

年周リズムを刻む冬眠制御分子と寿命

近藤宣昭（三菱化学生命科学研究所）

はじめに

哺乳類の冬眠は、冬季に体温を低下させる特殊な適応現象として知られる。特に、齧歯目に属する冬眠動物では、冬眠時期には 0°C 近くまで低下した体温で長期間生存することができる。このことから、この時期には体が低体温に対する耐性を獲得していると考えられている。このように 0°C 近くまで体温が低下すると、代謝は極度に抑制されて体内での生命維持に関わる化学反応は著しく減速される。例えば、心臓の拍動数は $1/50$ 以下に減少し、体が消費する熱量も $1/100$ ほどになる。つまり、冬眠状態では代謝速度が数十分の一にまで低下するのである。

代謝速度は動物の寿命と密接に関係していると考えられている。代謝速度が遅い動物ほど寿命が長いからである。つまり、体重が軽いほど寿命が短いことになり、小動物ほど寿命が短いとの自然界の結果と良く一致する。ところが、冬眠動物は例外的に寿命が長いことが知られている。これが上述した冬眠による代謝速度の低下に起因すると言われている。例えば、齧歯目のリス科の冬眠動物であるシマリス（体重 80g）の寿命は 11 年に達し、ジリス（体重 350g）でも 9 年ほどである。翼手目のコウモリに至っては、野外での調査研究から 38 年の最長寿命（体重 7g）が報告されている。ところが、同じ齧歯目でも実験動物で冬眠できないラット（体重 450g）やマウス（体重 40g）の寿命は、せいぜい 2-3 年しかない。つまり、我々が良く研究に用いる齧歯目で比較しても、冬眠動物は約 4 倍も長生きすることが明らかなのである。

このような驚くべき長寿は、体温低下に起因する代謝抑制によって説明可能なのだろうか。ここでは、長寿の原因が冬眠中の代謝低下にあるとの従来の考えに触れながら、この考えを覆す我々の長年にわたる冬眠研究の一端を紹介する。

体温低下と代謝抑制

冬眠と長寿の関係が殆ど研究されていない大きな原因は、単に寿命を測定する

だけでも長年の時間を要することと、自家繁殖が困難なので不均一な野生の冬眠動物を用いなければならないこと、さらに、冬眠中の極度に低下する体温により生体が顕著な生理学的、生化学的変化を起こすことにある。特に、体温低下は冬眠を定義する唯一の指標であったため、低体温の影響を避けて冬眠時期の細胞や生体の機能を研究することは不可能であった。このことが、体温低下とそれに耐えるための冬眠を制御する機構を切り離して研究するのに決定的な障害となってきた。しかし、寿命が代謝速度に反比例するとの仮説からは、代謝を低下させる低体温は冬眠動物の長寿命を説明するのには好都合であった。これによると、冬眠動物の寿命は、冬眠期間に減少した代謝分だけ延びることになる。

この代謝と寿命の関係を説明するのに、mitochondria での酸化反応の結果発生する free radical の関与が考えられており、修復不能な酸化的傷害の蓄積により加齢が進行するとの推測がなされている。冬眠動物の体温低下による代謝抑制は free radical の発生を減少させ、長寿に貢献するとの推論が成り立つ。

食餌のカロリー制限による寿命延長効果も代謝の関与が考えられる。これは現在知られる最も簡便で確実な寿命延長方法として知られている。非冬眠動物であるラットやマウスでは、これによってほぼ1年の寿命延長が確認されており、低カロリー食により代謝が低下するためと考えられる。最近、この原因が盛んに研究されており、カロリー制限をすることにより血中 insulin や insulin-like growth factor 濃度が低下し、これに関わる細胞内でのシグナル伝達経路が不活化され寿命を延長すると報告されている。

この他にも、細胞にプログラムされた機構によるとの考えがあり、これは培養下の細胞が限られた複製寿命を持つことに由来している。これには遺伝子の安定性に関わる telomere の長さが重要であり、複製毎におこる短縮が寿命を決定すると言われているが、生体での寿命を説明するには至っていない。このように、生体レベルでの寿命に関する説は、基本的には上述した代謝速度から説明されてきたと言って良い。

冬眠動物の寿命

寿命を制御する機構へのアプローチは、カロリー制限による寿命延長や、老化モデル動物、老化病や外的処理による寿命短縮の研究が主となっているが、ここから寿命を制御する機構が発見できるのだろうか、との疑問は以前からある。これは、寿命延長期間が比較的短いことや、短命化が生理異常や病的な生理状態に起因すると考えられるからだ。冬眠動物のユニークさは、並はずれた長寿が自然界での正常で健康な生活により達成されることにある。即ち、その長寿を達成する機構が体内に存在すると考えられるのである。

このような機構の存在は一部の研究者の間で以前から考えられてはいたが、冬眠動物の長寿は冬眠中の極度の体温低下から生じる代謝抑制によるとの考えが主流であった。しかし、これを実験的に証明した例は殆ど無く、冬眠するハムスターで冬眠期間が長い個体ほど寿命が長いとの報告 (Lyman et al., Science, 1981) くらいである。ところが、ハムスターの寿命は約 3 年と短く、冬眠による延長は 1 年ほどでカロリー制限のラットに類似する。さらに、1996 年には、低温環境下で冬眠させたジリスの寿命は、温暖環境下で冬眠を妨げた個体と殆ど変わらないとの報告があり、1998 年には我々のシマリスの研究から、冬眠個体の最長寿命が 11 年を超え、冬眠を妨げても同様の期間を生存できることが明らかとなった。これらの結果から、冬眠動物の長寿は体温低下によるとの考えに重大な疑問が投げかけられた。さらに興味深いことに、我々の研究から、低温環境下でも冬眠できない個体が存在し、その寿命は 3-4 年と短くラットやマウスの寿命と殆ど同じことが見いだされた。この結果は、冬眠が関与しなければ冬眠動物も非冬眠動物も同じ寿命であるとの重要な示唆を与えたが、一方では、冬眠を妨げた個体でも長寿なのに冬眠しない個体が短命であるという矛盾ももたらした。

低体温と寿命

この矛盾の原因は、以下の我々の 12 年間の寿命研究から明らかになった。

シマリスを二つのグループに分け、各々を低温 (5℃、恒暗) および温暖 (23℃、

12 時間明暗周期) 環境下で飼育して寿命-生存曲線を作成した。低温グループでは、多くの個体は冬眠時期になると体温を低下させて冬眠状態となる。この冬眠時期は、個体に固有の内因性年周リズムにより制御されており、恒常環境下では一生を通じて一定のリズムで free-run する。多くの個体で 10 ヶ月ほどの周期を示す。このことは、体内に時を刻む年周時計機構が存在しており、冬眠を制御していることを示している。一方、温暖グループでは、高い環境温度のためにシマリスは体温低下、即ち冬眠、を起こさずに一生を過ごす。

この両グループの生存曲線の比較から、予想外の特徴が浮き彫りになった。若年期では、低温グループの冬眠個体の死亡率は極めて低く 6 年後で 80% が生存していたが、温暖グループでは 4 年後で既にこれ以下の生存率となった。ところが、温暖グループの死亡率は年を経るとともに低下し、8 年後の生存率では両グループ間で差がなくなり、最長寿命は共に 11 年に達した。このことは、シマリスの長寿が冬眠による低体温のためではないことを明らかにする一方で、比較的短命な個体の寿命を冬眠が選択的に延長するとの奇妙な推論をさせることになった。

この推論を見直す糸口をもたらしたのが、上述した低温グループから見いだされた冬眠を発現しない(冬眠不能)短命な個体の存在であった。この存在は、温暖環境下で冬眠させなかったグループにも、冬眠不能個体が一部含まれていることを示唆していた。即ち、温暖グループの若年期の高い死亡率は、この短命な個体によるものと推測できた。しかし、この推測を証明する上で最も困難な問題が、冬眠させないで冬眠不能個体を判別する方法がなかったことだった。

冬眠特異的タンパク質 (HP) 複合体の発見

この問題を解決したのが、我々が世界に先駆けて見いだしていた冬眠特異的タンパク質 (HP) 複合体であった。

HP 複合体は HP20c (HP20、HP25、HP27 の heterotrimer) と HP55 (protease

inhibitor) の新規タンパク質の会合体で、肝臓で産生され血中に分泌されている。分泌された血中 HP 複合体の濃度は冬眠にリンクして年周期で低下するが、このような調節がなされない個体は冬眠を発現することができない。これらの結果から、冬眠における HP 複合体の重要性が示唆された。

HP 複合体の重要性をさらに強く示したのは、血中で減少するのとは逆に脳内では増加するとの発見によってであった。脳内で HP 複合体が増加して冬眠が始まり、減少すると冬眠が終了する。さらに、脳内では血中 HP 複合体から HP55 が解離して活性化されているとの結果も得られた。

脳内 HP 複合体の重要性を決定付けたのは、HP 抗体を脳内に投与する実験だった。HP 抗体により脳内 HP は機能を失い、冬眠が抑制されたのである。

上述した血中と脳内での HP 調節は、温暖グループの冬眠させていない個体でも冬眠可能な個体では同様に機能しているが、低温グループでも冬眠不能個体では機能していないことが明らかとなった。即ち、血中での HP 量の変化を測定すれば、脳内 HP 量の変化と冬眠可能か不能かを、体温を低下させることなく決定できるのである。

寿命と年周リズム

HP を冬眠の分子指標として用い、温暖グループの血中 HP リズムを測定した結果、短命な個体では HP は年周期性調節を受けていないことが分かった。この HP リズムの無い個体を除いた HP リズムを有する個体だけの寿命-生存曲線は、低温グループの冬眠個体の曲線にほぼ一致した。さらに、6 年以上生存した長寿個体において、冬眠実験と血中 HP 量変化の解析から得たデータを基にして、寿命に相關する要因を検討した結果、寿命は冬眠（低体温期間）の長短には相關せず、HP 調節の強度、つまり、脳内 HP の増加量に強く相關することが明らかとなった。

おわりに

本研究から、冬眠動物でも冬眠不能個体は非冬眠動物と同様に短い寿命である

こと、冬眠可能個体の長寿が体温低下とは無関係で、体内の年周リズム機構による HP 調節に強く相関することが明らかになった。今後、この機構の解明を進めることにより、年単位の長期リズムの成因とそれがダイナミックに制御して長寿を可能にする生命システムの新たな理解がもたらされるだろう。

参考文献

近藤宣昭、近藤淳 日経サイエンス 28 (2), 64-72 (1998).

近藤宣昭 『冬眠する哺乳類』 川道武男、近藤宣昭、森田哲夫 (編), 東京大学出版会 (2000).

Newton 5月号、ニュートンプレス、pp.98-105 (2004)

Kondo, N., Sekijima, T., Kondo, J., Takamatsu, N., Tohya, K. and Ohtsu, T. Cell 125, 161-172 (2006).

近藤宣昭 科学 76 (9), 934-941 (2006).