



## 自ら作りだす細胞内の熱が神経分化を駆動する

ヒューマン・メタバース疾患研究拠点

特任教授（常勤）原田 慶恵

Researchmap <https://researchmap.jp/read0115454>

## 研究の概要

温度は、あらゆる生化学反応を支配する最も基本的な物理量の一つであり、細胞機能は細胞内温度に大きく依存している。我々は、細胞が遺伝子発現パターンや形態を劇的に変化させる「細胞分化」に着目し、神経モデル細胞を用いて細胞内温度が分化過程に及ぼす影響を検討した。その結果、神経細胞は分化に伴い細胞内温度が約1℃上昇すること、転写や翻訳を阻害すると細胞内温度が低下し神経突起の伸長が抑制されること、さらに分化誘導後に細胞核を数度加熱すると分化が促進されることを見出した。加えて、分化誘導後に細胞内温度の上昇を阻害すると分化が阻害され、その抑制効果は核の加熱によって回復することも明らかになった。これらの結果は、細胞内で生じる自発的な熱産生が転写・翻訳反応の活性化を介して細胞分化を駆動するという新たなメカニズムの存在を示唆している。

## 研究の背景と結果

温度は人間にとって最も身近な物理的要因の一つである。しかし、生物の基本単位である細胞の機能に対して、温度がどのような影響を及ぼしているのかについては、十分には解明されていない。そこで私たちは、細胞内の温度を直接計測することを試みた。温度上昇により蛍光寿命が延びる特性をもつ蛍光高分子温度センサーを顕微注射で細胞内に導入し、蛍光寿命イメージング顕微鏡で観察することにより、高感度かつ定量的に単一細胞内の温度分布を可視化する手法を開発した。その結果、細胞核は細胞質よりもおよそ1℃高温であること、核と細胞質の温度差が細胞周期によって変化すること、一部のミトコンドリアが周囲より高温であることなど、細胞内温度が一様ではないことを見出した。次に、温度変化が細胞機能に及ぼす影響を明らかにするため、遺伝子発現パターンや形態が劇的に変化する「細胞分化」に着目した。神経モデル細胞に神経成長因子（NGF）を添加すると、細胞は分化を開始し、数時間後から神経突起の伸長が観察された。NGF 添加24時間後には、核・細胞質ともに温度が約1℃上昇した。一方、NGF と同時に転写阻害剤を添加すると、神経突起の伸長は約60%に抑制され、核・細胞質の温度はいずれも NGF 添加前よりさらに低下した。翻訳阻害剤を同時に添加した場合には、神経突起の伸長は完全に阻害され、核の温度は変化しなかったものの、細胞質の温度は低下した。これらの結果は、転写が核内で、翻訳が細胞質で行われることを反映していると考えられる。さらに、分化に伴う温度上昇が単なる結果なのか、それとも分化を能動的に制御する要因なのかを検証するため、核加熱実験を行った。赤外線レーザーを数マイクロメートル径に集光し、NGF 添加直後に細胞核を局所的に数度加熱したところ、24時間後の神経突起がより長く伸び、分化が促進されることが分かった。興味深いことに、NGF を添加せずに核を加熱するだけでも分化率の上昇が認められた。一方、分化誘導後に熱吸収高分子を導入して細胞内温度上昇を阻害すると、分化は抑制された。この抑制効果は、赤外線レーザーによる核加熱によって回復した。さらに、マウス胚性神経細胞を用いた実験でも、神経突起の伸長およびネットワーク形成の過程で細胞内温度が上昇することを確認した。これらの結果は、細胞内温度が神経分化をはじめとする脳の発達過程において、重要な役割を果たしている可能性を強く示唆している。

## 研究の意義と将来展望

本研究により、細胞が分化する過程において、転写や翻訳反応の活性化に伴って産生された熱が、さらに細胞内の転写・翻訳反応を促進し、神経細胞分化を加速させる現象が明らかとなった。私たちはこの現象を「温度シグナリング」メカニズムとして提唱する。

温度シグナリングは、神経分化に限らず、他の多様でダイナミックな生命現象にも広く備わっている可能性がある。今後、この概念は生命機能の理解に新たな視点をもたらすとともに、熱による神経細胞機能の制御が神経再生を伴う治療法の発展に寄与することも期待される。

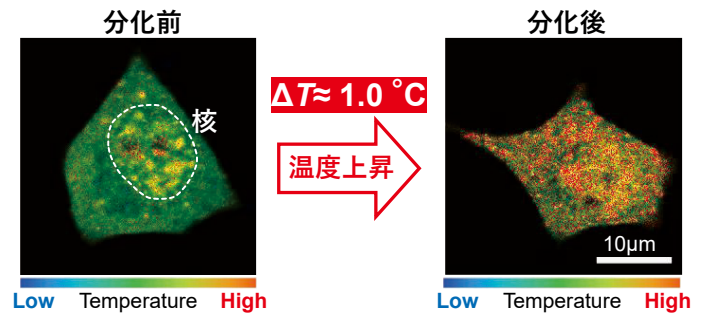


Fig1. 神経分化過程における細胞内温度イメージング  
神経成長因子添加24時間後、分化した神経モデル細胞の核と細胞質の温度は、分化前よりも約1度高くなった。

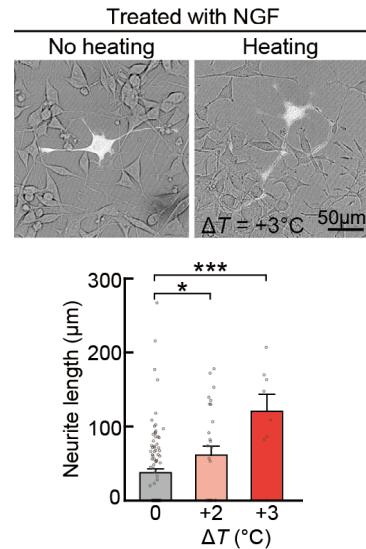


Fig2. 細胞内加熱による神経突起伸長促進  
非加熱細胞と比較して、加熱細胞の神経突起の長さは加熱温度に比例して増加した。

特許

論文

参考URL

キーワード

Chuma, Shunsuke et al. Implication of thermal signaling in neuronal differentiation revealed by manipulation and measurement of intracellular temperature. Nature Communications. 2024, 15(1), 3473-3473. doi: 10.1038/s41467-024-47542-8

<https://sites.google.com/view/bio-quantum-sensing/home>

細胞内温度計測、細胞分化、温度シグナリング