HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	クマの冬眠の生理・代謝機構 : 如何に太り，如何に痩せるか
Author(s)	下鶴, 倫人
Citation	低温科学, 81, 181-189
Issue Date	2023-03-20
DOI	10.14943/lowtemsci.81.181
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/89097
Type	bulletin (article)
Note	第二章：恒温動物（哺乳類）
File Information	19_p181-189_LT81.pdf

Instructions for use

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

低温科学 81 （2023） 181-189
doi: 10.14943/lowtemsci. 81. 181

クマの冬眠の生理・代謝機構
～如何に太り，如何に痩せるか～

下鶴　倫人[1)]

2022 年 12 月 8 日受付，2023 年 1 月 16 日受理

冬眠を行うクマ類は，秋期における飽食期において短期間に体脂肪を蓄積し，冬期は基礎代謝率を低下させることにより 3～7ヶ月にわたる冬眠期を乗り切る．飽食期においては，高栄養の食物を大量に食すだけでなく，肝臓や白色脂肪において効率良く脂肪合成を行うための代謝変化が生じる．一方冬眠に入ると，糖や筋蛋白の異化を抑制しつつ，脂肪を用いて効率良くエネルギー産生を行うよう代謝様式が切り替わる．クマが示す冬眠は，他の小型冬眠性哺乳類と比べ冬眠の形態に大きな違いが存在する．本稿では，飽食期と冬眠期における体温および代謝変化に関するこれまでの知見と，クマを対象とした冬眠研究の人の医療への応用性について概説する．

Physiological and Metabolic Mechanisms of Hibernating Bears
- How they gain and how they lose weight

Michito Shimozuru[1]

Bears experience seasonal changes in body mass: rapid increase during autumnal hyperphagia and decrease during winter hibernation. Here, I review the progress research on physiological and metabolic changes that occur in hyperphagia and hibernation period in bears.

キーワード：クマ，飽食期，冬眠，体温，代謝
Bear; Hyperphagia; Hibernation; Body temperature; Metabolism

1．はじめに

クマは冬眠を行う最大の哺乳類である．現存する 8 種のクマ科動物（Ursidae）のうち，ヒグマ（*Ursus arctos*），アメリカクロクマ（*Ursus americanus*），アジアクロクマ（*Ursus thibetanus*），および出産を控えたメスのホッキョクグマ（*Ursus maritimus*）が冬眠を行う．ただし，東南アジアなど亜熱帯地方に生息するアジアクロクマや，冬期に餌を与えられている飼育下のクマは冬眠を行わない．このようにクマ（本稿ではホッキョクグマを除く上記 3 種を指す言葉として用いる）の冬眠は，食物の有無や外気温などに影響を受ける点において，日和見的冬眠動物（facultative hibernator）と分類されることが多い（Gonzalez-Bernardo et al., 2020; Krofel et al., 2017）．しかしながら，夏期に冬眠を模した環境（絶食，低温，恒暗環境への暴露）におかれたクマは冬眠状態にならないなど（Nelson et al., 1983），内因性の概年リズム依存的に 1 年周期で行われる点において，義務的（あるいは季節強依存的）冬眠動物（obligate hibernator）と捉えることもできる（Chayama et al., 2016）．クマの冬眠は他の冬眠性哺乳類と同じく，代謝を下げることにより食物欠乏期である冬期を乗り切るために進化した適応的生物現象

連絡先
下鶴　倫人
北海道大学大学院獣医学研究院
〒060-0818　北海道札幌市北区北 18 条西 9 丁目
Tel. 011-706-7188
e-mail：shimozuru@vetmed.hokudai.ac.jp

1）北海道大学大学院獣医学研究院
〒060-0818　北海道札幌市北区北 18 条西 9 丁目
Faculty of Veterinary Medicine, Hokkaido University, 060-0818, Kita-18, Nishi-9, Kita-ku, Sapporo, Hokkaido, Japan

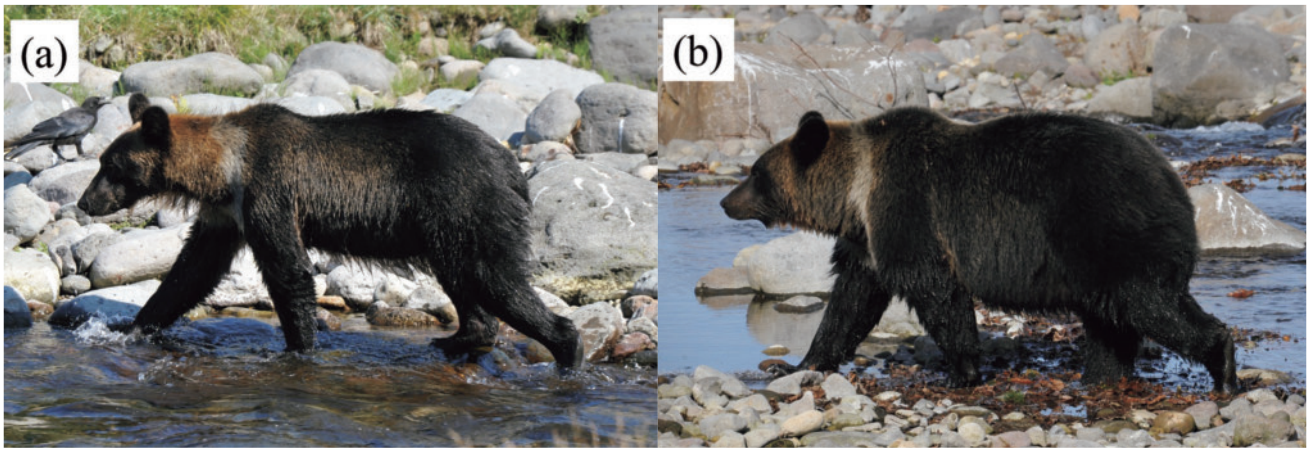

図 1：夏期から秋期にかけてのヒグマの体型変化．同一個体を 8 月 28 日（a）および 10 月 28 日（b）に撮影したもの．

であるが，1）体温の降下度が小さい（4〜7℃）こと（Hissa et al., 1994），2）深冬眠と中途覚醒により構成される「深冬眠―中途覚醒サイクル」を示さず，ほぼ間断なく眠り続けること（Tøien et al., 2011），3）完全に意識を失うことなく，外的刺激を受けるとすぐに反応し動くことができること（Hissa et al., 1994; Laske et al., 2011），4）妊娠したメスは冬眠中に出産し子育てを行うこと（Shimozuru et al., 2013）（坪田の稿参照）など，他の小型冬眠性哺乳類と比較して大きく異なる特徴を有している．クマは，「脂肪貯蔵型冬眠動物」に分類され，冬眠前に体内に蓄えた皮下脂肪を主なエネルギー源として，摂食・飲水，排泄・排尿を行わずに 3〜7ヶ月にわたる冬眠期を乗り切る（Hellgren, 1998; Nelson et al., 1983）．しかしながら，冬眠から覚めた後すぐに栄養状態が回復する訳ではない．むしろ春期から初夏にかけては高栄養の食物に乏しく，草本類やアリなどの昆虫類を利用しながら飢えを凌ぎ，再び高栄養の食物が利用できる秋の飽食期（hyperphagia stage）が来るまで痩せ続けるクマ個体群も存在する（Shirane et al., 2021）．さらに冬眠中に出産したメスグマにとっては，次の飽食期が来るまで子に栄養を与え続けられるか否かが，子の生死を分ける（Shimozuru et al., 2017）．このため，冬眠前の飽食期に如何に脂肪を蓄えることができるかは，冬眠中だけではなく，冬眠後の生存や繁殖の成否に大きな影響を及ぼす．本稿では，1 年の間に急激な体重の増減を経験するクマの生活環における「飽食期」と「冬眠期」に焦点を当て，それぞれの時期に生じる生理機構の変化についてこれまでの知見をもとに概説するとともに，クマの冬眠研究が有する人の医療への応用性について紹介する．

2. 飽食期における代謝変化

飽食期は，多くのクマ個体群において冬眠前の 9〜11 月頃までの期間を指し，栄養価の高い食物資源を大量に食し，短期間で体重を急激に増加させる．例えば知床半島に生息するヒグマ個体群では，8 月終わりからカラフトマス（*Oncorhynchus gorbuscha*）の遡上が始まると同時に体重が増加傾向に転じ，9 月終わり頃からはミズナラ（*Quercus crispula*）堅果などを利用することにより，極度の体重増加が見られる（図 1；Shirane et al., 2021）．飼育下のアメリカクロクマでは，通常活動期（5〜9 月）において 5,000〜8,000 kcal/日であった摂取カロリーが 15,000〜20,000 kcal/日まで増加することが報告されている（Nelson et al., 1983）．特にサケ科魚類を利用することができる生息地における体重増加は顕著で，アラスカのヒグマ個体群では 1 日の体重増加が 4 kg に達する（Hilderbrand et al., 1999）．こうした飽食期における体重増加は，体脂肪（特に皮下に蓄積される白色脂肪）の増加を反映しており（Nakamura et al., 2008），野生のクマの多くは秋の山の実りにより支えられている．例えば日本の本州に生息するツキノワグマ（*Ursus thibetanus japonicus*）では，ブナやミズナラ，クリの実など，炭水化物・脂質を豊富に含む堅果類が秋期の主要な食物資源となっており（Hashimoto, 2002），高栄養の食物が利用可能であることが，短期間で体脂肪を蓄積するための必須条件と言える．しかしながら一方で，冬眠前における体脂肪の増加は単なる過食のみに起因するのではなく，内因性の要因によっても制御されていることが示唆されている（Dark, 2005）．

体脂肪蓄積効率を高める 1 つの要因として，末梢組織におけるインスリン感受性の上昇が挙げられる．加味根ら（2012）は飼育下のツキノワグマを対象とし，通常活

動期である8月と飽食期のピークである11月上旬に，静注糖負荷試験を実施した．この結果，11月上旬では8月に比べインスリンの基礎値や糖負荷後の分泌反応に差は認められなかったものの，血中のグルコース濃度の低下が早いことが明らかとなった．同様の変化は，ヒグマにおいても認められており（Rigano et al., 2017），クマは飽食期において末梢インスリン感受性を上昇させることにより，末梢組織における糖の取り込みを促進していると考えられる．また，インスリンの主要な標的器官であり，脂肪の合成と蓄積に重要な役割を担う肝臓や白色脂肪組織におけるエネルギー代謝関連遺伝子の発現の変化も報告されている．例えば，糖の取り込みに関与するグルコキナーゼや，脂肪合成に関わる脂肪酸合成酵素（*FAS*）やジアシルグリセロールトランスフェラーゼ2（*DGAT2*）の肝臓における発現は，飽食期特異的に増加する（Shimozuru et al., 2012b）．白色脂肪組織においても同様に，*FAS*や*DGAT2*を含む脂肪合成に関与する酵素の遺伝子発現の増加が認められている（Shimozuru et al., 2016）．また，Perryら（2022）は，インスリン感受性の低下に関わるSHC Adaptor Protein 1（*SHC1*）の遺伝子発現が飽食期特異的に低下することを報告している．いずれの報告においても，給餌量が一定に保たれた飼育環境で得られた結果であることから，上記の遺伝子発現変化は食物摂取量の増加を伴わなくても生じる内因性の変化であるといえる．このようにクマは秋期の飽食期に，末梢組織において高いインスリン感受性を維持しながら，肝臓や白色脂肪組織における糖や脂質の取り込みを促進し，脂肪合成の活性を高めることにより，効率良く体脂肪を蓄積する仕組みを有している．

特筆すべきは，クマは短期間に極度の肥満状態となるにも拘わらず，いたって健康であるという点である．例えば，空腹時における血中の中性脂肪の濃度は通常，体脂肪量を反映し肥満により上昇するが（Dark, 2005），クマでは飽食期に上昇するどころか，逆に低下する（Kamine et al., 2012; Shimozuru et al., 2012b）．また，体脂肪率が40%を上回る飽食期のピークにおいても，肝臓における異所性の脂肪蓄積は認められず，いわゆる脂肪肝を呈することもない（加味根ほか，2010）．このような飽食期における代謝機能の変化については，肝臓・脂肪組織・筋肉など末梢組織において網羅的手法を用いて遺伝子発現やアイソフォームの変化を調べた報告があるものの（Jansen et al., 2019; Perry et al., 2022; Rigano et al., 2017），冬眠中に生じる変化と比べると軽微であるために，十分な注目を得られていないと言わざるを得ない．クマがなぜ健康を保ちつつ肥満状態を促進することができるのか，その機序の解明が今後さらに進めば，人の肥満に関連した疾病の予防や治療法の開発など医学への応用が期待できるであろう．

3. 冬眠期における代謝変化

野生下のクマでは10～12月頃になると地中に掘った穴や洞穴，樹洞などにおいて冬眠を開始し，基礎代謝率を通常活動期の25～50%程度まで減少させることにより（Tøien et al., 2011），最長で7ヶ月にもわたる冬の食物欠乏期を乗り切る．冬眠期における体重減少は20～40%程度であり，年齢や性別，生息場所により差があることが知られている．例えば，スカンジナビア半島に生息するヒグマにおいてはオスで26%，メスで39%であり，冬眠中に出産・育子を行うメスにおいてより体重減少が顕著である（Swenson et al., 2007）．本章では，冬眠期に生じる生理・代謝機構の変化について既報の研究を基に概説する．

3.1. 心拍数および体温の変化

小型冬眠性哺乳類では，深冬眠―中途覚醒サイクルの発現と消失をもって，冬眠の開始と終了が明確に特定できるのに対し，クマでは冬眠期前後の心拍数・体温の下降・上昇は緩やかに生じるため，生理指標から冬眠の開始と終了を定義することは難しい．野生下のヒグマでは，活動量および心拍数の低下が，冬眠穴に入る4週ほど前から始まり，次に体温の低下が2週ほど遅れて（冬眠穴に入る2週ほど前から）開始されるが，冬眠穴に入り不活動状態となった後も心拍数・体温は緩やかに下降を続け，最も低値（心拍数：10 bpm程度，体温：32℃程度）に達するまでそれぞれ3週および4週ほどを必要とする（Evans et al., 2016）．逆に冬眠から覚める際には，体温が心拍数の変化よりも先行する．体温の上昇は冬眠穴を離れる約2ヶ月前から徐々に始まり，冬眠穴を出る頃にはほぼ活動時と同じ状態（37℃程度）にまで達する．これに対し心拍数の上昇は冬眠穴を離れる1ヶ月ほど前から始まるものの，冬眠穴を出る時点においても通常活動期の半分以下であり，完全に元の状態（60～80 bpm）に戻るにはさらに2ヶ月を要する．このため，冬眠の終わりにおいては，体温とは無関係に低代謝状態が継続されることが知られている（Tøien et al., 2011）．冬眠中の体温変化の例として，飼育下におけるツキノワグマの皮下体温の推移を図2に示した．図に示すように，体温の降下は最大でも2℃程度と軽微であり，他のクマ類における同様の研究においても，体温が30℃を下回ることは

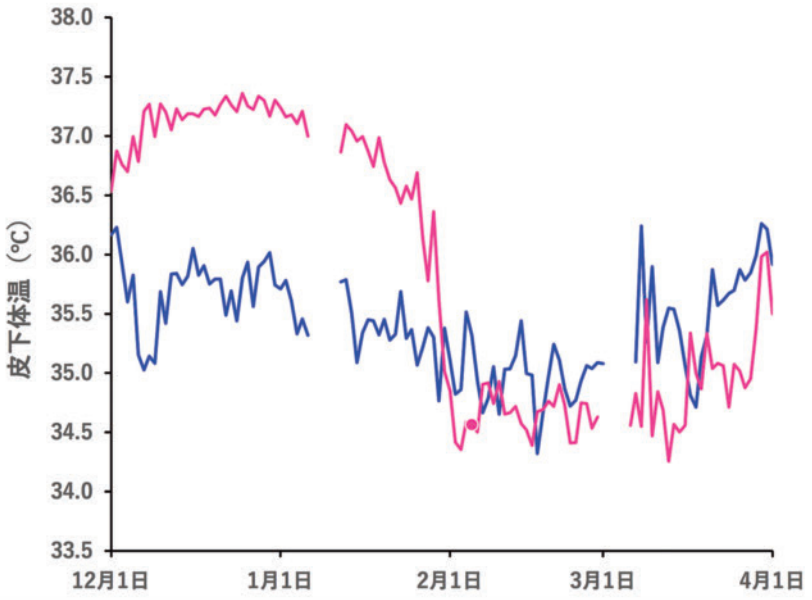

図 2：ツキノワグマにおける冬眠期の皮下体温の推移．非妊娠個体の 1 例を青で，妊娠個体の 1 例をピンクで示した．妊娠個体は 2 月 6 日（●で示す）に出産を行った．麻酔下での採材を行った後の 5 日間のデータは除外して表示した．（鈴木，下鶴ら，未発表）

ない（Tøien et al., 2015; Tøien et al., 2011）．クマは冬眠中に体温を 26℃ 程度まで人為的に低下させると心停止により死亡することから（Buresh et al., 2010），他の小型冬眠性哺乳類と異なり，組織・細胞レベルで低体温耐性を獲得していないことが体温の降下度が低い最大の要因であると考えられる．一方，妊娠しているメスグマでは，冬眠の開始とほぼ同時期に胚が着床し，分娩に至るまでの 2ヶ月間，38℃ 前後の高い体温が維持され，分娩を行う直前に体温が降下する（図 2；Shimozuru et al., 2013）．妊娠中は体温だけではなく血糖値も高く維持されており（Shimozuru et al., 2013），胎子の成長に適した体内環境の維持と，出産後の授乳のために，母グマはより大きな負担を強いられることになる（Harlow et al., 2002）．

クマにおける体温変化の特徴の一つとして，数日から数週間単位で体温の軽微な昇降（2～6℃）が繰りかえされること（multi-day body temperature cycle; Tøien et al., 2015）が挙げられる（図 3）．この現象は，小型冬眠性哺乳類の示す深冬眠―中途覚醒サイクルとは性質を異にするものであり，体温上昇時に覚醒するなどの行動変化は伴わない．図 3 で示すように，体温が下限近く（34℃ 前後）に達すると一過性の体温の上昇が生じ，一定値（36℃ 前後）を上回ると体温が下降に転じる．つまり，下限に達すると産熱のスイッチが入り，上限に達するとオフになるような体温制御機構が働いていると推察される．しかしながら，小型冬眠性哺乳類の深冬眠時に見られるように，体温を一定に保ち続けるのではなく，なぜこのような調節を行うのかについては明らかではない．一見すると，よりエネルギーコストがかかる仕組みのように思われるが，冬眠中の生命活動を維持する上でなんらかの役割を担っている可能性も考えられる．

クマの冬眠中の体温調節機構について未だ結論を得ていない点として，非ふるえ産熱機構の存在の有無がある．体温と同時に筋電図をモニタリングした研究においては，体温の上昇期において筋肉のふるえ（Shivering）が生じていることから，主要な産熱機構はふるえ産熱であると考えられている（Tøien et al., 2015; Tøien et al., 2011）．このようなふるえは，ほぼ不動化状態である冬眠期において筋萎縮を防ぐことに貢献していると考える研究者もいる（Tøien et al., 2015）．一方，非ふるえ産熱機構の存在については，30 年ほど前に褐色脂肪の存在が報告されたものの（Davis et al., 1990），後にその存在を否定する報告が出されたきり（Jones et al., 1999），その存在を示唆する報告はない．しかしながら，他動物においては褐色脂肪細胞以外における非ふるえ産熱機構の存在が明らかになってきており（Bal et al., 2012）（鈴木らの稿参照），今後新たな産熱機構の存在が発見される可能性も残されている．

3.2. エネルギー代謝機構の変化

飼育下ツキノワグマにおける冬眠期における血中代謝

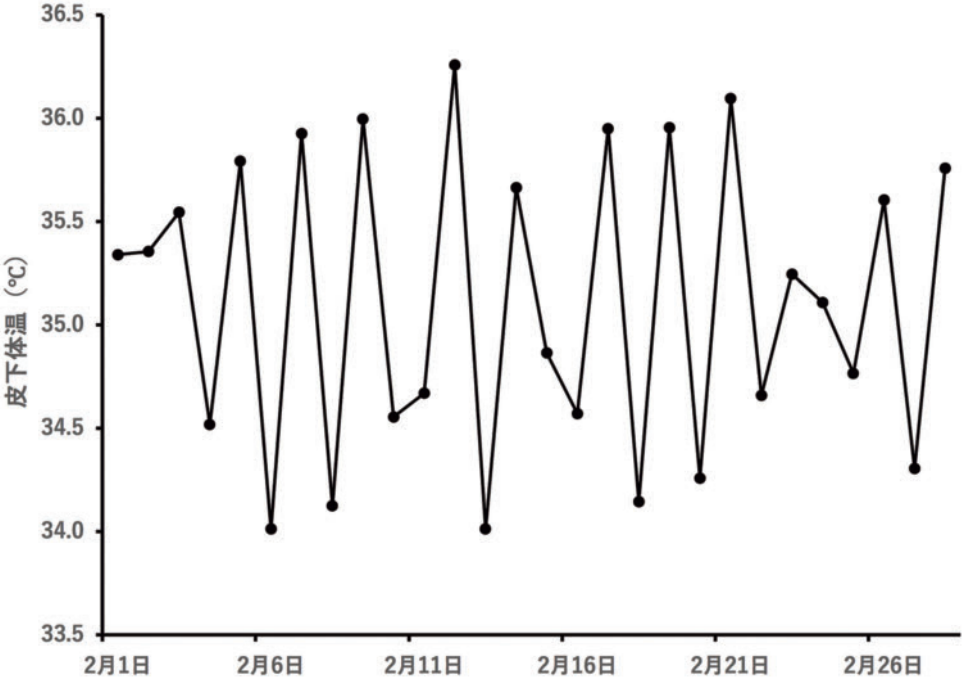

図 3：冬眠期に生じる体温の昇降サイクルの一例．メス 1 個体の 2 月中の皮下体温の推移を示した．（鈴木，下鶴ら，未発表）

関連成分の変化を表 1 に示した．冬眠中一切のエネルギー摂取を行わないにもかかわらず，血糖値は通常活動期と変わらず維持される．この仕組みの一つとして，末梢組織における糖の利用抑制がある．例として，白色脂肪や筋肉においてインスリン依存性の糖の取り込みに関与するグルコーストランスポーター 4 や，肝臓や白色脂肪組織における解糖系に関わるヘキソキナーゼの遺伝子発現が減少することが，ツキノワグマ（Shimozuru et al., 2012a; Shimozuru et al., 2016）およびヒグマ（Jansen et al., 2019）において報告されている．また一方で，肝臓における糖新生に関わるピルビン酸カルボキシラーゼなどの遺伝子発現の上昇も報告されており（Jansen et al., 2019; Shimozuru et al., 2012a），こうした機構により血糖値が一定に保たれているものと考えられる．糖新生の主な基質は，脂質の異化により生じるグリセロールであり，アラニンなど糖原生アミノ酸を用いた糖新生を抑制することで冬眠中の筋萎縮を防ぐことに貢献していると考えられている（Shimozuru et al., 2012a）．糖は主として脳におけるエネルギー源として利用されると考えられているものの（Rigano et al., 2017），直接的にそれを証明した研究は今の所ない．冬眠中のジリスの脳では，中途覚醒時のエネルギー源としてケトン体を選択的に利用しているという報告もある（Andrews et al., 2009）．冬眠中ヒグマの血中ケトン体は，通常活動期と比べ大幅に上昇するものの，人において重篤な代謝障害（ケトアシドーシス）を引き起こすレベル（＞ 3.0 mM；Laffel, 1999）に比べて軽度である（表 1）．このことからも，脳など他の組織がケトン体を代替エネルギーとして利用するよう代謝を変化させることで，糖の損失を防いでいる可能性が考えられる．

表 1：飼育下のツキノワグマにおける活動期（6〜7 月；20 頭）および冬眠期（2 月；25 頭）の血液生化学値（平均±標準誤差）．

	活動期	冬眠期
グルコース（mmol/L）	5.0±0.2	4.5±0.2
中性脂肪（mmol/L）	4.1±0.2	8.5±0.5
コレステロール（mmol/L）	7.7±0.2	9.4±0.3
遊離脂肪酸（mmol/L）	0.28±0.06	0.76±0.09
グリセロール（μmol/L）	76.0±11.2	146.6±16.0
総ケトン体（μmol/L）	37.6±6.9	664.3±79.6
尿素窒素（mmol/L）	3.1±0.2	1.7±0.2
クレアチニン（mmol/L）	0.14±0.01	0.21±0.01
総タンパク（g/L）	67.0±1.5	79.6±1.2

全ての測定項目において活動期と冬眠期との間に有意差（$P<0.001$）が認められた．

冬眠期における主要なエネルギー源は，皮下に蓄積した体脂肪を分解して得られる脂肪酸である．このことは，通常活動期において 0.78 程度であった呼吸商が，冬眠期に 0.69〜0.73（Ahlquist et al., 1984; Fedorov et al., 2009）と脂質のみを利用した際の理論値である 0.71 と

ほぼ同じ値を示すことからも明らかである．飽食期において肝臓や脂肪で発現の増加が見られた *FAS* や *DGAT2* といった脂肪合成酵素の発現は冬眠期に入ると減少に転じ，代わりにミトコンドリアにおける脂肪酸のβ酸化を促進するカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼの遺伝子発現が白色脂肪や筋肉で増加する（Jansen et al., 2019; Shimozuru et al., 2016）．このように飽食期から冬眠開始までのわずかな期間の間に，脂質同化モードから異化モードへと代謝機構のリモデリングが生じる．また，脂肪を分解した際に生じる代謝水は，冬眠中に摂水を行わなくても生存することを可能にさせている．しかしながら，血中の総蛋白質やアルブミン濃度は冬眠中に増加するため，軽度の脱水状態にあるといえる（Græsli et al., 2015; Stenvinkel et al., 2013）．

クマの冬眠において驚くべき点の一つは，一切の排尿を行わないのにもかかわらず，血中の尿素が増加しないどころか，逆に減少するということであろう．尿素分解酵素を持たない哺乳類は，尿として排泄すること以外に調節する術をもたない．人であれば腎機能障害などの要因で尿素の体外への排泄が滞ると高窒素血症となり，尿毒症を呈し死に至る可能性がある．過去に行われた研究では，夏場において絶食・絶水状態におかれたクマは脱水と高窒素血症を示したことから（Nelson et al., 1975），この能力は冬眠期特異的に発揮されるものである．クマにおいて血中尿素窒素を低く保つことができる要因としては，筋蛋白の分解が低く抑えられることが挙げられる（Tinker et al., 1998）．クマでは長期の不動化状態にもかかわらず，筋肉の廃用性萎縮は生じず，冬眠期を通してわずか 23％しか筋力が低下しない（Harlow et al., 2001）．この仕組みについては本号掲載の宮崎氏による解説に詳しく記載されているので，ご一読頂きたい．また一方で，肝臓における尿素サイクルに関わる酵素群の遺伝子発現が低下することが明らかとなっており（Jansen et al., 2019），尿素そのものの生成も抑制されていると考えられる．しかしながら，いずれの事象もなぜ尿素が“低下”するのかを説明するに十分とはいえない．この機序に関しては，腸管内に排出した尿素を，尿素分解酵素を有する腸内細菌がアンモニアへと変換し，それをクマが腸管から再吸収することでアミノ酸の再合成を行っているのではないかという「尿素リサイクル仮説」が古くから提唱されてきた（Nelson et al., 1975）．実際，近年になり冬眠中のジュウサンセンジリス（*Ictidomys tridecemlineatus*）においてこの機構が存在することが証明されている（Regan et al., 2022）．しかしながらクマにおいては，冬眠中の腸内細菌叢を明らかにした研究はあるものの（Sommer et al., 2016），尿素リサイクル機構の存在を示唆する結果は得られていない．この機序が解明されれば，人における腎疾患の治療法の開発など，医療への応用が期待できるであろう．

4. おわりに

クマの冬眠に関する研究は，もともとクマの生物学を専門にする研究者を中心に発展してきたが，2010 年代に入ると医師や微生物学者など，幅広い専門性を有する研究者が参画することにより，大きく発展してきている分野である．特に近年では，医学的見地からクマの冬眠の特異性が広く注目を集めている（von Linde et al., 2015）．上述した点以外にも，長期の不動化状態にもかかわらず，なぜ骨粗鬆症が生じないのか？（Donahue et al., 2021; Nasoori et al., 2020），コレステロールなど血中の脂質成分が高濃度にもかかわらず，なぜアテローム性動脈硬化症や血栓症が生じないのか？（Giroud et al., 2021; Samal et al., 2021），長期の徐脈状態にもかかわらず，なぜ心室拡張などの循環器障害が生じないのか？（Nelson & Robbins, 2010; Nelson et al., 2008），といった視点から，近年様々な研究が行われてきている．クマの冬眠は他の小型冬眠性哺乳類と異なり，組織・細胞レベルでの低温耐性の上に成り立っている仕組みではないという点において，より人に近い動物モデルと捉えることが可能であり，人の医療への貢献が期待できる．一方で，生体を用いた研究には供試できる動物の数や実施可能な環境に限りがあることや，ゲノム編集など遺伝子工学技術を用いた実験操作を行うことができないなど，研究には大きな制約が存在する．このため今後は，*in vitro* 実験を併用した研究が主流となっていくであろう（Saxton et al., 2022）．長い進化の時を経てクマが獲得してきた独特な冬眠の謎に人類がどれだけ迫れるのか，今後の研究の発展に期待したい．

参考文献

Ahlquist, D. A., Nelson, R. A., Steiger, D. L., Jones, J. D., & Ellefson, R. D. (1984). Glycerol metabolism in the hibernating black bear. J Comp Physiol B, 155(1), 75–79.

Andrews, M. T., Russeth, K. P., Drewes, L. R., & Henry, P. G. (2009). Adaptive mechanisms regulate preferred utilization of ketones in the heart and brain of a hibernating mammal during arousal from torpor. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 296(2), R383–393. https://doi.org/10.1152/ajpregu.90795.2008

Bal, N. C., Maurya, S. K., Sopariwala, D. H., Sahoo, S. K., Gupta, S. C., Shaikh, S. A., Pant, M., Rowland, L. A., Goonasekera, S. A., Molkentin, J. D., & Periasamy, M. (2012). Sarcolipin is a newly identified regulator of muscle-based thermogenesis in mammals. Nat Med, 18(10), 1575–1579. https://doi.org/10.1038/nm.2897

Buresh, C. T., Folk, G. E., Dickson, E. W., & Thrift, D. L. (2010). Comparing hypothermia in the human and the black bear (*Ursus americanus*). Biol Rhythm Res, 41(4), 247–257. https://doi.org/10.1080/09291010802568756

Chayama, Y., Ando, L., Tamura, Y., Miura, M., & Yamaguchi, Y. (2016). Decreases in body temperature and body mass constitute pre-hibernation remodelling in the Syrian golden hamster, a facultative mammalian hibernator. R Soc Open Sci, 3(4), 16002. https://doi.org/10.1098/rsos.160002

Dark, J. (2005). Annual lipid cycles in hibernators: integration of physiology and behavior. Annu Rev Nutr, 25, 469–497. https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.25.050304.092514

Davis, W. L., Goodman, D. B. P., Crawford, L. A., Cooper, O. J., & Matthews, J. L. (1990). Hibernation activates glyoxylate cycle and gluconeogenesis in black bear brown adipose tissue. Biochim Biophys Acta, 1051(3), 276–278. https://doi.org/10.1016/0167-4889(90)90133-X

Donahue, S. W., Wojda, S. J., McGee-Lawrence, M. E., Auger, J., & Black, H. L. (2021). Osteoporosis prevention in an extraordinary hibernating bear. Bone, 145, 115845. https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.115845.

Evans, A. L., Singh, N. J., Friebe, A., Arnemo, J. M., Laske, T. G., Frobert, O., Swenson, J. E., & Blanc, S. (2016). Drivers of hibernation in the brown bear. Front Zool, 13, 7. https:// //doi.org/10.1186/s12983-016-0140-6

Fedorov, V. B., Goropashnaya, A. V., Toien, O., Stewart, N. C., Gracey, A. Y., Chang, C., Qin, S., Pertea, G., Quackenbush, J., Showe, L. C., Showe, M. K., Boyer, B. B., & Barnes, B. M. (2009). Elevated expression of protein biosynthesis genes in liver and muscle of hibernating black bears (*Ursus americanus*). Physiol Genomics, 37(2), 108–118. https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.90398.2008

Giroud, S., Chery, I., Arrive, M., Prost, M., Zumsteg, J., Heintz, D., Evans, A. L., Gauquelin-Koch, G., Arnemo, J. M., Swenson, J. E., Lefai, E., Bertile, F., Simon, C., & Blanc, S. (2021). Hibernating brown bears are protected against atherogenic dyslipidemia. Sci Rep, 11(1), 18723. https://doi.org/10.1038/s41598-021-98085-7

Gonzalez-Bernardo, E., Russo, L. F., Valderrabano, E., Fernandez, A., & Penteriani, V. (2020). Denning in brown bears. Ecol Evol, 10(13), 6844–6862. https://doi.org/10.1002/ece3.6372

Græsli, A. R., Evans, A. L., Fahlman, A., Bertelsen, M. F., Blanc, S., & Arnemo, J. M. (2015). Seasonal variation in haematological and biochemical variables in free-ranging subadult brown bears (*Ursus arctos*) in Sweden. BMC Vet Res, 11, 301. https://doi.org/10.1186/s12917-015-0615-2

Harlow, H. J., Lohuis, T., Beck, T. D., & Iaizzo, P. A. (2001). Muscle strength in overwintering bears. Nature, 409(6823), 997. https://doi.org/10.1038/35059165

Harlow, H. J., Lohuis, T., Grogan, R. G., & Beck, T. D. I. (2002). Body mass and lipid changes by hibernating reproductive and nonreproductive black bears (*Ursus americanus*). J Mammal, 83(4), 1020–1025. https://doi.org/10.1644/1545-1542(2002)083<1020:Bmalcb>2.0.Co;2

Hashimoto, Y. (2002). Seasonal food habits of the Asiatic black bear (*Ursus thibetanus*) in the Chichibu mountains, Japan. Mammal Study, 27, 65–72. https://doi.org/10.3106/mammalstudy.27.65

Hellgren, E. C. (1998). Physiology of hibernation in bears. Ursus, 10, 467–477.

Hilderbrand, G. V., Jenkins, S. G., Schwartz, C. C., Hanley, T. A., & Robbins, C. T. (1999). Effect of seasonal differences in dietary meat intake on changes in body mass and composition in wild and captive brown bears. Can J Zool, 77(10), 1623–1630. https://doi.org/DOI 10.1139/z99-133

Hissa, R., Siekkinen, J., Hohtola, E., Saarela, S., Hakala, A., & Pudas, J. (1994). Seasonal patterns in the physiology of the European brown bear (*Ursus arctos arctos*) in Finland. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol, 109(3), 781–791. https://doi.org/10.1016/0300-9629(94)90222-4.

Jansen, H. T., Trojahn, S., Saxton, M. W., Quackenbush, C. R., Evans Hutzenbiler, B. D., Nelson, O. L., Cornejo, O. E., Robbins, C. T., & Kelley, J. L. (2019). Hibernation induces widespread transcriptional remodeling in metabolic tissues of the grizzly bear. Commun Biol, 2, 336. https://doi.org/10.1038/s42003-019-0574-4

Jones, J. D., Burnett, P., & Zollman, P. (1999). The glyoxylate cycle: does it function in the dormant or active bear? Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol, 124(2), 177–179. https://doi.org/10.1016/S0305-0491(99)00109-1

Kamine, A., Shimozuru, M., Shibata, H., & Tsubota, T. (2012). Changes in blood glucose and insulin responses to intravenous glucose tolerance tests and blood biochemical values in adult female Japanese black bears (*Ursus thibetanus japonicus*). Jpn J Vet Res, 60(1), 5–13. doi:10.14943/jjvr.60.1.5

Krofel, M., Spacapan, M., & Jerina, K. (2017). Winter sleep with room service: denning behaviour of brown bears with access to anthropogenic food. J Zool, 302(1), 8–14. https://doi.org/10.1111/jzo.12421

Laffel, L. (1999). Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. Diabetes Metab Res Rev, 15(6), 412–426. https://doi.org/10.1002/ (SICI) 1520-7560 (199911/12) 15: 6<412:: AID-DMRR72>3.0.CO;2-8

Laske, T. G., Garshelis, D. L., & Iaizzo, P. A. (2011). Monitoring the wild black bear's reaction to human and environmental stressors. BMC Physiol, 11, 13. https://doi.org/10.1186/1472-6793-11-13

Nakamura, S., Okano, T., Yoshida, Y., Matsumoto, A., Murase, Y., Kato, H., Komatsu, T., Asano, M., Suzuki, M., Sugiyama, M., & Tsubota, T. (2008). Use of bioelectrical impedance analysis to measure the fat mass of the Japanese black bear (*Ursus thibetanus japonicus*). Jpn J Zoo Wildl Med, 13(1), 15–20.

Nasoori, A., Okamatsu-Ogura, Y., Shimozuru, M., Sashika, M., & Tsubota, T. (2020). Hibernating bear serum hinders osteoclastogenesis in-vitro. PLoS ONE, 15(8), e0238132. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238132

Nelson, O. L., & Robbins, C. T. (2010). Cardiac function adaptations in hibernating grizzly bears (*Ursus arctos horribilis*). J Comp Physiol B, 180(3), 465–473. https://doi.org/10.1007/s00360-009-0421-x

Nelson, O. L., Robbins, C. T., Wu, Y. M., & Granzier, H. (2008). Titin isoform switching is a major cardiac adaptive response in hibernating grizzly bears. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 295(1), H366-H371. https://doi.org/10.1152/ajpheart.00234.2008

Nelson, R., Folk, G. E. J., Pfeiffer, E. W., Craighead, J. J., Jonkel, C. J., & Steiger, D. L. (1983). Behavior, biochemistry, and hibernation in black, grizzly, and polar bears. Ursus, 5, 284–290.

Nelson, R. A., Jones, J. D., Wahner, H. W., Mcgill, D. B., & Code, C. F. (1975). Nitrogen metabolism in bears: urea metabolism in summer starvation and in winter sleep and role of urinary bladder in water and nitrogen conservation. Mayo Clin Proc, 50(3), 141–146.

Perry, B. W., Armstrong, E. E., Robbins, C. T., Jansent, H. T., & Kelley, J. L. (2022). Temporal analysis of gene expression and isoform switching in brown bears (*Ursus arctos*). Integ Comp Biol, icac093. https://doi.org/10.1093/icb/icac093

Regan, M. D., Chiang, E., Liu, Y. X., Tonelli, M., Verdoorn, K. M., Gugel, S. R., Suen, G., Carey, H. V., & Assadi-Porter, F. M. (2022). Nitrogen recycling via gut symbionts increases in ground squirrels over the hibernation season. Science, 375(6579), 460–463. https://doi.org/10.1126/science.abh2950

Rigano, K. S., Gehring, J. L., Hutzenbiler, B. D. E., Chen, A. V., Nelson, O. L., Vella, C. A., Robbins, C. T., & Jansen, H. T. (2017). Life in the fat lane: seasonal regulation of insulin sensitivity, food intake, and adipose biology in brown bears. J Comp Physiol B, 187(4), 649–676. https://doi.org/10.1007/s00360-016-1050-9

Samal, S. K., Frobert, O., Kindberg, J., Stenvinkel, P., & Frostegard, J. (2021). Potential natural immunization against atherosclerosis in hibernating bears. Sci Rep, 11(1), 12120. https://doi.org/10.1038/s41598-021-91679-1

Saxton, M. W., Perry, B. W., Evans Hutzenbiler, B. D., Trojahn, S., Gee, A., Brown, A. P., Merrihew, G. E., Park, J., Cornejo, O. E., MacCoss, M. J., Robbins, C. T., Jansen, H. T., & Kelley, J. L. (2022). Serum plays an important role in reprogramming the seasonal transcriptional profile of brown bear adipocytes. iScience, 25(10), 105084. https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.105084

Shimozuru, M., Iibuchi, R., Yoshimoto, T., Nagashima, A., Tanaka, J., & Tsubota, T. (2013). Pregnancy during hibernation in Japanese black bears: effects on body temperature and blood biochemical profiles. J Mammal, 94(3), 618–627. https://doi.org/10.1644/12-Mamm-a-246.1

Shimozuru, M., Kamine, A., & Tsubota, T. (2012a). Changes in expression of hepatic genes involved in energy metabolism during hibernation in captive, adult, female Japanese black bears (*Ursus thibetanus japonicus*). Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol, 163(2), 254–261. https://doi.org/10.1016/j.cbpb.2012.06.007

Shimozuru, M., Kamine, A., & Tsubota, T. (2012b). Changes in expression of hepatic genes involved in lipid metabolism during prehibernation period in captive adult female Japanese black bears (*Ursus thibetanus japonicus*). Can J Zool, 90(8), 945–954. https://doi.org/10.1139/Z2012-062

Shimozuru, M., Nagashima, A., Tanaka, J., & Tsubota, T. (2016). Seasonal changes in the expression of energy metabolism-related genes in white adipose tissue and skeletal muscle in female Japanese black bears. Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol, 196, 38–47. https://doi.org/10.1016/j.cbpb.2016.02.001

Shimozuru, M., Yamanaka, M., Nakanishi, M., Moriwaki, J., Mori, F., Tsujino, M., Shirane, Y., Ishinazaka, T., Kasai, S., Nose, T., Masuda, Y., & Tsubota, T. (2017). Reproductive parameters and cub survival of brown bears in the Rusha area of the Shiretoko Peninsula, Hokkaido, Japan. PLoS ONE, 12(4), e0176251. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176251

Shirane, Y., Jimbo, M., Yamanaka, M., Nakanishi, M., Mori, F., Ishinazaka, T., Sashika, M., Tsubota, T., & Shimozuru, M. (2021). Dining from the coast to the summit: Salmon and pine nuts determine the summer body condition of female brown bears on the Shiretoko Peninsula. Ecol Evol, 11(10), 5204–5219. https://doi.org/10.1002/ece3.7410

Sommer, F., Stahlman, M., Ilkayeva, O., Arnemo, J. M., Kindberg, J., Josefsson, J., Newgard, C. B., Frobert, O., & Backhed, F. (2016). The gut microbiota modulates energy metabolism in the hibernating brown bear *Ursus arcto*s. Cell Rep, 14(7), 1655–1661. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.01.026

Stenvinkel, P., Frobert, O., Anderstam, B., Palm, F., Eriksson, M., Bragfors-Helin, A. C., Qureshi, A. R., Larsson, T., Friebe, A., Zedrosser, A., Josefsson, J., Svensson, M., Sahdo, B., Bankir, L., & Johnson, R. J. (2013). Metabolic changes in summer active and anuric hibernating free-ranging brown bears (*Ursus arctos*). PLoS ONE, 8(9), e72934. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072934

Swenson, J. E., Adamic, M., Huber, D., & Stokke, S. (2007). Brown bear body mass and growth in northern and southern Europe. Oecologia, 153(1), 37–47. https://doi.org/10.1007/s00442-007-0715-1

Tinker, D. B., Harlow, H. J., & Beck, T. D. (1998). Protein use and muscle-fiber changes in free-ranging, hibernating black bears. Physiol Biochem Zool, 71(4), 414–424. https://doi.org/10.1086/515429

Tøien, Ø., Blake, J., & Barnes, B. M. (2015). Thermoregulation and energetics in hibernating black bears: metabolic rate and the mystery of multi-day body temperature cycles. J Comp Physiol B, 185(4), 447–461. https://doi.org/10.1007/s00360-015-0891-y

Tøien, Ø., Blake, J., Edgar, D. M., Grahn, D. A., Heller, H. C., & Barnes, B. M. (2011). Hibernation in black bears: independence of metabolic suppression from body temperature. Science, 331(6019), 906–909. https://doi.org/10.1126/science.1199435

von Linde, M. B., Arevstrom, L., & Frobert, O. (2015). Insights from the den: how hibernating bears may help us understand and treat human disease. Clin Transl Sci, 8(5), 601–605. https://doi.org/10.1111/cts.12279

加味根あかり，下鶴倫人，坪田敏男．（2010）．ニホンツキノワグマにおける冬眠前の脂肪蓄積メカニズム（特集　クマの保全医学の研究動向）．獣医畜産新報．63（5）367–370.