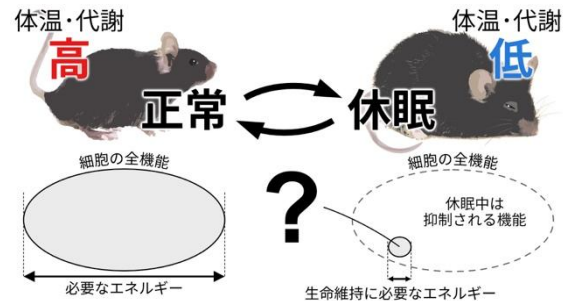


哺乳類の休眠から迫る生命の必要最小限分子機構

国立研究開発法人 理化学研究所 生命機能科学研究センター 砂川玄志郎

1. 背景

哺乳類の冬眠や日内休眠に代表される「休眠」は、代謝が著しく低下するにもかかわらず、臓器障害や不可逆的な細胞損傷を伴わない特異な生理状態です。通常、代謝の大幅な低下は生命維持にとって致命的ですが、休眠中の動物ではこの状態が可逆的かつ安定して維持されます。この事実は、休眠中に維持される分子機構は生命維持にとって本質的である可能性を示唆しています。従来の冬眠研究は主に自然冬眠動物に依存しており、遺伝学的・分子生物学的介入が困難であるため、仮説検証型の研究には限界がありました。そこで、本研究では、研究代表らが開発した任意のタイミングで冬眠様状態を誘導できるマウスを用いることで、生命の必要最小限分子機構の解明を試みました。



2. 目的

本研究の目的は「哺乳類が低代謝・低体温という極限状態において、どのように生命秩序を維持しているのか」を明らかにし、そこから生命にとって必要最小限の分子機構に迫ることです。特に、休眠を単なる受動的な省エネルギー状態としてではなく、中枢神経系によって能動的に制御された生理状態として捉え、その分子基盤を個体・臓器・細胞・分子の各階層で解明することを目指しました。

3. 方法

本研究では、視床下部に存在する QRFP 陽性神経 (Q 神経) を人為的に興奮させることで、マウスに可逆的な冬眠様低代謝状態を誘導できるモデル Q neurons-induced hypometabolism (QIH) を研究基盤として用いました (Takahashi TM, *Nature*, 2020)。QIH モデルを用いることで、休眠状態における臓器レベルの代謝変化の定量、休眠状態における脳・肝臓・腎臓を中心とした網羅的遺伝子発現解析、休眠時に臓器非依存的に変化する遺伝子に対する CRISPR/Cas9 を用いた系統的ノックアウト解析、そして Q 神経を特徴づける特異的な分子の探索 (シングル核 RNA-seq) を行いました。

4. 主な成果

4.1 能動的な低代謝制御の実証 (Nomura S, et al. *Biochem Biophys Res Commun.* 2026)

FDG-PET 解析により、QIH 中では心筋をはじめとする臓器でグルコース取り込みが選択的に低下することを明らかにしました。一方、同一個体に全身麻酔を施すと心筋へのグルコース取り込みが回復することが観察されました。これらの結果は、QIH が体温低下の副次的結果ではなく、中枢神経系によって能動的に制御された低代謝状態であることを示しています。

4.2 休眠関連遺伝子の因果的検証 (投稿準備中)

複数臓器におけるトランスクリプトーム解析から、休眠様状態に共通して発現が変化する遺伝子群

を同定しました。これらの候補遺伝子について CRISPR/Cas9 を用いたノックアウトマウスを作製し、600 匹を超えるマウスを用いて休眠表現型を系統的に評価しました。その結果、休眠中に発現が上昇する遺伝子を欠失させることで、予想に反して QIH が延長する例が複数見出されました。この知見は、休眠時に誘導される分子の中に、低代謝の維持因子だけでなく、低代謝状態からの回復や覚醒を制御する因子が含まれる可能性を示しています。

4.3 低代謝誘導経路の一般化に向けた探索（投稿準備中）

Q 神経のシングル核 RNA-seq 解析を行い、特異的に発現する膜タンパク質や受容体を探索しました。その結果、OPN5 を含む複数の候補分子を同定しました。Opn5 陽性細胞の興奮が褐色脂肪細胞の活動を抑制し体温を低下させることは既報がありますが、自然な休眠との関連はこれまで指摘されていません。本研究では、Opn5 陽性神経を人為的に操作することで冬眠様状態が誘導されることを見出し、現在、Opn5 神経由来の冬眠様状態と QIH の相違点や、冬眠動物であるハムスターにおいて Opn5 陽性神経がどのような生理機能を有しているかを検証しています。

4.4 派生的成果：QIH 研究基盤の拡張

5 年にわたる安定的な SunRiSE プログラムの支援により、休眠研究の基盤となる動物資源開発や計測・解析基盤の高度化に関する成果も得られました。これらの研究は、SunRiSE プログラムの目的に沿った重要な派生成果であると位置づけられます。

1 つ目は、QIH 誘導に用いる遺伝子改変マウスの作製過程において、poly(A)配列などの遺伝子設計要素が iCre 発現の特異性や低代謝表現型の深さに大きな影響を与えることを体系的に示した研究です。この成果は、QIH 研究における再現性と結果解釈の信頼性を高めるだけでなく、今後、特定神経集団を標的とした遺伝子操作全般に対して重要な技術的指針を与えるものです (Ono H, et al., *J Comp Physiol B*. 2026)。

2 つ目は、ミリ波レーダーと機械学習を組み合わせることで、小動物の酸素消費量を非接触かつ連続的に推定する手法の開発です。本手法により、従来は高価な装置や拘束を必要とした代謝評価を、行動や休眠状態を妨げることなく行うことが可能となり、QIH を含む低代謝研究の実験的自由度を大きく拡張しました (Ono H, et al., *bioRxiv*. 2024)。

3 つ目は、構造予測に基づく計算機主導型の AAV カプシド設計フレームワークの構築です。本手法では、標的受容体とペプチドの相互作用を AlphaFold 系の構造予測と幾何学的評価指標を用いて定量化し、その結果をもとに *in silico* で指向性進化を反復することで、血液脳関門関連分子に結合可能なペプチド配列を設計します。これにより、従来必要とされてきた大規模な *in vivo* スクリーニングに依存せず、種間差の大きい非モデル動物においても中枢神経系へ遺伝子導入可能な AAV ベクターを合理的に設計できることを示しました (Ono H, et al., *bioRxiv*. 2025)。

5. 総括と展望

SunRiSE 支援期間を通じて、本研究は「遺伝学的に制御可能な哺乳類休眠モデル」を基盤に、休眠現象を多階層的に解析する研究基盤を確立しました。生命にとって必要最小限の分子機構の全貌解明には今後も継続的な研究が必要ですが、その輪郭を描くための確かな足場は築かれたと考えています。今後は、休眠の原理解明をさらに深化させ、休眠中に必要な分子機構に迫るとともに、重症疾患に対し新たな治療戦略となりうる代謝制御理論の確立へとつなげていきたいと考えています。