

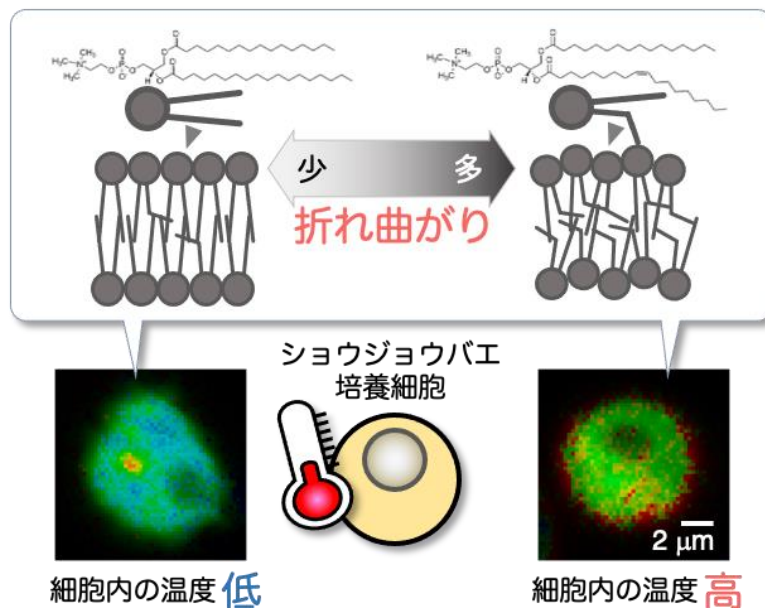
# 寒くなると細胞は自ら温度を上げようとする

## —細胞における新たな温度調節機構の発見—

### 概要

動物は、活動に適した温度になるように、体温を様々な方法で調節しています。それでは、生命の最小単位である個々の細胞も自身の温度を環境温度の変化に応じて調節しているのでしょうか？その疑問に対する答えは得られていませんでした。京都大学大学院工学研究科の村上 光 博士課程学生（現：東京大学・日本学術振興会特別研究員 PD）、長尾 耕治郎 同助教（現：京都薬科大学・准教授）、梅田 眞郷 同教授（現：ホロバイオ(株)代表取締役）らは、変温動物であるショウジョウバエの細胞の温度を測定することにより、環境温度が低下すると、細胞は自ら温度を上げようとすることを発見しました。この温度の調節は、細胞自らが温度の変化を感知して細胞を構成する脂質分子の形を変化させることで達成されていました。さらに、今回見つけた細胞の温度調節に関わる役者は哺乳動物をはじめとした幅広い生物に存在していました。本研究により、「寒くなると細胞は自ら温度を上げようとする」という新たな温度調節機構が見出されました。また、この研究により、細胞自らによる細胞の温度調節にミトコンドリアでのエネルギー代謝が重要であることが示されました。本成果は、2022年3月15日（現地時間）にアメリカ合衆国の国際学術誌「Cell Reports」に掲載されます。

### 脂質分子の折れ曲がりにより 細胞の温度は調節される



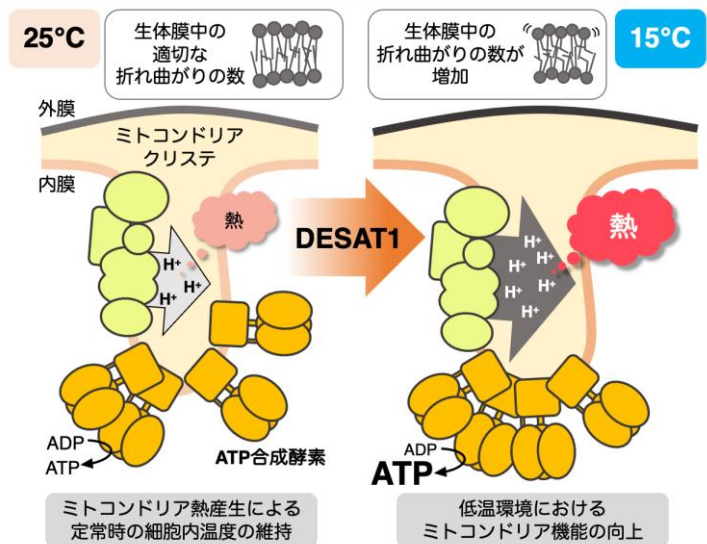
## 1. 背景

温度は生物にとって最も身近な物理量の一つです。近年、個々の細胞の温度を計測できる細胞内温度計<sup>※1</sup>が開発され、細胞内の温度が細胞外とは異なり不均一であること、また、それらの動態と細胞の機能に深い関連があることが明らかになってきました。これらの報告から、環境温度の変化に対して細胞の機能を維持するために、個々の細胞が細胞内温度を積極的に維持・調節していることが想像されましたが、そのような仕組みは未知のままでした。今回、本研究グループは、2つの細胞内温度計を駆使することにより、細胞レベルでの温度制御の機構について検証しました。

## 2. 研究手法・成果

本研究では、2種類の細胞内温度計（FPT、tsGFP1-LP<sup>※1</sup>）を用いて、ショウジョウバエの細胞の温度を評価しました。一連の実験により、DESAT1というタンパク質の機能が、細胞内の温度の維持に関わることを発見しました。例えば、通常の培養温度（25°C）においてDESAT1の機能を抑制すると、細胞内の温度が約4°C低下しました。DESAT1は脂肪酸不飽和化酵素<sup>※2</sup>というタンパク質であり、細胞を形作る生体膜<sup>※3</sup>を構成する脂質分子の内部に折れ曲がった構造（二重結合）を導入する役割を持ちます。詳細な検証により、DESAT1が作り出す折れ曲がりを持った脂質分子が細胞内の発熱部位であるミトコンドリアの内膜に存在するひだ状の膜構造（クリステ）の形成を促進すること、そしてこれによりミトコンドリアに存在するATP合成酵素が活性化され、ミトコンドリアでの熱産生が増強されることが明らかになりました（図（左：25°C））。つまり、細胞内の温度は脂質分子の折れ曲がりにより制御されることがわかりました。

これまでに、細胞を低温環境にさらすと生体膜における脂質分子の折れ曲がりの数が増えることが多くの生物において観察されてきましたが、このような変化が細胞内温度の調節に関わるのかは不明でした。今回、ショウジョウバエの細胞においても、普段より寒い環境（15°C）ではDESAT1の働きにより折れ曲がりを持つ脂質分子が増加することを見出しました。また、低温環境では、DESAT1に依存してATP合成酵素の活性が向上し、それに伴い熱産生に必要なミトコンドリア機能が上昇しました（図（右：15°C））。これらの結果は、低温環境において細胞自らが細胞内温度の低下を抑制しようとする機構が存在することを意味しています。私達は、今回の研究から「寒くなると細胞は自ら温度を上げようとする」という新たな温度調節機構を発見しました。



## 3. 波及効果、今後の予定

今回発見した細胞の温度調節機構は、変温動物であるショウジョウバエの細胞が自身の温度を環境温度の変化に抗うために制御している可能性を示しており、驚きの発見でした。一方で、脂肪酸不飽和化酵素をはじめとした本研究の対象となった分子群は、恒温動物である哺乳動物を含む幅広い生物にも存在しています。今後、様々な生物の細胞において細胞内温度計を用いた研究を進めることにより、今回提唱した細胞自らによる温度調節機構の普遍性を検証したいと考えています。また、本研究ではミトコンドリアのエネルギー代謝機能の制

御が細胞自らによる細胞内温度の調節に重要であることが示されました。他方で、エネルギー代謝機能の異常を原因とする多くの疾患が知られています。将来的には、1細胞レベルの温度がどのような細胞機能に貢献するのかを検証することにより、エネルギー代謝の異常に起因する疾患の病態が新たな側面から理解され、新しい治療法の開発につながる可能性があります。

#### 4. 研究プロジェクトについて

本研究プロジェクトは東京大学大学院薬学系研究科、大阪大学蛋白質研究所との共同研究によるもので、日本学術振興会(15H05930, 15K21744, 20K21388, 21H02477, 15K07389, 18K05433, 21K05391, 18H04695, 18J14529)からの支援を受けて実施されました。

##### <用語解説>

※1 **細胞内温度計**・・・本研究で用いた細胞内温度計は蛍光性の分子であり、蛍光特性が周囲の温度に依存して変化する。FPTは合成高分子型の温度計であり、周囲の温度上昇に対して鋭敏に構造を変化させ、蛍光寿命が長くなる性質を持つ。また、タンパク質型の温度計である tsGFP1-LP は特定の細胞内小器官への局在化が可能であり、2種類の波長で励起した際の蛍光強度の比が周囲温度に応じて変化する。

※2 **生体膜**・・・生体膜は、主にリン脂質と呼ばれる脂質分子の二重層構造から成り、細胞外と細胞内を隔てるだけでなく、ミトコンドリア等の細胞内小器官を形作る役割がある。生体膜の物理化学的な性質（流動性）を適切に維持することは、生体膜の機能が十分に発揮されるために重要である。生体膜の流動性は、折れ曲がりを持つリン脂質が多いほど上昇する。一方で、温度低下に伴い生体膜の流動性は低下する。このため、低温環境で折れ曲がりを持つ脂質分子が増加することは、生体膜の流動性の維持にも寄与すると考えられる。

※3 **脂肪酸不飽和化酵素**・・・脂肪酸の炭化水素鎖に二重結合を導入することにより、飽和脂肪酸（直鎖状の構造を持つ）から不飽和脂肪酸（折れ曲がった構造を持つ）を生合成する酵素である。不飽和脂肪酸がリン脂質に組み込まれることで、生体膜の流動性が向上する。低温環境における生体膜の流動性の維持だけでなく、動物個体レベルのエネルギー代謝にも重要であることが報告されている。

##### <研究者のコメント>

温度変化を感知するイオンチャネルを発見した David Julius 博士が 2021 年のノーベル医学・生理学賞を受賞しました。温度はあらゆる生命現象に影響を与える可能性があるため、生物は進化の中で温度変化を感知し、適応する術を数多く獲得してきたと考えられます。私達が今回見出した温度変化に応答した細胞内の温度調節機構にイオンチャネル以外の温度センサーが関与するかは現時点では不明ですが、今回の発見が温度変化を感知する新たな機構の発見への第一歩になればと期待しています。(長尾耕治郎)

##### <論文タイトルと著者>

タイトル：Cell-autonomous control of intracellular temperature by unsaturation of phospholipid acyl chains  
(リン脂質アシル鎖の不飽和化による、細胞内温度の細胞自律的な制御)

著者：村上光, 長尾耕治郎, 坂口怜子, 木田啓佑, 原雄二, 森泰生, 岡部弘基, 原田慶恵, 梅田眞郷

掲載誌：Cell Reports DOI: 10.1016/j.celrep.2022.110487