

SCIENCE TOPICS

体温調節の司令塔ニューロン

名古屋大学大学院医学系研究科統合生理学
中村 佳子, 中村 和弘

恒温動物の体温の調節中枢は視床下部の視索前野にありますが、体温の調節司令を行う神経細胞群は不明でした。我々は感染時に発熱を起こす物質であるプロスタグランジン E_2 (PGE_2) の受容体、EP3 を発現する視索前野ニューロン (EP3 ニューロン) が、平常時に体温を上下自在に調節する司令塔ニューロンであることを突き止めました。ラットを暑熱に暴露すると EP3 ニューロン群が活性化されました。しかし、この活性化は、EP3 ニューロンへの PGE_2 の作用によって抑制されました。熱産生などの交感神経反応を駆動する視床下部背内側部へ伸びる EP3 ニューロンの神経終末を観察すると、抑制性の GABA 作動性神経のマーカーが多く含まれ、実際に GABA が放出されることが確認されました。化学遺伝学の手法を用いて、EP3 ニューロン群を特異的に抑制すると褐色脂肪熱産生が起こるとともにラットの体温が上

昇し、一方、活性化させると皮膚表面からの熱放散が増加して体温が低下しました。

これらの実験結果から、EP3 ニューロン群は GABA を使った抑制シグナルを恒常的に出しており、暑い時にはそのシグナルを強めることで熱放散を促進して体温上昇を防ぐ一方、寒い時や感染時にはその抑制シグナルを弱めることで交感神経の出力を増加させ、体温低下を防いだり発熱を起こすための熱産生を行うことがわかりました。EP3 ニューロン群が出す抑制シグナルの強さが体温を決定すると考えられます。

Nakamura Y, Yahiro T, Fukushima A, Kataoka N, Hioki H, Nakamura K. Prostaglandin EP3 receptor-expressing preoptic neurons bidirectionally control body temperature via tonic GABAergic signaling. *Science Advances* 8 (51) : eadd 5463, 2022.

[図は学会ホームページ <http://physiology.jp/>を参照]

Two-pore channel は PIP_2 依存的なゲーティングに特化したモードを備えている

生理学研究所神経機能素子研究部門
下村 拓史

われわれの細胞は多様なシグナルに対応するタンパク質を備えており、それにより細胞内外の情報処理を行っています。電位依存性イオンチャネ

ルは、細胞の膜電位変化を感知してイオンを透過させる機能を持ちますが、その1種である Two-pore channel (TPC) は、膜電位に加えてホスホイ

ノシチドである PIP₂ も感知します。TPC には、サブタイプ毎に 2 種の刺激に対する応答性の違いがありますが、その違いを生み出す詳細な機構はよくわかっていませんでした。

今回我々は、おもに膜電位変化により活性化する TPC3 を対象とし、電位センサーの実体である DII-S4 に蛍光分子をとりつけ、その動きを測定しました。その結果、DII-S4 は “up” と “down” の状態の間に、さらに中間の状態を取ることがわかりました (図)。この中間状態を固定化すると、TPC3 を PIP₂ 依存的なチャンネルに変換することができました。この結果は、TPC が、DII-S4 の up/

down 状態の切り替えによりゲートを開閉する典型的なモードに加え、PIP₂ による開閉に対応した “隠しモード” ともいえる中間状態を備えたユニークなイオンチャンネルであることを示しています。

Takushi Shimomura, Kiichi Hirazawa, Yoshihiro Kubo. Conformational rearrangements in the second voltage sensor domain switch PIP₂— and voltage-gating modes in two-pore channels. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **120** (6): e2209569120, 2023.

[図は学会ホームページ <http://physiology.jp/> を参照]

生理学および関連諸分野における、会員各位の研究成果について、学会ホームページ「サイエンストピックス」の欄に判りやすい解説を紹介し、広く社会に発信しています。会員の皆様の奮ってのご投稿、ならびに、候補著者のご推薦をお願いいたします。「サイエンストピックス」への投稿は学会事務局にて随時受け付けております。