



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	α -トコフェロール動態を中心とした冬眠生理適応メカニズムの定量的解析
Author(s)	大塚, 玲桜
Description	この博士論文の全文は利用可能日以降に公開されます。利用可能日以前の閲覧方法は https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/ をご参照ください。
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(環境科学)
Dissertation Number	甲第16729号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16729
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99574
Type	doctoral thesis
File Information	OTSUKA_Reo_abstract.pdf, 論文内容の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



学 位 論 文 内 容 の 要 旨/Dissertation Abstract

博士（環境科学）

氏 名/Applicant 大塚 玲桜

学 位 論 文 題 名/Title of Dissertation

α -トコフェロール動態を中心とした冬眠生理適応メカニズムの定量的解析

(Quantitative analysis of physiological adaptation mechanisms in hibernation focusing on α -Tocopherol dynamics)

冬眠は、哺乳類および鳥類の一部の種に見られる生態学・生理学的適応である。特に小型哺乳類の冬眠は、体温維持のための熱産生を抑制することで、体温が環境温度近くまで低下するとともに代謝率も通常の数パーセントまで低下するため、食餌の限られる季節での生存を実現する。近年では、冬眠のメカニズム解明は移植医療や救急医療の現場における低体温療法の改善といった医療分野への応用という観点からも注目されている。本研究では、冬眠研究における重要課題である体温制御機構の理解に向けて、体温変化動態の定量的理解と酸化ストレスに対する防御システムの解明に取り組んだ。第一章では冬眠体温データの自動解析プログラム TOHMIN を開発し、第二章では、シリアンハムスターを用いて、 α -トコフェロールの組織分布、輸送機構、および冬眠パターンへの影響を多角的に解析した。

第一章では、冬眠体温データの自動解析プログラム TOHMIN (Torpor and Hibernation Monitoring and Inspection) を開発した。従来の体温データ解析手法は研究室ごとに異なり、研究間での定量的比較が困難であった。また、既存の手法の多くはオープンソースとして公開されておらず、アルゴリズムの詳細を他の研究者が検証することも困難であった。TOHMIN は、生理学的に解釈可能なパラメータに基づき、深冬眠期と中途覚醒期を自動判定する。体温閾値と時間窓を明示的に設定することで、一時的な体温変動と真の状態遷移を区別できる。シリアンハムスターの冬眠解析では、冬眠開始を体温が 30°C 未満に 1 時間以上低下した時点、中途覚醒を体温が 33°C 以上となった期間、深冬眠を体温が 10°C 未満の期間と定義した。さらに一時的な体温変動による誤判定を排除するため、安定中途覚醒を復温後に体温がプラトーに達した期間、安定深冬眠を体温が

10℃以下で一貫して維持される最も安定した相と定義し判定できるようにした。TOHMIN の冬眠解析における有効性検証のため、高ビタミン E 食と低ビタミン E 食を給餌した雄ハムスター個体、および高ビタミン E 食を給餌した雌ハムスター個体を比較し、餌が冬眠時の体温動態に与える影響を調べた。その結果、低ビタミン E 食を給餌した雄個体は高ビタミン E 食を給餌した雄個体と比較して冬眠期間が短い傾向が見られ、抗酸化物質の摂取量が冬眠の質に影響することが示唆された。また、雄は雌と比較して前冬眠期が有意に長く、冬眠期間は短いという、性差が見られた。前冬眠期が長い個体ほど冬眠期間が短い傾向が見られ、冬眠への準備状態がその後の冬眠の深さや持続時間に影響することが示唆された。TOHMIN をジュウサンセンジリス、フトオコビトキツネザル、C57BL/6J マウスのデータに適用した結果、種横断的な比較研究における TOHMIN の有用性が実証された。TOHMIN はオープンソースソフトウェアとして GitHub 上で公開されており、冬眠研究の標準化と透明性の向上に貢献する。

第二章では、シリアンハムスターにおける α -トコフェロール動態に着目した。小型冬眠哺乳類は、深冬眠と中途覚醒を繰り返す過程で虚血再灌流傷害に類似した状況に曝され、活性酸素種による酸化ストレスを受ける。深冬眠時には体温が 5-10℃まで低下し代謝率が基礎代謝の約 2-4%まで減少するが、中途覚醒時には数時間で体温を 36-38℃まで急速に回復させる。この急激な代謝率の増加は組織の再酸素化を伴い酸化ストレスを引き起こすが、冬眠の際には組織ダメージは生じない。シリアンハムスターは脂溶性抗酸化物質として生体膜の脂質過酸化を防ぐ α -トコフェロールを、長日温暖下の夏条件下でも肝臓や血中でマウスに比して高濃度で保てることが先行研究により見出されていた。本研究では、 α -トコフェロール動態が冬条件ではどのように変化するのか、また変化するとしたらそのメカニズムは何か、を明らかにするために、寒冷曝露実験、Repatha 投与実験、遺伝子改変ハムスターを用いた実験、抗生物質処理実験を行い、 α -トコフェロール動態の調節メカニズムを多角的に検証した。その結果、ハムスターは冬条件（寒冷短日）に慢性的に曝露されると、その血漿 α -トコフェロール濃度が上昇することが確認された。この上昇は、食餌からの摂取量が一定であるにもかかわらず観察された。冬条件下では、特に冬眠期、冬眠期の直前直後の個体が高い値を示した。全身組織の中では、特に冬条件下の褐色脂肪組織で α -トコフェロールの蓄積が観察された。これら冬条件下での α -トコフェロール濃度上昇の仕組みを調べるため、肝臓から全身への α -トコフェロール再配分に関わる遺伝子をノックアウトしたハムスターを作出した。そのホモ変異体は胎生致死だったため、ヘテロ個体を解析したところ、野生型と比較して血漿および組織の α -トコフェロール濃度が低下していた。冬眠パターンの詳細な解析では、深冬眠の持続時間は野生型と同等であったが、中途覚醒の持続時間が有意に短縮した。特に、総中途覚醒期間は野生型の 22.0 ± 3.2 日に対してヘテロ個体では 15.9 ± 4.7 日と約 28%短縮していた ($p = 0.0199$)。また絶食実験では、野生型個体が 24 時間絶食後も血漿 α -トコフェロール濃度を維持したのに対し、ヘテロ個体では有意に低下した。これら結果は、この遺伝子が肝臓から血漿への α -トコフェロール動員において重要な役割を果たすことを示している。最後に、腸内からの α -トコフェロール吸収に腸内細菌がどのように影響するか調べるため、抗生物質処理により腸内細菌叢を除去する実験を行

った。予想に反して、腸内細菌叢を除去した個体では血漿 α -トコフェロール濃度が対照群の約 1.3-1.5 倍に上昇した。この結果は、腸内細菌叢が宿主の α -トコフェロール吸収を競合的に阻害する可能性を示唆する。冬眠中は腸管運動が極度に低下するため腸内細菌叢の組成が変化すると予想され、この変化が冬眠中の α -トコフェロール代謝にどのように影響するかは今後の研究課題である。

以上まとめると、本研究で開発された TOHMIN プログラムの活用により、 α -トコフェロール摂取量を餌により変化させた場合や肝臓からの α -トコフェロール再配分を変化させた場合に、冬眠の異なるフェーズで影響が生じることが明らかとなった。具体定には、食餌性の α -トコフェロール欠乏では深冬眠と中途覚醒の両方が短縮したのに対し、再配分減弱個体では中途覚醒期のみが短縮した。この差異がどのような機構で生じるのか、また α -トコフェロールが冬眠に果たす生理学的意義の解明は今後の重要な研究課題である。