

平成 30 年 5 月 15 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K07758

研究課題名(和文) 自発的な低体温現象トーパーの発現機構の解明

研究課題名(英文) A study on torpor expression mechanism

研究代表者

坂本 健太郎 (Sakamoto, Kentaro)

北海道大学・獣医学研究院・講師

研究者番号：80374627

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：一部の哺乳類と鳥類では、ある条件下において自発的に大きく体温を低下させることが知られており、これを冬眠やトーパーと呼ぶ。本研究では、様々な条件下で実験的にマウスにトーパーを誘導し、その時の体内状態を調べることで、トーパー発現機構を明らかにすることを試みた。トーパー発現の有無には、寒冷順化の度合いが関与する事が示唆された。また、体温が大きく低下しているときでも、マウスは活動可能であることを示唆する結果を得る事が出来た。

研究成果の概要(英文)：Torpor is that some species of mammals and birds voluntary decrease their body temperature more than 10 degrees under certain conditions. In this study, we induced torpor in mice under various conditions and examined the physiological status to deduce torpor expression mechanism. Our results indicated the cold acclimation and / or shivering play a major role in controlling minimum body temperature during torpor.

研究分野：基礎獣医学

キーワード：トーパー

### 1. 研究開始当初の背景

哺乳類と鳥類を特徴づける最も重要な特性の一つは恒温性である。一般的に、これらの恒温動物は常に体温を 36~40 に保つことによって、高い活動性を維持している。ただし、これには例外があって幾つかの動物種ではある特定条件下で能動的に環境温度近くまで体温を低下させることが知られている。こういった現象のうち、特に数時間単位で体温を低下させる場合をトーパーと呼ぶ。これまでにトーパーが報告された動物種を列挙すると、哺乳類の半分以上となる 27 目中 14 目の動物種に及ぶ。このことは、常に恒温性を保つと考えられてきた哺乳類においても、状況に応じて、能動的に代謝を抑制し、体温を変化させる機能が普遍的に存在している可能性を示唆している。

従来、哺乳類や鳥類の生理機能は体温の恒常性を前提として理解されており、変温状態となり得ることは想定されていない。もしも、全ての脊椎動物において、特定の手続きを経ることで病的でない低体温状態を実現することが出来るならば、恒温性の概念を根本から再考する手がかりを得る事が出来ると考えられる。

### 2. 研究の目的

トーパーという現象自体については、これまでのほとんどの研究は、野外での野生動物の観察に基づく報告であった。そういった報告の蓄積によって、広範な動物種においてトーパーが認められることが明らかとなってきた一方で、動物種差に起因する生理機能の差異からトーパー発現機能のメカニズムに関する知見を得る事が出来にくい状況にあった。現段階の生命科学の潮流を踏まえると、最も普及している実験動物であるマウスによって、実験室内で現象を再現できるようになれば、関連分野の知見を用いることも出来るため、生命現象への深い理解を得る事が可能になると考えられた。そこで、本研究では、人為的に実験室内でマウスにトーパーを誘導する条件を確立することで、再現性良くトーパーを発現させ、詳細に観察を行う事で、トーパーに関する知見を得る事を目的とした。

### 3. 研究の方法

本研究の中心となる方法は、実験室内で再現性良くマウスにトーパーを発現させることにある。本研究では、8 週令のマウス (C57BL) のメスを実験に用いた。腹腔内に温度トランスミッタ (E-mitter, Mini Mitter; 質量 1.1g) を埋め込み、経時的に体温を測定できるようにした。本研究で用いたトランスミッタは外部に設置した受信機にマウス体温の情報を発信できる仕様である。このトランスミッタを使用することによって、体温低下や上昇のタイミングを見計らって、マウスの体を動かすなどの刺激を与え、

その反応を検討した。

トーパー誘導時には、各ケージに 1 匹のマウスを飼育し、各種の環境条件下でトーパーを誘導する事で、最もトーパー発現に適した環境条件を調べた。また、トーパー発現の前後で血液を採取し、その血液性状を調べることで、トーパー発現に伴う生理状態に変化に関する知見を得た。

### 4. 研究成果

(1) マウスにおけるトーパー誘導系の確立  
 給餌条件、気温などの環境条件を変化させたうえで、マウスにトーパーの誘導を試みた。大幅な体温低下および体動の消失をもって、トーパー発現と見なし、様々な環境下でのトーパー発現頻度を比較したところ、トーパーが発現しやすい条件とは、同一ケージ内に他個体が存在しないこと、ケージ内に餌が存在しないことが重要な要素であり、環境温度や給水条件はトーパー発現の有無に大きく影響を及ぼさないことが分かった (図 1)。

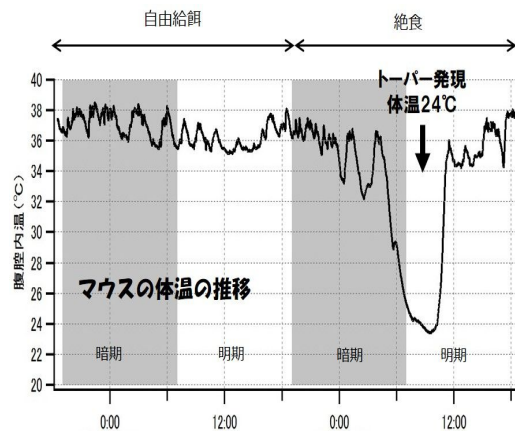


図 1. 確立したトーパー発現系にて認められたマウスのトーパー。絶食条件開始後 8 時間経過したのちに、体温が低下し始め、24 度まで低下した。その後、体温は自発的に 37 まで上昇した。

### (2) マウスのトーパー発現に影響を与える熱産生因子の解析

環境要因に加えて、トーパーが発現しやすいマウスの形質の探索を行った。まず、寒冷条件と温暖条件の二種類の飼育条件下でマウスの飼育を行い、寒冷条件順化個体と温暖条件順化個体を作出した。さらに、寒冷条件順化群の中でも、非ふるえ熱産生の有無によるトーパー発現への影響を検討するため、UCP1 ノックアウトマウス (KO) を使用し、寒冷条件に順化した UCP1-KO マウスを作出した。これら 3 条件のマウスを用いて、トーパー発現の状態を比較した。24 時間のトーパー誘

導実験において、トーパー発現の持続時間には3群間で違いは認められなかった。一方で、トーパー中の腹腔内温度の最低温度には群間で違いが認められ、温暖条件順化群に比べて、寒冷条件順化群、UCP1-KO 寒冷条件順化群では体温低下の程度が大きくなかった(図2)。これは、トーパー中に達成される体温の低下には、寒冷順化によってもたらされる、ふるえ熱産生の機能が重要な役割を果たしており、非ふるえ熱産生は相対的にあまり重要ではないという事を意味していると考えられた。さらに、血中遊離脂肪酸濃度を測定したところ、寒冷条件順化群の方が温暖条件順化群よりも低い遊離脂肪酸濃度を示した。

Minimum Tb during torpor

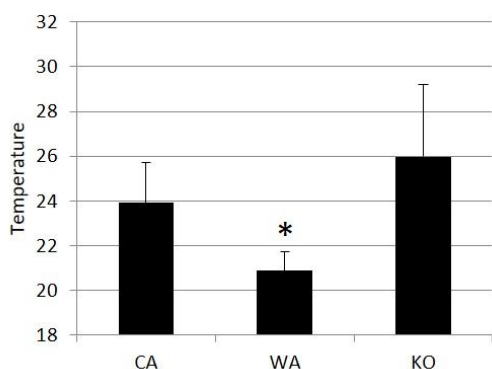


図2 . トーパー発現中に計測された最低体温。寒冷条件順化群(CA) 寒冷条件順化UCP1-KO 群(KO) に比べて、温暖条件順化群(WA) の最低体温は低かった。

(3) トーパー発現中の刺激に対する反応  
トーパー発現中は代謝が抑制された状態となり、外部からの刺激に対して、あまり反応しないと、これまで考えられてきた。本研究によってマウスに安定的にトーパーを誘導できるようになったため、トーパー発現中のマウスにおける外部刺激に対する反応性の検討を行った。トーパー発現時に、マウスの体に接触する事で人工的に覚醒を促すと、マウスは直ちに自発的に動くことが可能であることが判明した。また、接触によって強制的に覚醒を促した場合には、自然に覚醒する場合よりも素早く体温が上昇することも分かった(図3)。つまり、通常のマウス飼育環境、あるいは、自然環境下で動物が生息している場合には、トーパー発現中であつたとしても外部刺激の発生とともに直ちに動物が覚醒し、活動する事が可能であるため、通常の観察ではトーパー発現に気が付くことは困難であると考えられた。このことは、従来考えられているよりも、広範な動物においてトーパーが発現している可能性を示唆し

ている。

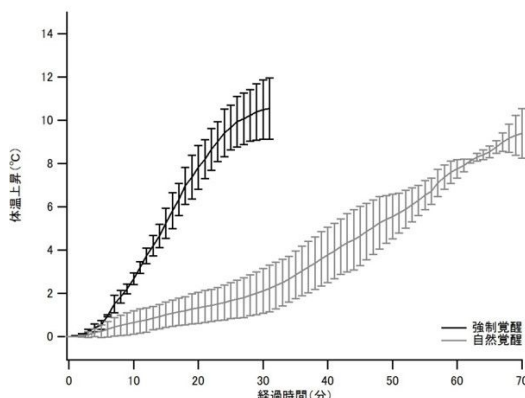


図3 . 強制覚醒時と自然覚醒時の体温上昇の違い

### 5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計2件)

- Kanno, C., Sakamoto, K.Q., Yanagawa, Y., Takahashi, Y., Katagiri, S. and Nagano, M. 2017. Comparison of sperm subpopulation structures in first and second ejaculated semen from Japanese black bulls by a cluster analysis of sperm motility evaluated by a CASA system. *J. Vet. Med. Sci.* 79: 1359-65. 査読有. DOI: 10.1292/jvms.17-0012
- Yano, S., Sakamoto, K.Q. and Habara, Y. 2015. Female mice avoid male odor from the same strain via the vomeronasal system in an estrogen-dependent manner. *Chem. Senses.* 40: 641-8. 査読有. DOI: 10.1093/chemse/bjv052

〔学会発表〕(計3件)

- 坂本健太郎. 日内休眠中のマウスの行動. 第1回冬眠休眠研究会. 2017年.
- 坂本健太郎, 岡松優子. マウスのトーパー発現条件の検討. 第159回日本獣医学会学会集. 2016年.
- Sakamoto K.Q., Okamatsu-Ogura Y. Thermogenetic factors affecting torpor patterns in mice. 第93回日本生理学会. 2016年.

〔図書〕(計1件)

- 坂本健太郎. アホウドリの省エネ飛行法. 日本バイオリソギング研究会編. バイオリソギング2. 京都通信社. 2016. Pp. 118-121. (分担執筆)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

坂本 健太郎 (Kentaro Q. Sakamoto)  
北海道大学・大学院獣医学研究院・講師  
研究者番号： 8 0 3 7 4 6 2 7

(2)研究分担者

岡松 優子 (Yuko Okamatsu-Ogura)  
北海道大学・大学院獣医学研究院・講師  
研究者番号： 9 0 5 2 7 1 7 8