冬眠動物の低代謝，低温耐性の医療応用も視野に

技術の進歩を背景に急加速する冬眠研究

動物たちがスーパー省エネモード（超低代謝）になって動かなくなる「冬眠」。2020 年代に入ってから，冬眠に関する注目の研究成果が相次いでいる。きっかけの 1 つは，2020〜2023 年度に行われた文部科学省科研費 学術変革領域（B）の「冬眠生物学」プロジェクトだが，ここに至るまでには 100 年に及ぶ冬眠研究の歴史がある。現在は，規模を拡大して学術変革領域（A）「冬眠生物学 2.0—能動的低代謝の制御・適応機構の理解」が進行中だ。急速に進み始めた冬眠研究について，分野を率いる北海道大学の山口良文教授と，理化学研究所の砂川玄志郎博士に聞いた。

冬眠とは何か？

「冬眠」といえば，多くの人が「カエルやヘビ，リスや熊などが冬を乗り切るために長期間動かなくなる現象」を思うことだろう。一見同じように見える動物たちの“冬の眠り”だが，カエルやヘビなどの変温動物が気温の低下に伴って体温が下がり動けなくなるのと，普段は 35〜42 ℃に体温を高く保っているリスや熊などの恒温動物が冬にじっとするのとでは，そのメカニズムが異なる。哺乳類が冬眠するのは，体温を高く維持するために必要なエネルギー源となるエサを冬は確保できなくなることに対する適応が主な理由である。そのため，冬でなくても乾燥などでエサ不足になると冬眠に似た状態になる動物がいる。冬眠に入る前には，お腹いっぱいに食べて脂肪を蓄えたり，冬眠の間に時々食べるためにエサを巣穴に貯めこんだりとそれぞれに準備を行うが，冬眠の最大の特徴は，代謝を極限まで下げスーパー省エネモードにシフトして動かなくなることだ。リスなどの小型の哺乳類では通常モードの 1% ほどまで代謝を下げられるというから，よく生きていられるものだと感心せずにはいられない。代謝が下がった結果として，リスは 10 ℃以下に，大型の熊でも 30 ℃ほどにまで体温が下がる。人間の体温がこれほどまで下がったら，命の保証はない。

「大型の哺乳類はいったん冬眠に入ると長期間継続しますが，リスやハムスター，コウモリなどの小型の哺乳類の多くは，体温が 10 ℃以下にまで下がり全く動かない深冬眠状態が 1 週間ほど続くと，突然，体温を 37 ℃に戻して中途覚醒状態になりエサを食べるのです（図 1）。こうして 1 日くらい過ごすと，また深冬眠状態に戻ります。これを数ヵ月間に及ぶ冬眠の間に何度も繰り返して，一定期間を過ぎると冬眠期は自発的に終了します。これほど体の状態を激しく変化させられるのが不思議で研究を始めました」と話すのは，北海道大学 低温科学研究所の山口良文教授だ。博士課程を修了する頃に，進むべき研究分野を模索していて，冬眠する小型動物の体温変化を知った。「冬眠を研究したい」と強く思ったが，同時に，冬眠動物が 1 年に 1 回しか冬眠しないことや，飼育の難しさから，研究がほとんど進んでいないこともわかり，このときは冬眠研究を断念した。

こうして発生や細胞死の研究をしていた山口さんが冬眠研究を始めたのは，2011 年のことだ。30 代半ばを迎え，新しいテーマ

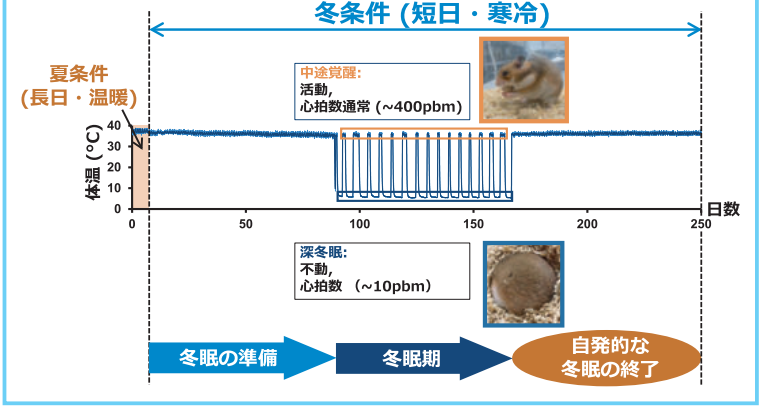

図 1 シリアンハムスターの体温変化
夏条件から冬条件に移されると，数ヵ月の冬眠準備期間の後，冬眠期に入る。冬眠期には低体温で動かない深冬眠と，一時的に体温が正常（37 ℃付近）にまで回復した中途覚醒を繰り返す。一定期間冬眠すると自発的に終了する。学生時代の山口さんはこの現象に驚かされた。（提供：北海道大学 山口良文教授）

にチャレンジするなら今しかないと思ったのだと言う。現在では，「冬眠生物学 2.0―能動的低代謝の制御・適応機構の理解」（文部科学省科研費 学術変革領域（A）2023～2027 年度）の研究代表者を務めるなど，冬眠研究をリードしている。

細胞の低温耐性に迫る

山口さんは様々な角度から冬眠を研究している。その 1 つが，冬眠動物の細胞レベルでの低温耐性の解明だ。「代謝が下がると，それに伴って体温も下がります。普通の細胞は低温に耐えられませんが，冬眠動物の細胞は低温でも障害を受けません。そのメカニズムに迫りたいと考えました」。この研究では，冬眠動物であるシリアンハムスターの肝臓や血液中に，非冬眠動物のマウスなどよりも大量の α-トコフェロール（ビタミン E の一種）が蓄積されていることに着目した。ビタミン E の少ないエサで飼育すると，シリアンハムスターの体内に蓄積されるビタミン E の量が減り，肝臓の細胞の低温耐性も低下することから，2021 年に「肝臓細胞の低温耐性にはビタミン E が重要である」と発表した[*1]。脂溶性であるビタミン E は細胞膜に多く存在しており，細胞膜が低温下で酸化して壊れるのを防いでいると考えられる（図 2）。比較のために行った低温耐性がないマウスの肝臓細胞は，その性質がエサによって変わることはなかった。

さらに，シリアンハムスターのがん細胞がビタミン E のない状態で培養しても低温耐性を示したことをきっかけに，「ビタミン E によらない低温耐性メカニズムがあるはずだ」と考え，原因遺伝子の探索を行った。シリアンハムスターの細胞の遺伝子ライブラリーを作製しヒト細胞に導入，得られたヒトの細胞の集団を低温の 4 ℃と体温に近い 37 ℃で交互に繰り返し培養した。この過酷な条件下で生き残ったヒト細胞に導入されたハムスター由来の遺伝子を解析したところ，グルタチオンペルオキシダーゼ 4（Gpx4）の遺伝子だと判明し，2024 年にはこれを細胞の低温耐性に関わる遺伝子だとして報告した[*2]。Gpx4 はビタミン E と同様に細胞膜脂質の酸化が進むのを防いでいる。こうして，冬眠する動物の細胞の低温耐性機構が次第に明らかになってきた。しかし，そもそもどうして低温下では細胞膜脂質の酸化が亢進するかはわかっていない。

基礎研究を続ける一方で，山口さんは研究成果の応用にも積極的だ。「移植される心臓は低温でも摘出後 4 時間しか保存できません。冬眠動物の細胞の低温耐性をヒントに移植臓器の保存液を作れば，保存時間が伸びてより多くの人に移植の機会を提供できるでしょう」と話し，心臓外科に関わる人たちと共同研究を始めている。

研究のフェーズを変えた冬眠モデル動物

山口さんの研究成果からも，学術変革領域（B）で冬眠のプロジェクトが始まった 2020 年を境に冬眠研究が急加速しているのがわかる。「冬眠に関する論文が最初に出されたのは 19 世紀の終わりですから，冬

*1 D. Anegawa, Y. Yamaguchi et al., *Commun Biol.* **2021**, *4*, 796.
*2 M. Sone, Y. Yamaguchi et al., *Cell Death Dis.* **2024**, *15*, 685.

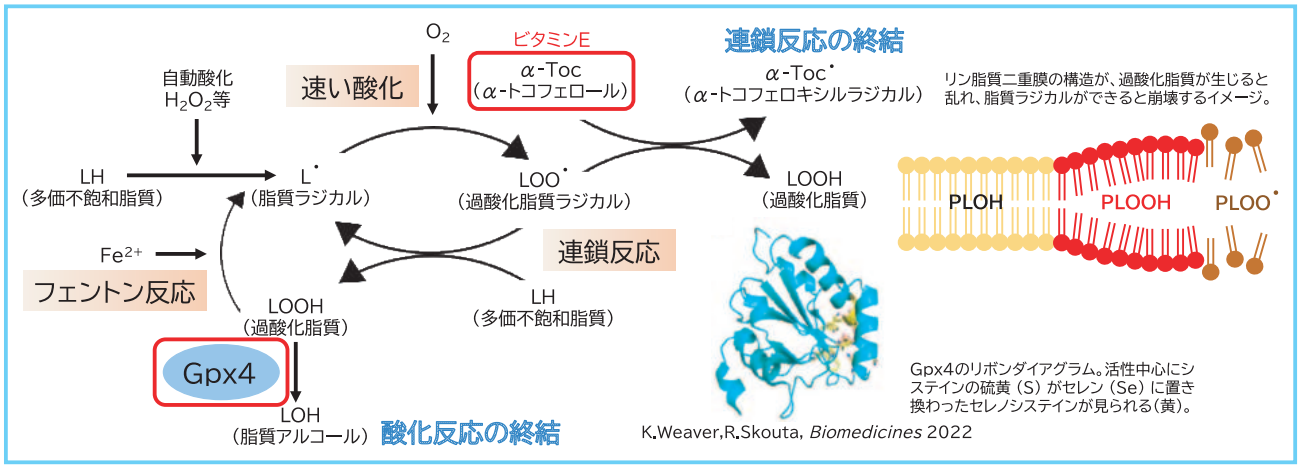

図 2 シリアンハムスターの細胞の低温耐性のメカニズム
α-トコフェロール（ビタミン E の一種）が過酸化脂質ラジカルを過酸化脂質にすることで脂質酸化の連鎖反応が止まる。グルタチオンペルオキシダーゼ 4（Gpx4）は，グルタチオン依存的に過酸化脂質を脂質アルコールに還元し，脂質の酸化の連鎖反応を防ぐ。この 2 つの仕組みによって冬眠動物であるシリアンハムスターの細胞が低温耐性を示すことが明らかになった。そのほかどういった仕組みがあるか研究を続けている。リボンダイアグラムは，Gpx4。活性中心にセレノシステインが見られる。（提供：北海道大学 山口良文教授）

眠研究の歴史は 100 年を超えます。成果が出にくい分野だったのが，ここ最近になって進んでいるのは，技術の進歩によるところが大きいのです。特に挙げるとすれば，『冬眠動物のシリアンハムスターで遺伝子操作ができるようになったこと』と，『冬眠動物ではないマウスを自在に冬眠様状態に誘導できるようになったこと』の 2 つでしょうか」。

冬眠研究が難しかった理由の 1 つに，マウスやラットなど遺伝子操作のできる実験動物がどれも冬眠しないことが挙げられる。冬眠動物のハムスターで遺伝子操作ができなかったのは，受精卵が光に弱く，マウスの受精卵のように体外に取り出して遺伝子を注入することができなかったからだ。それが，2015 年に東海大学の大塚正人教授が開発した GONAD（Genome-editing via Oviductal Nucleic Acids Delivery）法の適用によって可能になった。この方法では，受精卵が入った状態の卵管に，直接ゲノム編集の CRISPR 関連核酸溶液を注入し，その後，直ちに卵管全体にエレクトロポレーションによる電気刺激を与える。こうして上手くいくと半分くらいの確率でゲノム編集されたハムスターが生まれる。

「GONAD 法が発表されたとき，ハムスターでも遺伝子操作ができるようになると思って，大塚先生のところに習いに行きました」と山口さん。その後，理化学研究所（理研）バイオリソースセンターの小倉淳郎室長（当時）と廣瀬美智子博士が実際に GONAD 法のハムスターへの適用に成功したことで，ハムスターの遺伝子操作が簡便に，かつ高確率で可能になり，冬眠研究は大きく変わった。山口さんは，すでにこの手法を使って冬眠に関わる遺伝子を発見しており，論文執筆の準備を進めている。

冬眠様状態を誘導する Q 神経を発見

山口さんが，もう 1 つの重要技術として挙げた「マウスを冬眠様状態に誘導する」技術とはどのようなものなのだろうか（図 3）。2020 年 6 月に発表されたこの技術については，理研 生命機能科学研究センター 冬眠生物学研究チームの砂川玄志郎チームディレクターに聞いた。

「QRFP（Pyroglutamylated RF-amide peptide）というペプチドは，以前から特定の神経での発現が知られていましたが，その機能は明らかになっていませんでした。それを睡眠研究で著名な筑波大学の櫻井武教授が調べていたところ，視床下部にあるこのペプチドを含む神経を興奮させるとマウスが動かなくなったのです。これがどういった状態なのかを調べられないかと私のところに相談があり，共同研究が始まりました」。砂川さんが冬眠動物の代謝を測定するために独自に開発した装置で調べると，マウスが食べずにじっとしていることや，体温が大幅に低下していること，それにもかかわらず代謝は適切に制御されており，この現象の前後で臓器や細胞に障害が起こらないことなどがわかった。このような特徴から，冬眠に似た現象だと結論づけ，マウスを自在に冬眠様状態に誘導できる神経細胞群を「Q 神経（Quiescence-inducing neurons：休眠誘導神経）」，Q 神経を刺激することで生じる低代謝の状態を「QIH（Q neurons-induced hypometabolism）」とそれぞれ名付けた[*3]。

ちなみに，Q 神経発見のきっかけとなった QRFP は，それ自体を作らないマウスでも Q 神経を刺激すると冬眠様状態になったことから，冬眠様状態の誘導には関係していないことが明らかになっている。Q 神

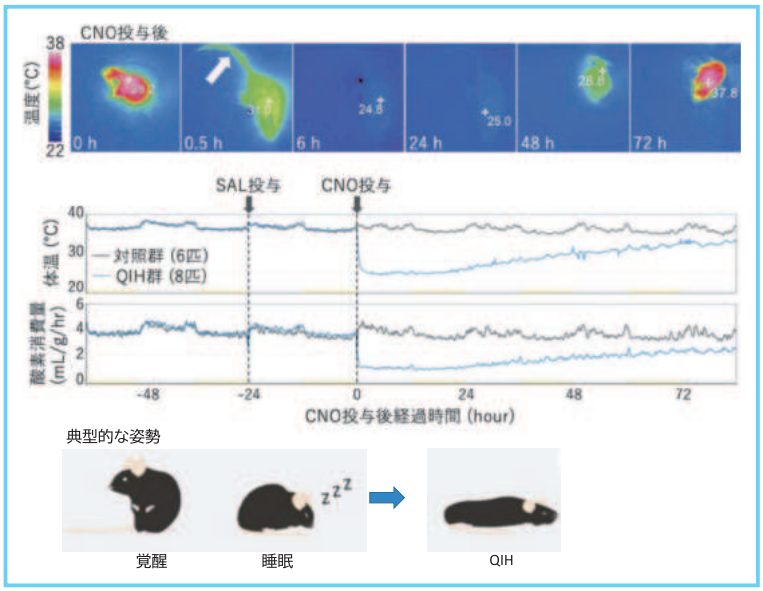

図 3　QIH のマウスの体温と酸素消費量
CNO（clozapine-N-oxide）という薬物に応答する受容体を Q 神経に発現させることで，CNO の投与により Q 神経を興奮させ QIH 状態を誘導できるマウスを作製した。このマウスは QIH 状態になると体表温度が外気温近くまで低下する（外気温は 23 ℃）。その途中の，Q 神経の刺激開始後 30 分では体表面は 31 ℃まで低下したが，尾からの発熱が認められた（白矢印）。これは体温の設定温度が通常の 37 ℃より下がっていることを示す結果である（上）。QIH を誘導したマウス（QIH 群）とそうではないマウス（対照群）の体温と代謝（酸素消費量）の変化を比較した。生理食塩水（SAL）の投与では両群とも特に反応がなかったが，CNO を投与すると QIH 群のみ体温と代謝の低下が観察された（下）。（提供：理化学研究所・筑波大学）

*3 T. Takahashi, G. A. Sunagawa, T. Sakurai et al., *Nature* **2020**, *583*, 109.

経は多くの哺乳類に保存されており，今後，どのような動物で冬眠様状態が誘導されるかが注目される。

サルの冬眠をきっかけに研究者に

医師である砂川さんは今も週に1回は小児科の救急外来で診察を行っているが，2005年に「医療のために冬眠を研究しよう」と決意したのはどうしてなのだろうか。「当時の私は，重い病気の子供たちのいる国立成育医療研究センターで働いていて，最善を尽くしても救えない命があることに精神的にまいっていました。そんなとき，当直明けの医局で手に取ったネイチャー誌に『冬眠するサルが発見された[*4]』という記事が載っていたのです」。このとき砂川さんの脳裏には，「冬眠を応用すれば多くの人を救える」という思いが湧き上がったと言う。

「心筋梗塞であれば心臓からの血液が滞ります。コロナの肺炎では肺の機能が低下して，血液中の酸素が不足します。きっかけは様々ですが，このような急性疾患での死の直接の原因は“エネルギーの供給不足”なのです。それならば，代謝を下げ体が必要とするエネルギーを減らせれば助けられる。これは救急医療に携わる医師であれば誰でもわかることだと思います。ただ，私は『サルが冬眠できるなら，人間もできるはずだ』と確信したところがほかの医師とは違っていたのかもしれません」。

こうして砂川さんは，改めて大学院の博士課程で学びポスドクを経て，研究者となった。しかし冬眠研究の難しさは前述のとおりで，砂川さんもすぐには冬眠研究を始められなかった。睡眠研究に携わり成果を上げ認められ，新たなポストを得ることになったタイミングで，新しい上司に「冬眠研究をしたい」と申し出た。

「その上司というのが，iPS細胞を用いた網膜再生医療で知られる元理研 網膜再生医療研究開発PJリーダーの髙橋政代さん（株式会社ビジョンケア代表取締役社長）です。髙橋さんは患者さんのための研究をしてきた方で，私が，冬眠研究が多くの患者さんを救う医療につながることを説明したところ，共感して下さったのです」。こうして2015年，冬眠研究を始めることになった。そして，2020年に櫻井さんとともに「Q神経を興奮させることでマウスを人工的に冬眠させられる」と発表して大きな注目を集めた。

冬眠が医療を変えると信じて

砂川さんの冬眠研究は臨床応用を念頭に進められている。冬眠様状態のマウス（QIHマウス）を使った実験では，2022年に冬眠が臓器の保護に有効だということを示した。腎臓は特に虚血に弱い臓器だ。そのため術中に血流を止める場合には，腎臓へのダメージが心配される。手術が成功しても，人工透析になってしまったら，患者さんの健康が損なわれてしまうからだ。そこで，砂川さんは，冬眠によって代謝レベルが下がっているマウスで，虚血の腎臓へのダメージを評価した。低体温にしなくても腎臓機能障害を部分的に予防できることが明らかになり，冬眠様状態の誘導は，心臓血管手術で現在行われている超低体温法に代わる腎臓保護の新しい戦略を提供することになるかもしれない。人間の細胞が低温に弱いなら，代謝を下げて，体温は外から温めて下がらないようにすればいい。この「温かい冬眠」が現実的なのではないかと，砂川さんは考えている。

「QIHが本当の冬眠なのかという議論はあって，この点は今後調べなくてはなりません。しかし，様々な疾患モデルを作れるマウスで冬眠様状態が誘導できるようになったことで，冬眠の疾患への影響を検討できるようになったのですから，非常に重要な技術です」。

こうしてインパクトのある成果を上げている砂川さんと山口さんだが，2人とも「冬眠はまだ，ほとんど解明されていません。わかったことは断片的で，これから確かめなくてはならない仮説が多いのです」と話す。冬眠の深い謎を前にしたら，明らかになったことはほんの一握りだということなのだろう。それでも，医療応用につながる成果が出されるなど，今後，様々な分野を巻き込んで，存在感のある分野に成長していくのだと期待される。

（サイテック・コミュニケーションズ　池田亜希子）

OVERVIEWは化工誌編集幹事会の企画·監修により制作されています。

*4 K. Dausmann, G. Heldmaier, et al., *Nature* **2004**, *429*, 825.