



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_summary.pdf, 全文の要約



学 位 論 文 内 容 の 要 約/Dissertation Summary

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)

冬眠は限られた体脂肪貯蔵のみで数か月間の生存を可能にする生理適応現象である。体温を環境温度近くまで低下させ、代謝率を通常の数パーセントに低下した状態で、食物が乏しい冬季を乗り越える。冬眠中は休眠と覚醒を繰り返すため虚血再灌流様の酸化ストレスに曝されるが、冬眠動物は強力な抗酸化防御機構により組織損傷を回避する。しかし、冬眠パターンの定量的解析手法は標準化されておらず、抗酸化物質の蓄積・分配メカニズムも十分に解明されていない。本論文では、冬眠パターンの定量的理解と酸化ストレス防御システムの解明という二つの課題に取り組んだ。

第一章 冬眠パターンの定量的解析手法の開発と多種への適用

冬眠研究では体温データの解析が中核をなすが、膨大なデータから休眠期と覚醒期を判定し冬眠パターンを定量化する作業は多大な労力を要する。従来、研究者による手動判定や研究室独自の判定プログラムが用いられてきたが、手動判定は再現性に乏しく、また多くの自動判定プログラムはオープンソースとして公開されていないため、研究間での定量的比較が困難であった。

本章では、生理学的に解釈可能なパラメータに基づく体温データ自動解析プログラムTOHMIN (Tools of hibernation measurement and interpretation)を開発し、オープンソースとして公開した。TOHMINの最大の利点は、データロガーから得られる膨大なデータを自動処理することで研究の省力化・効率化を実現する点にある。TOHMINは体温閾値と時間窓を用いて休眠-覚醒サイクル (torpor-arousal cycle) を判定する。体温が閾値を超える状態が一定時間以上継続した場合にのみ状態遷移と判定することで、一時的な体温変動を真の状態遷移と誤判定することを防ぐ。さらに、Stable Periodic Arousal (SPA) と Stable Deep Torpor (SDT) という安定状態期間を抽出する追加解析を実装し、一時的な体温変動を効果的に排除した。

シリアンハムスターを用いた検証実験では、高 α T含量食 (STD食) または低 α T食 (STC食) を給餌し、寒冷短日条件下で冬眠を誘導した。STD食はSTC食と比較して約5倍のビタミンE (α T) を含有する。体温を腹腔内データロガ

一で10分間隔で連続記録し、TOHMINで解析した。その結果、STC群ではSTD群と比較して深冬眠期（Deep Torpor, DT）の持続時間が短縮し、中途覚醒期（Periodic Arousal, PA）の頻度が増加した。性差の解析では、雌は雄と比較してPA期の持続時間が有意に長く、DT期の持続時間には性差が認められなかった。前冬眠期（Pre-HIBP）とその後の冬眠期間（HIBP）の関係を解析すると、Pre-HIBPとHIBPとの間には弱い負の相関が認められた。

種横断的適用として、ジュウサンセンジリス（*Ictidomys tridecemlineatus*）、フトオコビトキツネザル（*Cheirogaleus medius*）、C57BL/6Jマウス（*Mus musculus*）の体温データを既発表研究から入手し、TOHMINで解析した。ジュウサンセンジリスは北米中央部に分布する地上性リスであり、義務的冬眠動物として内因性リズムに従って冬眠を行う。環境温度条件の影響を解析した結果、環境温度がDT期持続時間に顕著な影響を及ぼすことが判明した。Torpor entry（休眠開始）の時刻を解析した結果、中間的な環境温度条件において時刻依存性が認められた。フトオコビトキツネザルはマダガスカル固有の小型霊長類であり、ヒトに最も近縁な冬眠動物として重要なモデルである。食餌供給の有無が休眠パターンに及ぼす影響を解析した結果、食餌条件によって休眠パターンが大幅に変化することが定量的に示された。Torpor entry（休眠開始）の時刻を解析した結果、食餌供給条件下において時刻依存性が認められた。C57BL/6Jマウスは通常冬眠を行わないが、食物制限や低温暴露により日内休眠（daily torpor）を示す。TOHMINのパラメータを調整することで、日内休眠においても休眠期と活動期を正確に判定でき、本手法が深い冬眠から浅い日内休眠まで適用可能な汎用的手法であることが実証された。

以上の結果により、 α T摂取量が冬眠パターンに影響を及ぼす可能性が示されるとともに、冬眠研究におけるTOHMINの汎用性が実証された。

第二章 シリアンハムスターにおける前冬眠期の α -トコフェロール動態解析

前章で明らかになった α T摂取量と冬眠パターンの関係を受け、本章ではシリアンハムスターを用いて冬眠期における α T動態を解析した。寒冷短日曝露に伴う血漿および組織 α T濃度の経時変化を定量化し、組織特異的な分配パターンを明らかにした。さらに、コレステロール代謝を調節する薬剤を用いた操作、 α T輸送に関わる遺伝子を改変したハムスターを用いた解析、腸内細菌叢の操作という三つのアプローチから、 α T動態の調節機構を検証した。

寒冷短日曝露実験では、雄シリアンハムスターをSTC食で飼育し、異なる温度・光周期条件下でサンプリングを実施した。血漿および組織の α T濃度を測定した結果、寒冷短日曝露により血漿 α T濃度が上昇し、この上昇は冬眠期間中維持されていた。組織 α T濃度の解析では、特定の組織において α Tの顕著な蓄積が観察された。この組織選択的な蓄積は、冬眠適応における抗酸化防御機構の一環である可能性が示唆された。

このような血漿および組織における α T濃度の変化を引き起こす調節機構を明らかにするため、複数のアプローチから検証を行った。血漿 α T濃度と血漿コレステロール濃度の間には正の相関が認められた。コレステロール代謝を

調節する薬剤を用いて血漿コレステロール濃度を低下させると、血漿 α T濃度も低下した。脂質代謝が α T動態に関与している可能性が示唆された。

α T輸送に関わる遺伝子を改変したハムスターを用いた解析では、この遺伝子を部分的に欠損させた個体において、寒冷曝露に対する血漿 α T濃度の上昇応答が減弱した。一方で、組織における α T蓄積は野生型と同様に認められたことから、この遺伝子非依存的な組織取り込み機構が存在する可能性が示唆された。

腸内細菌叢の操作実験では、抗生物質処理により腸内細菌叢を除去すると、血漿 α T濃度が上昇した。この結果は、腸内細菌叢が α T吸収を促進するのではなく、むしろ α T代謝や排泄に関与している可能性を示唆している。冬眠パターンの解析では、食餌条件と遺伝的背景がそれぞれ異なる側面で冬眠パターンに影響を及ぼすことが示された。これらの結果から、長期的な栄養状態と急性的な代謝調節が冬眠パターンの異なる側面を制御することが示唆された。

総括

本研究は冬眠生理適応メカニズムに関する二つの重要な貢献をもたらした。第一に、TOHMINという汎用的な冬眠解析手法を開発し、オープンソースとして公開することで冬眠研究の標準化と省力化に寄与した。複数種への適用により本手法の種横断的な有効性を実証し、比較生理学的研究の基盤を確立した。第二に、 α Tが冬眠適応における重要な抗酸化防御因子である可能性を示し、その動態調節機構に関する知見を得た。

寒冷曝露によって血漿および組織における α T濃度が顕著に変化し、その変動がコレステロール代謝、 α T輸送に関わる遺伝子、腸内細菌叢といった複数の要因により制御されている可能性が示唆された。特に、組織選択的な蓄積パターンは、冬眠動物が酸化ストレスに対処する適応機構の一端を示している可能性がある。

第一章の食餌条件実験で得られた知見が第二章における分子機構の解明へとつながり、体温制御と抗酸化防御という冬眠の複雑な生理現象を統合的に理解することができた。冬眠における α T動態は、複数の調節機構が協調的に働く可能性が示唆された。本研究で確立された定量的解析手法と抗酸化防御機構の統合的理解は、冬眠研究の発展に寄与するとともに、将来的な医学的応用への基礎を提供する。