



Title	哺乳類の冬眠に関与する時間計測システムの解析 [全文の要約]
Author(s)	中川, 哲
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 <a href="https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/">https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/</a>
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	<a href="https://hdl.handle.net/2115/91894">https://hdl.handle.net/2115/91894</a>
Type	doctoral thesis
File Information	Satoshi_Nakagawa_summary.pdf



## 学位論文内容の要約

博士（環境科学） 氏名 中川 哲

### 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)

はじめに

恒温動物は、体熱産生により体温を 37°C 付近に維持することで、幅広い範囲の環境温度にて代謝活性を維持し、あらゆる地域で繁栄している。食糧由来のエネルギーにより体温を維持する恒温動物にとって、寒さと飢餓の両者に直面する冬季をいかに乗り切るかは、重要な課題である。一部の哺乳類は冬季の間、代謝を取って抑制し、生命維持に必要なエネルギー需要が減少した、冬眠状態となることで越冬する。リスやハムスターなど小型の冬眠哺乳類は冬の間、体温を環境温度付近まで数日から数週間低下させた不動状態の深冬眠と、そこから通常体温まで復温し活動を行う、一日前後継続する中途覚醒を繰り返す。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、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ずと終了される。従って、冬眠期の長さを決定する内因性の時間計測システムは、冬眠哺乳類に広く備わった機構であると示唆されるが、その実態はほぼ不明である。本博士論文では、哺乳類の冬眠期の期間を決定する時間計測システムについて、理解を進めることを目的に、長期・高解像度の深部体温および活動記録の解析を行った。

### 第1章

冬眠のような年周性の長期リズムだけでなく、一日周期のリズム（日周リズム）を哺乳類の多くは示す。このような日周リズムは、内因性の概日リズムが明暗周期に代表される、周囲の環境サイクルに同調することで生じる。この明暗周期に対する同調が、冬眠に伴いどのように変化するか、日周リズムと冬眠との関係については、未だ不明な点が多い。特に冬眠哺乳類が、光の届かない地中の巣で冬眠している間、季節のめぐりにより日長は延びる。このように冬眠前後で変化する日長に対し、冬眠を終え地上に出現した哺乳類が、どのように同調しているかよくわかっていない。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。そこで

冬眠が日周リズムに与える影響を調べるため、第一章では長日温暖 (L:D 14:10、Light-On 6:00、25 °C) の夏条件から、短日寒冷 (L:D 8:16、Light-On 10:00、4 °C) の冬条件へ移行したハムスターの体温の日周リズムを冬眠期の前後で比較した。夏条件では、明期から暗期への切り替わりの付近でオンセットが生じる、夏型であった体温日周リズムは、冬条件への移行後、短日同調に向け徐々に位相後退した。短日同調した期間では、体温日周リズムは暗期の開始から約4時間遅れてオンセットが生じる、冬型となることが確認された。日周リズムの短日同調に続いて冬眠が開始され、この冬眠期には日周リズムは検出されなくなった。冬眠期が終了した直後の期間から日周リズムは回復した。興味深いことに、前冬眠期から一定の冬条件が継続しているにもかかわらず、冬眠期の終了直後に回復した日周リズムは夏型であり、その後日周リズムは周囲の短日に同調した冬型となった。一方、長期の冬条件下でも冬眠を発動しなかったハムスターの体温日周リズムは、一度短日同調した後、冬型のままであった。従って、冬眠期の前後で見られた体温日周リズムの冬型から夏型への切り替わりは、冬眠に依存した現象であることが示唆された。

以上の発見を踏まえ、続いて日周リズムが冬眠により夏型となる要因の特定を試みた。まず日周リズムの夏型化が、冬眠期が終了する日内のタイミングに依存するか調べるため、最後の深冬眠からの復温が完了した日内時刻を調べた。その結果、最後の深冬眠からの復温が、特定の時間帯に生じる傾向は見られなかった。従って、冬眠期が終了した後、明暗周期により、体温日周リズムが夏型に揃えられている可能性が考えられた。そこで、冬眠中のハムスターを短日寒冷から恒暗寒冷条件に移し、冬眠期終了時の体温リズムに明暗周期が与える影響を排除した。その結果、恒暗下でも冬眠期終了後、自由継続する体温概日リズム ( $\tau=24.29 \pm 0.06$  h,  $n=3$ ) の回復が認められた。一方、冬眠期終了直後に見られた概日リズムの位相は、明暗周期下で夏型となった日周リズムの位相とは異なっていた。従って、体温リズムの夏型化は冬眠明け直後に、体温リズムの明暗周期への応答が、夏型となることで生じると示唆された。以上の結果から、冬眠は冬季の代謝・体温の抑制のみならず、冬眠から覚醒した後に迎える、活動期への適応を容易にするプログラムも含むと示唆された。

## 第2章

長日温暖の夏条件から、短日寒冷の冬条件へと移行されたハムスターでは、冬眠の発動までに基礎体温が1 °C程度徐々に低下する。この基礎体温の低下は、冬眠期中途覚醒期に冬眠の進行とともに回復する。体温レベルは活動レベルと相関する。従って、前冬眠期から冬眠期に見られる通常体温の変化は、活動量の変化に依存している可能性がある。すなわち、活動レベルが体温同様、前冬眠期に次第に低下し、冬眠期中途覚醒期に回復しているとする仮説が考えられてきた。この仮説の検証を行うには、体温と活動量を同時に記録することが必要となる。しかしながら既存の手法では、前冬眠期から後眠期まで、活動量の記録を継続して行うことが困難であった。そこで第二章では、キッセイコムテック (株)、株アコースと共同開発した、活動・体温を同時記録可能なロガーを用い、前冬眠期から後冬眠期

の活動・体温を記録し解析した。

まず前冬眠期から後冬眠期までの、体温・活動量の推移に着目した。先行研究と一致して、平均体温は明期（休息期）、暗期（活動期）のいずれにおいても、前冬眠期に約1℃次第に低下し、冬眠期（中途覚醒期）から後冬眠期にかけて回復する傾向を示した。一方、活動量は前冬眠期に明期、暗期のいずれにおいても、一定で維持される傾向を示した。また冬眠期中途覚醒期の活動量は、明期において冬眠期序盤に前冬眠期と比較して、増加する傾向が認められたものの、暗期においては前冬眠期と比較して、増加する傾向は見られなかった。体温と活動レベルの関係を調べるため、個体ごとに前冬眠期の最大活動量を1（100%）とし、活動レベル（0-20%、20-40%、40-60%、60-80%）ごとに平均体温を比較した。その結果、活動レベルが同水準の場合でも、前冬眠期の間冬眠期に向けて、平均体温が低下することが確認された。また活動レベルが同水準であっても、冬眠期の序盤から終盤にかけて、中途覚醒期の体温が回復する傾向が見られた。以上の結果から、前冬眠期の間における体温の低下と冬眠期におけるその回復は、活動量の変化に依存したものではなく、体温制御系そのものの変化によることが示唆された。

### 第3章

冬眠期には、深冬眠と中途覚醒が内因性の制御により駆動される。この深冬眠と中途覚醒の発動や期間を制御する機構もほとんど不明である。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 **Differentially Expressed Gene 1 (DEG1)** を機能欠損させたハムスターの解析を行った。その結果、DEG1 を欠損させたオスで、1) 冬眠発動の阻害または遅延、2) 冬眠期の短縮、3) 深冬眠エピソードの短縮・中途覚醒エピソードの延長、という表現型が見出された。これらの結果は、冬眠の発動、深冬眠・中途覚醒のエピソード、および冬眠期の期間が、一遺伝子の変異により変化することを示している。これら哺乳類の冬眠でみられる各イベントが、一遺伝子レベルで制御されることを遺伝子変異体を用いて実証した例は、私の知る限りこれまでにない。本研究が、哺乳類の冬眠に関与する時間計測システムの実態解明に向けた契機となることが期待される。