



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_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士 (環境科学)

氏 名 大塚 玲桜

審査委員 主査 教授 山口 良文

副査 教授 田中 亮一

副査 教授 岡松 優子 (大学院獣医学研究院)

学 位 論 文 題 名

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)

哺乳類の冬眠は、体温維持のための熱産生を抑制した低代謝状態で消費エネルギーを節約し、冬季を生き抜く生態学・生理学的適応戦略である。中でも小型冬眠哺乳類は、冬季には体温が環境温度近くまで低下し代謝率も通常の数パーセントまで低下するという、劇的な生理変化を示す。体温が10度以下まで低下した深冬眠と呼ばれる状態は、数日から動物種によっては数週間継続したのち、中途覚醒と呼ばれ体温が37度まで復温する過程により中断される。深冬眠と中途覚醒の繰り返しに伴う急激な体温変化や血流変化は、冬眠しない哺乳類では虚血再灌流ストレスとなり組織障害を与える。冬眠する哺乳類が顕著な障害なく深冬眠と中途覚醒を行う仕組みを理解できれば、循環器系障害や低体温障害などの予防や治療に有用な知見となる可能性がある。本論文は、こうした点を踏まえつつ、冬眠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、冬眠体温データの統一解析プラットフォーム作成を行った。体温データ解析は、環境・栄養や遺伝的条件が深冬眠の持続期間や頻度に与える影響を調べるうえで必須な手段だが、既報論文の多くは解析手法の詳細や体温データがオープンでなく、研究間での統一的理解を得ることが困難であった。近年、データロガーの容量向上により、実験室および野外で数万点の時系列におよぶ体温記録が得られるようになっており、その活用には、研究間の定量的比較を可能とする統一的な解析手法が必要と考えられた。本論文では、深冬眠期と中途覚醒の回数や持続時間などを簡便に定量できるオープンソースプログラムTOHMIN (Torpor and Hibernation Monitoring and Inspection)を開発した。TOHMINの活用によって、異なる餌が冬眠時の体温動態に与える影響が見出された。具体的には、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、深冬眠と中途覚醒いずれもその期間が短い傾向が見られた。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も見出された。さらにTOHMINは、ジュウサンセンジリスの冬眠、フトオコビトキツネザルの冬眠、C57BL/6Jマウスの日内休眠における体温データ解析にも適用可能であった。

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 (α T) 動態の解析を行った。小型冬眠哺乳類は、深冬眠と中途覚醒を繰り返す過程で、長時間の低温とそこからの急激な復温

という、冷虚血再灌流傷害に類似した状況に曝される。この状況は、活性酸素種による酸化ストレスを生じるが、冬眠する哺乳類の組織は傷害を受けない。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 T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持することが先行研究で見出されていた。本研究では、冬条件（寒冷短日）に慢性的に曝露されたハムスターでは、その血漿 α T濃度が上昇することを見出した。冬条件下の中では、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、特に褐色脂肪組織で α Tの蓄積が観察された。これら冬条件下での α T濃度上昇の仕組みを調べるため、ヒトやマウスで肝臓から全身への α T再配分に関わる遺伝子（ α T Transfer Protein: TTPA）の欠損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変異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 T濃度が低下していた。さらにヘテロ変異体では、24時間絶食後に血漿 α T濃度が有意に低下した。また腸内からの α T吸収への腸内細菌の影響を調べるため、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、腸内細菌叢除去個体では血漿 α T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 T吸収を競合的に阻害する可能性を示唆する。なお、TTPAヘテロ変異体は冬眠可能であったが、TOHMINを用いた冬眠パターンの解析により、中途覚醒の持続時間のみ有意に短縮することがわかった。

本研究により、冬眠体温データの統一解析プラットフォームが作成された。また、食餌性の α T欠乏では深冬眠と中途覚醒の両方が短縮したのに対し、 α T体内再配分減弱個体では中途覚醒期のみが短縮するという、異なる影響が明らかとなった。この差異がどのような機構で生じるのか、また α T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。

審査委員一同は、これらの成果を高く評価し、また研究者として誠実かつ熱心であり、大学院博士課程における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十分な資格を有するものと判定した。