

【目的】 冬眠は一部の哺乳類が呈する省エネ機構であり、冬季・飢餓などのエネルギー供給が危機的な状況において、代謝を能動的に低下させることで必要なエネルギーを低下させて、少なくなったエネルギー供給でも生存をはかる戦略である。基礎代謝が正常状態の1~30%程度まで低下するのにも関わらず、動物の臓器・組織は障害を受けることなく長時間に渡る低代謝・低体温に耐性を発揮する。このような低代謝適応能を人間に実装し、人工冬眠を実現できれば臨床において高い代謝が原因で障害をもたらす様々な病態に有効であると考えられる。たとえば、急性疾患が発症し病院に搬送されるまでの期間を冬眠することで、現在では救命できない患者を救える可能性がある。冬眠のもつ低代謝適応能を理解するためには冬眠を研究することが王道と言えるが、既存の手法では冬眠動物は任意のタイミングで冬眠を誘導することができない。我々は2020年に非冬眠動物であるマウスを冬眠様状態に誘導することに成功した。この冬眠マウスモデルは、視床下部の *Qrfp* 陽性神経を化学遺伝学・光遺伝学的手法を用いて特異的に興奮させると、冬眠と似た低代謝・低体温状態を数日間に渡って誘導することができる (QIH: Q 神経誘導性低代謝)。QIH の最大の特徴は、誘導開始から約30分で冬眠様状態になることである。同冬眠マウスモデルにより冬眠研究の飛躍的な前進が期待される一方、低代謝・低体温の程度が冬眠動物には及ばないという課題も残っている。そこで、本研究課題では我々が開発したマウスの冬眠様状態の誘導法を基盤に、冬眠動物の人為的な冬眠誘導法の開発に挑戦する。

【方法】 ハムスターAVPeの神経を興奮させるために、AAV9-CamK II-hM3Dq-mCherry を作製し、シリアンハムスター (オス、10週齢、n=3) に対して、脳固定装置 (David Kopf, Model940) にてブレグマより X+0.40 mm ; Y 2.56 mm ; Z -7.80 mm、にウイルス量 0.3 μ L を注射した。AAV の注射から3週間後に、体温測定装置を全身麻酔下にて腹腔内に留置した。AAV 投与から4週間後に代謝測定装置に移動させ、環境温度が20°C、明暗周期が1日の始まりから明暗=12時間:12時間に保たれた環境にて、酸素消費量と体温を5日間測定した。測定開始から24時間目にCNO (Abcam, ab141704) を生理食塩水に溶解し100 μ g/mLとしたものを、腹腔内に投与した (1 mg/kg)。

【結果】 ハムスターAVPeの興奮性神経を非特異的に興奮させると、ラットと同様にQIH様状態が誘導されることが確認された。しかし、冬眠を誘導できなかったため、今後は更に特異度の高い方法でハムスターのQ神経を興奮させることを検討する。さらに、ハムスターの自然な冬眠を誘導できる神経回路の探索をおこなう。

冬眠動物におけるQIH様状態の誘導

