

休眠の科学

砂川 玄志郎^{1✉}, 櫻井 武²

1 理化学研究所, 2 筑波大学

哺乳類は体温をほぼ一定に保つ体温恒常性を有することで時空間的に幅広い生息域を確保している。体温を一定に保つことは環境によらずオプティマルな生理機能を発揮することにつながるが、多くのエネルギーを必要とする。そこで恒常性を変容させることでエネルギー消費を節約する現象が休眠である。休眠は数カ月に渡る休眠である冬眠 (hibernation) と、1 日の中で数時間の休眠を呈する日内休眠 (daily torpor) に分けられる。休眠時は大幅な体温の低下がみられるが、全身麻酔時に見られる受動的な低体温と異なり、制御された低体温であり、外気温に応じた適切な調節は生きている。視床下部視索前野 (preoptic area: POA) は体温調整に関わることが知られている。2020 年に休眠制御にかかわる神経群が POA において見いだされた。特に POA の一部に存在する Qrfp ペプチドを含有する神経を興奮させると、冬眠をしないマウスが数日間に渡る低代謝・低体温を呈することが発見され QIH (Q neuron-induced hypometabolism) と名付けられた。QIH によって人為的に休眠を誘導できるリソースがマウスにて整備され、休眠研究が仮説検証サイクルをまわすことのできる分野になったといえる。

1. はじめに

限りあるエネルギーを生存のためにどのような機能に振り分けるかは生物の根源的な課題である。ダイナミックに変化する外環境に対して、自らの物理的位置を能動的に変化させる、すなわち「動く」ことで環境適応を果たしていることが動物の特徴と言える。動物は「動く」以外にも様々な環境適応能力が見られ、哺乳類の体温維持機構もその一つである。哺乳類は大きなエネルギーを費やして体温を維持することで、外環境変化に対して体内温度を一定に保ち、オプティマイズされた生理機能を発揮することにより時・空間的に幅広い生息域を確保している。一方でエネルギー消費の観点からは非常に高価である体温恒常性を一時的に変容させることでエネルギー消費を節約する現象が休眠である。本稿では休眠の生理的・神経科学的特徴について概説し、概日時計との関わりについて述べる。

2. 休眠現象の生理的側面

哺乳類や鳥類は体内で発熱する機構を利用し体内の温度を一定に保つことができる。すなわち季節や時間帯による環境温度の変化に対して、エネルギーを消費することで体内環境を一定に保ち、時空間的な生息範囲をひろげてきたと考えられる。ところが一部の哺

乳類には体温恒常性を一時的に大きくシフトさせる種が存在する。この現象を休眠 (torpor) とよび、高い体温の維持を一時的に放棄することで個体としての酸素消費量を大きく低下させることが特徴である¹。休眠中の哺乳類は正常時には細胞が障害を受けうるほどの低い代謝を呈しながらも、細胞や組織が障害を受けない。また、多くの休眠は低体温が伴うがやはり組織障害や機能障害を伴うことなく自発的に回復する。休眠の低代謝耐性・低体温耐性のメカニズムは不明な点が多い。

休眠は実際に代謝が低下している期間によって大きく 2 つに大別される。すなわち数カ月に渡って休眠を呈する冬眠 (hibernation) と、1 日の中で数時間の休眠を呈する日内休眠 (daily torpor) である。冬眠は主に冬季に見られる休眠で、ジリスなどの小動物の冬眠では低代謝・低体温を特徴とする休眠状態と正常代謝・正常体温の中途覚醒 (IBA; interbout arousal) が交互にみられる (図 1 上)。中途覚醒は体温が最も低い状態から正常時まで復温するため多くのエネルギーを消費する。食物が減ることによるエネルギーの節約が冬眠の目的だとすると、休眠が IBA によって中断されるのは、一見合理的ではないが、休眠中は機能しない転写・翻訳・免疫機能の活性化や睡眠の確保などが目的だと考えられている²。特に、IBA によっ

✉ genshiro.sunagawa@riken.jp

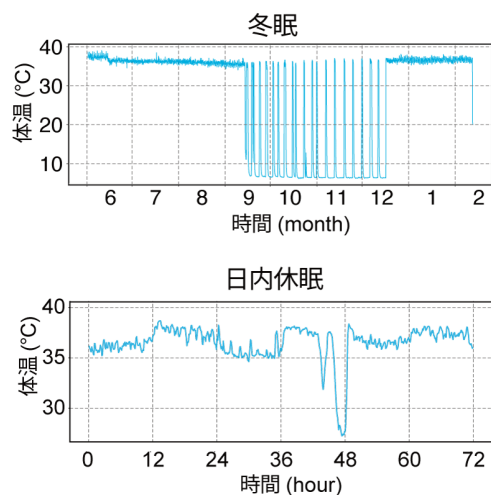


図1 休眠における体温の変化

(上) シリアンハムスターの冬眠前後の体温変化（北海道大学 山口良文博士 提供）。冬眠は代謝と体温が低下した「休眠」と代謝・体温がともに平常時と同程度まで回復する「中途覚醒」を数カ月に渡って繰り返す。(下) マウスの絶食性休眠の前後の体温変化。24～48 時間に絶食を行っている。日内休眠は1日の中で数時間の「休眠」がみられることが特徴である。

で一時的に全身の代謝が正常時に近くなり、多くの臓器で血流が正常化するため血液再灌流障害が生じる可能性があるが、冬眠動物における IBA では特に組織障害を受けないことが知られている。一方で、日内休眠は数時間の休眠が単相性あるいは多相性に見られる現象であり、マウスのように絶食時に出現するものや (図 1 下)、有袋類のダーナットや一部のコウモリにみられるように概日性に1日に1回休眠を呈する動物も存在する³。

冬眠と日内休眠に共通した特徴は低代謝と低体温である。化学反応は反応温度が低下すると反応速度も低下することは熱力学的な事実であり、哺乳類においても体温が低下すれば個体内で生じる化学反応の速度が低下することはわかりやすい。ところが、実際は低体温化だけでは代謝の低下は説明できないが、冬眠中の動物は外気温よりも数度高い程度の体温にまで低下し、個体の代謝の指標である酸素消費量は正常安静時の数%にまで低下し、体温の低下の程度から予想されるよりも酸素消費量の低下が大きいことが知られている。そもそも、哺乳類は目標設定温度に対して体内で発熱し体温を調整する体温恒常性を有しており、体温は一定でも環境温度によって酸素消費量が大きく異なる。休眠中ではなくても、外気温を変化させると、主に熱産生に必要なエネルギーの違いから、酸素消費量は大きく変化する。それでは、休眠中はどうか。冬眠動物においても小型になればなるほど体温と酸素消費量の Q_{10} が大きくなることが知られて

いる⁴。また、体温ではなく体温と外気温の変化に対して酸素消費量が比例することが知られており⁵、熱力学的な温度の低下による化学反応の変化だけでは説明が難しい。また、経時的にも休眠によって体温が低下する前に、酸素消費量が低下することが知られており、少なくとも休眠中の低代謝(酸素消費量の低下)は体温低下とは独立した成分が含まれることがわかる。休眠中の動物は、体温が低下したから代謝が低下したのではなく、代謝が低下したから体温が低下しているのである。このような制御された低代謝を能動的な低代謝とよび、全身麻酔時による強制的な低体温や、体温恒常性が破綻した際に観察される病的な低体温症とは区別されている。

3. 休眠の中樞制御

体温は通常、外気温より高いところに維持されており、その維持には多くのエネルギーを消費する。実際に、哺乳類における体温と代謝率には強い正の相関がある⁶。休眠の目的は消費エネルギーの節約であり、体温を一時的に低下させることは合理的である。とくに小型の哺乳類では、体重に対する体表面積が大きいことため熱が逃げやすく、体温を維持するための熱産生に多大なエネルギーを消費している。クマなどの大型動物と比較して、小型の冬眠動物が冬眠時に極端な低体温状態になるのはこのことと関係していると考えられる。哺乳類の体温調節にかかわる脳領域として、視床下部や脳幹などが知られている。特に視床下部視索前野 (preoptic area: POA) は体温調節に大きく関わる^{7,8} (図 2A)。休眠中の体温制御機構は表現型として通常モードとは大幅に異なっており、体温調節機構から休眠状態を紐解くことは合理的であると思う。そこで、体温調節機構の拡張モードともいえる休眠機構について、中枢性の制御を中心に述べる。

POA に局在し PACAP (*Adcyap1*) および BDNF (*Bdnf*) を共発現する神経細胞群は、暑熱環境下で興奮し低体温誘導能をもつ⁹。これらは、暑熱感知ニューロン (Warm-sensitive neurons) とされており、実際にこれらを光遺伝学により興奮性操作すると、褐色脂肪熱産生の抑制、熱放散の促進、33°C前後への体温の低下が生じる⁹。これは暑熱環境における適応反応に似ており、POA の *Adcyap1/Bdnf* ニューロンは脳温上昇を検知し、体温を通常域に戻すためのネガティブフィードバック機構に関わるニューロン群であると考えられている。温度検知の分子機構としては、POA ニューロンに発現する TRPM2 が関与している可能性が提示されている¹⁰。DREADD を用いて TRPM2



陽性ニューロンを人為的に興奮させると、マウスの体温が数時間に 10°C 程度低下する。TRPM2 は POA の広範なニューロンに発現しており、上記の PACAP ニューロンともオーバーラップする。また、POA において、レプチン受容体 (*LepRb*)¹¹、プロスタグランジン受容体 EP3R (*Ptger3*)¹²、*Opn5* を発現するニューロン群も興奮性操作により体温低下を誘導する¹³。これらは、POA のうち前腹側に多くみとめられ、多くはオーバーラップしていると考えられる。*LepRb* は、エネルギー恒常性と体温制御をリンクする分子である可能性があり、EP3R を介する POA-EP3R ニューロ

ンの抑制は、内因性プロスタグランジン (PGE₂) による感染性発熱を誘導するとも考えられるが⁷、本質的に暑熱環境下の体温制御に関わるシステムにそれらの因子が影響するものにとらえられる。

従来、暑熱環境下の体温低下は、POA の GABA 作動性ニューロンが、視床下部背内側 DMH および延髄淡蒼縫線核 RPa を抑制することにより誘導されると考えられてきた⁷。しかし、前述のニューロン群の多くは Vglut2 陽性ニューロンであり、近年では興奮性神経伝達の重要性がクローズアップされている⁸。上記の PACAP/BDNF、TRPM2、*LepRb*、EP3R、*Opn5*、

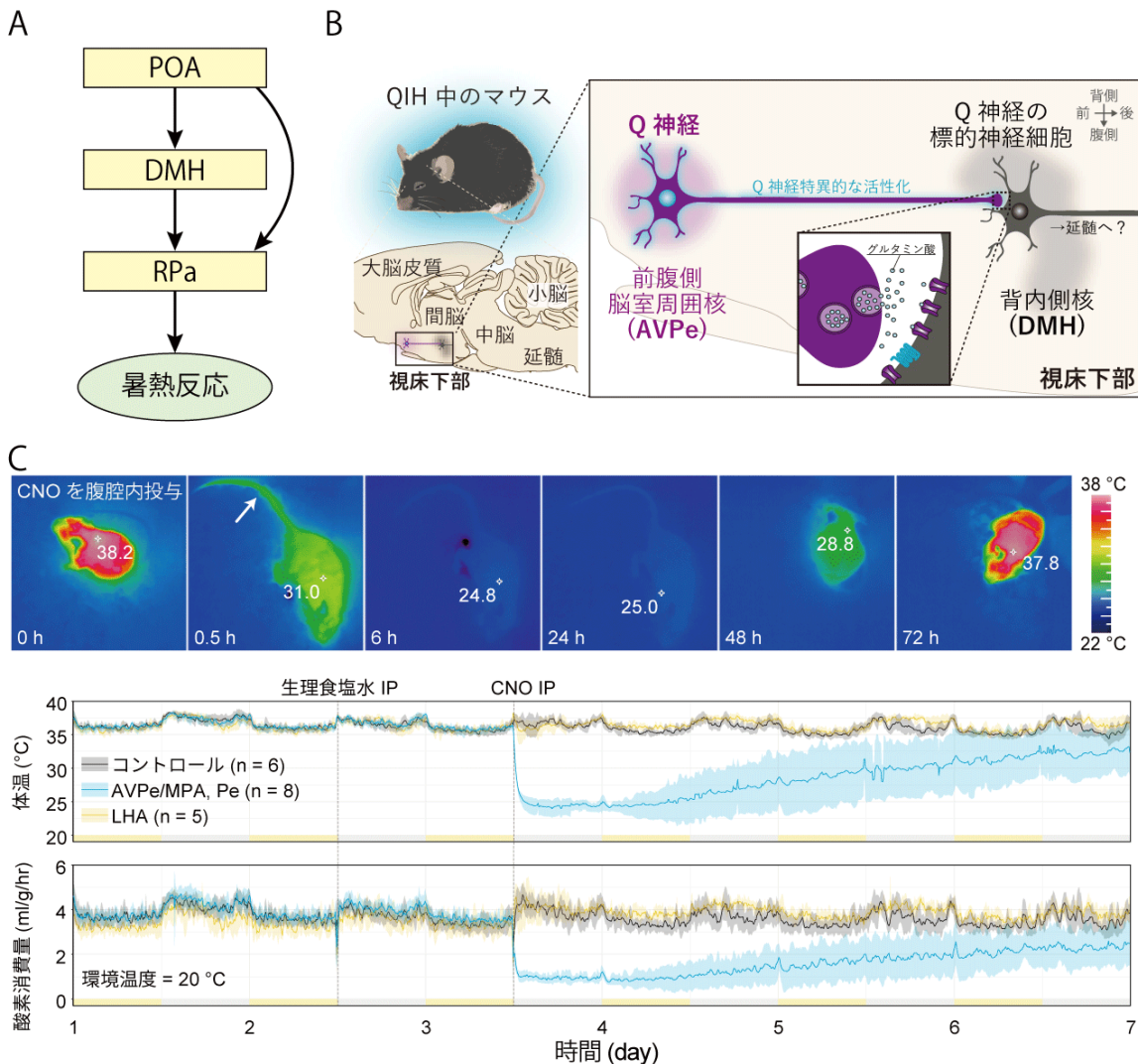


図2 Q 神経誘導性低代謝

(A) 哺乳類の脳における体温調整機構の模式図。視床下部視索前野 (preoptic area: POA) に存在する、暑熱反応性神経から DMH や RPa を介して、体温を下げる暑熱反応が制御されていると考えられている。(B) マウスの視床下部前腹側脳室周囲核に存在する Qrfp 発現神経を特異的に興奮させると低代謝・低体温を誘導できる。(C) 上段はサーモグラフィーでマウスの体表面温度をモニターしている。図中の数値は最も温度が高い部位の温度を表しており、褐色脂肪組織の直上の皮膚は剃毛しているため、褐色脂肪細胞の温度を反映している。Q 神経を化学遺伝学的手法を用いて興奮させると、約 30 分の間は酸素消費量の低下とともに尾の放熱 (白矢印) がみられ、続けて体温が低下する。中段と下段はそれぞれ QIH における体温と酸素消費量を記録したものである。水色は AVPe/MPA に存在する Qrfp 陽性神経、すなわち Q 神経に人工的な化学受容体を発現させた群である。灰色のコントロール群は AAV 投与は行っているが化学受容体が発現していない個体、黄色は LHA に存在する Qrfp 陽性神経に化学受容体を発現させた群である。文献 23 を改変。

Vglut2 陽性ニューロンはすべてオーバーラップしている可能性が高く、マウス脳 POA の 1 細胞遺伝子発現解析によってもこれらを共発現する興奮性 (Vglut2 陽性) ニューロン群が確認できる。これらが暑熱環境下の体温制御に関与する Warm-sensitive ニューロンであると思われる¹⁴。

マウスは冬眠しないが、一定の絶食期間を経ると飢餓誘導性の日内休眠をする¹⁵。日内休眠と冬眠のメカニズムの共通性についても全く未解明であるが、日内休眠の機構解明はこれらの謎を解くヒントになる可能性もある。近年、神経活動依存的な神経細胞ラベル技術 (FOS-TRAP 法)¹⁶ と単核 RNAseq により、POA に局在する PACAP 陽性の興奮性ニューロンがマウスの日内休眠に関与するという報告がされた¹⁷。PACAP ニューロンを抑制すると、絶食による日内休眠の正常な発現が阻害された。ファイバーフォトメトリにより PACAP ニューロンは日内休眠中に強く活動することも示された。この休眠誘導ニューロンは、2016 年に報告された環境下で興奮し体温低下に働く Warm-sensitive neurons そのものであり⁹、こうした生理的な温度制御に関わるニューロンが、日内休眠誘導にも働くことを示したことになる。さらに、エストロゲン受容体 ERα を発現する POA-ERα ニューロンも、正常な体温調節および日内休眠誘導に関与することが報告されている¹⁸。

このように、恒温動物の体温調節を制御するニューロン群が休眠・冬眠にも関与していることが示唆されつつあるが、冬眠動物をあつかう技術的な困難を背景に、冬眠を誘導する神経機構に関してはいまだ謎が多い。どのような因子が体温制御ニューロンに働き、冬眠モードにシフトさせるのだろうか？ ホッキョクジリスやシリアンハムスターを用いた研究によると、アデノシン 1A 受容体 (A1AR) の選択的作動薬 (CHA; N⁶-Cyclopentyladenosine) の脳室内投与は顕著な体温低下を誘導し、逆に拮抗薬は冬眠を阻害すると報告されている^{19,20}。CHA は冬眠しないマウスやラットにおいても効果を発揮し、脳室内および腹腔内投与どちらでも顕著な低体温を誘導する²¹。これらのことから、アデノシンの関与が示唆される。しかし、マウスやラットにおける CHA 誘導性低体温状態は、低体温の程度や長さがある程度を超えると動物が自力で復温できない。加えて、マウスによる検討では POA の A1AR ニューロンの DREADD による選択的興奮および抑制のどちらも体温には影響が生じないことから、CHA の低体温誘導作用は POA を介さず、体温調節機構の下流で働いている可能性が高い²²。

近年、われわれは、マウスの視床下部の一部の小領域 (前腹側脳室周囲核) に存在し、Qrfp 遺伝子を発現するニューロン群を特異的に興奮させると持続的な低体温・低代謝を惹起することを見出した²³ (図 2B と C)。QRFP は GPR103 の内因性リガンドとして逆薬理的に単離された神経ペプチドである²⁴。マウスに QRFP を投与すると摂食量が亢進するとともに、活動性、交感神経活性が亢進することや、QRFP 欠損マウスにおいてはうつ様行動亢進、暗期前半における覚醒量の低下がみられ、QRFP はモチベーションや覚醒、活動性に関与する分子であることが示唆されていたため、QRFP 発現ニューロンの機能を探るため、Qrfp 発現ニューロンに Cre を発現するマウスを作成し、QRFP ニューロンを興奮性操作したところ、予想に反し前述のような低体温・低活動の状態になった。しかし、QRFP ニューロンを興奮させたことによって引き起こされる低体温は QRFP 欠損マウスにおいても同様にみられ、QRFP の作用ではないことも明らかになった。

QRFP 発現ニューロンは、視床下部内の脳室周囲核 (Pe, periventricular nucleus)、視索前野 (POA, preoptic area)、灰白隆起 (TC, tuber cinereum)、視床下部外側野 (LHA, lateral hypothalamic area) に散在している。

低体温の程度は Qrfp 欠損マウスの方が強く、Qrfp ペプチド自体は、低体温誘導に対し、拮抗的に働いているとも思われた。POA のうち、内側部、前腹側脳室周囲核 (AvPe, anterovental periventricular nucleus) および内側視索前野 (MPA, medial preoptic area) に存在する Qrfp 発現ニューロンが低体温・無動状態の誘導に関わっていた。これらのニューロン群を Q ニューロン (Quiescence-inducing neurons: 休眠誘導神経)、Q ニューロンを人工的に興奮させることにより生じる低代謝を QIH (Q neuron-induced hypometabolism) と名付けた。同時に深部体温と呼吸ガス分析をおこなったところ、QIH には深部体温の大幅な低下と酸素消費量の低下がみられることもあきらかになった。重要なことに、QIH マウスの体温は著しく低下してはいるものの、通常 (37°C) よりも低い水準で、環境の変化に適応すべく適切に制御されていた (図 3)。「体温セットポイント低下」および「寒冷刺激に適応した体温制御」というこれら二つの特徴の共存は、冬眠中の冬眠動物においてのみ報告されていることから、QIH は冬眠に似た低代謝・低体温状態であることが示唆された。QIH を誘導したすべてのマウスは自発的に復温し、その後は健康であった。ま

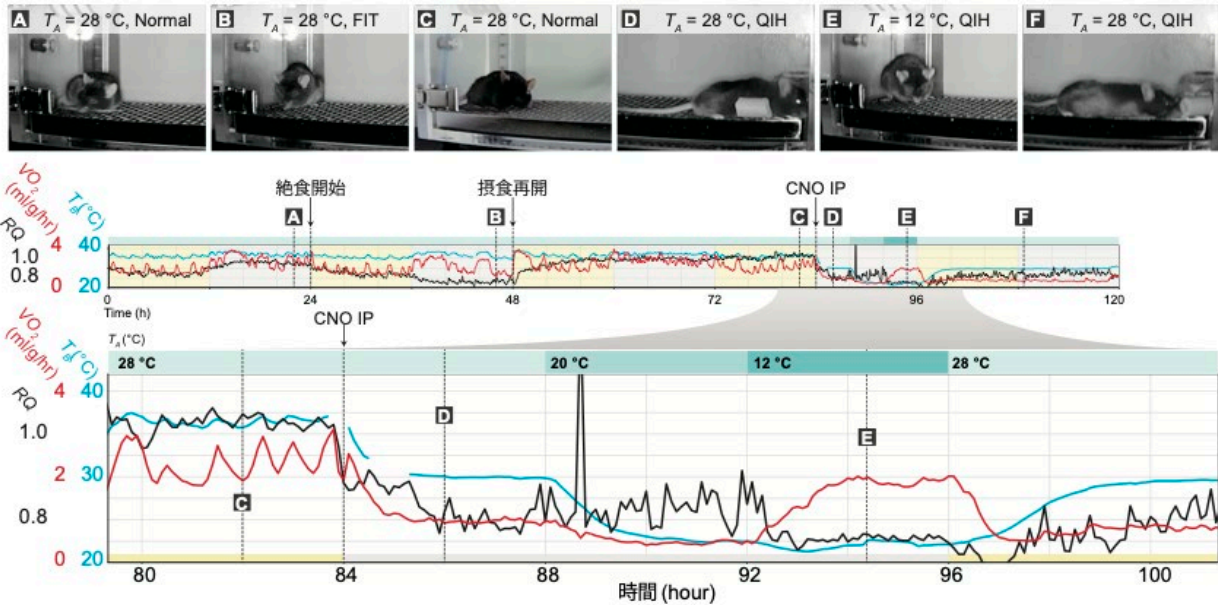


図3 休眠における姿勢の変化

同一個体において FIT と QIH を連続的に誘導した際の姿勢を観察した。正常時のマウスは外気温とは無関係に体温を 37°C に保つ (A)。絶食を行うと FIT を呈し (B)、給餌を再開すると正常状態に回復する (C)。FIT 中のマウスは体温セットポイントが 37°C に維持されたまま体温が 20°C 台に低下するため、熱を逃しにくい姿勢をとる。QIH は FIT とは異なり体温セットポイントが低下するため、外気温が 28°C のときは熱を逃がすために体を伸展させる (D)。続けて外気温を 12°C まで低下させると、FIT と同様の熱を逃しにくい姿勢を取る (E)。さらに、外気温を 28°C に戻すと、再び伸展することから (F)、QIH は強制低体温と異なり、制御された低代謝であることがわかる。T_A: 外気温。文献 23 を改変。

た、QIH を同一個体で繰り返し行うことも可能であることから、QIH は可逆性かつ安全な低代謝状態、すなわち冬眠に似た低代謝状態であることが示された。また、Q ニューロンは主に DMH に作用して QIH を誘導すると考えられた。

さらに、Q ニューロンには vGlut2 を発現する興奮性(グルタミン酸作動性)の Q_e ニューロン、vGAT を発現する抑制性 (GABA 作動性) の Q_i ニューロン、vGlut2 と vGAT の両方を発現する Q_h ニューロンが存在する。このうち約 80% は Q_e ニューロンである。また、コンディショナル KO マウスを用いた実験により、QIH 誘導・維持において Q ニューロン由来のグルタミン酸放出が不可欠であること、GABA 作動性の神経伝達も一部関与していることが示された。

Q_rfp は、前述のどの遺伝子よりも限局した少数のニューロン群によって発現しており、その興奮性操作による作用は前述のいかなるマーカーを発現するニューロン群より強い。そのため、他のマーカー遺伝子よりもより特異的に休眠誘導に本質的な細胞集団をラベルしている可能性が高い。また、QRFP は哺乳類に広く保存されており、Q ニューロンは哺乳類に広く保存された、緊急時に作動する低代謝誘導神経である可能性がある。今後、Q ニューロンの制御システムが明らかになることにより休眠の誘導機構への解明が

期待される。

4. 休眠と概日時計

休眠中の動物は遺伝子の転写や翻訳が著しく抑制されていることが知られており²⁵、動物が有する概日時計が休眠中も維持されるかどうか、特に概日時計の特徴である温度補償性が休眠中の低体温でも機能するのか、長年議論されてきた^{26,27}。時計遺伝子には温度補償性があることが知られているものの、視交叉上核のスライス培養など、*in vitro* の環境では 27°C 以下で時計遺伝子の振動は止まると言われている一方、冬眠中の動物の中には体温が 10°C 以下まで低下するもの存在し、さらに休眠する場所が土の中や木の洞穴など外界の光環境や温度環境、食事環境から隔絶された状態にあることから、概日時計を維持・同調することは正常時と比較して困難だと予想されるが、一方で休眠中も体温がある程度低くなると発熱を始めるなど、麻酔とは異なり中枢神経系が完全に抑制された状態でもないため、個体の中枢時計・末梢時計が機能しているかどうかは科学的に興味深い問題と言える。

まず、中枢時計の強い影響をうける表現型として体温の概日性や血中メラトニン量があげられるが、休眠中に体温の概日周期が残存するあるいは周期が延長するという報告と^{28,29}、体温やメラトニンの概日周期

が消失するといういずれの報告も存在する^{30,31}。また、視交叉上核を物理的に破壊した動物では冬眠は行われるが、休眠導入や正常に回復する主観的時間が変化することから、休眠制御に中枢時計の影響があることは示唆される³²。また、*Vgat-Cre⁺, Bmal1^{fl/fl}* マウスにおいても絶食による日内休眠は誘導できるため、中枢時計は少なくとも日内休眠の誘導には必須ではないことが示唆される³³。しかしながら、休眠中のホッキョクジリスは *PER1, PER2, BMAL1, c-FOS* のタンパク質発現は概日性を示さないと報告されている³⁴。これは、休眠中の視交叉上核では概日時計が検出できない程度に停止している、または非同期化、あるいは時計の抑制と非同期化が同時に生じている可能性を示されている。今後、休眠動物の視交叉上核のシングルセル *in vivo* イメージングなどで明らかにされるであろう。また、*QIH* の発見は、マウスにおいて冬眠様状態における時計機能の解析を可能にした。今後低体温状態での時計機能の解析が期待される。

5. 今後の展開

これまでに多くのオミクス解析(トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボローム)が休眠動物で行われ、休眠を含む低代謝状態と関連のある分子は発見されているが、分子から休眠表現型への因果関係を示すことが難しかった²。これは冬眠や日内休眠といった休眠現象は、その表現型のわかりやすさとは対象的に安定的な休眠誘導が難しく、実験的に仮説を検証するという近代的な実験科学的アプローチが困難であったからに他ならない。しかし、2020年にマウスの日内休眠の神経回路の同定¹⁷やマウスの冬眠様状態の誘導が可能²³になったことで、人為的に休眠を誘導できるリソースが整備され、ようやく休眠研究が仮説検証サイクルをまわすことのできる分野になったといえる。今後は、休眠誘導だけではなく、休眠現象が呈する低代謝耐性や低温耐性のメカニズムを明らかにする研究が発展し、人工冬眠がフィクションではなくなる日も遠くないと考えている。

参考文献

- Mohr, S. M., Bagriantsev, S. N. & Gracheva, E. O. Cellular, Molecular, and Physiological Adaptations of Hibernation: The Solution to Environmental Challenges. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* **36**, 315-338 (2020).
- Andrews, M. T. Molecular interactions underpinning the phenotype of hibernation in mammals. *J. Exp. Biol.* **222**, jeb160606 (2019).
- Geiser, F. Metabolic Rate and Body Temperature Reduction During Hibernation and Daily Torpor. *Annu. Rev. Physiol.* **66**, 239-274 (2004).
- Geiser, F. Reduction of metabolism during hibernation and daily torpor in mammals and birds: temperature effect or physiological inhibition? *J. Comp. Physiol. B* **158**, 25-37 (1988).
- Heldmaier, G. & Ruf, T. Body temperature and metabolic rate during natural hypothermia in endotherms. *J. Comp. Physiol. B* **162**, 696-706 (1992).
- Ruf, T. & Geiser, F. Daily torpor and hibernation in birds and mammals. *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* **90**, 891-926 (2015).
- Morrison, S. F. & Nakamura, K. Central Mechanisms for Thermoregulation. *Annu. Rev. Physiol.* **81**, 285-308 (2019).
- Saper, C. B. & Machado, N. L. S. Flipping the switch on the body's thermoregulatory system. *Nature* **583**, 34-35 (2020).
- Tan, C. L. *et al.* Warm-Sensitive Neurons that Control Body Temperature. *Cell* **167**, 47-59 (2016).
- Song, K. *et al.* The TRPM2 channel is a hypothalamic heat sensor that limits fever and can drive hypothermia. *Science* **353**, 1393-1398 (2016).
- Yu, S. *et al.* Glutamatergic preoptic area neurons that express Leptin receptors drive temperature-dependent body weight homeostasis. *J. Neurosci.* **36**, 5034-5046 (2016).
- Machado, N. L. S., Bandaru, S. S., Abbott, S. B. G. & Saper, C. B. EP3R-Expressing Glutamatergic Preoptic Neurons Mediate Inflammatory Fever. *J. Neurosci.* **40**, 2573-2588 (2020).
- Zhang, K. X. *et al.* Violet-light suppression of thermogenesis by opsin 5 hypothalamic neurons. *Nature* **585**, 420-425 (2020).
- Moffitt, J. R. *et al.* Molecular, spatial, and functional single-cell profiling of the

- hypothalamic preoptic region. *Science* **362**, eaau5324 (2018).
15. Sunagawa, G. A. & Takahashi, M. Hypometabolism during Daily Torpor in Mice is Dominated by Reduction in the Sensitivity of the Thermoregulatory System. *Sci. Rep.* **6**, 37011 (2016).
 16. Allen, W. E. *et al.* Thirst-associated preoptic neurons encode an aversive motivational drive. *Science* **357**, 1149–1155 (2017).
 17. Hrvatin, S. *et al.* Neurons that regulate mouse torpor. *Nature* **583**, 115–121 (2020)
 18. Zhang, Z. *et al.* Estrogen-sensitive medial preoptic area neurons coordinate torpor in mice. *Nat. Commun.* **11**, 6378 (2020).
 19. Jinka, T. R., Tøien, Ø., Drew, K. L. & Tøien, O. Season Primes the Brain in an Arctic Hibernator to Facilitate Entrance into Torpor Mediated by Adenosine A₁ Receptors. *J. Neurosci.* **31**, 10752–10758 (2011).
 20. Tamura, Y., Shintani, M., Nakamura, A., Monden, M. & Shiomi, H. Phase-specific central regulatory systems of hibernation in Syrian hamsters. *Brain Res.* **1045**, 88–96 (2005).
 21. Tupone, D., Madden, C. J. & Morrison, S. F. Central activation of the A₁ adenosine receptor (A₁AR) induces a hypothermic, torpor-like state in the rat. *Journal of Neuroscience* **33**, 14512–14525 (2013).
 22. Province, H. S. *et al.* Activation of neuronal adenosine A₁ receptors causes hypothermia through central and peripheral mechanisms. *PLoS One* **15**, e0243986 (2020).
 23. Takahashi, T. M. *et al.* A discrete neuronal circuit induces a hibernation-like state in rodents. *Nature* **583**, 109–114 (2020).
 24. Takayasu, S. *et al.* A neuropeptide ligand of the G protein-coupled receptor GPR103 regulates feeding, behavioral arousal, and blood pressure in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **103**, 7438–7443 (2006).
 25. Carey, H. V., Andrews, M. T. & Martin, S. L. Mammalian hibernation: cellular and molecular responses to depressed metabolism and low temperature. *Physiol. Rev.* **83**, 1153–1181 (2003).
 26. Heller, H. C. & Ruby, N. F. Sleep and circadian rhythms in mammalian torpor. *Annu. Rev. Physiol.* **66**, 275–289 (2004).
 27. Körtner, G. & Geiser, F. The temporal organization of daily torpor and hibernation: circadian and circannual rhythms. *Chronobiol. Int.* **17**, 103–128 (2000).
 28. Menaker, M. Endogenous Rhythms of Body Temperature in Hibernating Bats. *Nature* **184**, 1251–1252 (1959).
 29. Grahn, D. A., Miller, J. D., Hough, V. S. & Heller, H. C. Persistence of circadian rhythmicity in hibernating ground squirrels. *Am. J. Physiol.* **266**, R1251–R1258 (1994).
 30. Williams, C. T., Barnes, B. M. & Buck, C. L. Daily body temperature rhythms persist under the midnight sun but are absent during hibernation in free-living arctic ground squirrels. *Biol. Lett.* **8**, 31–34 (2012).
 31. Florant, G. L., Rivera, M. L., Lawrence, A. K. & Tamarkin, L. Plasma melatonin concentrations in hibernating marmots: absence of a plasma melatonin rhythm. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* **247**, R1062–R1066 (1984).
 32. Ruby, N. F., Dark, J., Burns, D. E., Heller, H. C. & Zucker, I. The suprachiasmatic nucleus is essential for circadian body temperature rhythms in hibernating ground squirrels. *J. Neurosci.* **22**, 357–364 (2002).
 33. Van Der Vinne, V., Bingaman, M. J., Weaver, D. R. & Swoap, S. J. Clocks and meals keep mice from being cool. *J. Exp. Biol.* jeb.179812 (2018).
 34. Ikeno, T., Williams, C. T., Buck, C. L., Barnes, B. M. & Yan, L. Clock gene expression in the suprachiasmatic nucleus of hibernating arctic ground squirrels. *J. Biol. Rhythms* **32**, 246–256 (2017).