

【総説】

哺乳類の冬眠～低代謝と低体温による生存戦略

山口 良文

北海道大学 低温科学研究所 生物環境部門 冬眠代謝生理発達分野

要約

哺乳類の冬眠は、食料の枯渇する冬季を、体熱産生を積極的に抑制した低代謝・低体温状態で乗り切る生存戦略である。冬眠の生理分子機構の解明はヒトの医学薬学への応用展開につながることも期待されるが、未だ多くの点が不明である。冬眠の際の低体温誘導にはアデノシン A1 受容体が働くとされる。冬眠する哺乳類は季節性からだを変化させることで冬眠に備えており、体温セットポイント変化、白色脂肪組織における脂質代謝経路、呼吸中枢の変化等が明らかになりつつある。また、冬眠は生態的寿命の延伸効果を有するとされる。冬眠研究は基礎生物学と医学応用の両面から大きな可能性を秘めた、21 世紀の生物学に残されたフロンティアである。

キーワード：冬眠、低体温、白色脂肪、寿命

はじめに

哺乳類と鳥類は、体内で熱産生を行うことにより体温を 37°C 付近に維持する恒温性を獲得した内温動物 (endotherm) である。この熱産生能の獲得により、寒冷環境でも高い運動性を発揮することが可能となり、その生息圏の拡大につながった。しかし一方で、熱産生には食物由来のエネルギーを要するため、食物不足に見舞われる季節 (主に冬季、熱帯域では乾季) には、熱産生に必要なエネルギー源の確保が困難となる。この問題を解決する生存戦略として、鳥類の一部は食料の豊かな地域への長期間の移動、すなわち「渡り」を行う。それに対し哺乳類の一部は、エネルギーを要する熱産生を能動的に抑制することで、結果として大幅な体温低下を生じた不動状態となって冬季を乗り切る生存戦略、すなわち「冬眠」を行う。ヒトをはじめ多くの冬眠しない哺乳類は、極端な低体温 (ヒトでは通常 32°C 以下) に陥ると意識混濁や心停止等を生じ死に至るのに対し、冬眠する哺乳類 (以後、冬眠動物と呼ぶ) は低体温での生存が可能である。本稿では、冬眠の現象論について解説するとともに、体温調節および冬眠を可能とする季節性のからだの

変化、そして老化と冬眠に関する知見を紹介する。

1. 冬眠時の体温変動～深冬眠と中途覚醒

冬眠中のリスやハムスターなどの小型哺乳類の冬眠時の体温は、摂氏 10 度以下の、外気温と同じレベルまで低下する。この体温が低下した状態を「深冬眠」と呼ぶ (図 1) [1]。深冬眠のあいだ、心拍数は正常体温時の約 1/40 程度まで低下し、随意運動および脳表層から取れる脳波も消失する。この深冬眠状態は数日間から一週間ほど持続し、その後、自発的な発熱により体温は 37°C 付近まで急激に (通常 1~2 時間以内に) 上昇して覚醒する。この「中途覚醒」は半日から 1 日続き、動物は再び深冬眠へと入る。この「深冬眠-中途覚醒サイクル」は冬のあいだ繰り返されたのち、春の訪れとともに終了する。一方、クマなど大型冬眠動物の体温変化はそこまで極端ではなく、冬眠中でも 32°C 付近に維持される。しかし、それでも基礎代謝は大幅に低下するため、エネルギー節約効果は大きいと考えられる [2]。

2. 熱反射の消失とアデノシン A1 受容体経路

上述のように劇的な体温変化を伴う冬眠であるが、その制御機構については未だ多くの点が不明である。現象論としては、冬眠時には熱反射が消失する。熱反射は哺乳類の恒温性を保つ機構である。体表・体幹や血流などから伝わる体温低下のシグナルが脳中枢で感知されると、褐色脂肪細胞での非ふるえ熱産生や骨格筋でのふる

連絡先：山口良文

〒 060-0819 北海道札幌市北区北 19 条西 8 丁目

TEL : 011-706-6892

E-mail : bunbun@lowtem.hokudai.ac.jp

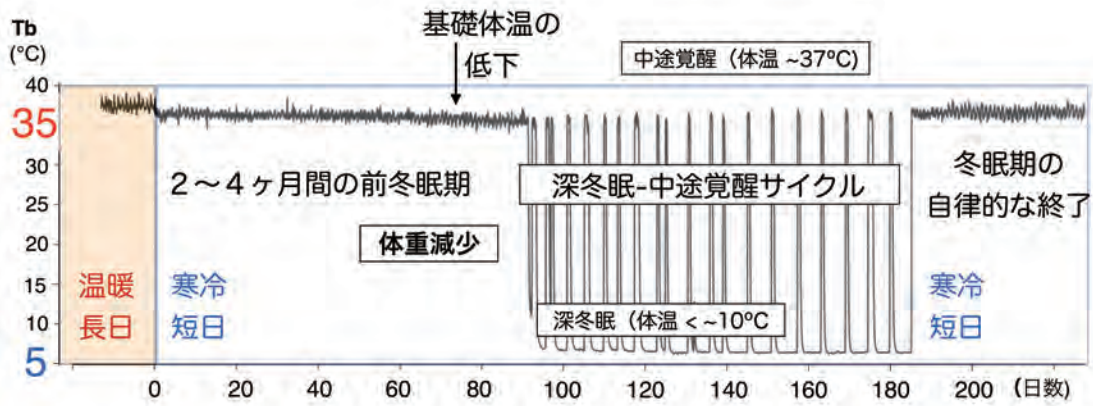


図1. 実験室におけるシリアンハムスターの冬眠とそれに伴う体温変化

え熱産生の誘導と毛細血管の収縮などによる熱放散の抑制が生じ、体温のさらなる低下を防ぐ。しかし、冬眠時に低体温へと陥る際には、褐色脂肪組織での非ふるえ熱産生が消失すると考えられる。一方で、中途覚醒の際には褐色脂肪組織による熱産生は大きな役割を果たしている[3]。

冬眠の際の低体温誘導機構については以下の報告がある。アデノシン A1 受容体のアゴニスト N⁶-cyclohexyladenosine (CHA) を投与すると、冬眠動物シリアンハムスター (*Mesocricetus auratus*)、ラット、マウス等において低体温が誘導される [4-6]。さらに深冬眠導入直後のシリアンハムスターにおいてアデノシン A1 受容体の阻害剤を投与すると深冬眠が阻害されることから [4]、冬眠の際の低体温誘導に内因性のアデノシン A1 受容体を介したシグナルが機能していると考えられる。非冬眠動物であるラットでは皮膚冷却による褐色脂肪組織での熱産生反射が CHA の脳室内投与により消失する thermoregulatory inversion 現象が報告されており [7]、冬眠の際の熱反射消失機構である可能性が高い。しかし、CHA は日内休眠で見られる現象の一部しか模倣できないとの報告があり、冬眠の制御には複雑な調節機構があると予想される [8]。一方、冬眠動物ホッキョクジリスでは CHA の効果に季節性が見られる。冬眠期 (秋の終わりから冬) に CHA を投与するとシリアンハムスターやラットと同様に低体温が誘導されるのに対し、春や夏の冬眠しない時期の動物に CHA を投与しても冬眠は誘導されない [9]。この違いは、ホッキョクジリスでは季節によって体温調節中枢の CHA に対する感受性の違いが生じるためと考えられる。

3. 季節性の体の変化と概年リズム依存性

上で見たホッキョクジリスにみられる季節性のからだの変化は、内因性の概年リズム (circannual rhythm) に従って生じる。ホッキョクジリスやシマリス、クロクマなど、亜寒帯域に生息する冬眠動物の多くは概年リズムに応じた冬眠を示すとされる。これらの動物を寒冷短日の一定条件下で飼育した場合でも、体内の概年リズムが冬の場合にのみ、冬眠が誘導されるのである。概年リズムが夏の場合にはたとえ寒冷短日飼育下でも冬眠は誘導

されない。これらの概年リズムに依存した冬眠を行う動物を、義務的冬眠動物または季節強依存性冬眠動物と呼ぶ。一方、冬眠動物の中でも、ハムスター類の多くは、環境条件の変化によって冬眠を誘導できる。こうした動物を、概年リズムには依存しない冬眠を行う、条件的冬眠動物または日和見の冬眠動物と呼ぶ [10, 11]。

私たちは、冬眠の分子制御機構解明のためには、実験室環境下での冬眠発動が通年行える方が研究遂行上の利点が多いと考え、シリアンハムスターをモデルに研究を行なっている。以下、冬眠発動とそれを可能にする季節性の体の変化についてシリアンハムスターにおける古くからの知見、そして最近明らかになってきた知見について紹介する。

3-1. 冬眠発動の必要条件

シリアンハムスターは、長日条件下で生殖腺が発達し繁殖を行う。一方、短日条件下では、メラトニンの分泌が亢進するとともに生殖腺の大幅な萎縮が生じ生殖能力も大幅に低下する。さらに外気温の低下が生じると冬眠プログラムが発動する。この冬眠の様式は外気温に依存し、外気温が低ければ低いほど、深冬眠の長さも延長することが知られている。冬眠の発動自体には、実は光条件は必須ではない。長日寒冷条件下でも、冬眠が生じるまでの期間は延長するが冬眠自体は生じるとの報告が過去になされている [12]。したがって、シリアンハムスターにおいては、長期間の外気温低下が冬眠発動の絶対必要条件で、短日条件はその促進因子であると考えられる。

上記の光・温度条件に加えて、シリアンハムスターの冬眠発動には、体重閾値も重要である。シリアンハムスターは、寒冷短日条件下で長期間飼育されると、ある時期から徐々に体重を減少させる (図1)。私たちは、体重がある一定の閾値 (140g) 以上の場合には冬眠が発動しないことを見出した [1]。すなわち、体重 140g 以下になることは、冬眠発動の必要条件である。一方、体重が 140g 以下であっても、必ず冬眠するわけではなく、十分条件ではないと言える。この現象は、シリアンハムスターには何らか「体重」と「冬眠発動」とを関連づける機構があることを示唆する。

3-2. 体温調節システムの設定変化

上述の解析の過程で、シリアンハムスターは冬眠開始の一週間から二週間前に、基礎体温を1℃ほど低下させること、さらにこの低下は、深冬眠-中途覚醒を繰り返している間に徐々に回復し、自律的に冬眠を脱する後冬眠期には完全に解除されることもわかった [1]。冬眠に先立つ基礎体温低下は、ホッキョクジリスにおいても同様に観察されている [13]。基礎体温の低下は、基礎代謝の低下すなわちエネルギー消費の節約を示唆する。つまり、冬眠動物は、実際に深冬眠を発動しはじめる前に、そもそも基礎代謝が低下した状態へとからだが変化すると考えられる。

3-3. 白色脂肪組織の変化

冬眠動物の中でも、大型のクマや、中型のジリス、マーマットなどは、冬眠期のあいだは巣穴にこもり絶食状態となり、貯蔵脂肪を効率的に燃焼しエネルギーとすることで冬季を乗り切る。これらの脂肪貯蔵型冬眠動物は、冬季において白色脂肪の分解系（リパーゼ）などの遺伝子発現が増強されることが知られる [11]。一方、ハムスターやシマリスなど、小型の冬眠動物は、秋から冬にかけて巣穴の中に餌を貯蔵し、冬眠の間は中途覚醒の際に餌を摂取しつつ冬を乗り切る。この食べながら冬を乗り切る「餌貯蔵型冬眠動物」において脂質代謝系がどのように変化するかを調べるために、私たちはシリアンハムスターの鼠蹊部白色脂肪組織の網羅的遺伝子発現解析を行った。その結果、非冬眠期から前冬眠期、冬眠期とからだ変化につれ、遺伝子発現パターンが大幅に変化し、これら個体は差次的遺伝子発現の主成分分析解析によっても明瞭に区別されることがまず明らかになった [14]。さらに1) 脂肪酸生合成、グリセロール生合成、および脂質リモデリングに関わる酵素群の遺伝子発現上昇、2) 脂質分解および脂肪酸β酸化代謝に関わる酵素群の遺伝子発現上昇が認められた。これらの変化は、寒冷短日条件に移行してから3ヶ月以上経た個体で有意に認められ、さらに自律的に冬眠期を脱した個体では部分的に解消したことから、単なる寒冷適応の結果

ではなく、冬眠と関連した変化であることが示唆された (図2)。2で見られた脂質分解系の亢進は、シリアンハムスターが冬眠期に餌を食べられるにも関わらず、脂肪酸の燃焼経路を増強するシグナルが増強されるという点で興味深い。また、1の脂質同化関連遺伝子の発現亢進は、餌貯蔵タイプのシリアンハムスターが、中途覚醒期に採取する食料から脂質を合成する能力も増強し、冬眠に利用することを示している [14]。これらの変化に加え、不飽和脂肪酸の合成に関わる酵素群の遺伝子発現の増強、さらに褐色脂肪細胞様のベージュ細胞の出現も冬眠期の個体では認められた (図2)。褐色脂肪は、ミトコンドリアでの電子伝達とATP産生とを脱共役させ非ふるえ熱を産生する組織である。シリアンハムスターをはじめ小型冬眠動物は多量の褐色脂肪組織を有しており、深冬眠から中途覚醒への移行時には褐色脂肪細胞での交換神経依存的非ふるえ熱産生が必須である [3]。一方、冬眠動物においてベージュ細胞が見出されたのは今回の報告が最初である。近年、褐色脂肪細胞やベージュ細胞は熱産生だけでなく全身代謝調節に働くことが明らかとなりつつあり [15]、それらの冬眠における熱産生以外の役割も今後の解析が待たれる。

3-4. 呼吸中枢の変化

深冬眠時には極端な低体温状態になるにもかかわらず、心拍・呼吸は極めて低頻度ながら保たれる。最近、低体温下での呼吸中枢の神経活動に着目した研究が報告された [16]。この論文では、長期間短日飼育し冬に適応したからだのみなせるシリアンハムスターと、常温長日飼育した、夏のからだのみなせるシリアンハムスターとの間で、延髄腹側呼吸中枢 (medullary ventral respiratory column) にある pre-Bötzing complex と呼ばれる神経核の神経活動および遺伝子発現の変化を比較した。その結果、冬適応個体の神経核の神経細胞の方が、より低温で活動電位を生じ、かつ細胞死を減少させることが示された。このとき冬適応個体と夏適応個体との間では、数百個の遺伝子発現量に有意差が認められ、スプライシングパターンの変化も認められた。

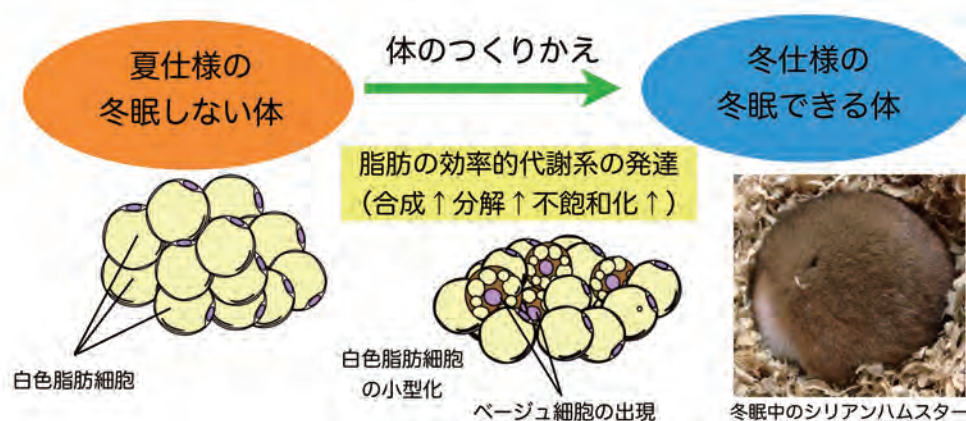


図2. シリアンハムスターの冬眠に備えた白色脂肪組織の変化

4. 老化と冬眠～止まる加齢時計？

最後に、冬眠に寿命延伸効果があるのか、というのも古くから問われている疑問についても述べておきたい。まず、生態学的解析からは、冬眠する種の方が同程度の体重の冬眠しない種よりも、長寿の傾向があるとされる [17]。これはひとつには、冬季の餌が枯渇する環境では、特に小型哺乳類にとって冬眠は捕食者による捕獲率を下げる点で生存に有利と解釈されている。一方、実験室環境下で、冬眠と生理的寿命の関連を直接的に検証した報告は一例のみ、30年以上前に為されたトルコハムスター (*Mesocricetus brandti*) での研究がある [18]。トルコハムスターもシリアンハムスターと同じく、寒冷短日環境飼育で冬眠が誘導されるが、その発動や冬眠の日数には個体差が大きい。つまり、同じ寒冷短日環境下でも、冬眠をよく発動する個体もいれば、殆ど冬眠しない個体もいるのである。この報告では、長期間冬眠した個体の寿命は約 1000 日程度であったのに対し、冬眠を全くしない個体あるいはわずかしかな冬眠しなかった個体の寿命は約 700 日程度ということで、約 300 日ほど良く冬眠した方が長寿だったという。このように、寒冷環境下での比較では明らかに冬眠した方が延命効果がある。しかし、よく冬眠した個体の寿命から深冬眠日数を引いて得られる覚醒日数は、常温で飼育した個体の寿命とほぼ同じ(約 800 日程度)であった。すなわち、深冬眠の間はあたかも老化時計の進行が止まっていたとも解釈できる。しかし、そもそもトルコハムスターにとって最適な飼育条件が不明のため、冬眠が生理的寿命を伸ばすかどうかについては結論できないと著者たちは慎重な姿勢である。とはいえ、寒冷条件下ではよく冬眠した方が 300 日ほど長寿であるという事実は、寿命がせいぜい 2-3 年程度のトルコハムスターの生活環にとっては意味が大きいと言える。その分だけ一回多く春、すなわち繁殖の機会、を享受できるからである [19]。このように、冬眠には生態的寿命や種の保存において明らかなメリットがあるとと言える。

おわりに

哺乳類の冬眠は古くから知られる魅惑的な現象にも関わらず、その制御機構は未だ神秘のヴェールに包まれている。しかし近年、実験・解析技術の進歩により、冬眠動物での詳細な研究が可能となりつつある。低代謝・低体温を特徴とする冬眠の生理・分子機構を明らかにすることができれば、臓器移植や救急の現場における低体温療法など、私たちヒトへの医療応用も考案可能となるかもしれない。もちろん、冬眠自体は冬眠動物に固有のもので、冬眠を本来行わないヒトへの応用は困難という見方もあるかもしれない。しかし近年、冬眠動物の特性の一部を非冬眠動物であるマウス個体で部分的に再現したとの報告がある。従って、非冬眠動物であるヒトにおいても、冬眠動物の研究で得られた知見をもとに、冬眠動物の有する能力を活用するというのも、荒唐無稽とも言えない。シリアンハムスターは近年、遺伝子改変動物の作成も可能との報告があり、個体レベルでの冬眠分子機構

の解明が今後進むと期待される [20, 21]。本稿により、21 世紀の生物学に残されたフロンティアともいえる魅惑的な冬眠研究に興味を抱き参入してくれる方が増えることで、冬眠の神秘解明への一助となれば幸いである。

引用文献

1. Chayama Y, Ando L, Tamura Y, Miura M, Yamaguchi Y. Decreases in body temperature and body mass constitute pre-hibernation remodelling in the Syrian golden hamster, a facultative mammalian hibernator. *Royal Society open science*. 2016;3 (4) :160002.
2. Tøien Ø, Blake J, Edgar DM, Grahn DA, Heller HC, Barnes BM. Hibernation in black bears: independence of metabolic suppression from body temperature. *Science*. 2011;331 (6019) :906-9.
3. Kitao N, Hashimoto M. Increased thermogenic capacity of brown adipose tissue under low temperature and its contribution to arousal from hibernation in Syrian hamsters. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2012;302 (1) :R118-25.
4. Tamura Y, Shintani M, Nakamura A, Monden M, Shiomi H. Phase-specific central regulatory systems of hibernation in Syrian hamsters. *Brain research*. 2005;1045 (1-2) :88-96.
5. Tupone D, Madden CJ, Morrison SF. Central activation of the A1 adenosine receptor (A1AR) induces a hypothermic, torpor-like state in the rat. *J Neurosci*. 2013;33 (36) :14512-25.
6. Iliff BW, Swoap SJ. Central adenosine receptor signaling is necessary for daily torpor in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2012;303 (5) :R477-84.
7. Tupone D, Cano G, Morrison SF. Thermoregulatory inversion: a novel thermoregulatory paradigm. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2017;312 (5) :R779-R86.
8. Vicent MA, Borre ED, Swoap SJ. Central activation of the A1 adenosine receptor in fed mice recapitulates only some of the attributes of daily torpor. *J Comp Physiol B*. 2017;187 (5-6) :835-45.
9. Trefna M, Goris M, Thissen CMC, Reitsema VA, Bruintjes JJ, de Vrij EL, *et al*. The influence of sex and diet on the characteristics of hibernation in Syrian hamsters. *J Comp Physiol B*. 2017;187 (5) :725-34.
10. Geiser F. Hibernation. *Current biology : CB*. 2013;23 (5) :R188-93.
11. Carey HV, Andrews MT, Martin SL. Mammalian hibernation: cellular and molecular responses to depressed metabolism and low temperature. *Physiological reviews*. 2003;83 (4) :1153-81.

12. Janský L, Haddad G, Kahlerova Z, Nedoma J. Effect of External Factors on Hibernation of Golden-Hamsters. *J Comp Physiol*. 1984;154 (4) :427-33.
13. Sheriff MJ, Williams CT, Kenagy GJ, Buck CL, Barnes BM. Thermoregulatory changes anticipate hibernation onset by 45 days: data from free-living arctic ground squirrels. *J Comp Physiol B*. 2012;182 (6) :841-7.
14. Chayama Y, Ando L, Sato Y, Shigenobu S, Anegawa D, Fujimoto T, *et al*. Molecular Basis of White Adipose Tissue Remodeling That Precedes and Coincides With Hibernation in the Syrian Hamster, a Food-Storing Hibernator. *Front Physiol*. 2019;9:1973.
15. Villarroya F, Cereijo R, Villarroya J, Giral M. Brown adipose tissue as a secretory organ. *Nature reviews Endocrinology*. 2017;13 (1) :26-35.
16. Russell TL, Zhang J, Okoniewski M, Franke F, Bichet S, Hierlemann A. Medullary Respiratory Circuit Is Reorganized by a Seasonally-Induced Program in Preparation for Hibernation. *Frontiers in neuroscience*. 2019;13:376.
17. Turbill C, Bieber C, Ruf T. Hibernation is associated with increased survival and the evolution of slow life histories among mammals. *Proceedings Biological sciences*. 2011;278 (1723) :3355-63.
18. Lyman CP, O'Brien RC, Greene GC, Papafrangos ED. Hibernation and longevity in the Turkish hamster *Mesocricetus brandti*. *Science*. 1981;212:668-670.
19. Nedergaard J, Cannon B. Mammalian hibernation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1990;326 (1237) :669-85, discussion 85-6.
20. Fan Z, Li W, Lee SR, Meng Q, Shi B, Bunch TD, *et al*. Efficient gene targeting in golden Syrian hamsters by the CRISPR/Cas9 system. *PLoS One*. 2014;9 (10) :e109755.
21. Gao M, Zhang B, Liu J, Guo X, Li H, Wang T, *et al*. Generation of transgenic golden Syrian hamsters. *Cell Res*. 2014;24 (3) :380-2.

Mammalian hibernation ~ a survival strategy with hypometabolism and hypothermia

Yoshifumi Yamaguchi

Hibernation Metabolism, Physiology and Development Group, Institute of Low Temperature Science, Hokkaido University

Abstract

Mammalian hibernation is a survival strategy with hypometabolism and hypothermia by actively reducing thermogenesis during harsh winter with little or no food. In both hibernators and non-hibernators, hypothermia can be induced by adenosine signaling via adenosine A1 receptor. Hibernators remodel their bodies to prepare for the winter and hibernation in a season or environment-dependent manner. It was reported that thermoregulatory system, lipid metabolism pathways, and respiratory center are rewired during the preparatory phase for hibernation. Hibernation is considered to extend ecological longevity. Thus, hibernation research is a frontier left for biology and medicine of the 21st century.

Keywords : Hibernation, Torpor, Hypothermia, White Adipose Tissue, Longevity