
【演題 4】

哺乳類冬眠動物の細胞が有する低温耐性

北海道大学低温科学研究所

教授 山口 良文 (やまぐち よしふみ)

勤務先：

北海道大学低温科学研究所冬眠代謝生理発達分野

〒060-0819 札幌市北区北 19 条西 8 丁目

学歴・職歴：

1999 年 3 月 京都大学 理学部卒業、

2005 年 3 月 京都大学 大学院生命科学研究科 修了[博士(生命科学)]

2005 年 4 月～ 自然科学研究機構 岡崎統合バイオサイエンスセンター
分子発生研究室 研究員

2006 年 9 月～ 東京大学 大学院薬学系研究科 遺伝学教室 助手 (助教)

2012 年 10 月～2016 年 3 月 JST さきがけ研究員 (兼任)

2016 年 6 月～ 東京大学 大学院薬学系研究科 遺伝学教室 准教授

2018 年 1 月～ 北海道大学 低温科学研究所 冬眠代謝生理発達分野 教授

学位：

博士 (生命科学)

所属学会：

日本分子生物学会、日本発生生物学会、日本生化学会、日本生理学会、

日本 Cell Death 学会

専門分野：

分子冬眠学・細胞死の生物学・発生生物学

哺乳類冬眠動物の細胞が有する低温耐性

冬眠は、寒冷・飢餓等の苛酷な環境を、代謝を抑制した低体温状態で乗り切る生命現象である。恒温性を獲得した哺乳類のうち、ヒトやマウス、ラットを含む多くは、長時間の低体温下では細胞死をはじめ組織障害が生じるため、生存不可能であり冬眠しない。一方、ハムスター、リス、コウモリ、クマなど、一部の哺乳類は低体温での長期生存が可能な冬眠動物である。冬眠を可能とするためには、「低温耐性」、「貯蔵脂肪の効率的な燃焼機構」、「長期間の寝たきりに伴う廃用筋萎縮への耐性」、「低体温とそこからの復温の制御機構」など様々な性質が必要と想定される。これらの性質は、純粋な基礎生物学的観点からも、多様な疾患の予防や治療といった医学的観点からも大変興味深く魅惑的なものである。しかし、これら冬眠を可能とする性質の分子機構については、未だほとんど不明である。魅惑的な冬眠の分子機構が未解明のまま残されてきた理由として、冬眠現象自体が年単位に生じる現象であり研究に時間を要すること、冬眠動物の多くは野生で捕獲する必要があり研究条件を一定にすることが困難であること、因果関係追求が可能な遺伝学的解析が冬眠動物では困難であったこと、等の問題点が挙げられる。しかし近年の様々な解析技術の進歩は、これら問題点の幾つかを解決しつつある。こうした状況のもと、私たちは哺乳類の冬眠の分子機構解明を目指し、実験室での飼育と冬眠誘導が比較的容易で、分子生物学的解析や遺伝学的操作も可能となりつつあるシリアンハムスターを冬眠モデル動物として研究を行っている (Chayama, et al., 2016; Chayama, et al., 2019)。本講演では哺乳類の冬眠を可能とする「低温耐性」に関して最新の知見を紹介する。

冬眠中の小動物の体温はほぼ外気温と等しくなるため、冬季には零度近くまで低下する (図)。しかし、彼らの組織や細胞は障害を受けない。一方、哺乳類の組織や細胞の多くは、長時間の低体温下では細胞障害を生じ死に至る。この「低温誘導性細胞死」は、制御された細胞死の一種であるフェロптоーシスに似ていることが、ヒトがん細胞を用いた研究により近年報告された (Hattori et al., 2016)。以上の事実から、冬眠動物の細胞は「低温誘導性細胞死」に耐性を有すると言える。実際、冬眠動物由来の細胞は低温耐性を有することが古くから観察されてきた (Lyman, et al., 1984; Hendriks, et al., 2020)。しかしその分子機構は未だ不明である。そこで私たちは初代培養肝細胞を用いてこの問題にアプローチした。長期間の低温培養下では、マウス由来の初代培養肝細胞は低温誘導性細胞死を生じるのに対し、冬眠動物シリアンハムスター由来の細胞は長期間生存可能である。驚いたことに、この初代培養肝細胞の低温耐性は、シリアンハムスターを飼育する餌を変えると消失することを私たちは見出した。また、同じ餌ではマウスに低温耐性は賦与されなかった。この初代培養肝細胞の低温誘導性細胞死は、ネクローシス様の形態、活性酸素の生成、不飽和脂肪酸の酸化、脂質過酸化、それに鉄イオンキレーターによる阻害と、制御された細胞死フェロптоーシスの特

徴を満たす。このとき、シリアンハムスターとマウスの肝細胞の膜リン脂質組成を比較したところ、マウスの方が脂質過酸化により脆弱に見えるプロファイルを示していた。さらに私たちは、シリアンハムスター初代培養肝細胞に低温耐性を賦与する栄養素を同定した（論文投稿中）。以上の結果から、シリアンハムスターとマウスとの間の食餌由来の栄養素の利用能の差異が、肝細胞の低温誘導性細胞死耐性の違いに寄与することが示唆された。

参考文献

1. Chayama, Y. et al. Molecular Basis of White Adipose Tissue Remodeling That Precedes and Coincides With Hibernation in the Syrian Hamster, a Food-Storing Hibernator. *Frontiers in Physiology*. 9:1973, 2019.
2. Chayama, Y., et al. Decreases in body temperature and body mass constitute pre-hibernation remodelling in the Syrian golden hamster, a facultative mammalian hibernator. *Royal Society Open Science*, 3, 160002, 2016.
3. Hattori, K., et al., Cold stress-induced ferroptosis involves the ASK1-p38 pathway. *EMBO Reports*, 18(11):2067-2078, 2017.
4. Hendriks, K. D. W., et al., Hibernator-Derived Cells Show Superior Protection and Survival in Hypothermia Compared to Non-Hibernator Cells. *Int J Mol Sci*. 21(5):1864, 2020.
5. Lyman, C.P., et al., *Hibernation and Torpor in Mammals and Birds*. Physiological Ecology Series, Academic Press, 1984.

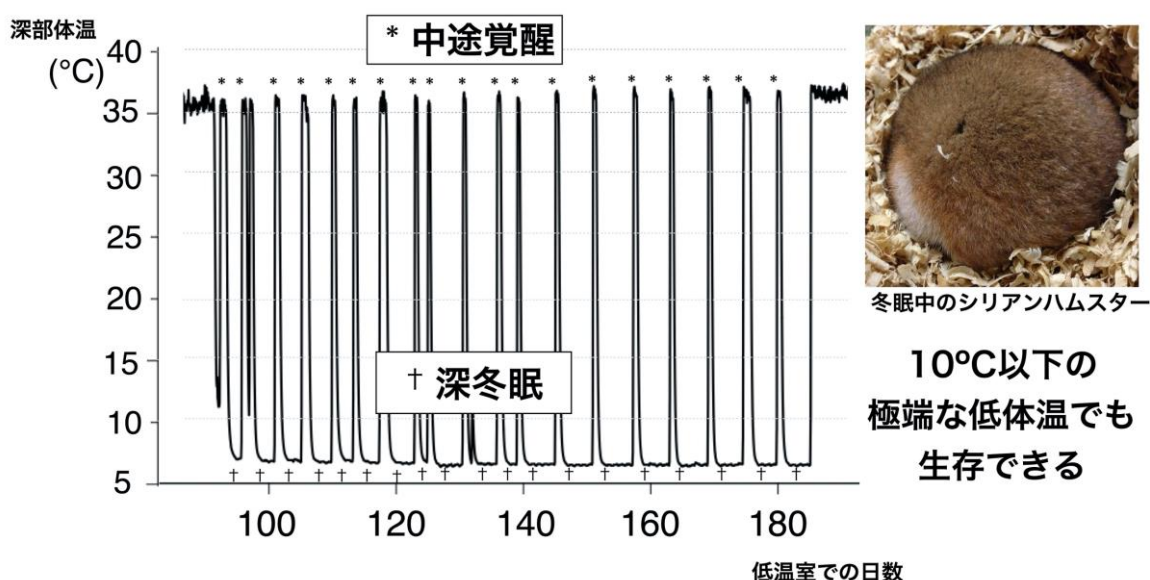


図. シリアンハムスターの冬眠時の体温変化