冬眠がもたらす人類の未来

2021-07-28, JST東京本部

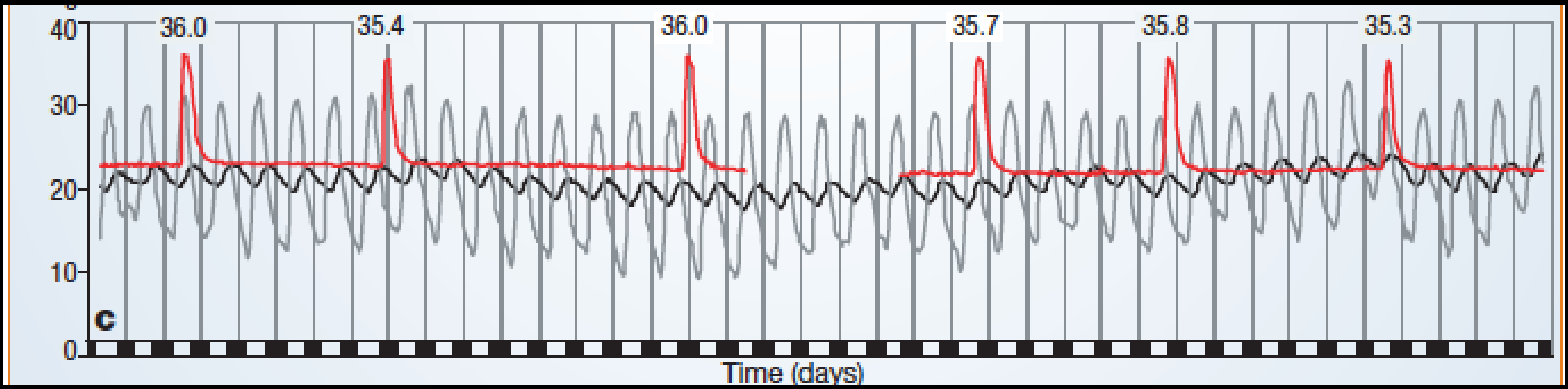
理化学研究所　砂川 玄志郎

自己紹介

2001 - 2004
小児科医

2004 - 2006
小児麻酔・集中治療・救急医療

Photo by Frank Vassen, CC BY 2.0



Dausmann, K. H., Glos, J., Ganzhorn, J. U. & Heldmaier, G. Physiology: hibernation in a tropical primate. *Nature* **429**, 825–826 (2004).

2001 - 2004
小児科医

2004 - 2006
小児麻酔・集中治療・救急医療

2006 - 2015
睡眠研究

2001 - 2004
小児科医

2004 - 2006
小児麻酔・集中治療・救急医療

2006 - 2015
睡眠研究

髙橋政代研究室＠RIKEN
2015 -
冬眠研究

RIKEN BDR Center for Biosystems Dynamics Research

QMIN Project

Quiescence **M**anipulation and **I**nvestigation of **N**atural-hypometabolism

Toward application of toropr QMIN

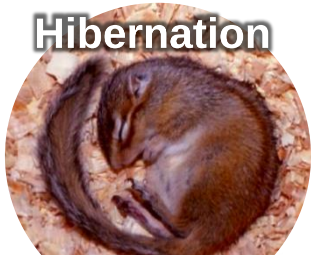
Aim

To understand and to control natural-hypometabolism (hibernation, daily torpor, etc.) and to implement torpor function to animals that cannot enter torpor.

Overview

Natural-hypometabolism

Hibernation

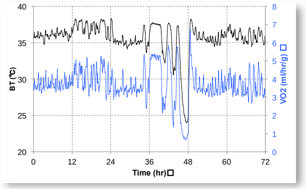


Seasonal hypometabolism lasting weeks to months.

Daily torpor

Active hypometabolism lasting several hours.

Understand



How animals gain resistance to cold and hypoxia?

Control

2019-03-23 21:40:33

Control torpor of torpor-capable animals.

Implement

Implement torpor to torpor-incapable animals.

Members

Project Leader
Eisuke NISHIDA

Deputy Project Leader
Genshiro A. SUNAGAWA

Tomoya KITAJIMA

Minoru TAKASATO

Wataru KIMURA

Hiroshi KIYONARI

Itoshi NIKAIDO

Takuya HAYASHI

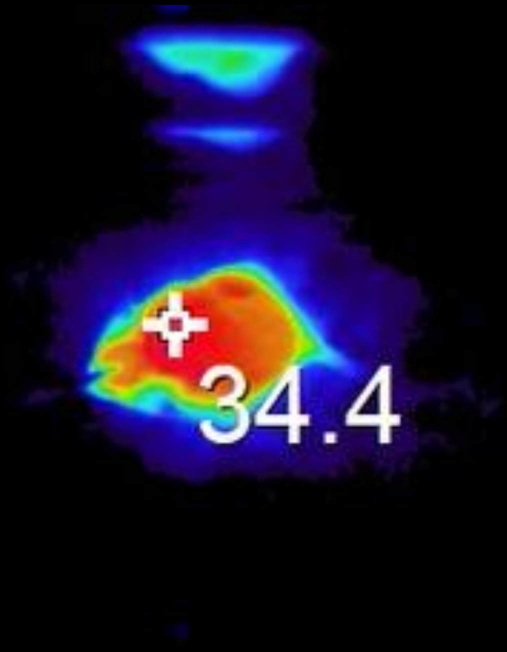
Yoshifumi YAMAGUCHI

Takeshi SAKURAI

冬眠とは

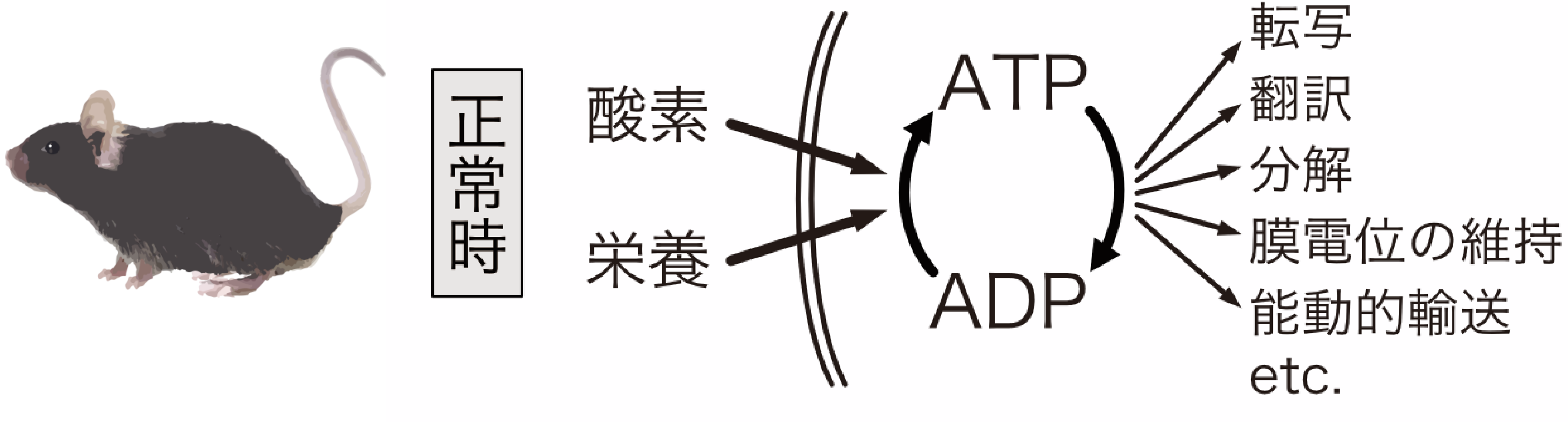
空腹

食べる



休眠

休眠は低代謝適応が必要



正常時

酸素

栄養

ATP

ADP

転写

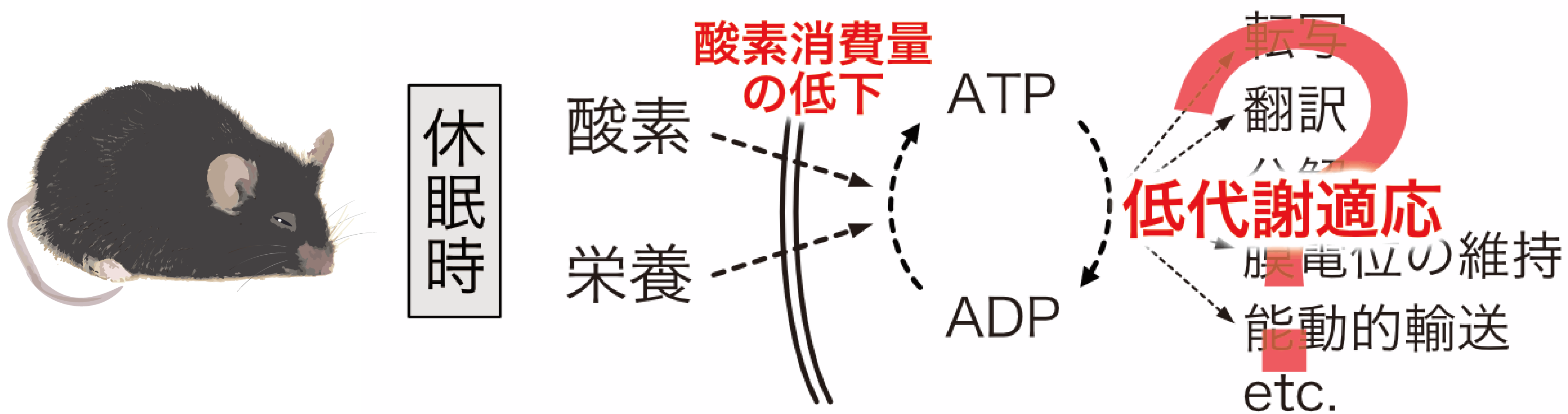
翻訳

分解

膜電位の維持

能動的輸送

etc.



休眠時

酸素

栄養

酸素消費量
の低下

ATP

ADP

転写

翻訳

分解

膜電位の維持

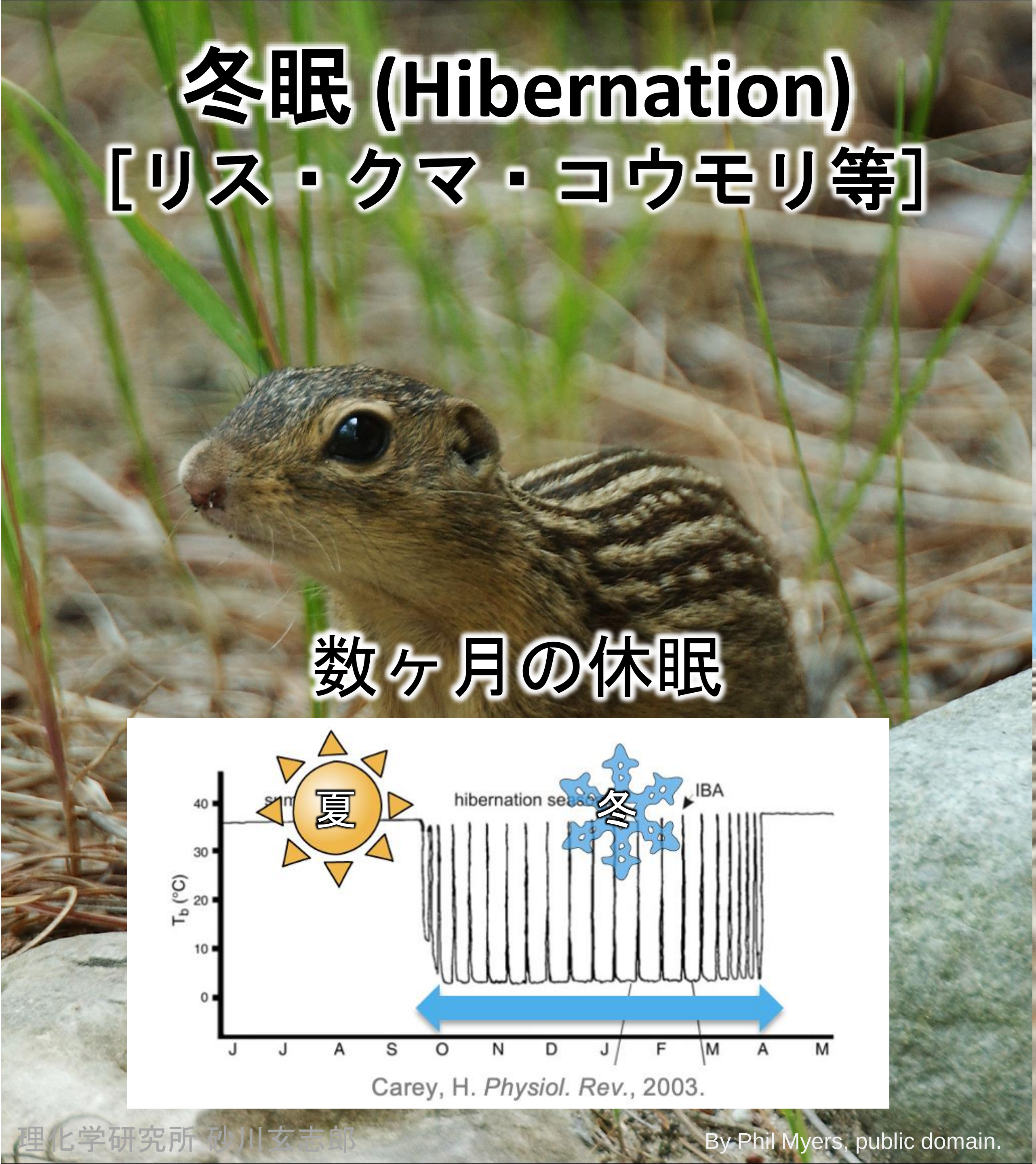
能動的輸送

etc.

低代謝適応

冬眠 (Hibernation)

［リス・クマ・コウモリ等］



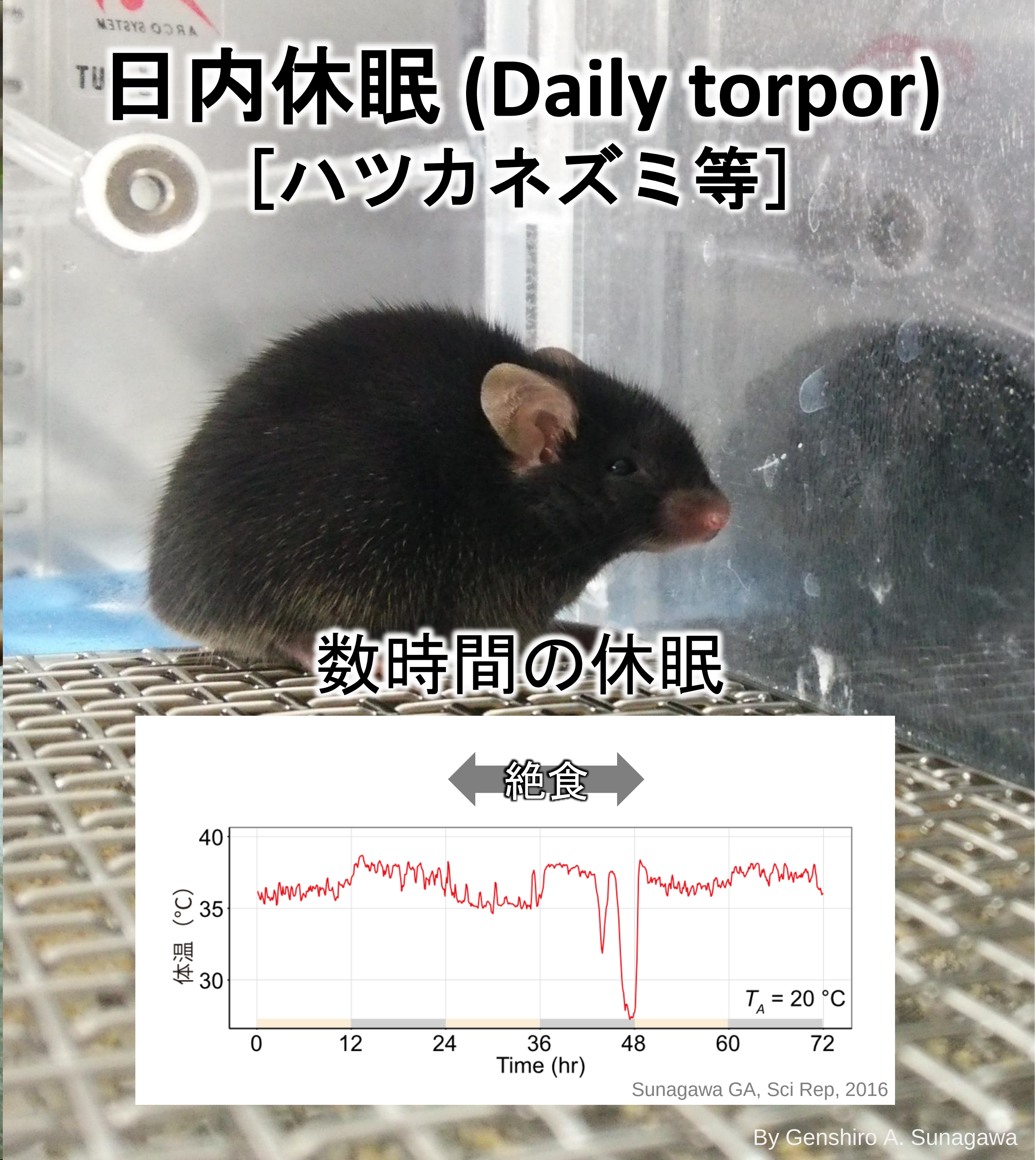
数ヶ月の休眠

Carey, H. *Physiol. Rev.*, 2003.

By Phil Myers, public domain.

日内休眠 (Daily torpor)

［ハツカネズミ等］

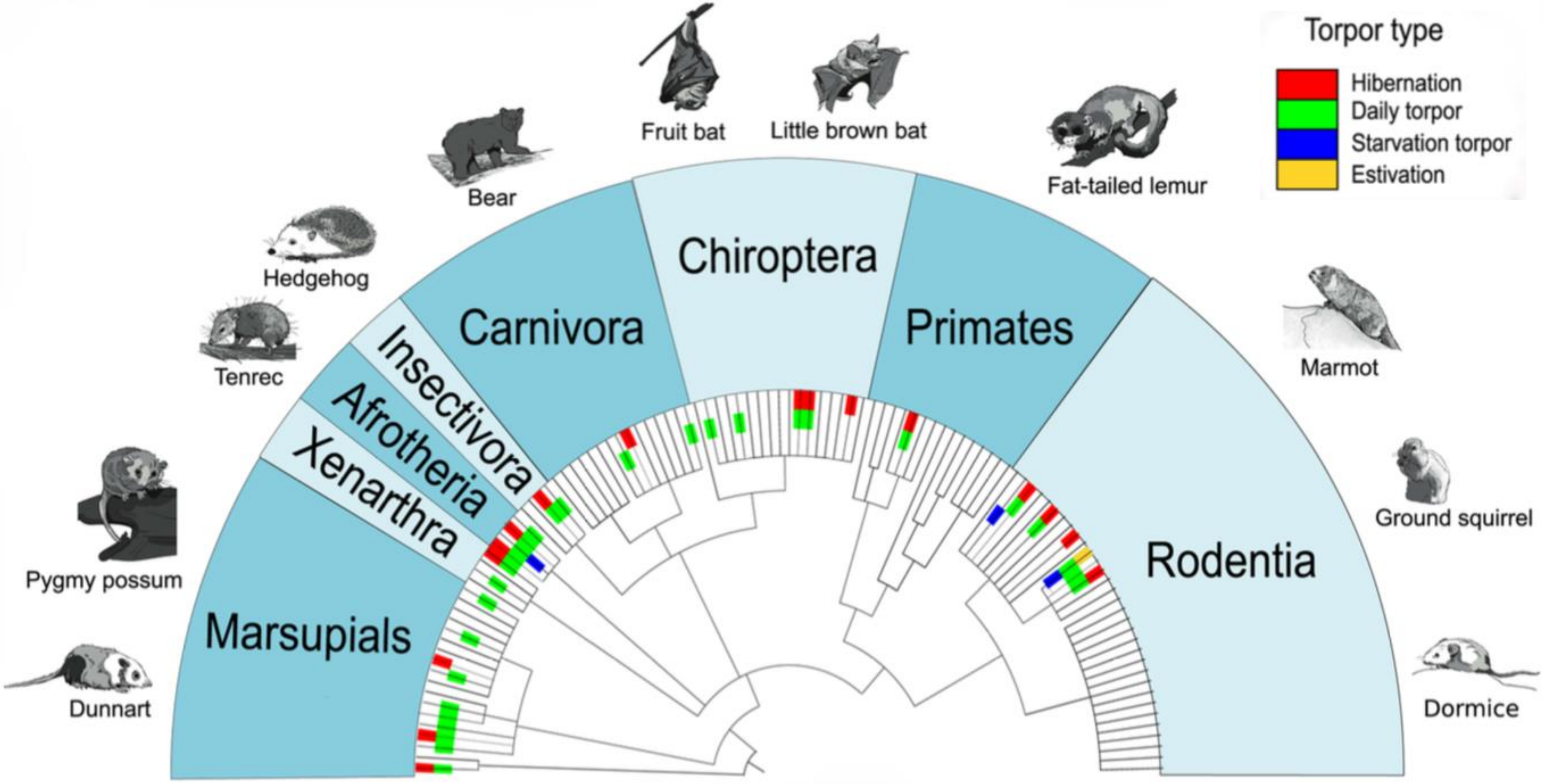


数時間の休眠

Sunagawa GA, Sci Rep, 2016

By Genshiro A. Sunagawa

休眠は哺乳類に広くみられる

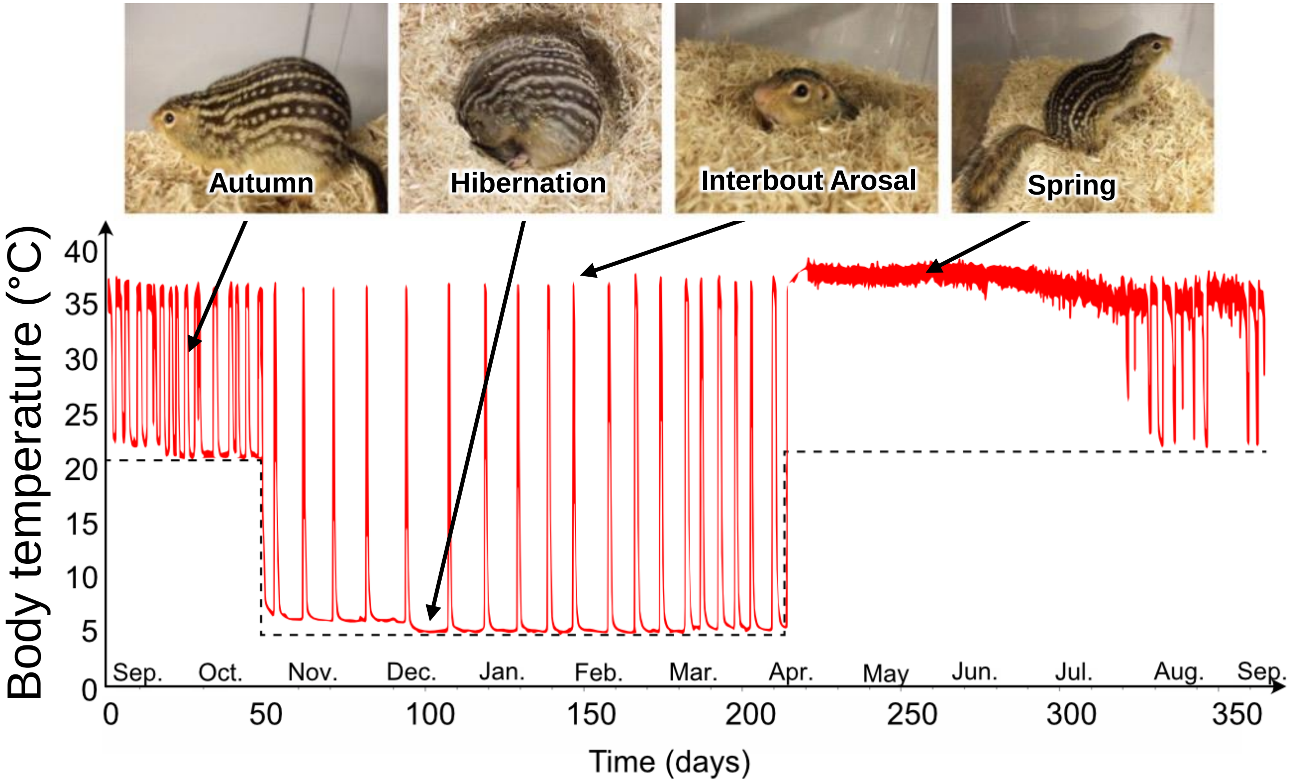


Torpor type
🟥 Hibernation
🟩 Daily torpor
🟦 Starvation torpor
🟨 Estivation
Fruit bat
Little brown bat
Bear
Fat-tailed lemur
Hedgehog
Tenrec
Marmot
Pygmy possum
Ground squirrel
Dunnart
Dormice
Marsupials
Xenarthra
Afrotheria
Insectivora
Carnivora
Chiroptera
Primates
Rodentia

Melvin, R.G., 2009, *Trends Endocrinol. Metab.*

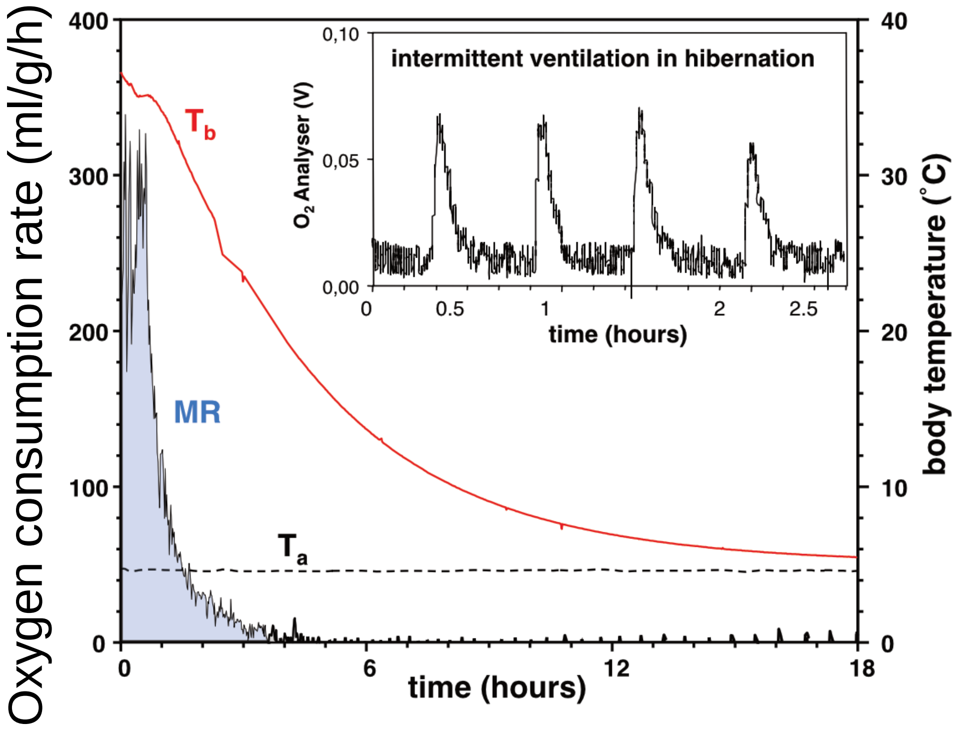
低代謝ファースト

冬眠中は体温が10 °C以下に



Andrews, M.T. (2019). Molecular interactions underpinning the phenotype of hibernation in mammals. J. Exp. Biol. *222*, jeb160606.

体温が低下する前に代謝が低下する

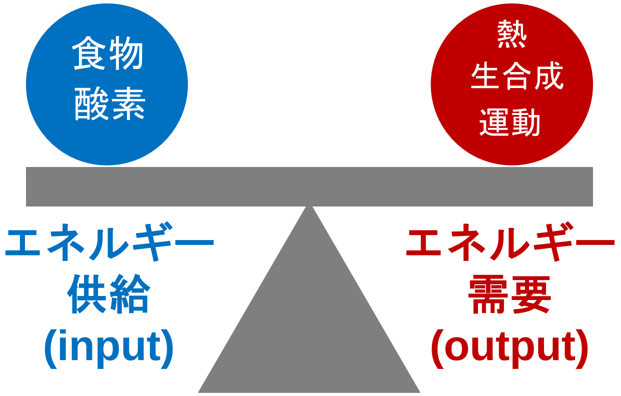


Heldmaier, G., 2004, *Respir. Physiol. Neurobiol.*

なぜ人工冬眠か？

健康とは代謝の需要と供給が均衡している状態

健康



食物
酸素

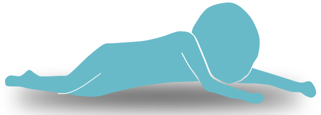
熱
生合成
運動

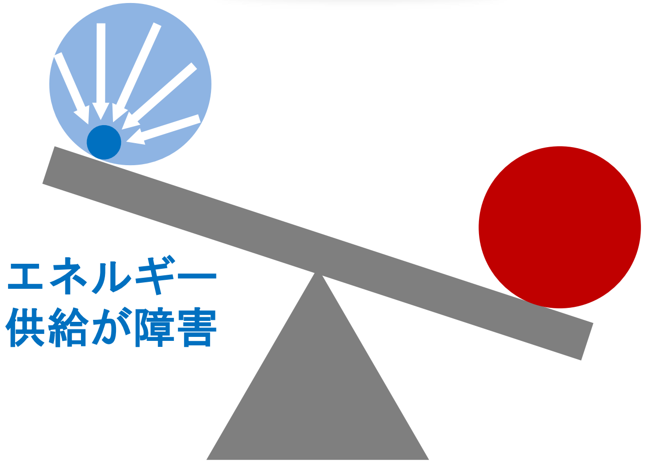
**エネルギー供給
(input)**

**エネルギー需要
(output)**

健康な人間は、個体が必要としているエネルギーと、供給されるエネルギーが平衡している。

病気

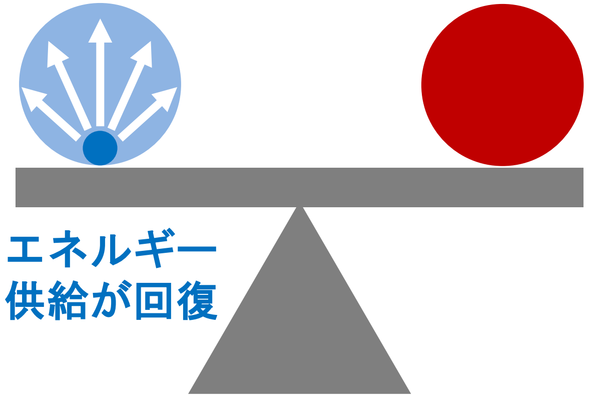




エネルギー供給が障害

エネルギー供給が障害されると、体に必要な機能が維持でいなくなり、病気となる。

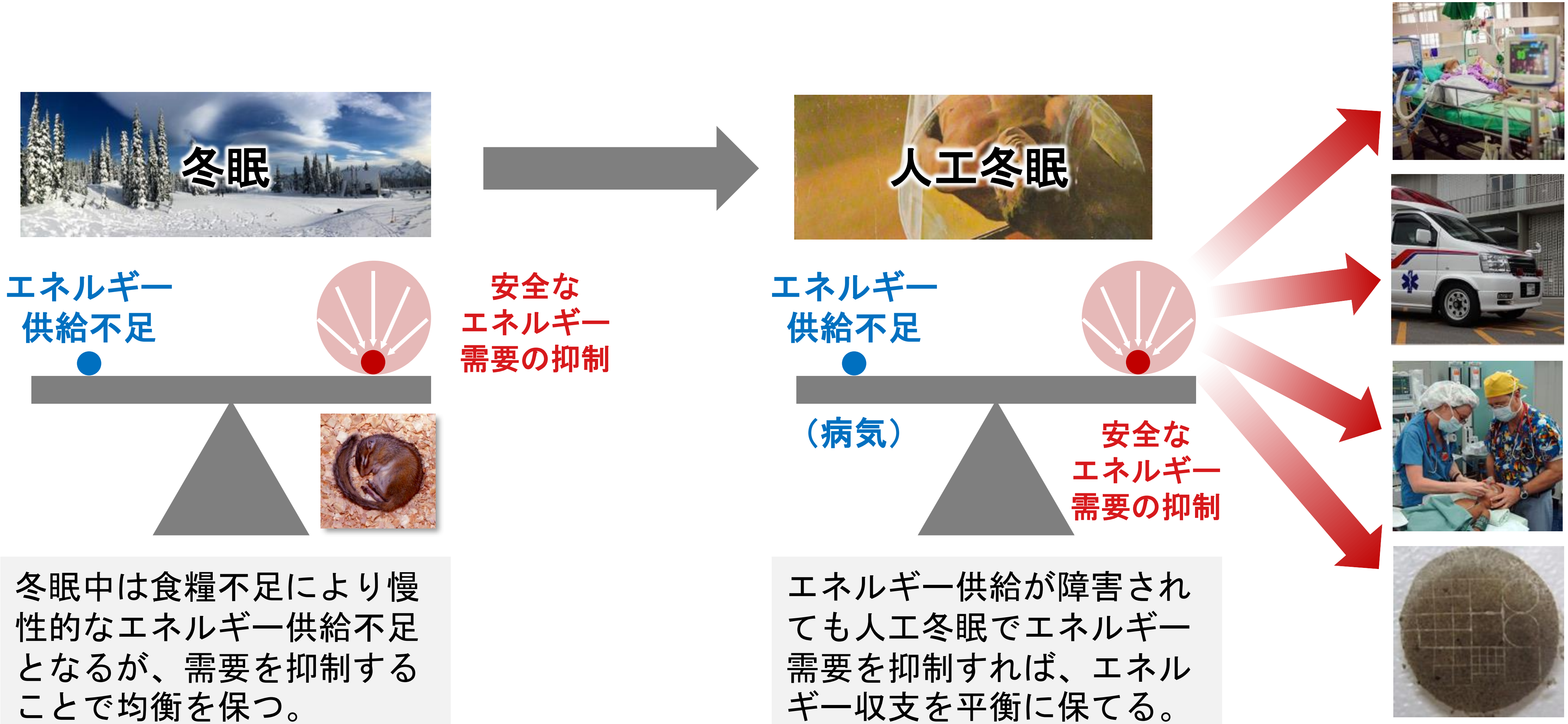
近代医療



エネルギー供給が回復

近代医療は障害されたエネルギー供給を回復をめざすため、加療の遅れは予後増悪に繋がる。

冬眠動物の戦略から学ぶ人工冬眠療法


冬眠
エネルギー供給不足
安全なエネルギー需要の抑制
人工冬眠
エネルギー供給不足
（病気）
安全なエネルギー需要の抑制
疾患進行の抑制
医療搬送
全身麻酔の代替
組織保存

冬眠中は食糧不足により慢性的なエネルギー供給不足となるが、需要を抑制することで均衡を保つ。

エネルギー供給が障害されても人工冬眠でエネルギー需要を抑制すれば、エネルギー収支を平衡に保てる。

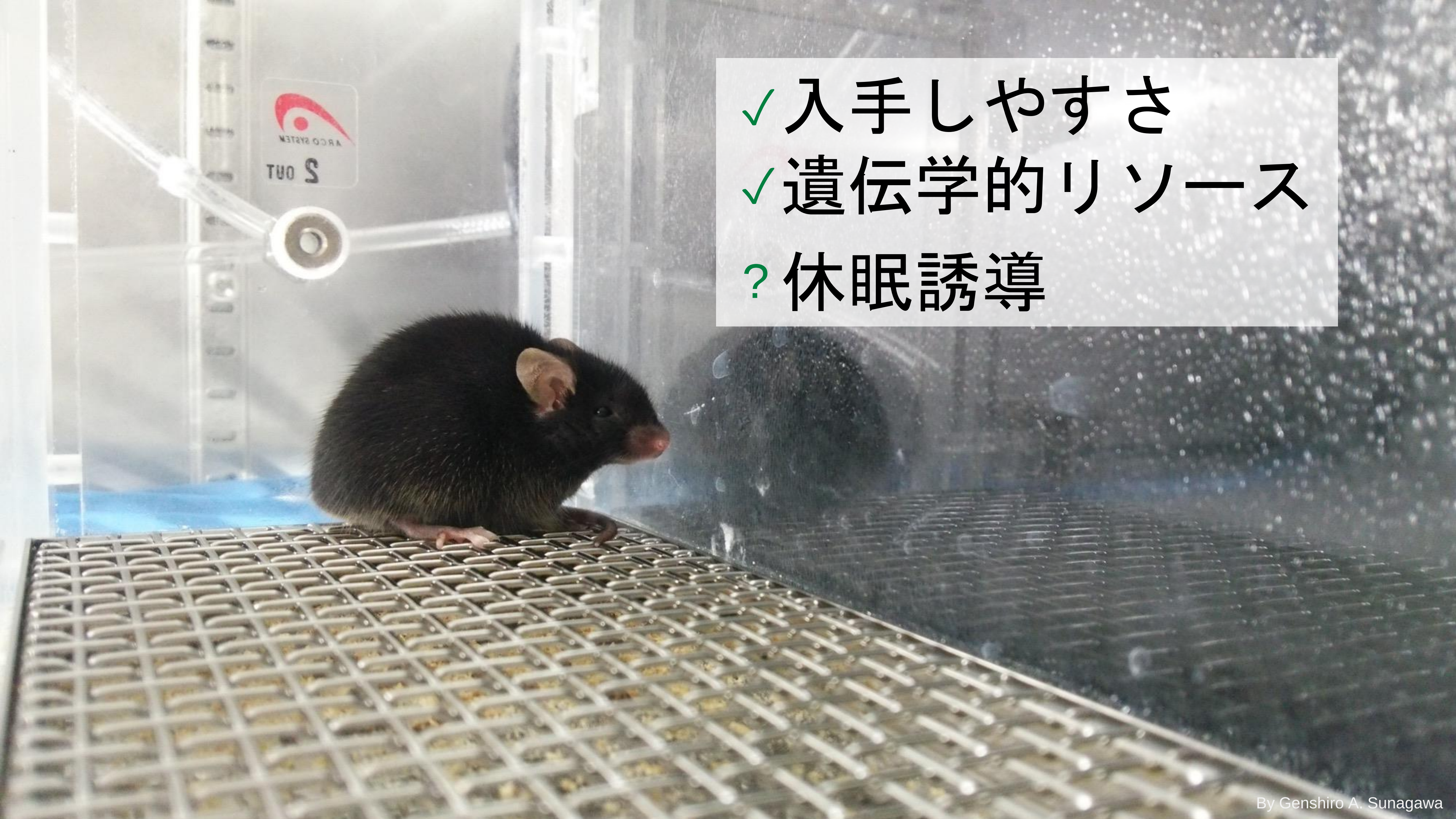
どうやって？

Laetitia C, CC BY-SA 3.0

California Department of Fish and Wildlife, CC BY 2.0

USFWS/Ann Froschauer, CC BY 2.0

Fir0002/Flagstaffotos, CC BY-NC



- ✓入手しやすさ
- ✓遺伝学的リソース
- ?休眠誘導

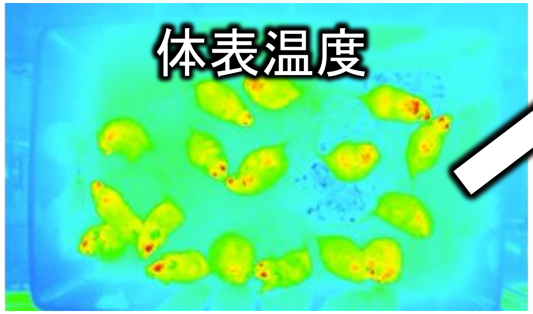
By Genshiro A. Sunagawa

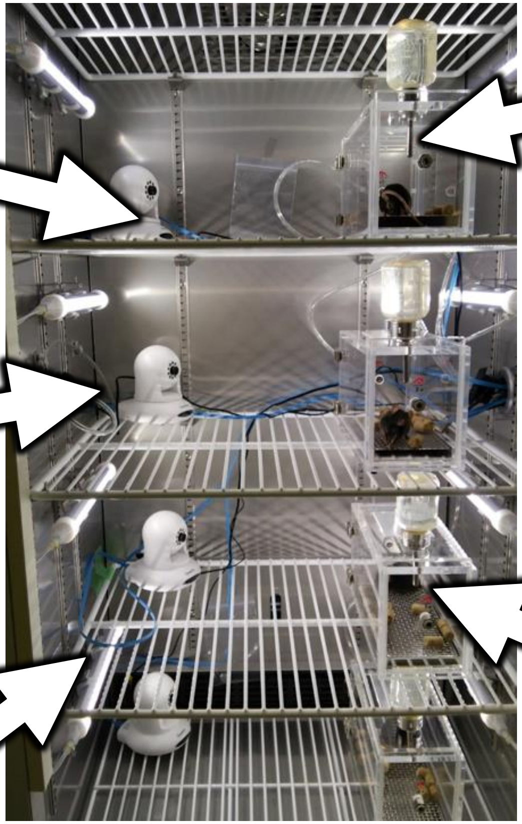
マウスを使った休眠実験のセットアップ

環境温度

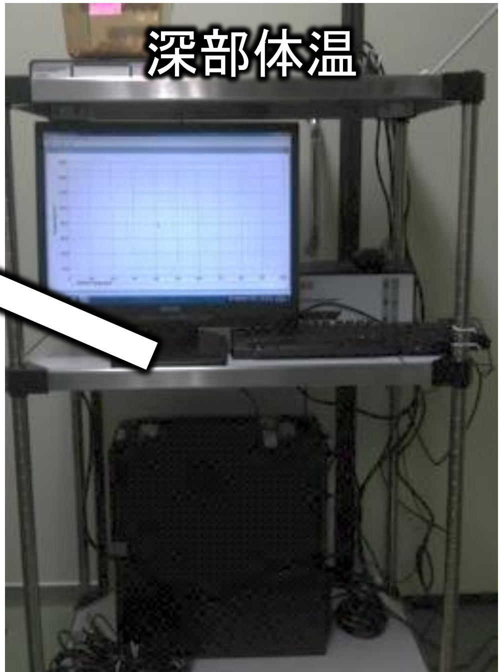
活動

I-O DATA
Qwatch
スマホでWatch

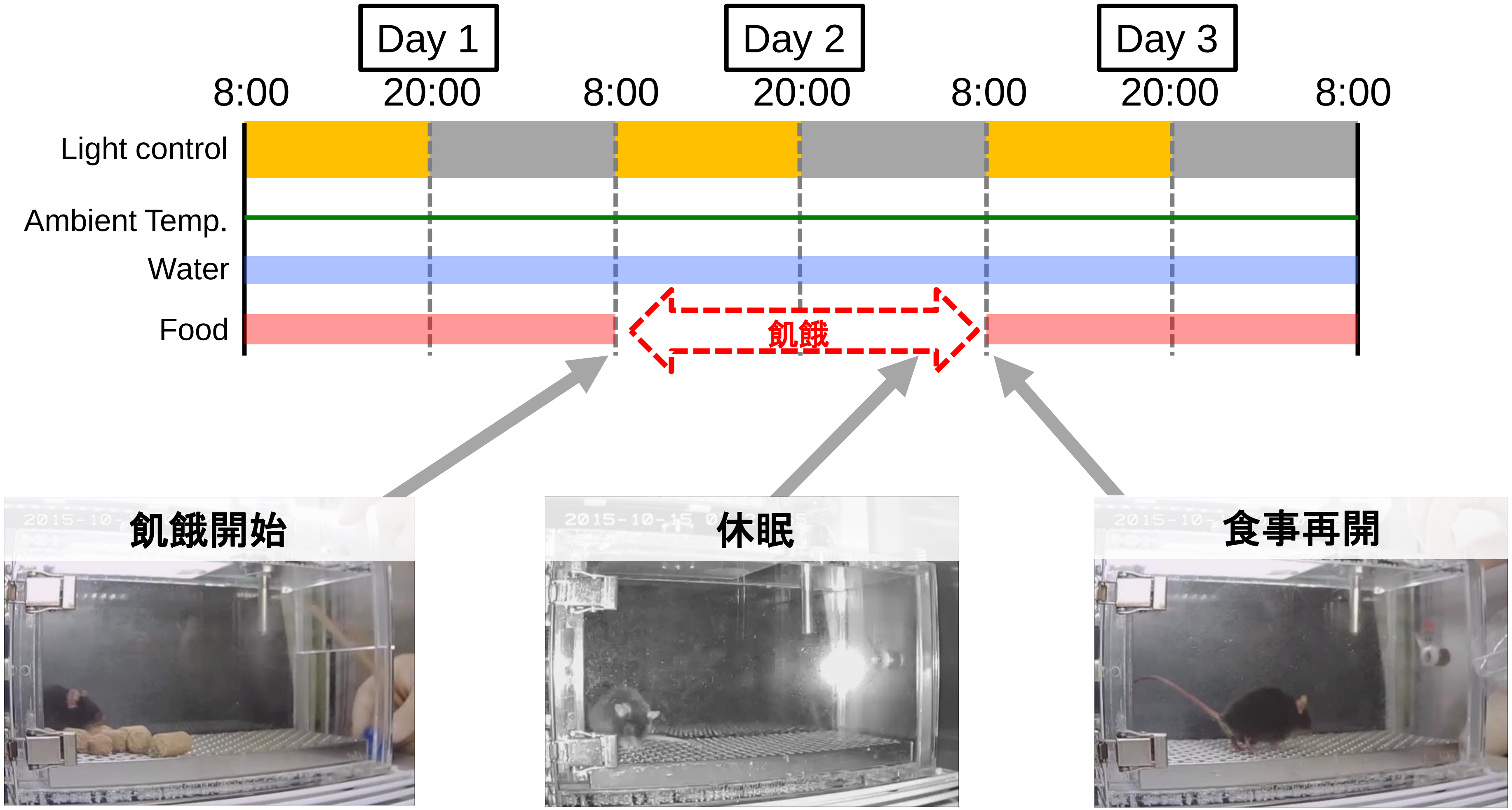

体表温度


環境温度を変化できる
飼育ラック

代謝（酸素消費量）


深部体温

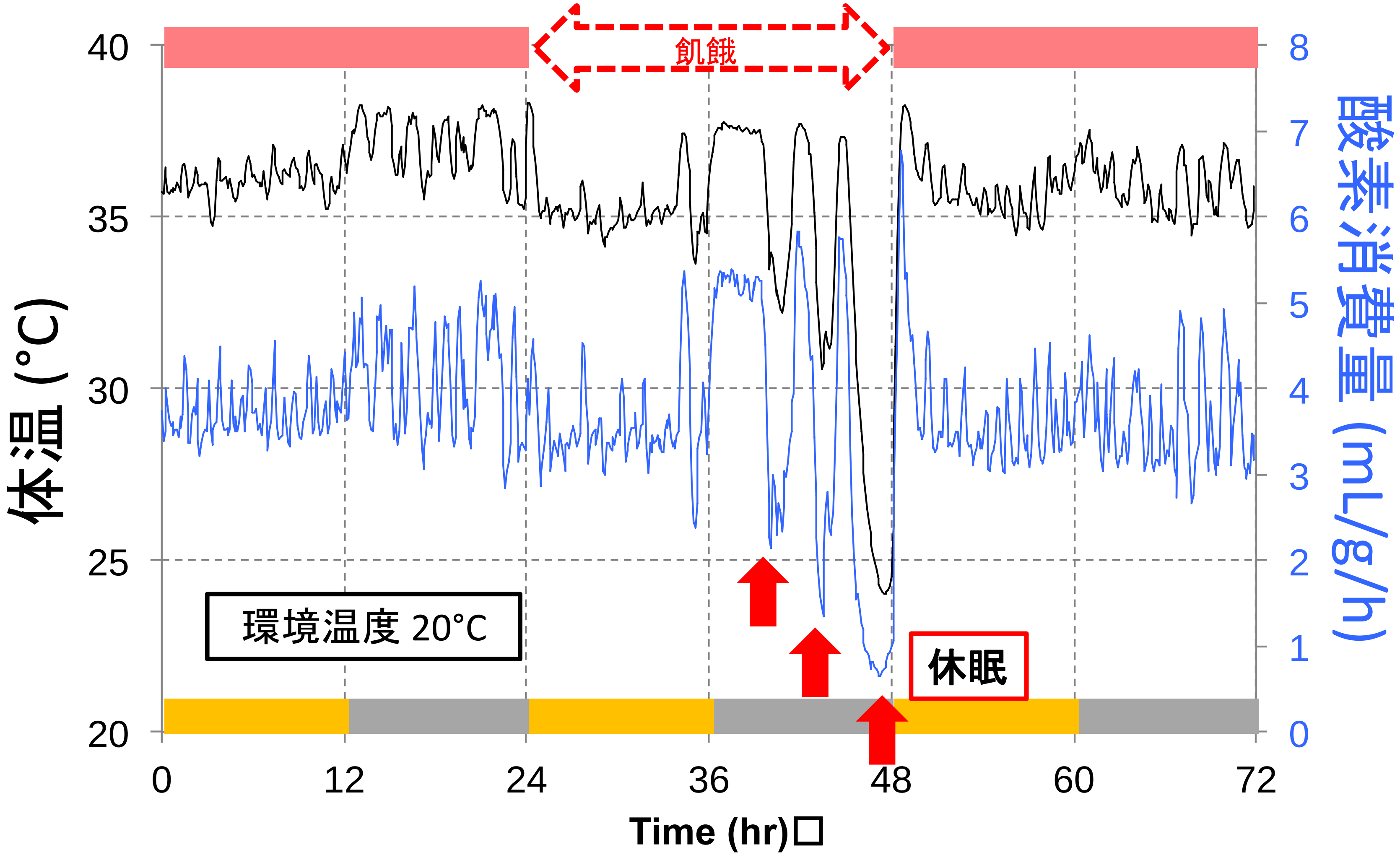
マウスの飢餓性休眠 (Fasting-induced Torpor; FIT)


Day 1
Day 2
Day 3
8:00
20:00
8:00
20:00
8:00
20:00
8:00
Light control
Ambient Temp.
Water
Food
飢餓
飢餓開始
休眠
食事再開

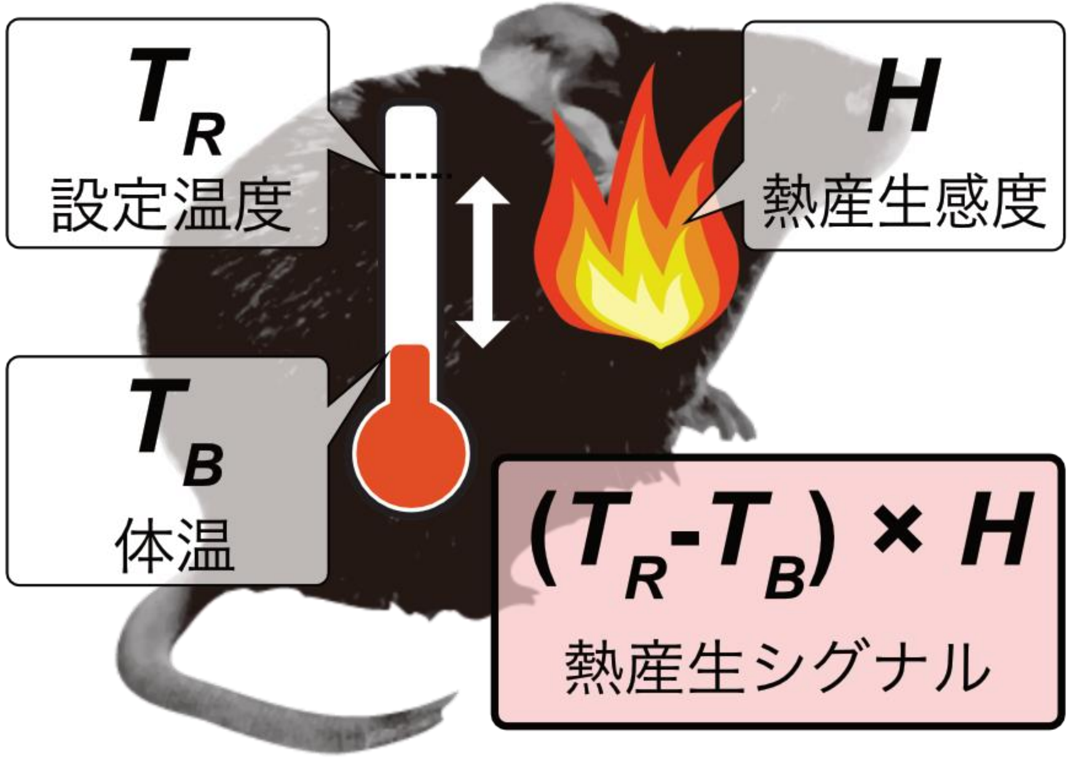
Sunagawa & Takahashi, *Sci Rep.*, 2016.

マウスの飢餓性休眠 (Fasting-induced Torpor; FIT)

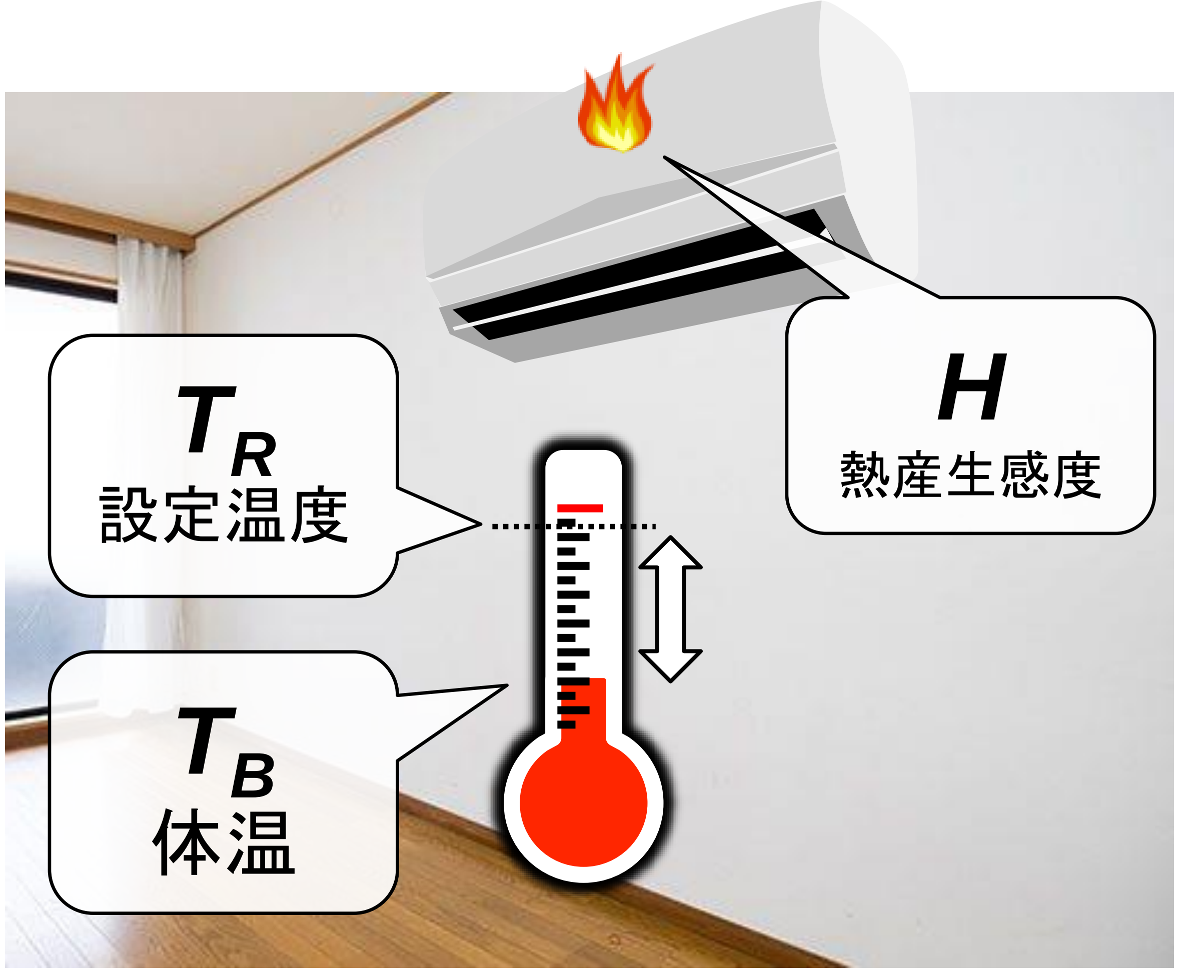
Sunagawa & Takahashi, *Sci Rep.*, 2016.



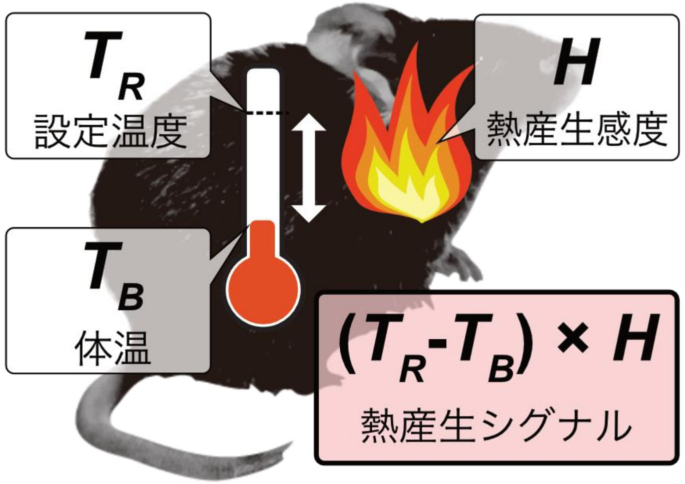
熱産生の制御機構（動物とエアコン）


T_R
設定温度
H
熱産生感度
T_B
体温
$(T_R\text{-}T_B) \times H$
熱産生シグナル

Sunagawa & Takahashi, *Sci Rep.*, 2016.

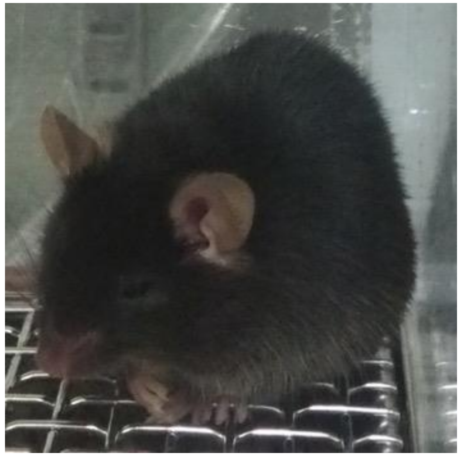

T_R
設定温度
H
熱産生感度
T_B
体温

FIT(飢餓性休眠)でマウスは熱産生感度を低下させている


T_R
設定温度
H
熱産生感度
T_B
体温
$(T_R-T_B) \times H$
熱産生シグナル

冬眠

FIT



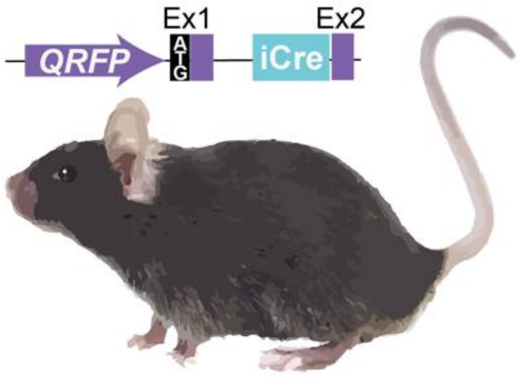
	熱産生感度 H	91% 低下	**94% 低下**
	理論上の 目標設定温度 T_R	27.5 °C 低下	**変化なし**

Heller, H.C., Colliver, G.W., 1974. *Am. J. Physiol.*
Heller, H.C., Colliver, G.W., Anand, P., 1974. *Am. J. Physiol.*
Sunagawa and Takahashi, 2016, *Sci Rep.*
Sunagawa, unpublished data.

00;00;00;00

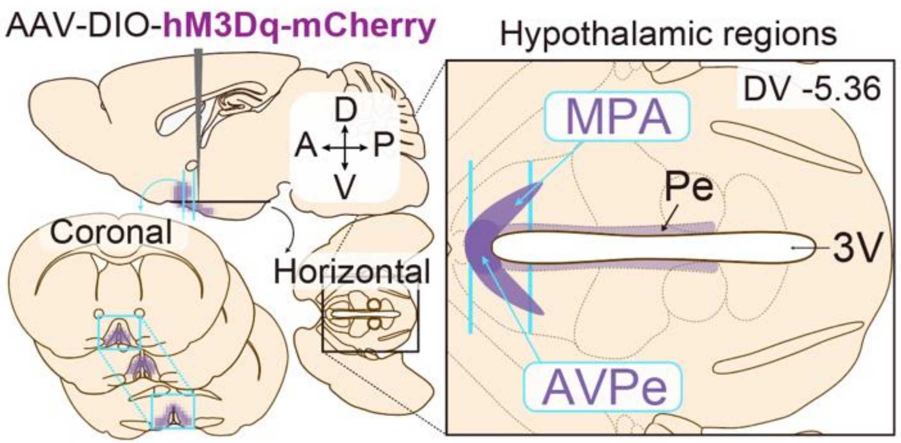
QRFP神経を興奮させると低体温が誘導される

QRFP-iCre mouse

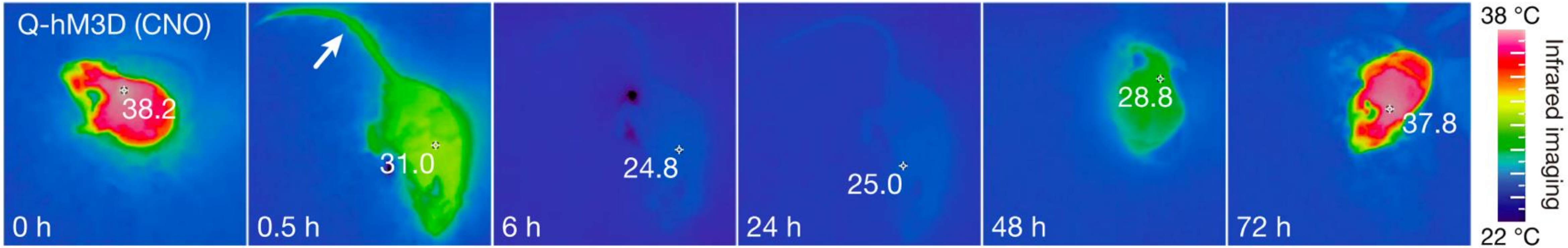

Ex1
Ex2
QRFP
ATG
iCre

×

DREADD* activation

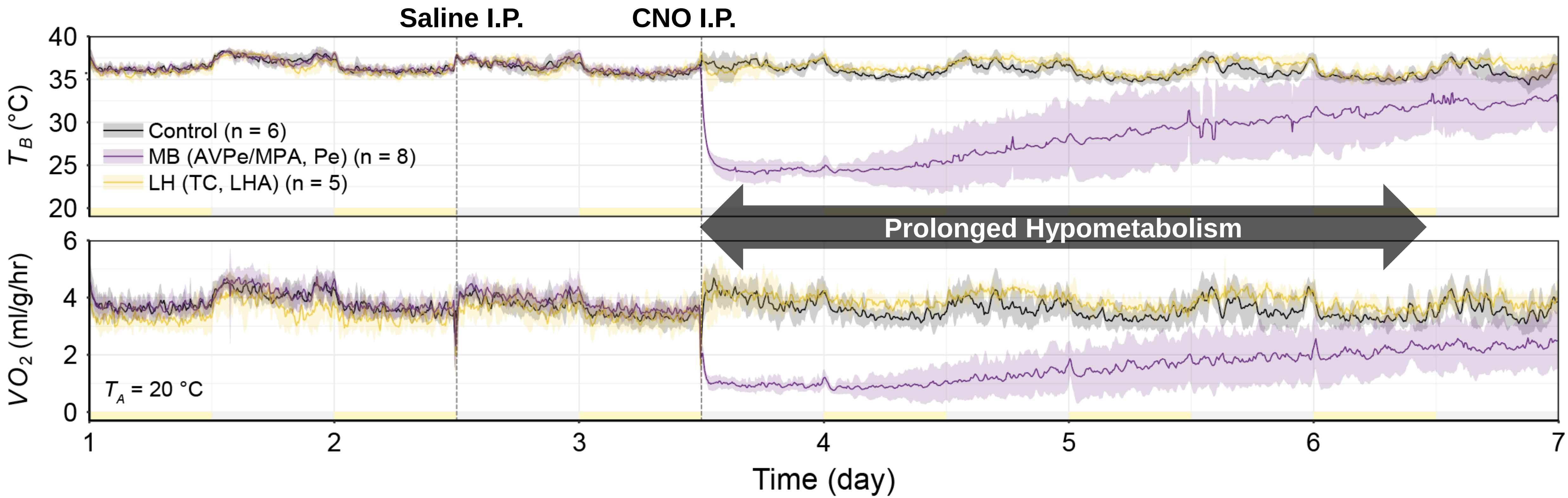

AAV-DIO-hM3Dq-mCherry
Hypothalamic regions
D
A
P
V
Coronal
Horizontal
DV -5.36
MPA
Pe
3V
AVPe

* Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs（DREADD）


Q-hM3D (CNO)
0 h
38.2
0.5 h
31.0
6 h
24.8
24 h
25.0
48 h
28.8
72 h
37.8
38 °C
22 °C
Infrared imaging

Takahashi TM, Sunagawa GA, Sakurai T, *et al.*, *Nature,* 2020.

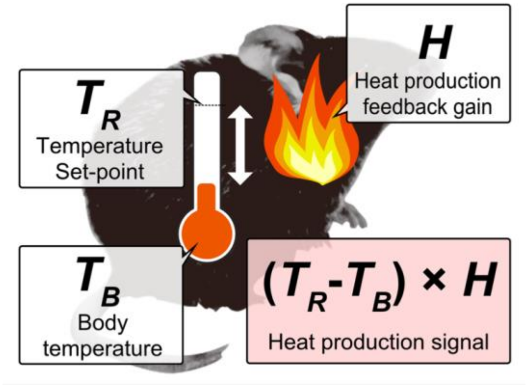
Q神経誘導性低代謝
(QIH; Q neurons–Induced Hypometabolism)



Takahashi TM, Sunagawa GA, Sakurai T, *et al.*, *Nature*, 2020.

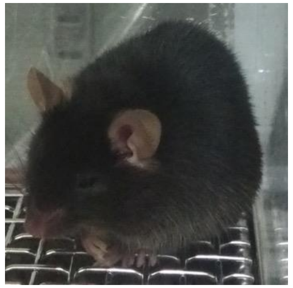
Supplementary Movie 4

QIHは設定温度が低下している


H
Heat production feedback gain
T_R
Temperature Set-point
T_B
Body temperature
$(T_R-T_B) \times H$
Heat production signal

Hibernation

FIT

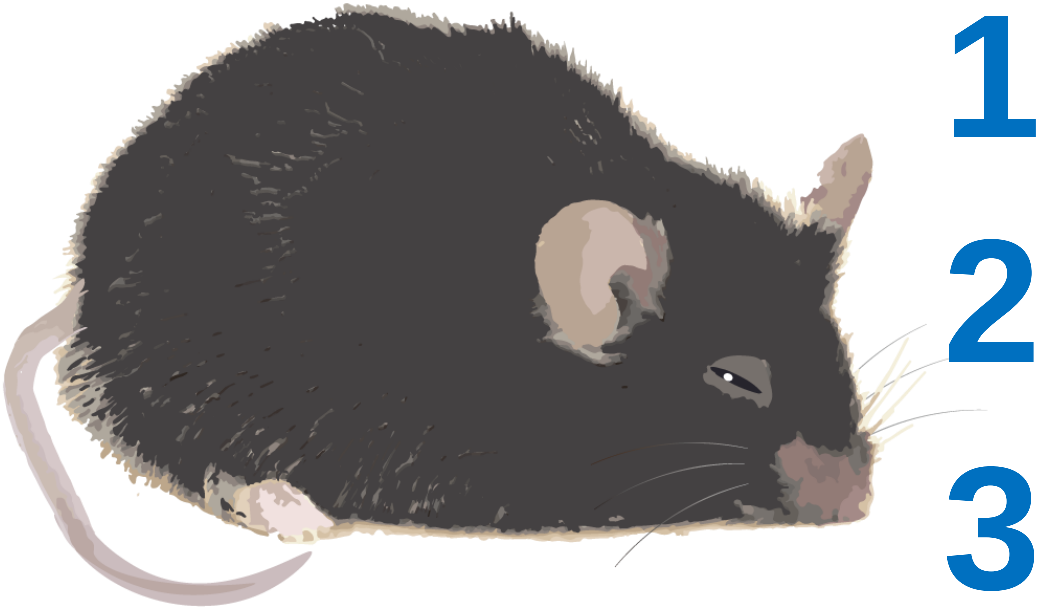


QIH

	The sensitivity of heat production	H	⬇ 91%	⬇ 94%	⬇ 95%
	The theoretical set-point temp.	T_R	⬇ 27.5 °C	⬇ 0.5 °C	⬇ 8.1 °C

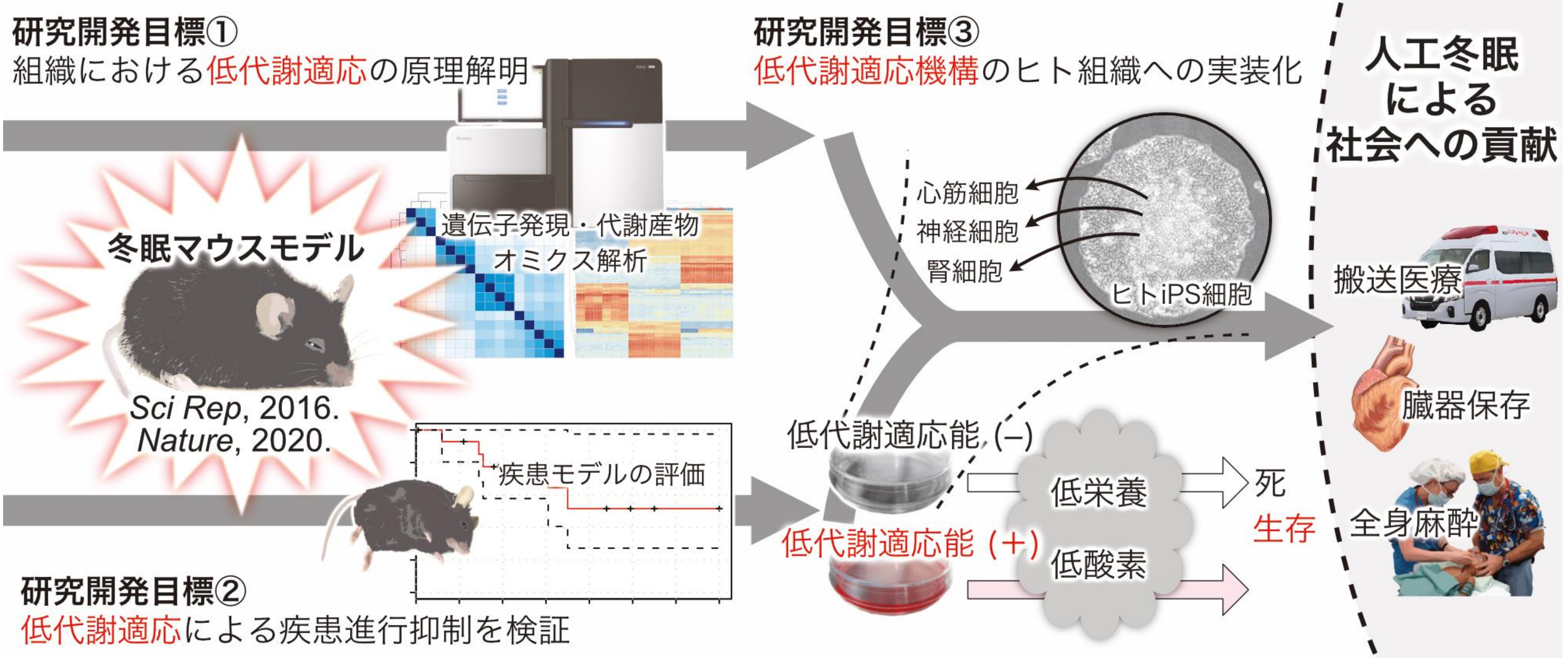
Heller, H.C., Colliver, G.W., 1974. *Am. J. Physiol.*
Heller, H.C., Colliver, G.W., Anand, P., 1974. *Am. J. Physiol.*
Sunagawa and Takahashi, 2016, *Sci Rep.*
Takahashi TM, Sunagawa GA, Sakurai T, *et al*., *Nature,* 2020.

QIHは冬眠研究の転機になりうるか？



1 非冬眠動物も冬眠できる
2 マウスで冬眠研究が可能
3 いつでも冬眠誘導できる

休眠が惹起する低代謝適応のメカニズムの解明とヒト組織への実装化



研究開発目標①
組織における低代謝適応の原理解明

研究開発目標②
低代謝適応による疾患進行抑制を検証

研究開発目標③
低代謝適応機構のヒト組織への実装化

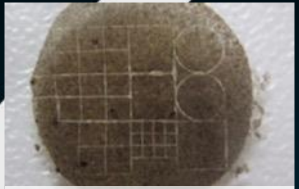
人工冬眠による社会への貢献

冬眠マウスモデル
Sci Rep, 2016.
Nature, 2020.
遺伝子発現・代謝産物
オミクス解析
疾患モデルの評価
心筋細胞
神経細胞
腎細胞
ヒトiPS細胞
低代謝適応能 (–)
低代謝適応能 (+)
低栄養
低酸素
死
生存
搬送医療
臓器保存
全身麻酔

人工冬眠は人類になにをもたらすのか？

人工冬眠がもたらす未来

2030
組織冬眠の実現



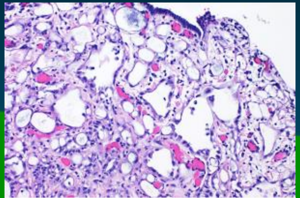
臓器の常温保存

生鮮食品の常温保存

2040
短時間冬眠の実現

重症患者の搬送

筋萎縮予防



腫瘍の抑制

2050
長時間冬眠の実現

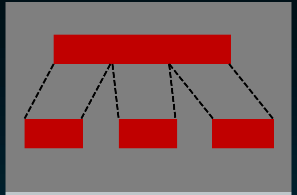
冬眠麻酔

冬眠ダイエット

火星への定期的航行

2060
任意冬眠の実現

毎日冬眠による
寿命の延伸



冬眠による
人生の再配分

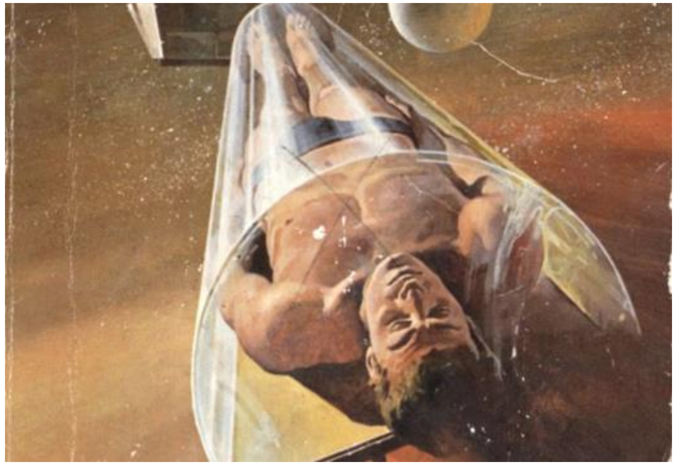
未来

深宇宙への航行

タイムマシン

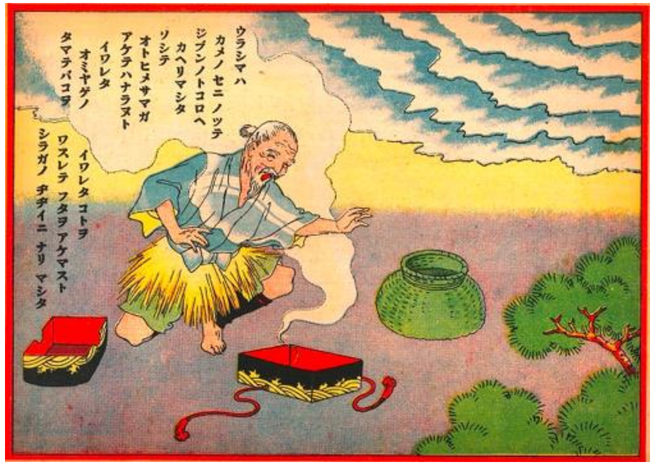
人工冬眠の社会実装に必要な３つの安全性

身体的安全性



The Door into Summer by Robert A. Heinlein- 1977 Pan Books

精神的安全性


ウラシマハ
カメノセニノッテ
ジブンノトコロヘ
カヘリマシタ
ソシテ
オトヒメサマガ
アケテハナラヌト
イワレタ
オミヤゲノ
タマテバコヲ
イワレタ コトヲ
ワスレテ フタヲ アケマスト
シラガノ ヂヂイニ ナリ マシタ

住吉大社ホームページより

社会的安全性

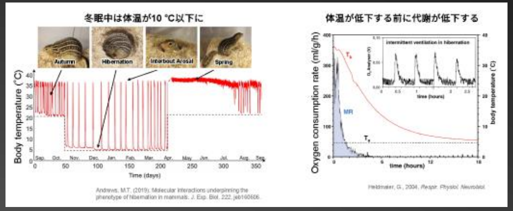
JENNIFER LAWRENCE • CHRIS PRATT
PASSENGERS
パッセンジャー

映画『パッセンジャー』公式サイトより

生物学・医工学

法律・倫理・社会学・哲学

まとめ

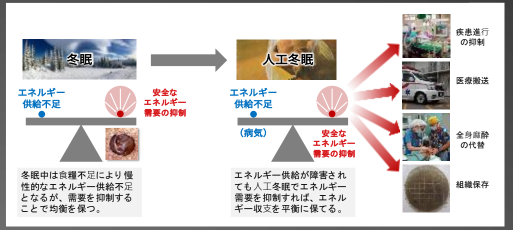

冬眠中は体温が10 °C以下に

体温が低下する前に代謝が低下する

Andrews, M.T. (2019). Molecular interactions underpinning the phenotype of hibernation in mammals. J. Exp. Biol. 222, jeb160606.

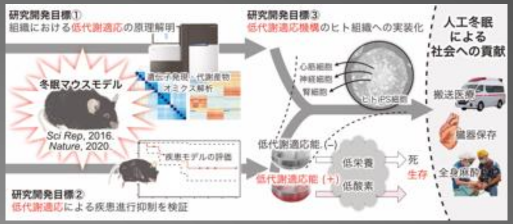
Heldmaier, G., 2004, *Respir. Physiol. Neurobiol.*

冬眠と何か？


冬眠中は食糧不足により慢性的なエネルギー供給不足となるが、需要を抑制することで均衡を保つ。

エネルギー供給が障害されても人工冬眠でエネルギー需要を抑制すれば、エネルギー収支を平衡に保てる。
冬眠
人工冬眠
エネルギー供給不足
安全なエネルギー需要の抑制
エネルギー供給不足
（病気）
安全なエネルギー需要の抑制
疾患進行の抑制
医療搬送
全身麻酔の代替
組織保存

なぜ人工冬眠


研究開発目標①
組織における低代謝適応の原理解明

研究開発目標②
低代謝適応による疾患進行抑制を検証

研究開発目標③
低代謝適応機構のヒト組織への実装化

人工冬眠による社会への貢献
冬眠マウスモデル
Sci Rep, 2016.
Nature, 2020.
遺伝子発現・代謝産物
オミクス解析
疾患モデルの評価
心筋細胞
神経細胞
腎細胞
ヒトiPS細胞
低代謝適応能 (−)
低代謝適応能 (＋)
低栄養
低酸素
死
生存
搬送医療
臓器保存
全身麻酔

人工冬眠の研究開発

身体的安全性
精神的安全性
社会的安全性
生物学・医工学
法律・倫理・社会学・哲学

冬眠のある社会

Acknowledgement

Toru M. Takahashi, Takeshi Sakurai, International Institute for Integrative Sleep Medicine, University of Tsukuba

Hiroshi Kiyonari, Takaya Abe, Mari Kaneko, Laboratory for Animal Resources and Genetic Engineering, BDR, RIKEN

Ruslan Deviatiiarov, Guzel Gazizova, Oleg Gusev, Laboratory of Extreme Biology, Kazan University

Koukyou Suita (Department of Anesthesiology and Resuscitology, Okayama Univ.)
Tatsuya Furutake (Department of Primary Care & Emergency Medicine, Kyoto Univ.)
Kiyomi Ishikawa, Ayaka Wataki, Hiroaki Ono, Masayo Takahashi, Laboratory of Retinal Regeneration, BDR, RIKEN

RIKEN

RIKEN BDR Center Project

QMIN

休眠現象の
理解から応用まで

Quiescence Manipulation and Investiagion of Natural-Hypometabolism

科研費 KAKENHI

北海道大学低温科学研究所
Institute of Low Temperature Science Hokkaido University

SunRiSE

創発

公益財団法人
内藤記念科学振興財団

公益財団法人
上原記念生命科学財団
The Uehara Memorial Foundation