く感謝申し上げます。最後になりますが、大会運営や私を支えてくれた研究室のスタッフ、およびお手伝い頂いた大学院生の皆さんに深く感謝申し上げます。今後の会員皆様の研究の進展と日本基礎老化学会の益々の繁栄を祈ります。



複写される方へ

本誌に掲載された著作物を複写されたい方は、日本複写権センターと包括複写許諾契約を締結されている企業の従業員以外は、著作権者から複写権等の委託を受けている次の団体から許諾を受けて下さい。
尚、著作物の転載・翻訳のような複写以外許諾は、直接本会へご連絡ください。

107-0052 東京都港区赤坂 9-6-41 乃木坂ビル 9F 学術著作権協会
TEL : 03-3475-5618 ; FAX : 03-3475-5619 ; E-mail : kammori@msh.biglobe.ne.jp

Notice about photocopying(In the USA)

In order to photocopying any work from this publication, you or your organization must obtain permission from the following organization which has been delegated for copyright for clearance by the copyright owner of this publication.

Copyright Clearance Center, Inc.
222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923 USA
TEL : 978-750-8400 ; FAX : 978-750-4744 ; www.copyright.com

基礎老化研究 第43号 第3号

令和元年（2019）9月30日

発行者 日本基礎老化学会
〒173-0015 東京都板橋区栄町35-2
東京都健康長寿医療センター研究所内
電話 03-3964-3241

編集 編集委員会

印刷所 コロニー印刷



日本基礎老化学会

Japan Society for Biomedical Gerontology