

哺乳動物の冬眠調節機構

中村明弘・塩見浩人

Mechanisms controlling mammalian hibernation

Akihiro Nakamura and Hirohito Shiomi

Seasonal cold or long term cold exposure induces hibernation in certain species of mammals. Hibernation is a physiological state in which extreme but regulated reductions in body temperature, metabolic rate and other physiological systems occur. The central nervous system is involved in mechanisms of induction, maintenance and termination of mammalian hibernation. This review mainly discusses the neural mechanisms controlling mammalian hibernation.

【はじめに】

我々は、1日のほぼ3分の1を眠って過ごす。これは、人生の3分の1を意識の無い睡眠という行動に費やしていることを意味している。しかしながら、この睡眠という行動の生理的役割や発現調節機構については未だ不明な点が多い。一般に睡眠は、エネルギーの保存あるいは疲労からの回復機構としての役割を有しているのではないかと考えられている。このエネルギーの保存という目的のために動物がとる行動としては、睡眠以外に、寒冷暴露時に発現する冬眠という行動がある。冬眠は、体温調節機能を有さない変温動物において観察されるだけでなく、恒温動物である哺乳類の中の一部の種においても観察される行動である。この哺乳動物の冬眠は、劇的な生理状態の変化を伴った非常に興味深い行動であり、また睡眠とも多くの類似点を有している。したがって、睡眠よりも顕著な生理変化を伴う冬眠について、その発現調節機構を明らかにすることは、生体のエネルギー保存機構を解明していく上で非常に有用であると考えられる。そこで本総説においては、この哺乳動物の冬眠時の生理変化について紹介すると共に、現在までに得られている冬眠発現調節機構に関する知見についてまとめてみたい。

1. 哺乳動物の冬眠

変温動物だけでなく、小型の哺乳動物が冬眠する時にも、その体温は環境温近くまで低下する。またこの時、心拍数は1分間に5-10回、呼吸数は1分間に1回以下にまで減少する。

そして代謝量は、体温が10℃低下する毎におよそ3分の1ずつ低下する。したがって、体温が37℃から7℃まで30℃低下すると、代謝量は覚醒時の27分の1にまで抑制されることになる。このような冬眠を行う哺乳動物としては、小型動物のハリネズミ・コウモリ・マーモット・地リス・ハムスター・ヤマネなどが存在する。これら小型哺乳動物が冬眠する理由は、以下のように考えられている。すなわち、小型動物は、氷温近い環境温が長期間続いた時、体温を維持できるだけの蓄積エネルギーを体内に有していない。そこで彼らは能動的に体温を環境温に近づけることにより、代謝量を減少させると共に、体温を維持するための余分なエネルギー消費を節約して生命を維持するのである。

2. ゴールデンハムスターの冬眠行動

2-1. ゴールデンハムスターの冬眠条件

著者らは、冬眠に関する実験を行うに際し、実験動物として入手が容易であるゴールデンハムスター（シリアンハムスター *Mesocricetus auratus* : 写真1）を用いている。またハムスターを用いる利点としては、冬季にしか冬眠しないリス等とは異なり、季節に依存せず年中いつでも冬眠させることが可能なことである¹⁾。

著者らは、ゴールデンハムスターを1匹ずつ飼育ケージに入れ、5℃に温度設定した冷蔵ショーケース内で飼育することによりハムスターを冬眠させている。また光に関しては、ハムスターの場合、明期の短い方が冬眠の開始が早くなることが報告されているので¹⁾、著者らは明期8時間：暗期16時間に照明を調節している。なお、地リスなどは、24時間中

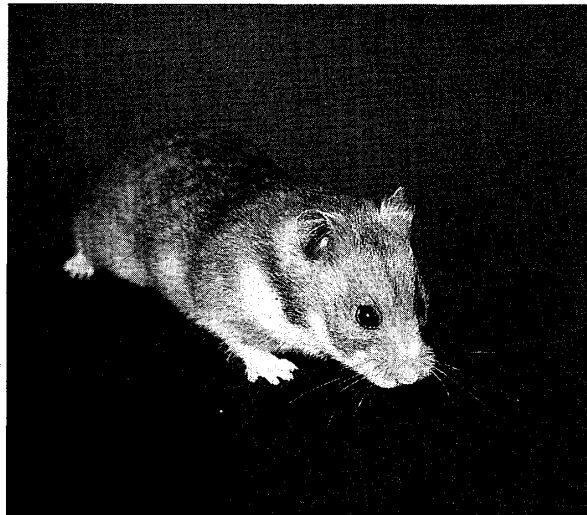


写真1 Golden hamster (Syrian hamster : *Mesocricetus auratus*)

暗期低温の状態でも飼育しても、冬季にのみ冬眠状態を示す季節依存性の冬眠動物であり、脳内に年周期の体内時計が存在していると考えられる²⁾。摂食あるいは摂水の制限も冬眠の開始時期を早めるとされているが³⁾、自由に摂食摂水させた場合でも低温暴露により冬眠が誘発されるので、餌および水の欠乏は冬眠誘発のための必須条件ではないようである。著者らがハムスターにおいて摂食摂水の制限を試みたところ、冬眠時の死亡例が増加したので、現在は摂食摂水を自由にさせている。

2-2. ハムスターの冬眠時の姿勢

ハムスターを寒冷暴露すると、活動時以外には写真2に示すようなボール状に身体をまるめる特徴的な姿勢をとるようになる。



写真2 ゴールデンハムスターを寒冷暴露した時の安静時の姿勢

この姿勢は、体表面積を減少させることにより、体熱の放散を抑制しているのであろう。ハムスターはこの姿勢のまま冬眠状態に入り、先に述べたように呼吸数が1分間に1回以下にまで減少する。冬眠時に意識は消失しているが、強い外来刺激によって冬眠から覚醒させることができる。したがって、麻酔状態よりも睡眠に近い状態であるといえるが、覚醒に要する時間は、体温が低下しているため、睡眠からの覚醒に要する時間よりも長い。写真3に示す様に、冬眠中のハムスターは掌上でもボール状の姿勢を保ち、麻酔時の筋弛緩状態とは異なっている。また呼吸数および心拍数が大きく減少しているにもかかわらず、四肢の皮膚の色は良好である。



写真3 冬眠中のゴールデンハムスター

2-3. ハムスターの冬眠と体重変化

著者らが行ったハムスターの寒冷暴露実験において、最も早い個体は3週間未満で冬眠状態に入り、寒冷暴露50日後までに半数のハムスターが冬眠した (Fig. 1)。残り半数のハムスターは、寒冷暴露70日から90日後に冬眠する個体と、100日経過後も冬眠しない個体に分かれた。寒冷暴露後50日以上冬眠しなかったハムスターにおいては、寒冷暴露後1週目に約10%の体重減少が認められたが、2週目以降はほぼ一定の体重を維持していた。非冬眠ハムスターの寒冷暴露後6週目における寒冷暴露前からの体重減少率は、約10%程度であり、有意な減少を示さなかった (Fig. 2)。

一方、寒冷暴露50日後までに冬眠したハムスターは、非冬眠ハムスターと異なり、寒冷暴露後の体重減少が2週目以降も続いた。そして冬眠する前の週の体重は、寒冷暴露前と

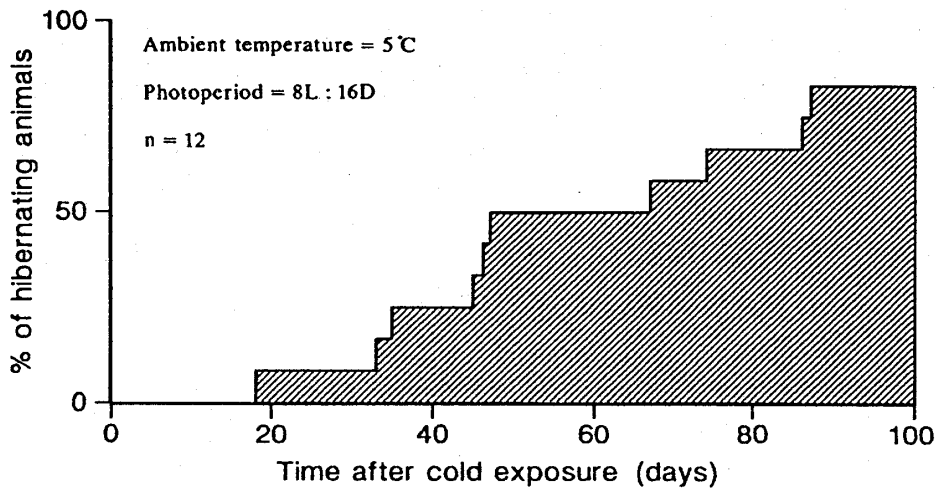


Fig. 1 寒冷暴露したゴールデンハムスターの冬眠発現率のタイムコース
 縦軸：冬眠動物の発現率 (%)
 横軸：寒冷暴露後の日数

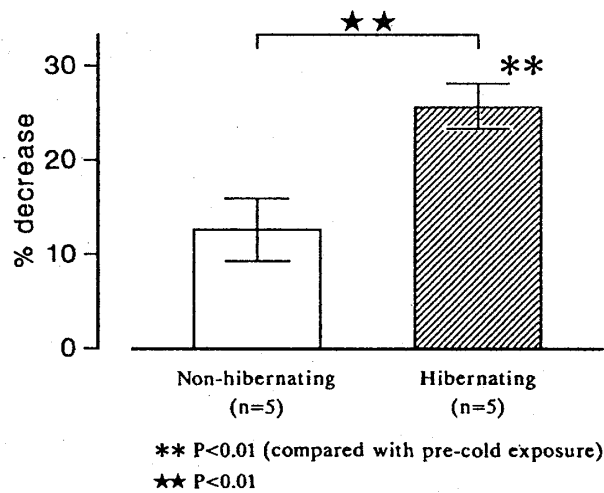


Fig. 2 寒冷暴露したゴールデンハムスターの体重変化率

比較して約25%有意に減少していた (Fig. 2)。この結果は、寒冷暴露による体重減少が大きい個体が、エネルギーを保存し生命を維持するため冬眠することを示唆している。寒冷暴露による体重減少率が個体によって異なる原因は不明であるが、ゴールデンハムスターにおいては、体重減少率が冬眠誘発の一つの要因となっているようである。これは、季節依存性の冬眠を行う地リスやヨーロッパアンハムスターの体重が、夏から秋にかけて冬眠に備えて増加するという報告^{3),4)}と対照的である。したがって、季節依存性に年周期で冬眠する動物と、ゴールデンハムスターのように季節非依存性に冬眠する動物では、冬眠誘発に影響を与える因子が一部異なっているものと考えられる。

2-4. ハムスターの冬眠のタイムコース

地リスなどは、自然の中では冬期の間、地中の巣に籠もるため、冬眠中の行動を観察することはできない。そのため一般には、冬眠中の動物は、冬の数ヶ月間、冬眠から覚醒することなく低体温状態で過ごしているものと誤解されている。実際は、冬眠動物は冬眠と覚醒を数日間のサイクルで繰り返している^{5),6)}。著者らがゴールデンハムスターを寒冷暴露により冬眠させた時の体温変化を、テレメトリーシステムを用いて経時記録した結果を Fig. 3 に示す。この図からも明らかなように、冬眠と言っても、低体温の状態が数週間

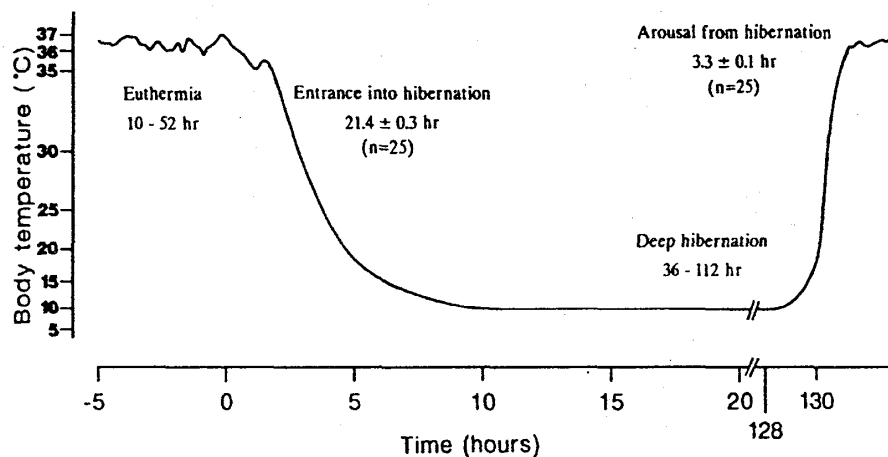


Fig. 3 寒冷暴露により冬眠したゴールデンハムスターの体温変化のタイムコース

も続くわけではない。冬眠サイクルは、36-37°Cの正常体温を維持する恒温期 (Euthermia)、体温が環境温に近づき低下していく冬眠導入期 (Entrance into hibernation)、体温が環境温より少し高い体温で維持される深冬眠期 (Deep hibernation)、そして体温が自発的に上昇する冬眠からの覚醒期 (Arousal from hibernation) の4 phaseに分けられている (Fig. 3)。また、冬眠導入期から覚醒期まではboutと呼ばれている。このように冬眠動物は、冬眠中に幾度も自発的に冬眠状態から覚醒し、恒温期を経て再び数日間の冬眠boutに入るというサイクルを繰り返しているわけである。著者らが観察したあるゴールデンハムスターの個体の25回の冬眠boutにおける、各phaseの持続時間の平均値あるいは変動範囲をFig. 3中に示した。冬眠導入期は平均 21.4 ± 0.3 時間とほぼ一定であったが、深冬眠期の持続時間は36時間から112時間の範囲で大きく変動した。この深冬眠期の持続時間は、初期のboutにおいては100時間前後と長く、冬眠boutが20回程度繰り返されてくると持続時間が50時間程度に減少してくる傾向が認められた。一方、冬眠からの覚醒に要する時間は平均 3.3 ± 0.1 時間で、冬眠導入期同様ほぼ一定であった。Bout間の恒温期の持続時間は10時間から52時間の範囲で変動したが、先の深冬眠期とは反対に、初期のboutにおいて短く、boutが繰り返されるに連れて増加する傾向が認めら

れた。冬眠導入期および覚醒期の体温変化の時間経過が一定であったことは、これらの phase を調節する一定の機構が生体内に存在していることを示唆している。そこで、このような生体内冬眠調節機構について、現在までに明らかにされているところを次章でまとめてみたい。

3. 生体内冬眠調節機構

3-1. 冬眠時の神経活動

脳の冬眠調節機構を解明するため、これまで主として冬眠時の脳波や神経活動変化が調べられてきた。Walkerらは、冬眠時の地リス *Citellus lateralis* の脳波を観察し、脳温が35℃から25℃の範囲の冬眠導入期には、主として地リスはノンレム睡眠状態にあり、レム睡眠の発現は抑制されていることを明らかにした⁷⁾。しかしながら、脳温が低下するにつれて脳波の振幅も減少するため、25℃以下の脳温においては皮質脳波からの意識状態の判定は不可能となる⁷⁾。そこでKrilowiczらは、地リス *Citellus lateralis* の視床後部の神経活動を脳波・筋電図と併せて観察することにより、さらに冬眠低脳温時の意識状態を調べることに成功し、以下の新知見を報告した⁸⁾。①脳温が21℃以下に低下するとレム睡眠時様の神経活動パターンの発現は完全に抑制されるが、脳温が36℃から14℃の間ではノンレム睡眠時様と覚醒時様の神経活動は常に観察される。②深冬眠時にはノンレム睡眠時様の神経活動パターンが主として発現するが、このノンレム睡眠時様の神経活動は、持続時間の短い覚醒時様の神経活動パターンによって中断される。

以上のように、深冬眠期においても神経活動パターンの変化が認められることは、低脳温にもかかわらず何らかの脳内冬眠調節機構が作動していることを示唆している。また、冬眠状態の脳波及び神経活動はノンレム睡眠時に類似しているため、冬眠はノンレム睡眠の延長と考えられてきた⁹⁾。しかしながら最近 Trachselらは、地リス *Citellus lateralis* の冬眠 bout 間の恒温期における脳波の周波数解析を行い、長い冬眠 bout 後の恒温期ほど振幅の大きな徐波を伴うノンレム睡眠が多く発現していることを発見した¹⁰⁾。彼らはこの結果をもとに、次のような仮説を論文中で提言している。『ノンレム睡眠は冬眠によっては代償されず、むしろ冬眠中は睡眠が奪われた断眠状態にあり、この奪われていた睡眠を取り戻すために地リスは冬眠から覚醒し、恒温期に多くのノンレム睡眠を獲得する。すなわち、地リスは恒温期のノンレム（徐波）睡眠による恩恵を受けるために冬眠から覚醒する。』これは非常に興味ある仮説であるが、ノンレム睡眠の生理的役割が未だ不明であり、彼らの観察結果のみからこの仮説を導くには少し無理があるように思われる。しかし、冬眠と睡眠は一見類似した行動ではあるが、異なる点も多く存在しており、両者の関連性については今後さらに比較検討していく必要があるであろう。

上記のような電気生理学的な研究に加え、^[14C]2-deoxyglucose (2-DG) の神経細胞へ

の取り込みを利用した脳のオートラジオグラフィを用いて、冬眠時のさらに詳細な脳部位における神経活動変化が調べられてきた。その結果、地リス *Citellus lateralis* において、冬眠時の脳温低下に伴い脳の神経活動は一般に低下するが、その低下レベルは脳の神経核によって異なっていることが明らかにされた^{11),12)}。すなわち、脳内各部位の中で、冬眠の導入に伴って神経活動が相対的に増加する部位は視床下部の諸核（視交叉上核・背内側核・腹内側核・前核など）であり、冬眠導入初期に神経活動が減少する部位は大脳皮質である。この知見は、冬眠導入に視床下部の神経活動の活性化と大脳皮質の神経活動の抑制が関与していることを示している。一方、冬眠からの覚醒には、視床下部の腹内側核・視束前野・傍室核・視交叉上核が関与している可能性が示唆されている¹²⁾。興味ある神経核としては、延髄の背外側部に存在する paratrigeminal nucleus が挙げられている。この神経核の生理的役割については未だ不明であるが、その 2-DG 取り込み量は、恒温期には脳内96部位中91番目であるが、深冬眠期には脳内で最も取り込み量が多い部位となる^{13),14)}。また、生体内時計が存在する部位である視交叉上核の 2-DG 取り込み量も、非冬眠期の84番から深冬眠期には3番の取り込み量となる¹⁵⁾。したがって、これらの神経核は、冬眠の発現に重要な役割を果たしているものと推定される。

ここで紹介した冬眠時の脳の神経活動に関する知見は、冬眠状態が環境温の低下に伴ってもたらされる受動的な状態ではなく、脳の神経活動によって能動的に調節されている状態であることを明示している。

3-2. 冬眠時の神経伝達物質並びに神経ペプチドの動態

低脳温の深冬眠期にも脳は活動しており、また活動する脳部位も冬眠各 phase において異なっていることを先章において述べた。冬眠時に脳内各部位における神経活動が変化するという事は、神経伝達物質あるいは神経ペプチドの動態も変化していることを示唆している。そこで本章においては、冬眠時の脳内神経伝達物質並びに神経ペプチドの動態変化について、著者らの研究結果も含めて紹介する。

3-2-1. 冬眠時の脳内神経伝達物質の動態変化

脳内神経伝達物質の中でも serotonin(5-HT) 系が冬眠発現に関与していることを示唆する以下のような知見が得られている⁵⁾。①地リス *Citellus erythrogenys* を用いて冬眠時の 5-HT の脳内動態変化を調べた研究では、冬眠導入期（体温 11-9℃）に、脳の視床下部、海馬、中脳、後脳の 5-HT 含量が、恒温期と比較して有意に増加している¹⁶⁾。②別の地リス *Citellus lateralis* においては、大脳皮質の 5-HT 含量だけが冬眠導入期（脳温 20℃）に有意に増加しており、他の脳部位および他の冬眠 phase における 5-HT 含量の有意な変化は認められない¹⁷⁾。③ヨーロッパアンハムスター *Cricetus cricetus* において、脳内 5-HT 系

の起始核である延髄大縫線核内の内側縫線核前部を破壊すると冬眠の発現が抑制されるが、核内の他部位の破壊や5-HTの生合成阻害剤である5,7-dihydroxytryptamineの投与によっては冬眠の発現は影響を受けない¹⁸⁾。

これらの知見は、脳内5-HT系が冬眠の発現に重要な役割を果たしていることを示しているが、その役割は動物種や脳部位によって異なっているようである。脳内5-HT系は熱産生の抑制⁵⁾やノンレム睡眠の発現¹⁹⁾にも関与していると考えられており、エネルギーの保存調節の役割を脳内5-HT系は有しているのかもしれない。

5-HT系に対して脳内のnoradrenaline (NA)系は反対の役割を果たしているようである。すなわち、地リス*Citellus dauricus*において、視床下部並びに橋・延髄におけるNAの代謝回転は、深冬眠期に強く抑制されている²¹⁾。また、NAの生合成阻害剤である6-hydroxydopamineの脳室内投与は、先の地リスの冬眠導入を促進する²⁰⁾。したがって、脳内NA系は冬眠時にはその活動が強く抑制されているようである。NAの脳室内あるいは視床下部投与は5-HTとは反対に熱産生を促進することから、NA系はむしろ冬眠からの覚醒に関与している可能性が示唆されている⁵⁾。

脳内dopamine (DA)系に関しては、地リス*Citellus lateralis*において、線条体、海馬、中脳のDA代謝回転が冬眠の各phaseにおいて有意に変化していることが明らかにされている¹⁷⁾、その生理的な意味については未だ不明である。

Acetylcholine, γ -aminobutyric acid, glutamateなど他の神経伝達物質については、現在までのところ詳細な研究は行われていない。

3-2-2. 冬眠時の脳内神経ペプチドの動態変化

脳内神経ペプチドの冬眠時における動態変化も数種の哺乳動物において調べられてきた。

冬眠時にはノンレム睡眠様の脳波が主であることは既に述べた通りである。ノンレム睡眠を誘発する内因性睡眠物質候補としては、delta sleep-inducing peptide (DSIP)がある²¹⁾。地リス*Citellus suslicus*においてこのDSIPの冬眠時の脳内動態が調べられたが、冬眠による有意な変化は認められていない²²⁾。

冬眠時には摂食の抑制並びに体温の低下が起こる。摂食を抑制する作用を有する神経ペプチド²³⁾としてはcholecystokinin (CCK)、bombesinおよびsomatostatin (SST)²⁴⁾などがあり、体温低下作用を有する神経ペプチドとしてはbombesinとneurotensinがある²⁵⁾。Muchlinskiらは、地リス*Citellus lateralis*を用い、これら神経ペプチドの冬眠時の脳内含量(大脳皮質・小脳・延髄・視床下部・視床・下垂体)を夏期の非冬眠時の脳内含量と比較し、次のような知見を得た²⁶⁾。冬眠時には、視床のbombesin含量および視床下部、視床のneurotensin含量が夏期よりも有意に減少している。一方、大脳皮質のCCKは夏から冬になるに連れて有意に増加し、視床下部のCCKとSSTは有意に減少する。これら

の知見は、摂食抑制あるいは体温低下作用を有する神経ペプチドが、特定の脳部位において冬眠発現に何らかの役割を果たしていることを示唆している。冬眠時の視床下部におけるSSTの減少は、地リス *Citellus richardsonii* においても観察されたが、ヨーロッパハリネズミ *Erinaceus europaeus* では反対にSSTの増加が認められ、SSTの冬眠時の動態には種差が存在するようである²⁷⁾。しかしながら、両種共、視床下部以外の脳部位においてはSST含量の冬眠による有意な変化が認められなかったことから、視床下部のSSTは冬眠発現に関与しているものと推定できる。

下垂体後葉ホルモンである vasopressin は、脳内においては神経ペプチドとして存在している²⁸⁾。ヨーロッパハムスター *Cricetus cricetus* の外側中隔の vasopressin 含有神経は体温調節に関与しており²⁸⁾、夏期には密な免疫活性が認められるが、秋から冬にかけては免疫活性が消失する²⁹⁾。また、冬眠前の時期から vasopressin を外側中隔に連続注入すると冬眠の発現が抑制される³⁰⁾。したがって、外側中隔における vasopressin は、冬眠の発現を妨げる働きを有しているようである。興味あることに、地リス *Citellus richardsonii* においては、生体内時計の存在する視交差上核の vasopressin 含量は冬眠時に増加する³¹⁾。この視交差上核においては、vasopressin の他 substance P 含量も冬眠時に増加するが、neuropeptide Y 及び vasoactive intestinal peptide の含量は減少する³¹⁾。

以上紹介したように、冬眠時の神経伝達物質並びに神経ペプチドの動態は、各伝達物質やペプチドの種類、脳の部位さらには動物の種類によっても異なるようである。しかしながら、冬眠がこれら種々の神経伝達物質あるいは神経ペプチドを含有する中枢神経系によって調節されていることは確実であろう。

3-2-3. 冬眠と脳内オピオイド系

脳内神経伝達物質並びに神経ペプチドの冬眠時における動態変化に関する主な知見は前章において紹介したが、冬眠発現機構への関与が最も強く示唆されているのは、本章で紹介する脳内オピオイド系である。これまでに報告された冬眠発現に対するオピオイド系の関与を示唆する知見は以下の通りである。

- ①オピオイドレセプターの遮断薬 naloxone を冬眠中の動物に投与すると、冬眠中のトルコハムスター *Mesocricetus brandti* は冬眠から覚醒し³²⁾、地リス *Citellus lateralis* の冬眠boutの持続時間は減少する^{33),34)}。
- ②後章で詳細に述べるように、冬眠中の地リス *Citellus tridecemlineatus* の血漿を夏の非冬眠期の地リスに投与すると冬眠が誘発されることから、冬眠中の動物の血漿中には冬眠を誘発する物質が存在していると推定され、この物質は hibernation induction trigger, HIT と名付けられている²⁾。このHITの地リス *Citellus tridecemlineatus* に対する冬眠誘発作用やサルに対する体温低下・摂食抑制作用が naloxone によって抑制され

る^{35),36)}。

③代表的な内因性オピオイドペプチドである Met-enkephalin (Met-ENK) の脳内含量が、冬眠中の地リス *Citellus suslicus* の全脳抽出物中において非冬眠時より増加している²²⁾。また、冬眠中の地リス *Citellus columbianus* の脳の免疫組織化学的な検索においても、外側中隔野、扁桃体、視床下部の室旁核、室周囲核などの部位において Met-ENK 含量の増加が認められる³⁷⁾。

④Enkephalin の誘導体である D-Ala²-D-Leu⁵ enkephalin の慢性投与は、夏期の地リス *Citellus tridecemlineatus* に冬眠を誘発する³⁸⁾。

以上のように冬眠発現に対する脳内オピオイド系の関与が強く示唆されているため、著者らもゴールデンハムスターの脳内 Met-ENK 含量が冬眠時に変化しているか否か検討してみた。ハムスターは、25℃飼育群、5℃の寒冷暴露非冬眠群、寒冷暴露冬眠群の3群に分けた。各群のハムスターの脳は、Fig. 4 に示すように7部位に分け、各部位より Met-ENK を抽出定量した。その結果をまとめたのが Fig. 5, 6 である。ゴールデンハムスターにおいては、地リスで報告されたような冬眠時における脳内 Met-ENK 含量の有意な増加

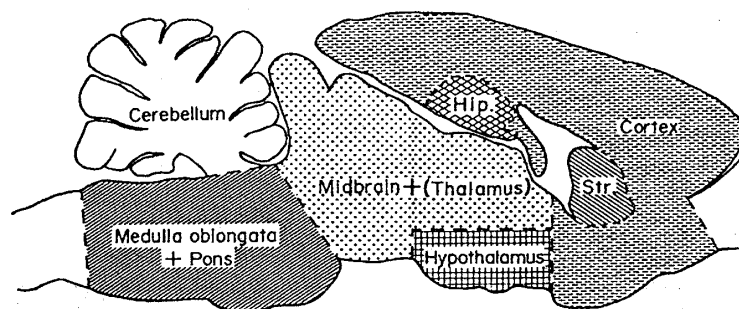


Fig. 4 ゴールデンハムスターの脳の部位分け

Cortex: 大脳皮質, Hip.: 海馬, Str.: 線条体, Hypothalamus: 視床下部, Midbrain: 中脳 (視床Thalamusを含む), Medulla oblongata: 延髄 (橋Ponsを含む), Cerebellum: 小脳

は認められず、むしろ延髄においては、寒冷暴露非冬眠群と比較して有意に Met-ENK 含量が減少している (Fig. 5)。25℃飼育群の部位別含量を control として、各部位の含量変化率を算出し比較したのが Fig. 6 である。7 部位中、線条体、視床下部、中脳、延髄の 5 部位においては、冬眠時に含量が減少する傾向が認められるが、有意な減少を示しているのは延髄だけである。一方、小脳においては、含量が増加傾向を示しているが有意な変化ではない。このように、地リスとゴールデンハムスターでは脳内 Met-ENK 含量の冬眠時における変化様式が異なっている。このような種差は、地リス類が季節に依存して冬眠するのに対し、ゴールデンハムスターは季節に依存せずに冬眠する動物であることに起因す

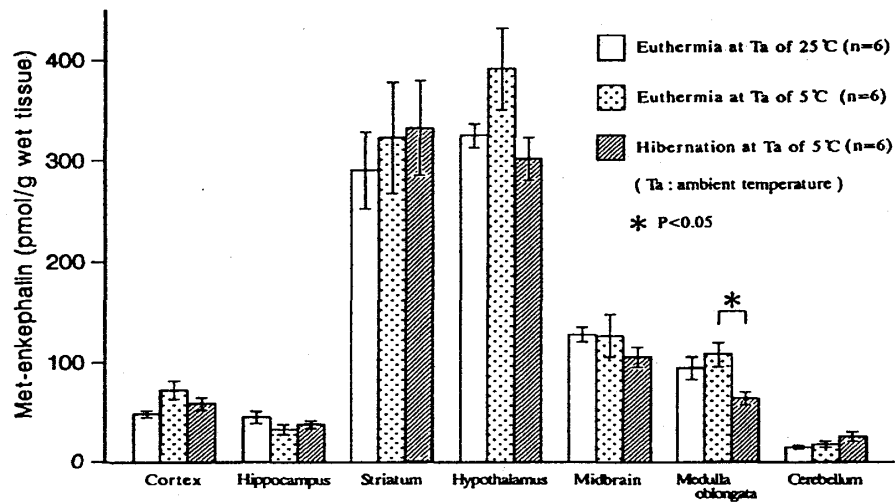


Fig. 5 ゴールデンハムスターの脳内部位別 Met-ENK 含量に及ぼす寒冷暴露及び冬眠の影響

縦軸：湿重量 1 g 当たりの Met-ENK 含量 (pmol/g wet tissue)
 オープンカラム：室温飼育群
 ドット付カラム：5°C 寒冷暴露非冬眠群
 斜線付カラム：5°C 寒冷暴露冬眠群

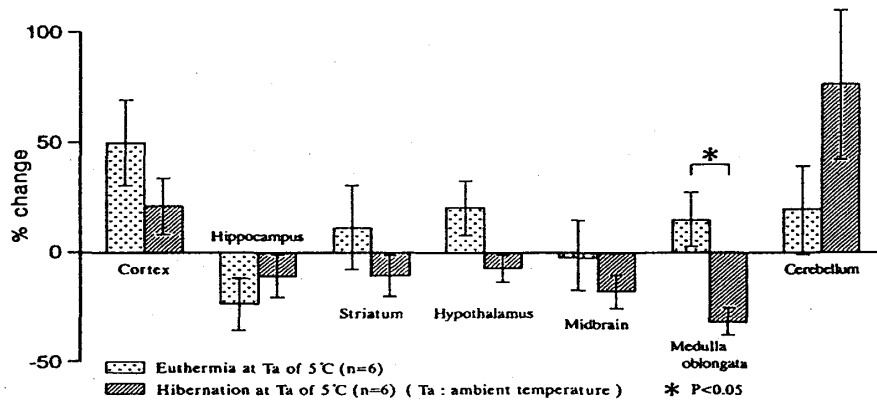


Fig. 6 ゴールデンハムスターの脳内部位別 Met-ENK 含量の寒冷暴露及び冬眠による変化率

縦軸：室温飼育群を対照群としたときの变化率 (%)
 ドット付カラム：5°C 寒冷暴露非冬眠群
 斜線付カラム：5°C 寒冷暴露冬眠群

るのかもしれない。延髄において Met-ENK 含量が有意に減少していることは、この部位の Met-ENK が冬眠発現あるいは維持に何らかの役割を有している可能性を示している。延髄には、オピオイドの鎮痛作用部位並びに呼吸抑制作用部位などが存在しており、今後ゴールデンハムスターの冬眠における延髄オピオイド系の役割についても、さらに詳細に検討していく必要があるであろう。

3-2-4. 冬眠とbombesin-like peptide

冬眠導入時の生理変化と最も類似した薬理作用を有する生理活性物質としては bombesin がある。Bombesin はカエルの皮膚から単離同定された生理活性ペプチドである³⁹⁾。哺乳動物の脳内においても bombesin-like peptide (BLP) として、bombesin と同じC末端配列を有している gastrin-releasing peptide (GRP) と、C末端配列が一部異なる neuromedin B の存在が同定されている⁴⁰⁾ (Fig. 7)。

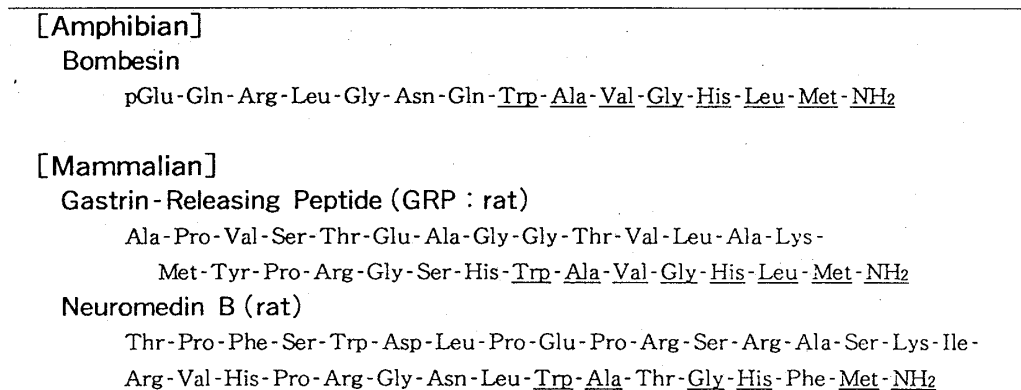


Fig. 7 Bombesin-like peptide (BLP)のアミノ酸配列

Bombesin の脳内投与時に発現する、冬眠導入時の動物の生理変化と類似した薬理作用は以下の通りである。①Bombesin は寒冷暴露^{41), 42)}、絶食⁴³⁾あるいは低血糖⁴⁴⁾にしたラットにおいて強力な体温低下作用を発現する。②寒冷暴露時に体温保持のために生じる心拍数や酸素消費・熱産生の上昇を抑制する⁴⁵⁾。③摂食行動を抑制する⁴⁶⁾。④GRPおよびそのレセプターは生体内時計の存在する視交叉上核に分布しており⁴⁷⁾、GRPはサーカディアンリズムの修飾作用⁴⁸⁾を有している。

このようにBLPは冬眠導入と非常に関連の深い薬理作用を有しているので、著者らは、ゴールデンハムスターの脳内部位別BLP含量の冬眠による変化についても検討した。測定部位としては、BLP含量がラット脳では多い部位と報告されている⁴⁹⁾、大脳皮質、視床下部、中脳、延髄を選んだ。これらの部位における測定結果をFig. 8, 9に示す。Fig. 5とFig. 8を比較すると明らかなように、ゴールデンハムスターの脳内BLP含量はMet-ENK含量のおよそ1/1000という少量である。BLPは、ゴールデンハムスターにおいても視床下部と延髄に多く分布しており、このような分布パターンはラットにおける分布と良く一致している⁴⁹⁾。先に述べたように、脳内にはBLPとしてGRPと neuromedin B の存在が認められているが、最近報告された両mRNAのラットにおける脳内分布⁵⁰⁾を参考にすると、著者らが測定しているBLPは主としてGRPであると推定される。

ゴールデンハムスターの脳内各部位のBLP含量は、寒冷暴露非冬眠群と25℃飼育群と

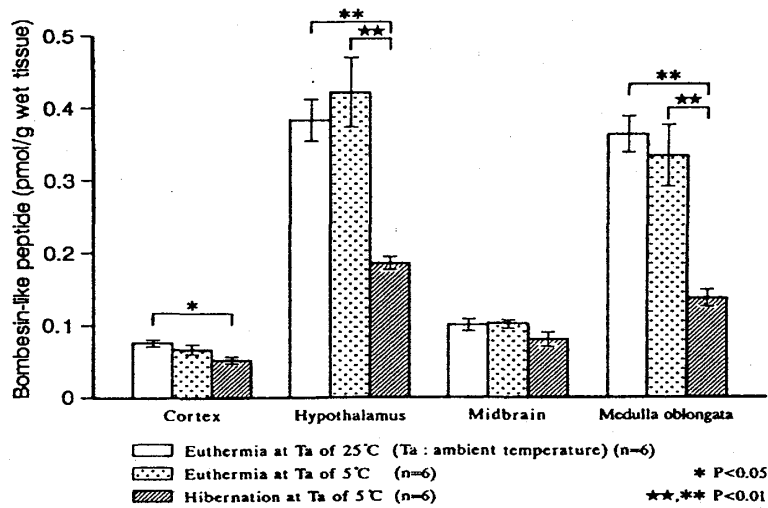


Fig. 8 ゴールデンハムスターの脳内部位別BLP含量に及ぼす寒冷暴露及び冬眠の影響

縦軸：湿重量 1 g 当たりの BLP 含量 (pmol/g wet tissue)
 オープンカラム：室温飼育群
 ドット付カラム：5°C 寒冷暴露非冬眠群
 斜線付カラム：5°C 寒冷暴露冬眠群

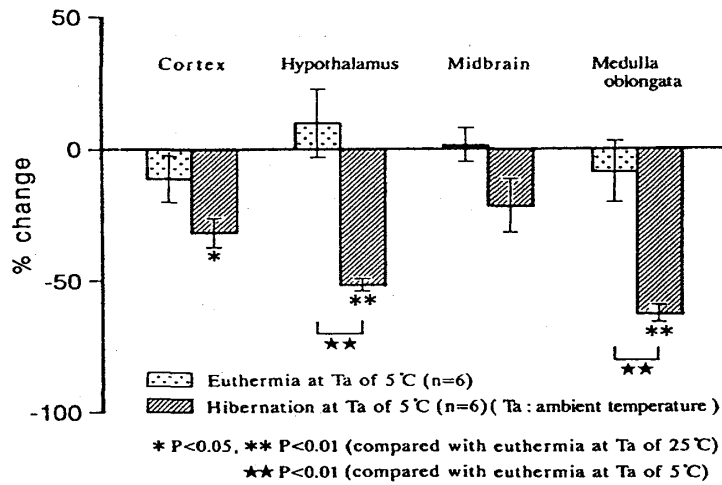


Fig. 9 ゴールデンハムスターの脳内部位別BLP含量の寒冷暴露及び冬眠による変化率

縦軸：室温飼育群を対照群としたときの变化率 (%)
 ドット付カラム：5°C 寒冷暴露非冬眠群
 斜線付カラム：5°C 寒冷暴露冬眠群

の間では有意な変化は認められない (Fig. 8)。一方、寒冷暴露冬眠群のハムスターの視床下部と延髄の BLP 含量は、他の群と比較して有意に減少している。さらに、冬眠群の大脳皮質の BLP 含量は 25°C 飼育群と比較して有意に減少しているが、中脳の BLP 含量は他の群と比較して有意な変化を示さない。25°C 飼育群の含量を control としたときの变化

率を算出しグラフにしたのがFig. 9である。冬眠群におけるBLP含量の減少率は、視床下部や延髄においては50%を越えている。

視床下部には bombesin が体温を低下させる作用部位^{51),52),53)}や生体リズム調節作用部位⁴⁸⁾が存在し、延髄には bombesin が摂食を抑制する作用部位⁵⁴⁾と寒冷暴露に伴う交感神経活性化を調節する作用部位⁵⁵⁾が存在している。さらに、これらの部位は先に述べたように地リスにおいて冬眠導入期にその神経活動が相対的に活性化される部位でもある¹²⁾。したがって、このような部位において冬眠時にBLP含量の顕著な変化が認められることは、冬眠調節にBLPが重要な役割を果たしていることを強く示唆している。このゴールデンハムスターにおいて認められた冬眠時にBLP含量が減少する脳部位は、先に紹介した地リス *Citellus lateralis* において bombesin 含量が減少する部位²⁶⁾と必ずしも一致しない。地リスにおける bombesin の動態は、夏期と冬期の季節間で比較されているので、著者らの結果と直接比べることはできないであろう。またこの種差は、Met-ENKの場合と同様、季節依存性の冬眠を行う地リスと季節非依存性の冬眠を行うゴールデンハムスターとの違いなのかもしれない。しかしながら、どちらの種においても、冬眠時のBLP含量の顕著な減少が特定の脳部位において観察されたことは、脳内BLPの冬眠発現における重要性を示しているものと推定できる。そこで次章では、BLPおよびMet-ENKなどの神経ペプチド含量が、なぜ冬眠時に減少しているのかについて、著者らが立てている作業仮説を紹介したい。

3-2-5. 冬眠時のMet-ENKおよびBLP含量減少機構に関する作業仮説

神経ペプチドの生合成・貯蔵・遊離機構をFig. 10に示す。すなわち、神経ペプチドの

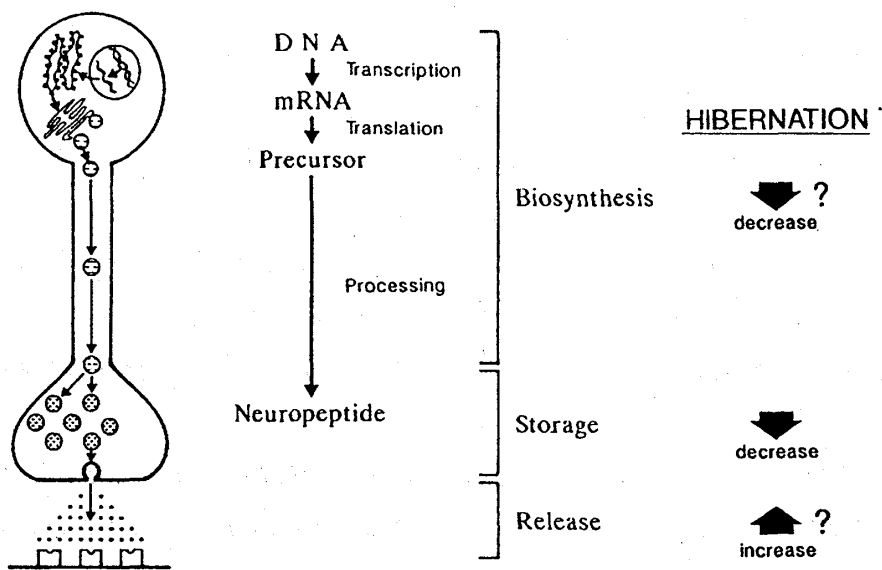


Fig. 10 神経ペプチド含量の冬眠時減少機序に関する作業仮説

前駆体は、神経細胞体においてDNAからmRNAへの転写そして翻訳により生合成される。この前駆体は、軸索輸送により神経終末に送られる間にプロセッシングを受け、神経ペプチドとなり終末内に貯蔵される。そして、この神経ペプチドは神経興奮により終末より遊離される。したがって、ペプチド含量は、この終末内における貯蔵神経ペプチド量を反映していると考えられる。Met-ENK並びにBLPは、冬眠時に延髄や視床下部などの特定の部位において、その含量が低下していた。神経ペプチドの生合成は、酵素反応であるため、体温低下時にその活性は減少しているものと推定される。しかしながら、体温低下による酵素活性の減少は、すべての神経ペプチドの生合成に一樣に影響するはずである。したがって、このように特定の部位において、特定の神経ペプチドにのみその含量減少が認められたのは、単純に体温低下による生合成の減少の結果とは考えられない。むしろ、BLPの薬理作用を考慮すると、冬眠導入時における遊離の増加が主要な原因ではないかと推定される。すなわち、冬眠導入時に、皮質、視床下部、延髄ではBLPが、延髄ではさらにMet-ENKの遊離が増加し、一方、体温低下に伴う生合成の減少により遊離増加に対して供給が追いつかず、その結果冬眠時の含量減少が生じたと推察される。今後は、この作業仮説を証明するために、冬眠時の神経ペプチド動態についてさらに詳細に検討していく必要がある。

以上、既知の神経伝達物質並びに神経ペプチドの冬眠時の動態について述べてきた。ところでこのような既知の生理活性物質以外に、生体を冬眠に導く未知の生理活性物質、すなわち「冬眠物質」が冬眠動物の体内に存在している可能性はあるのだろうか。この「冬眠物質」の存在する可能性について、これまでに得られている知見を次章で紹介する。

3-3. 冬眠物質

3-3-1. 冬眠物質の存在

冬眠動物の体内には、生体を冬眠に導く生理活性物質が存在している可能性が示唆されてきている。

最初に冬眠物質の存在を示唆したのは1933年のKrollの報告である⁵⁶⁾。Krollは、冬眠中のハムスターおよびハリネズミの脳抽出物をネコの脳室内に投与すると、ネコに睡眠あるいは冬眠様の行動が誘発されたと報告した。しかしながら、この物質の正体については解明されなかった。

1968年にはDaweとSpurrierが、冬眠中の地リス*Citellus tridecemlineatus*の血液を夏期の活動期の地リスの静脈内に投与すると、非冬眠時期にもかかわらず冬眠が誘発されることを発見した²⁾。これは、冬眠中のリスの血液中には冬眠を誘発する物質が存在していることを示唆している。以後この物質は、冬眠誘発因子 hibernation induction trigger

(HIT)と名付けられ、単離同定を目指して研究が続けられているが、現在のところこの物質の正体はまだ不明である。これまでに得られたHITに関する研究知見は以下の通りである。①HITは、血漿中のアルブミン画分に存在している⁵⁷⁾。②HITは地リス以外にウッドチャックの血液中にも存在するが^{58),59)}、ゴールデンハムスターの血液中には存在しない⁶⁰⁾。③HITをサルの脳室内に投与すると体温低下、摂食抑制、徐脈、鎮静効果を発現する⁶¹⁾。この効果は、オピオイド拮抗薬のナロキソンにより抑制される³⁵⁾。④HITの冬眠誘発効果はナロキソンによって抑制されるが、HITのオピオイドレセプターに対する直接作用は認められない³⁶⁾。これらの知見より、HITは内因性オピオイドの前駆体であるかあるいは内因性オピオイドを遊離する作用を有している物質であると現在推定されている。

ところで、ゴールデンハムスターの血液中にはHITが存在しないと報告されているが、著者らは冬眠中のゴールデンハムスターの血清を非冬眠中のハムスターやラットの静脈内に投与するとノンレム睡眠の発現が増加することを見出している。したがって、ハムスターの血液中にもHIT様の物質が存在している可能性がある。

Kondoらは、シマリス *Tamias asiaticus* の血液中に、夏期の非冬眠時期には存在するが冬期の冬眠時には消失する4種のタンパク質が存在していることを見出し、このタンパク質の単離同定に成功した⁶²⁾。このタンパク質は冬眠動物である地リスの血液中には検出されるが、非冬眠動物である木リスやラットにおいては検出されない。したがって、このタンパク質は冬眠動物に特異的に発現しているものと推定され、遺伝子による冬眠調節を示唆する知見として非常に興味深い。しかしながら、このタンパク質の冬眠発現における生理的役割については未だ不明であり、今後の解明が期待される。

冬眠動物の血液中に存在する物質とは別に、冬眠中の地リス *Citellus tridecemlineatus* の脳抽出物中に、ラットに静脈内投与したときに体温を低下させると共に代謝を抑制する物質が存在していることをSwanとSchatteは発見している⁶³⁾。この脳抽出物中に存在する代謝抑制物質の特性を調べたところペプチドであることが明らかにされたが⁶⁴⁾、単離同定には至っていない。

以上のように、単離同定には成功していないが冬眠動物の血液中および脳内には、生体を冬眠に導く生理活性物質が存在している可能性がある。今後は、積極的に分子生物学や遺伝子工学の手法を利用して⁶⁵⁾、このような冬眠物質の探索・同定を行っていく必要があると思われる。

3-3-2. 冬眠物質の医療への応用に関する可能性

HITなどの冬眠関連物質が、非冬眠動物であるネコ、サル、ラットなどでも体温低下、摂食抑制、代謝抑制などの作用を有していたことは非常に興味ある知見である^{56),61),63)}。すなわち、冬眠物質の非冬眠動物への応用を示唆するものである。冬眠物質の体温低下作

用や代謝抑制作用を利用することにより、細胞、組織、臓器あるいは生体の代謝を減少させることができれば、外科手術時における低体温⁶⁶⁾、摘出臓器の保存、虚血時の心筋細胞や脳神経細胞壊死の抑制^{67),68),69)}、癌細胞の増殖抑制などに役立つものと考えられる。実際、冬眠中の地リス *Citellus undulatus* から得られた脳切片は、モルモットから得られた脳切片よりも *in vitro* における生存時間が長い⁷⁰⁾。また、先に紹介した冬眠物質候補である HIT をイヌの静脈内に前投与した後、内臓臓器を摘出すると *in vitro* における臓器の生存時間が延長される⁷¹⁾。これらの知見は、先に述べた冬眠物質の実用性を予見するものである。

【おわりに】

寒冷や飢餓などの生命の危機に直面した時、冬眠という劇的な生理変化を能動的に起こすことにより、エネルギーを保存し生命を守ることができる哺乳動物が存在する。本総説では、この哺乳動物の冬眠について紹介すると共に、冬眠時の中枢神経系の活動および脳内神経伝達物質、神経ペプチドあるいは冬眠物質による冬眠調節機構についてまとめてきた。本総説執筆にあたり改めて感じることは、近年の生命科学の進歩にもかかわらず、この冬眠の発現機構については未だ不明の点が非常に多いことである。したがって、今後この興味ある生理現象について、分子生物学的手法を取り入れた研究が積極的に行われ、中枢神経系による冬眠調節機構が解明されると共に、これに関与する生理活性物質、特に冬眠物質が同定がされて行くことを強く期待する。

参考文献

- 1) Jansky, L., Haddad, G., Kahlerova, Z. and Nedoma, J., *J. Comp. Physiol. B.* **154**, 427-433 (1984).
- 2) Dawe, A. R. and Spurrier, W. A., *Science* **163**, 298-299 (1969).
- 3) Jansky, L. in : *Living in the Cold : Physiological and Biochemical Adaptations* (Heller, H. C., Musacchia, X. J. and Wang, L. C. H. eds.) pp.331-340, Elsevier Science Publishing Co., Inc., New York (1986).
- 4) Canguilhem, B., in : *Living in the Cold II* (Malan, A. and Canguilhem, B. eds.) pp.25-32, John Libbey Eurotext Ltd. (1989).
- 5) Wang, L. C. H., in : *Advances in Comparative and Environmental Physiology. Vol.2* (Gilles, R. ed.) pp.1-46, Springer-Verlag, Berlin (1988).
- 6) Nedergaard, J. and Cannon, B., *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* **326**, 669-686 (1990).
- 7) Walker, J. M., Glotzbach, S. F., Berger, R. J. and Heller, H. C., *Am. J.*

- Physiol. **233**, R213–R221 (1977).
- 8) Krilowicz, B. L., Glotzbach, S. F. and Heller, H. C., *Am. J. Physiol.* **255**, R1008–R1019 (1988).
 - 9) Heller, H. C., *Ann. Rev. Physiol.* **41**, 305–321 (1979).
 - 10) Trachsel, L., Edgar, D. M. and Heller, H. C., *Am. J. Physiol.* **260**, R1123–R1129 (1991).
 - 11) Kilduff, T. S., Sharp, F. R. and Heller, H. C., *J. Neurosci.* **2**, 143–157 (1982).
 - 12) Kilduff, T. S., Miller, J. D., Radeke, C. M., Sharp, F. R. and Heller, H. C., *J. Neurosci.* **10**, 2463–2475 (1990).
 - 13) Kilduff, T. S., Sharp, F. R. and Heller, H. C., *Brain Res.* **262**, 117–123 (1983).
 - 14) Kilduff, T. S., Sharp, F. R. and Heller, H. C., *Am. J. Physiol.* **255**, R178–R181 (1988).
 - 15) Kilduff, T. S., Radeke, C. M., Randall, T. L., Sharp, F. R. and Heller, H. C., *Am. J. Physiol.* **257**, R605–R612 (1989).
 - 16) Popova, N. K. and Voitenko, N. N., *Pharmacol. Biochem. Behav.* **14**, 773–777 (1981).
 - 17) Haak, L. L., Mignot, E., Kilduff, T. S., Dement, W. C. and Heller, H. C., *Brain Res.* **563**, 215–220 (1991).
 - 18) Canguilhem, B., Miro, J. L., Kempf, E. and Schmitt, P., *Am. J. Physiol.* **20**, R755–R761 (1986).
 - 19) Jouvet, M., in : *Experimental Brain Research, Suppl. 8: Sleep Mechanisms* (Borbély, A. and Valatx, J. L. eds.) pp. 81–94, Springer–Verlag, Berlin (1984).
 - 20) Cai, Y.–P., Zhao, H.–Q. and Huang, Q.–H., in : *Living in the Cold II* (Malan, A. and Canguilhem, B. eds.) pp.477–484, John Libbey Eurotext Ltd. (1989).
 - 21) Schoenenberger, G. A., *Eur. Neurol.* **23**, 321–345 (1984).
 - 22) Kramarova, L. I., Kolaeva, S. H., Yukhananov, R. Y. and Rozhanets, V. V., *Comp. Biochem. Physiol.* **74C**, 31–33 (1984).
 - 23) Schneider, B. S., Friedman, J. M. and Hirsch, J., in : *Brain Peptides* (Krieger, D. T., Brownstein, M. J. and Martin, J. B., eds.) pp.251–279, Wiley–Interscience, New York (1983).

- 24) Lotter, E. C., Krinsky, R., McKay, J. M., Treneer, C. M., Porte, D. and Woods, S. C., *J. Comp. Physiol. Psychol.* **95**, 278–287 (1981).
- 25) Clark, W. G. and Lipton, J. M., in : *Thermoregulation: Pathology, Pharmacology and Therapy* (Schönbaum, E. and Lomax, P., eds.) pp. 509–560, Pergamon Press Inc., New York (1991).
- 26) Muchlinski, A. E., Ho, F. J., Chew, P. and Yamada, T., *Comp. Biochem. Physiol.* **74C**, 185–189 (1983).
- 27) Nürnberger, F., Lederis, K. and Rorstad, O. P., *Cell Tissue Res.* **243**, 263–271 (1986).
- 28) Kasting, N. W., *Brain Res. Rev.* **14**, 143–153 (1989).
- 29) Buijs, R. M., Pevet, P., Masson-Pevet, M., Pool, C. W., de Vries, G. J., Canguilhem, B. and Vivien-Roels, B., *Brain Res.* **371**, 193–196 (1986).
- 30) Hermes, M. L. H. J., Buijs, R. M., Masson-Pevet, M., Van Der Woude, T. P., Pevet, P., Brenkle, R. and Kirsch, R., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **86**, 6408–6411 (1989).
- 31) Schindler, C. U. and Nürnberger, F., *Cell Tissue Res.* **262**, 293–300 (1990).
- 32) Margules, D. L., Goldman, B. and Finck, A., *Brain Res. Bull.* **4**, 721–724 (1979).
- 33) Beckman, A. L. and Lladós-Eckman, C., *Brain Res.* **328**, 201–205 (1985).
- 34) Beckman, A. L., in : *Living in the Cold : Physiological and Biochemical Adaptations* (Heller, H. C., Musacchia, X. J. and Wang, L. C. H. eds.) pp. 225–234, Elsevier Science Publishing Co., Inc., New York (1986).
- 35) Oeltgen, P. R., Walsh, J. W., Hamann, S. R., Randall, D. C., Spurrier, W. A. and Myers, R. D., *Pharmacol. Biochem. Behav.* **17**, 1271–1274 (1982).
- 36) Bruce, D. S., Cope, G. W., Elam, T. R., Ruit, K. A., Oeltgen, P. R. and Su, T.-P., *Life Sci.* **41**, 2107–2113 (1987).
- 37) Nürnberger, F., Lee, T. F., Jourdan, M. L. and Wang, L. C. H., *Brain Res.* **547**, 115–121 (1991).
- 38) Oeltgen, P. R., Nilekani, S. P., Nuchols, P. A., Spurrier, W. A. and Su, T.-P., *Life Sci.* **43**, 1565–1574 (1988).
- 39) Anastasi, A., Erspamer, V. and Bucci, M., *Experientia* **27**, 166–167 (1971).
- 40) Spindel, E., *Trends Neurosci.* **9**, 130–133 (1986).
- 41) Brown, M., Rivier, J. and Vale, W., *Science* **196**, 998–1000 (1977).
- 42) Taché, Y., Pittman, Q. and Brown, M. *Brain Res.* **188**, 525–530 (1980).

- 43) Avery, D. D. and Calisher, S. B., *Neuropharmacology* **21**, 1059–1063 (1982).
- 44) Babcock, A. M., Barton, C., Hernon, F. and Perez, L., *Neuropharmacology* **28**, 437–440 (1989).
- 45) Fisher, L. A., Cave, C. R. and Brown, M. R., *Brain Res.* **341**, 261–268 (1985).
- 46) Gibbs, J., Fauser, D. J., Rowe, E. A., Rolls, B. J. and Maddison, S., *Nature* **282**, 208–210 (1979).
- 47) Battey, J. and Wada, E., *Trends Neurosci.* **14**, 524–528 (1991).
- 48) Albers, H. E., Liou, S.-Y., Stopa, E. G. and Zoeller, R. T., *J. Neurosci.* **11**, 846–851 (1991).
- 49) Decker, M. W., Towle, A. C., Bissette, G., Mueller, R. A., Lauder, J. M. and Nemeroff, C. B., *Brain Res.* **342**, 1–8 (1985).
- 50) Wada, E., Way, J., Lebacqz-Verheyden, A. M. and Battey, J. F., *J. Neurosci.* **10**, 2917–2930 (1990).
- 51) Pittman, Q., Taché, Y. and Brown, M., *Life Sci.* **26**, 725–730 (1980).
- 52) Wunder, B. A., Hawkins, M. F., Avery, D. D. and Swan, H., *Neuropharmacology* **19**, 1095–1097 (1980).
- 53) Lin, K. and Lin, M., *Am. J. Physiol.* **251**, 303–309 (1986).
- 54) Flynn, F. W., *Peptides* **12**, 761–765 (1991).
- 55) Carver-Moore, K., Gray, T. S. and Brown, M. R., *Brain Res.* **541**, 225–231 (1991).
- 56) Kroll, F.-W., *Z. Ges. Neurol. Psychiat.* **146**, 208–218 (1933).
- 57) Oeltgen, P. R., Bergmann, L. C., Spurrier, W. A. and Jones, S. B., *Prep. Biochem.* **8**, 171–188 (1978).
- 58) Dawe, A. R., Spurrier, W. A. and Armour, J. A., *Science* **168**, 497–498 (1970).
- 59) Dawe, A. R. and Spurrier, W. A., *Cryobiology* **9**, 163–172 (1972).
- 60) Minor, J. G., Bishop, D. A. and Badger, C. R., *Cryobiology* **15**, 557–562 (1978).
- 61) Myers, R. D., Oeltgen, P. R. and Spurrier, W. A., *Brain Res. Bull.* **7**, 691–695 (1981).
- 62) Kondo, N. and Kondo, J., *J. Biol. Chem.* **267**, 473–478 (1992).
- 63) Swan, H. and Schatte, C., *Science* **195**, 84–85 (1977).
- 64) Amorese, D. A., Swan, H. and Bamburg, J. R., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*

- 79, 6375–6379 (1982).
- 65) Ricquir, D., in : Living in the Cold II (Malan, A. and Canguilhem, B. eds.) pp.499–508, John Libbey Eurotext Ltd. (1989).
 - 66) Taylor, C. A., in : Thermoregulation: Pathology, Pharmacology and Therapy (Schönbaum, E. and Lomax, P. eds.) pp. 363–396, Pergamon Press Inc., New York (1991).
 - 67) Hochachka, P. W., Science **231**, 234–241 (1986).
 - 68) Wood, S. C., Annu. Rev. Physiol. **53**, 71–85 (1991).
 - 69) Lutz, P. L., Annu. Rev. Physiol. **54**, 601–618 (1992).
 - 70) Pakhotin, P. I., Belousov, A. B. and Otmakhov, N. A., Neuroscience **38**, 591–598 (1990).
 - 71) Chien, S., Oeltgen, P. R., Diana, J. N., Shi, X., Nilekani, S. P. and Salley, R., J. Thorac. Cardiovasc. Surg. **102**, 224–234 (1991).