HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	哺乳類の冬眠に関与する時間計測システムの解析［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	中川, 哲
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(環境科学)
Dissertation Number	甲第15719号
Issue Date	2024-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/91893
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Satoshi_Nakagawa_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士（環境科学）　　氏 名 中 川 哲

審査委員　主査　教授　　山口　良文
　　副査　教授　　田中　亮一
　　副査　准教授　山仲　勇二郎（大学院教育学研究院）

学 位 論 文 題 名

哺乳類の冬眠に関与する時間計測システムの解析
（Analysis of the time-keeping system involved in mammalian hibernation）

哺乳類は、寒さと飢餓に見舞われる冬季を生き抜くための適応戦略を獲得してきた。哺乳類の一部は冬の間、冬眠状態となり、生命維持に必要なエネルギー需要を抑制する。リスやハムスターなどの小型哺乳類の冬眠期には、深冬眠と中途覚醒という２つの状態が繰り返される。深冬眠では、代謝が能動的に抑制され、体温が環境温度付近まで低下し、不動状態となる。中等覚醒の際には37 ºC前後まで復温し、摂餌などの活動を行う。ジリスやシマリスは、内因性の概年リズムと周囲の環境の両者に依存して冬眠を開始する。一方でシリアンハムスター（以降ハムスターと略記）は概年リズムには依存せず、短日寒冷下で数ヶ月間過ごすことで冬眠を開始するという、周囲の環境のみに依存した冬眠の発動様式を示すとされる。このように冬眠の発動様式は種間で異なる。一方、冬眠期（深冬眠と中途覚醒のサイクル）は、種を問わず、その開始から数ヶ月経つと、周囲の環境が寒冷で一定のままであっても自然と終了される。従って環境シグナルに依存せず、冬眠期の長さを決定する内因性の時間計測システムは、冬眠する哺乳類に広く備わった、基本的な性質であると示唆される。このような年周性の長期リズムだけでなく１日周期のリズム（日周リズム）など、哺乳類自身が有する時間計測システムの冬眠への関与は古くから示唆されているが、実際にこうしたリズムが冬眠に伴いどのように変化するかなど、冬眠への関与の仕方については、未だ不明点が多い。

第一章では、冬眠前に秋冬の短日環境に適応した個体が、冬眠明けに迎える春の長日環境にどのように適応するのかという疑問に対し、体温の日周リズムを解析することで検討を行った。長日温暖（L:D 14:10、Light-On 6:00、25 ºC）の夏条件から、短日寒冷の冬条件（L:D 8:16、Light-On 10:00、4 ºC）へ移行したハムスターの長期かつ高解像度の体温記録を用い、その日周リズムを解析した。ハムスターの体温および活動の日周リズムは、長日に同調した場合の、暗期（活動期）の開始付近でオンセットが生じる夏型と、短日に同調した場合の、暗期の開始から数時間遅れてオンセットが生じる冬型に区別される。夏条件から冬条件への移行後、体温の日周リズムは、徐々に位相後退し短日同調した冬型となった後、冬眠期に消失した。興味深いことに、冬眠期終了直後に回復してくる日周リズムは、周辺環境は冬条件下にもかかわらず暗期終了付近で体温オンセットがみられる長日同調型の夏型となったが、その後数週間を経て再び短日同調した冬型となった。一方、長期の冬条件下に置かれたにもかかわらず冬眠を示

さなかったハムスターの体温日周リズムは、短日同調したのち冬型のまま長期間一定であった。これらの結果から、短日同調した体温の日周リズムは、冬眠を経ることで、夏型に切り替わることが示唆された。この夏型への体温日周リズムの切り替わりに冬眠明け直後の光が必要かを検討するため、冬眠中のハムスターを短日寒冷条件から恒暗寒冷条件に導入したところ、その冬眠期終了時には、夏条件時とは異なる位相を起点とした自由継続リズムの回復が見られた。このことから、冬眠明けの自由継続リズムの回復自体には光は必要ないこと、さらに冬眠明けの光刺激により体温リズムが夏型の位相に揃うことが示唆された。以上の結果から、冬眠は能動的な代謝・体温の抑制プログラムのみならず、日周リズムを夏型回帰させることで長日への適応を容易にするプログラムも内包することが示唆された。

第二章では、冬眠期の開始に先立って生じる基礎体温の低下と、冬眠期（中途覚醒期）におけるその回復が、活動レベルに依存しているか調べた。体温と活動量を同時に測定する装置（株キッセイコムテック、アコーズ株と共同開発中）を用い、冬眠期とその前後の活動・体温記録を解析した。体温は先行研究と一致して、明期（休息期）、暗期（活動期）のいずれにおいても、周囲が冬条件となった後、冬眠期の開始までに約1℃低下し、冬眠期に入ると回復する傾向を示した。一方、活動量は、前冬眠期においては、明期と比べて暗期では２倍程度となり、明暗期ともに前冬眠期中は一定であった。冬眠期のあいだは、暗期では一定、明期では増加傾向を示した。従って少なくとも、前冬眠期における体温の低下と、冬眠期の暗期における体温の回復は、活動量に依存しないことが示唆された。この解析に付随して、活動の日周リズムも体温と同様、冬眠期終了直後に夏型となることも確認された。

第三章では深冬眠～中途覚醒に伴い変動する遺伝子の一つ（Nr1d1）を機能欠損させたハムスターの解析を行った。その結果、Nr1d1を欠損させたオスで、1）冬条件下でも冬眠をしない不冬眠個体の出現頻度が上昇する、2）周囲が冬条件となってから冬眠期の開始までにより長期間を要する、3）冬眠期が短縮される、という冬眠における表現型が見出された。すなわち、これまで全く不明だった、冬眠の発動とそのタイミングの制御に関わる遺伝子の特定に初めて成功した。これにより、冬眠期の期間を決定する計時システムが、遺伝子レベルで制御される可能性も示唆された。

哺乳類の冬眠の制御機構は長年の研究にもかかわらず、遺伝子・分子の機能を冬眠する哺乳類個体で操作することが困難だったため、いまだ多くの点が不明である。本研究は、冬眠の際に生じる体温変化の長期計測による基礎的データを提供するとともに、その背後にある遺伝子・分子ネットワークの理解につながる契機となると言える。

審査員一同は、これらの成果を評価し、また大学院博士課程における申請者の研鑽や修得単位などもあわせ、申請者が博士（環境科学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。