

令和元年6月10日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05127

研究課題名(和文) 哺乳類の冬眠耐性確立機構の解明

研究課題名(英文) Investigation of mechanisms enabling mammalian hibernation

研究代表者

山口 良文 (Yamaguchi, Yoshifumi)

北海道大学・低温科学研究所・教授

研究者番号：10447443

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：冬眠は、低温・乾燥・飢餓といった極限環境下を生き抜くために、全身性の代謝抑制により体温を低下させ低体温での長期生存を可能とする生存戦略である。これら冬眠動物の備える「冬眠耐性」は低体温で生存できないヒトなどの冬眠動物から見ると驚異的である。この冬眠耐性は通年発揮されるのではなく、前冬眠期から冬眠期にかけて誘導されることが示唆されるが、その分子実体の殆どは不明である。本研究では、冬眠可能な哺乳類シリアンハムスターにおける冬眠耐性発現機構の解明を、基礎体温および遺伝子発現のプロファイリングにより試みた。その結果、冬眠に先立つ基礎体温セットポイントの変更および白色脂肪組織リモデリングを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、シリアンハムスターは冬眠前に全身リモデリングを行うことが明らかになった。特に白色脂肪組織においては、脂質の異化能と同化能の同時亢進が生じ、また褐色脂肪細胞様の細胞も生じてくることが明らかとなった。これら変化の分子機構をさらに追求することにより、餌の枯渇する長期間の冬を貯蔵脂肪で乗り切るという冬眠の脂質代謝制御戦略が明らかになるだけでなく、ヒトの肥満や糖尿病などの、生活習慣病への新たな治療の糸口が見えてくると期待される。

研究成果の概要(英文)：Hibernation is a strategy that enables long-term survival at hypothermia by systemic metabolic suppression under extreme environments such as cold, dryness, and starvation. Mechanisms for this remarkable "hibernation tolerance" granted to hibernating animal is, however, poorly understood yet, whereas it is suggested that the hibernation tolerance is partly induced from the pre-hibernation period to the hibernation period. In this study, we attempted to elucidate the mechanism of hibernation tolerance in a model hibernating animal, Syrian hamsters. By profiling basal body temperature and global gene expression at different timepoints, we found that changes in basal body temperature and white adipose tissue remodeling take place prior to hibernation in Syrian hamsters.

研究分野：冬眠

キーワード：冬眠

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

冬眠は、全身性の代謝抑制により低温・乾燥・飢餓といった極限環境下での長期生存を可能とする生存戦略である。恒温動物である哺乳類の中にも、10度以下まで体温を下げ冬眠する哺乳類がいる。通常の哺乳類は長時間の低体温下では臓器機能を保持できず死に至ることを鑑みると、冬眠動物の備える冬眠耐性は驚異的である。興味深いことに冬眠耐性は通年発揮されるのではなく、前冬眠期から冬眠期にかけて誘導されることがいくつかの先行研究により報告されている。しかし、これらの変化とその冬眠期特異的誘導の分子機構は殆ど不明であった。

2. 研究の目的

本研究では、冬眠可能な哺乳類であるシリアンハムスターを用いて、冬眠耐性の発現機構の基盤となる分子機構の解明を試みた。そのためにまず、冬眠耐性が発現した個体の体の状態の同定を行うことを目的とした。より具体的には、冬眠しない時期である「夏」様の長日温暖条件下の個体と、冬眠する時期である「冬」を模した短日寒冷条件下との個体とでは、からだの様式がどのように異なるのかを明らかにすることを目指した。さらに、「夏」様のからだから「冬」様のからだに変化する際に生じる生体変化を明らかにすることも試みた。

3. 研究の方法

シリアンハムスターは、短日・寒冷環境に二ヶ月から三ヶ月以上の長期間曝露することで外界の季節に関わらず数ヶ月の冬眠を行う。この冬眠する時期である「冬」を模した短日寒冷条件下の個体と、「夏」様の長日温暖条件下の個体とでは、からだの様式がどのように異なるのかを明らかにするため、まず安定した冬眠誘導系を確立する。さらにそのうえで、各条件にある個体の体温変化をデータロガーまたはテレメトリーによって取得した。同時に、全身臓器の遺伝子発現のプロファイリングをRNA-seqにより行なった。

4. 研究成果

夏様条件で生育したシリアンハムスターを短日寒冷条件に移行することで冬眠誘導を行う系の最適化を飼料や飼育環境の改善により行い、8割以上の高効率で安定した冬眠を誘導する系を確立した。この系を用いて冬眠させた個体の解析から、冬眠誘導にはある一定の体重の閾値があること、および冬眠導入までの期間と個体体重の間には正の相関があることを明らかにした(Chayama, 2016)。さらに、冬眠期と非冬眠期の個体間で全身臓器において発現する遺伝子のプロファイリングを次世代シーケンサーを用いて行った。その結果、冬眠期の個体(深冬眠または中途覚醒個体)において、非冬眠期に比べ発現が亢進または減弱する遺伝子を多数同定した。本研究ではその中でも白色脂肪組織に着目し研究を進めた。白色脂肪組織の解析の結果、シリアンハムスターは冬眠期に向けて脂質代謝経路の再編成を行うこと、特に脂質の異化能と同化能の同時亢進を生じることを明らかにした。これは、ジリスやクマなどの脂肪貯蔵型冬眠動物でこれまで言われていた、脂質異化のみの亢進とは異なる結果であった。この違いは、本研究で用いたシリアンハムスターは冬眠期に食料を備蓄し餌を食べる、餌貯蔵型冬眠動物であるためと考えられた。さらに興味深いことに、今回観察された脂質代謝の変化は、自発的に冬眠を終了した個体ではキャンセルされることも明らかとなったことから、単なる寒冷適応ではない、冬眠と深く連関した適応変化であることが示唆された。このように、本研究では、餌貯蔵型冬眠動物の白色脂肪組織の組織リモデリングを明らかにすることに成功した。本研究で明らかにした冬眠に適した代謝および組織変化が冬眠耐性の発現に関わるか否か今後解明していくうえで、重要な礎になる成果といえる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 6 件)

- (1) 姉川大輔, 三浦正幸, 山口良文 冬眠する哺乳類が示す虚血再灌流傷害耐性 臨床免疫・アレルギー科, 査読無, 71(2), 170-176, 2019.
- (2) Chayama Y, Ando L, Sato Y, Shigenobu S, Anegawa D, Fujimoto T, Taii H, Tamura Y, Miura M, Yamaguchi Y. Molecular Basis of White Adipose Tissue Remodeling That Precedes and Coincides

With Hibernation in the Syrian Hamster, a Food-Storing Hibernator. *Frontiers in Physiology* 査読有 Jan 29 2019, doi: 10.3389/fphys.2018.01973.

- (3) 姉川大輔, 三浦正幸, 山口良文 哺乳類の冬眠を可能とする低体温耐性機構 月刊「細胞」8月号, 査読無, 50 (9), 477-479, 2018.
- (4) 山口良文 低温の生物学と医学への応用 月刊「細胞」8月号, 査読無, 50 (9), 458-459, 2018.
- (5) 山口良文 What enables hibernation? ~ insights from a mammalian hibernator, Syrian hamster 冬眠する哺乳類シリアンハムスターに学ぶ、冬眠可能な生体状態とは? 岡山実験動物研究会報, 査読無, 34, 10-16, 2018.
- (6) Chayama, Y., Ando, L., Tamura, Y., Miura, M., Yamaguchi, Y.* Decreases in body temperature and body mass constitute pre-hibernation remodelling in the Syrian golden hamster, a facultative mammalian hibernator. *Royal Society Open Science* 査読有 13 April 2016, 160002, doi: 10.1098/rsos.160002

〔学会発表〕(計 23 件)

- (1) Yamaguchi Y. Systemic body remodeling preceding hibernation in a mammalian hibernator, Syrian hamster. 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies congress in conjunction with the 96th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan (FAOPS2019) (国際学会). 2019 年
- (2) Yamaguchi Y. シリアンハムスターの冬眠生活環と連動した遺伝子発現変化 第 41 回 日本分子生物学会(国際学会) 2018 年
- (3) 姉川大輔, 茶山由一, 安藤理沙, 泰井宙輝, 重信秀治, 佐藤佑哉, 三浦正幸, 山口良文 冬眠する哺乳類シリアンハムスターの細胞自律的な低温耐性 第 41 回 日本分子生物学会 2018 年
- (4) 佐藤佑哉, 藤本貴之, 茶山由一, 安藤理沙, 姉川大輔, 齊木選射, 嘉糠洋陸, 三浦正幸, 山口良文 哺乳類冬眠動物が冬眠期に骨格筋量を制御するメカニズムの解析 第 41 回 日本分子生物学会 (国際学会) 2018 年
- (5) Yamaguchi Y. Skeletal muscle atrophy before hibernation and recovery after hibernation in a mammalian hibernator, Syrian hamster. *Europhysiology*2018 2018 年
- (6) 山口良文 冬眠する哺乳類に学ぶ、長期寒冷下での白色脂肪と骨格筋の可逆的リモデリング アディポサイエンス研究会 (招待講演) 2018 年
- (7) 山口良文 冬眠する哺乳類シリアンハムスターを用いた冬眠能の解析 モロシヌス研究会 2018 2018 年
- (8) 山口良文 Elucidating the roles and regulation of cell death in mammalian development and physiology Australia-Japan Meeting on Cell Death (招待講演) (国際学会) 2018 年
- (9) 山口良文 哺乳類の冬眠を可能とする生体状態とは? 生理研研究会「生命のエネルギー獲得戦略における多様性と共通原理の理解にむけて」(招待講演) 2018 年
- (10) 山口良文, 藤本貴之, 佐藤佑哉, 安藤理沙, 茶山由一, 姉川大輔, 泰井宙輝, 重信秀治, 三浦正幸 冬眠する哺乳類シリアンハムスターの冬眠時における骨格筋繊維タイプシフト 第 95 回日本生理学会年会(国際学会) 2018 年
- (11) Yamaguchi Y. Understanding seasonal body remodeling in mammalian hibernation. KEY-FORUM: The 3rd International Symposium on Stem Cell Traits and Developmental Systems(招待講演)(国際学会) 2018 年
- (12) 山口良文 哺乳類の冬眠を可能とする全身性代謝変化の分子基盤 ConBio 2017 (招待講演)(国際学会) 2017 年
- (13) 姉川大輔, 茶山由一, 泰井宙輝, 安藤理沙, 藤本貴之, 佐藤佑哉, 重信秀治, 三浦正幸, 山口良文 哺乳類冬眠動物が有する低体温耐性のメカニズムの解析第 26 回日本 Cell Death 学会 2017 年
- (14) 山口良文 哺乳類の代謝が全身性に変わる二つの局面~「胚発生」と「冬眠」がんと代謝研究会(招待講演) 2017 年
- (15) 山口良文 シリアンハムスターが冬眠期に示す骨格筋変化の解明 第 12 回環境生理プレコングレス 2017 年
- (16) Yamaguchi, Y., Fujimoto, T., Ando, L., Chayama, Y., Anegawa, D., Taii, H., Tamura, Y., Shigenobu, S., Miura, M. Investigation of mechanisms for skeletal muscle maintenance during hibernation season in a mammalian hibernator, Syrian golden hamster. 第 94 回日本生理学会 2017 年

- (17) Yamaguchi, Y., Chayama, Y., Ando, L., Shigenobu, S., Anegawa, D., Fujimoto, T., Tamura, Y., Miura, M. Evidence for systemic remodeling prior to hibernation in the Syrian hamster (*Mesocricetus auratus*) Evolution of Seasonal Timer, NIBB conference (国際学会) (招待講演) 2016 年
- (18) Yamaguchi, Y., Chayama, Y., Ando, L., Anegawa, D., Shigenobu, S., Fujimoto, T., Taii, H., Tamura, Y., Miura, M. Evidence for systemic remodeling prior to hibernation in the Syrian hamster (*Mesocricetus auratus*). 15th International Hibernation Symposium (国際学会) 2016 年
- (19) Chayama, Y., Ando, L., Shigenobu, S., Tamura, Y., Miura, M., Yamaguchi, Y. Molecular remodeling of inguinal adipose tissue precedes hibernation period in Syrian golden hamster. 15th International Hibernation Symposium (国際学会). 2016 年
- (20) Anegawa, D., Chayama, Y., Ando, L., Shigenobu, S., Miura, M. Yamaguchi, Y. Investigation of mechanisms for the resistance to ischemia-reperfusion stress during hibernation period in Syrian hamsters. 15th International Hibernation Symposium (国際学会). 2016 年
- (21) Yamaguchi, Y., Chayama, Y., Ando, L., Tamura, Y., Miura, M. Pre-hibernation remodeling accompanies decreases in body temperature and body weight in a facultative mammalian hibernator, Syrian hamster. 第 39 回日本神経科学大会 2016 年
- (22) 山口良文 冬眠する哺乳類シリアンハムスターに学ぶ、冬眠可能な生体状態とは? 第 1 回オモロイ生き物研究会 2016 年
- (23) 山口良文 哺乳類の冬眠~季節環境に応じた全身性の代謝抑制と体温制御 第 1 回 Biothermology Workshop - 生命システムの熱科学 - (招待講演) 2016 年

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号(8桁)：

(2)研究協力者
研究協力者氏名：
ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。