

Swordfish の熱産生器官を用いて代謝に関わる新規熱産生機構を同定する

Defining a Novel Thermogenic Pathway Using the Swordfish Heater Organ

ハーバード大学	藤本 真徳
研究期間	2024 年 7 月 2 日～2025 年 1 月 1 日
滞在研究機関	Harvard Medical School, Beth Israel Deaconess Medical Center,
共同研究者等	Professor Shingo Kajimura (梶村 真吾 教授)
区分	個人 B

The objective of this study was to uncover fundamental mechanisms of non-shivering thermogenesis by investigating the specialized heater organ of the swordfish, a unique tissue that produces heat independently of UCP1. During my research at Harvard Medical School and Beth Israel Deaconess Medical Center, I established a single-nucleus RNA sequencing (snRNA-seq) workflow for the heater organ and generated its first comprehensive molecular atlas. By integrating transcriptomic and bioinformatic analyses, I found that the heater organ is characterized by coordinated activation of energy metabolism, ion transport, and regulatory gene networks, together with numerous previously uncharacterized genes that may contribute to thermogenesis. Building on these findings, I initiated functional studies to reconstruct the molecular program of the heater organ in mammalian cells. This work was made possible by integrating expertise in single-cell transcriptomics, RNA sequencing, and metabolic analyses developed through collaborative research at Harvard. Collectively, this study establishes a comprehensive analytical framework for investigating the swordfish heater organ and provides a foundation for uncovering fundamental principles underlying the evolution, regulation, and diversity of thermogenic systems across vertebrates.

研究目的

本研究の目的は、メカジキ（Swordfish）の熱産生器官（Heater organ）をモデルとして、熱産生という生命現象を支える新たな分子基盤を明らかにするとともに、脊椎動物における熱産生システムの進化的原理を理解することである。

熱産生は、生物が環境に適応し、生体恒常性を維持するための基本的な生命現象である。哺乳類では褐色脂肪組織の UCP1 依存的熱産生がよく知られている一方、近年では骨格筋や beige 脂肪細胞において UCP1 に依存しない熱産生経路の存在も明らかとなってきた。しかし、熱産生という生命現象を支える分子プログラムの全体像や、その進化の過程で獲得された多様な分子機構については未解明な点が多い。

そこで本研究では、UCP1 を持たない魚類でありながら、眼球および脳を周囲の水温より高く維持す

る特殊な熱産生器官を有するメカジキに着目した。メカジキはマサチューセッツ州近海に多く回遊し、Heat organ は骨格筋から進化した特殊組織と考えられている。哺乳類とは異なる進化過程で獲得された熱産生システムを解析することで、熱産生を支える普遍的な分子プログラムや、生物が多様な環境へ適応する過程で獲得した新たな代謝・細胞機能制御原理を見出すことが期待される。

Harvard Medical School・Beth Israel Deaconess Medical Center の Kajimura 研究室では、熱産生研究、single-cell transcriptomics、RNA-seq、メタボローム解析（ ^{13}C tracer study）、等温滴定熱測定（Isothermal Titration Calorimetry）など、世界最高水準の解析基盤が整備されている。本研究では、これらの解析技術を統合的に活用し、Heat organ の包括的な分子アトラスを構築するとともに、熱産生という生命現象の理

解に向けた新たな研究基盤を確立することを目的とした。

研究経過

研究開始後、まずメカジキ熱産生器官および対照となる外眼筋組織について RNA-seq データの詳細な再解析を実施した。その結果、Heat organ ではミトコンドリア代謝、エネルギー産生、カルシウムシグナル、イオン輸送など、熱産生に関連すると考えられる分子群が協調して活性化していることを再確認した。

さらに、Heat organ 組織から核を単離し、single-nucleus RNA sequencing (snRNA-seq) の実験系を構築した。魚類組織は哺乳類組織とは性質が大きく異なるため、核単離条件やライブラリー作製条件を一から最適化する必要があったが、組織処理法を検討することで安定した品質のライブラリー作製法を確立した。

この解析は、これまで申請者が蓄積してきた解析技術を基盤として実現したものである。申請者は、肝臓の single-cell 解析および空間的遺伝子発現解析を主導し、細胞集団ごとの代謝特性と細胞間相互作用を明らかにした (Nature Communications, Fujimoto et al., 2022)。さらに、本研究助成期間中には Harvard Medical School・Kajimura 研究室において、ミトコンドリア代謝ネットワークの解析 (Cell, Yamamuro et al., 2026)、UCP1 非依存性熱産生機構の解析 (Cell Metabolism, Auger et al., 2025)、および RNA-seq を用いた代謝プログラムの解析 (Science, Auger et al., 2026) に参画した。これら一連の研究を通じて、single-cell transcriptomics、RNA-seq、バイオインフォマティクス、代謝解析、および熱産生研究に関する解析技術を体系的に習得し、本研究へ応用した。

取得した snRNA-seq データから多数の核を解析し、Heat organ を構成する細胞集団の包括的な分子アトラスを構築した。その結果、Heat organ は単なる骨格筋ではなく、高度に特殊化した筋細胞集団から構成され、それらの細胞ではエネルギー代謝、カルシウムシグナル、イオン輸送に関わる分子ネットワークが協調して活性化していることが明らかとなった。

また、Heat organ 特異的に発現する多数の機能未知遺伝子も同定された。これらには膜タンパク質や小分子ペプチドなど、熱産生への関与が期待される分子が含まれており、新規熱産生因子候補として現在

も解析を進めている。

さらに、Gene Ontology 解析、転写因子解析、Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) を統合することで、Heat organ ではエネルギー代謝に関わる分子ネットワーク全体が再構築されていることを明らかにした。個々の遺伝子ではなく、複数の代謝経路や転写プログラムが協調することで、Heat organ 特有の細胞機能が形成されていることが示唆された。

これらの解析結果を基に、Heat organ で同定した候補遺伝子群について哺乳類培養細胞を用いた機能解析を開始した。Heat organ の分子プログラムを段階的に再構成し、そのエネルギー代謝への影響を評価したところ、Heat organ に特徴的な代謝状態を一部再現できる可能性が示されつつある。

また、本研究を通じて Broad Institute との共同解析体制をさらに発展させ、大規模 single-cell データ解析およびバイオインフォマティクス解析を日常的に実施できる研究基盤を構築した。Harvard Medical School および Broad Institute の研究者との密接な議論を重ねることで、解析技術のみならず研究戦略についても多くの知見を得ることができ、本研究の推進に大きく寄与した。

考察

本研究により、メカジキ Heat organ は単なる高ミトコンドリア筋組織ではなく、エネルギー代謝、カルシウムシグナル、転写プログラムが高度に統合された特殊な熱産生組織であることが明らかとなった。

特に、本研究は Heat organ を単一の候補分子ではなく、細胞集団全体の分子プログラムとして包括的に捉えた点に特徴がある。single-cell transcriptomics と網羅的なバイオインフォマティクス解析を組み合わせることで、熱産生には複数の代謝経路や細胞機能が相互に連携して関与する可能性が示され、新たな熱産生システムの理解につながる成果が得られた。

また、Heat organ では多数の機能未知遺伝子が特異的に発現しており、魚類特有の熱産生機構のみならず、脊椎動物に共通する未知の代謝制御原理が存在する可能性も示唆された。今後、それらの機能解析を進めることで、熱産生システムの進化や多様性を理解する新たな手掛かりが得られると期待される。

さらに、本研究を通じて、single-cell transcriptomics、RNA-seq、代謝解析および機能解析を統合した包括的解析基盤を構築することができた。この解析基盤

は Heat organ に限らず、様々な組織における代謝機構や細胞機能の解明へ応用可能であり、今後の基礎生命科学研究の発展に資するものと考えられる。

本研究で得られた知見を基盤として、現在は Heat organ の分子プログラムを哺乳類細胞で再構成する研究へと展開している。魚類と哺乳類を比較する進化的アプローチを通じて、熱産生という生命現象を支える普遍的な分子原理を明らかにするとともに、生物がどのように熱産生システムを獲得・進化させてきたのかという新たな基礎生物学的課題へ発展させたいと考えている。

今回の海外研究援助により、世界トップレベルの研究環境で最先端の解析技術を習得するとともに、国際共同研究ネットワークを構築することができた。本援助は本研究の推進のみならず、新たな生命現象の理解と研究基盤の構築という点においても極めて大きな意義を有するものであった。

研究の発表

口頭発表

1. **Fujimoto M**, Zhu S, Kim S, Higuchi Y, Li M, Nishida H, Auger C, Abe I, Emont MP, Zhang F, Kajimura S. Exploring novel thermogenic mechanism through swordfish heater organ. Broad Institute Retreat, Cambridge, MA, USA, Poster presentation, 2024.

誌上発表

1. **Fujimoto M**, Yokoyama M, Kiuchi M, Hosokawa H, Nakayama A, Hashimoto N, et al. Liver group 2 innate lymphoid cells regulate blood glucose levels through IL-13 signaling and suppression of gluconeogenesis. Nat Commun. 2022;13(1):5408.
2. Yamamuro T, Katoh D, Silva GM, Nishida H, Oikawa S, Higuchi Y, **Fujimoto M**, et al. Mitochondrial control of glycerolipid synthesis by a PEP shuttle. Cell. 2026;189(10):2988–3003.e23.
3. Auger C, Li M, **Fujimoto M**, Ikeda K, Yook JS, O'Leary TR, et al. Identification of a molecular resistor that controls UCP1-independent Ca²⁺ cycling thermogenesis in adipose tissue. Cell Metab. 2025;37(6):1311–1325.e9.
4. Auger C, Nishida H, Yuan B, Silva GM, **Fujimoto M**, Li M, et al. Mitochondrial control of fuel switching via carnitine biosynthesis. Science. 2026;391(6786):eady5532