HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	ツキノワグマにおける冬眠期の筋肉量維持機構の探索
Author(s)	宮崎, 充功; Miyazaki, Mitsunori
Description	第二章：恒温動物（哺乳類）
Citation	低温科学, 81, 191-198
Issue Date	2023-03-20
DOI	https://doi.org/10.14943/lowtemsci.81.191
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/89094
Type	departmental bulletin paper
File Information	20_p191-198_LT81.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

低温科学 81 （2023） 191-198
doi: 10.14943/lowtemsci. 81. 191

ツキノワグマにおける冬眠期の筋肉量維持機構の探索

宮﨑　充功[1)]

2022 年 12 月 6 日受付，2022 年 12 月 28 日受理

身体活動量低下に伴う筋肉量減少は，ヒトにおいては不可避の生理応答現象であり，最終的に運動機能や QOL の大幅な低下をもたらす．一方クマ類をはじめとする冬眠哺乳動物には，長期間の不活動・栄養不良を経験しても筋肉量や発揮筋力が極めて良く保存される，骨格筋萎縮耐性ともいえる未解明の生理機能が存在する．本稿では大型冬眠哺乳動物であるツキノワグマを対象とした検討をもとに，冬眠に伴う骨格筋タンパク質代謝制御機構の変化について概説する．冬眠哺乳動物がどのような適応機構を用いて骨格筋萎縮耐性を獲得するのかを解明することで，サルコペニア予防や寝たきり防止などヒトの健康寿命延伸に繋がる魅力的な戦略を提供することができる．

Regulation of Muscle Mass Maintenance During Hibernation in the Asiatic Black Bears

Mitsunori Miyazaki[1]

Hibernating bears experience prolonged periods of torpor and starvation during winter for up to 5-7 months. Though physical inactivity and malnutrition generally lead to profound loss of muscle mass and metabolic dysfunction in humans, hibernating bears show limited muscle atrophy and can successfully maintain locomotive function. These physiological features in bears allow us to hypothesize that hibernating bears uniquely alter the regulation of protein and energy metabolism in skeletal muscle which then contributes to “muscle atrophy resistance” against continued physical inactivity. This review provides an overview of the alterations in the regulatory system of skeletal muscle protein metabolism during hibernation in the Asiatic black bears.

キーワード：ツキノワグマ，骨格筋，タンパク質合成，タンパク質分解，エネルギー代謝
Asiatic Black Bears, Skeletal Muscle, Protein Synthesis, Protein Degradation, Energy Metabolism

1. 身体活動レベルと骨格筋量の変化

1.1 ― Use It or Lose It ―　筋肉は使わないと衰える

骨格筋（身体運動を行うための横紋筋）はヒト身体重量の約 40％程度を占め，立つ・歩くといった身体運動に必要なパワーの発揮のみならず，エネルギー代謝や熱産生，また近年では内分泌器官としての関与も報告されるなど，ヒトの身体機能を制御する最も重要な組織の１つである（Janssen et al., 2000）．骨格筋は，運動・トレーニングなどで使えば使うほど強く・大きくなり（骨格筋肥大），一方で怪我や疾患，または重力負荷の減少（宇宙滞在など）の影響により不活動状態に陥ると弱く・小さく衰えていき（骨格筋萎縮），その後の身体機能の回復や QOL の維持に大きな影響をおよぼす（Miyazaki & Esser,

連絡先
宮﨑　充功
広島大学大学院医系科学研究科生理機能情報科学
〒734-8553　広島市南区霞一丁目２番３号
Tel. ＋81-82-257-5435
e-mail：mmiya4@hiroshima-u.ac.jp

１）広島大学大学院医系科学研究科生理機能情報科学
〒734-8553　広島市南区霞一丁目２番３号
Department of Integrative Physiology, Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University
1-2-3 Kasumi, Minami-Ku, Hiroshima, 734-8553 JAPAN

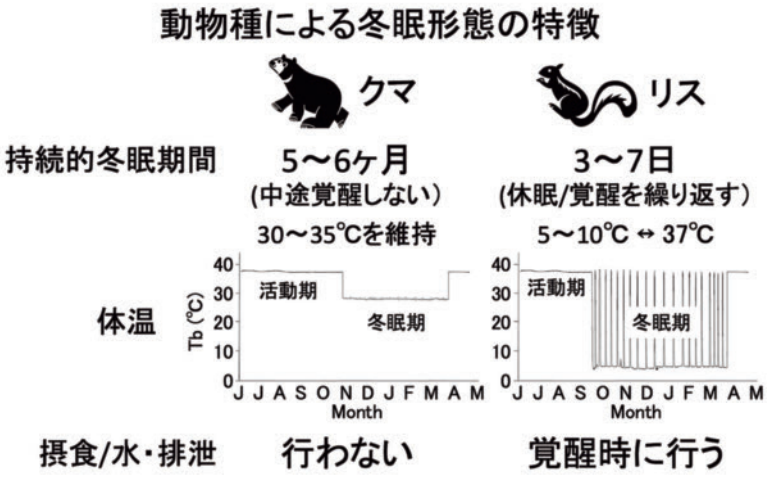

図 1：動物種による冬眠形態の特徴

2009; Sartori et al., 2021).「筋肉量が減少し，筋力や身体機能が低下している状態」をサルコペニアといい，加齢や不活動，内分泌系因子の変化，骨格筋幹細胞数の減少や活性化不全など様々な要因が複合的に関与することにより引き起こされる（加齢による筋肉量減少は一次性サルコペニア，加齢以外が原因となる筋肉量減少は二次性サルコペニアに分類される）(Cruz-Jentoft et al., 2019)．サルコペニアは高齢者の転倒や寝たきりリスクとなるだけでなく，各種疾患への罹患率上昇や生命予後不良，QOL 低下に直結するため，サルコペニアの発症予防方法や効果的なリハビリテーション手法を開発することは，ヒトの健康寿命を延伸する上で極めて重要な課題といえる．現在のところ，最も効果的なサルコペニアの防止・改善方法は身体運動（いわゆる筋トレやリハビリテーション）であるが（Cruz-Jentoft & Sayer, 2019)，怪我や疾患の影響により身体運動自体が困難である場合や，フレイル（虚弱）を呈する高齢者など一定強度以上の身体運動が負荷できない場合，または安静が必要で身体運動が禁忌である場合など，不活動による身体の衰え（廃用症候群）が避けられない場面も臨床的には多く存在する．

1.2 ― No Use but No Lose ― 使わなくても衰えない冬眠哺乳動物の筋肉

動物にとって「冬眠」は，食物不足や低温といった冬期環境を生き抜くための生存戦略である．大変興味深いことに，クマやリスなどの冬眠哺乳動物は，半年間におよぶ長期の不活動・栄養不良を経験するにも関わらず様々な身体機能を維持することができる，“使わなくても衰えない身体”という特性を有している（Gonzalez-Bernardo et al., 2020; Ivakine & Cohn, 2014)．ヒト骨格筋の場合，ベッドレストや関節固定などの不活動状態に陥ると筋タンパク質量や筋線維サイズは 1 日あたり 0.5–1.0％程度の割合で減少し，サルコペニアの進行が加速される（de Boer et al., 2007; Rennie et al., 2010)．しかし冬眠哺乳動物の場合，骨格筋の大きさや発揮される筋力が冬眠前後で全く変化しない（Andres-Mateos et al., 2013)，または一定程度は減少するがヒトに比較して非常に軽微である（Harlow et al., 2001）という，筋肉の衰えを防ぐことができる骨格筋萎縮耐性ともいえる未解明の生理機能が存在する．

リスやハムスターなどの小型動物では，冬眠中は体温のセットポイントを環境温と同程度に低下させ，全身のエネルギー代謝を一時的に減少させる．また数日間隔で中途覚醒・復温を繰り返し，摂食・摂水・排泄を行いながら冬眠期間を乗り越える（Andres-Mateos et al., 2013; Buck & Barnes, 1999）（図 1)．小型冬眠哺乳動物であるジュウサンセンジリスを用いた先行研究では，活動期と冬眠期の骨格筋形態を比較したところ，骨格筋線維サイズや筋線維タイプに差異は全く認められていない（Andres-Mateos et al., 2013)．一方クマなどの大型動物の場合，冬眠中は基本的に中途覚醒しない，体温低下が比較的軽微（夏期：37–38℃，冬期：30–35℃)，摂食・摂水・排泄を一切しないといった特徴を示す（Toien et al., 2011)．冬眠前後においてアメリカクロクマの発揮筋力（電気刺激に伴う関節トルクを測定）を測定した場合，一定程度（20％程度の減少）の筋力低下は認められるものの，その減少割合がヒト骨格筋に比較して非常に軽微であることが報告されている（Harlow et al., 2001)．ツキノワグマ骨格筋を対象に骨格筋線維サイズを測定した我々の報告においても，冬眠前後（冬眠前：11 月下旬，冬眠後：4 月中旬，同一個体間の比較ではない点に注意）

を比較した場合に筋線維サイズの減少を認めているが，先行研究と同様に軽微な筋肉量減少にとどまっていた（Miyazaki et al., 2019）．一方でたとえ冬眠哺乳動物であっても，夏季に筋活動量が制限されると骨格筋量は大きく減少することが報告されている（Lin et al., 2012）．ヒグマの下腿を支配する末梢運動神経（総腓骨神経）を外科的に切断した場合，夏季活動期では筋肉量が大きく減少する（11 週間で 58–61％の筋横断面積減少）が，冬眠期ではその減少割合が極めて低くなっていた（除神経をしても筋肉量の減少は 18–25％に留まる）．つまり冬眠哺乳動物における骨格筋萎縮耐性とは，リスやクマなど特定の生物種のみが生得的に常時有する生命機能ではなく，冬眠に伴い誘導される何らかの生理学的応答の結果もたらされる適応機構だと考えられる．

2. 冬眠に伴うクマ骨格筋のタンパク質代謝とエネルギー代謝の調節

2.1 筋肉量の規定因子としてのタンパク質代謝

骨格筋は終末分化した多核細胞である骨格筋線維の集合体であり，骨格筋量の増加（筋肥大）や減少（筋萎縮）といった組織全体の量的変化は，筋細胞内におけるタンパク質の合成および分解の代謝バランスの総和によって規定される．つまり骨格筋量を維持するためには，「筋細胞内のタンパク質合成と分解が平衡な状態」を保つことが必要となってくる．冬眠哺乳動物の骨格筋では，冬眠期の筋タンパク質ターンオーバー率は夏季活動期に比較して相対的に低下しており，この筋タンパク質代謝レベルの減少が筋肉量維持に貢献しているものと考えられている（Bertile et al., 2021）．放射性同位元素を用いたトレーサー法でアメリカクロクマの筋タンパク質代謝を直接的に測定した先行研究では，冬眠中のクマ骨格筋では，タンパク質合成効率および分解効率ともに夏季活動期に比較して顕著に抑制されるものの，両者は平衡状態を保ち，全体の総和として筋肉量の維持に貢献することが示されている（Lohuis et al., 2007）．現在のところ，クマ骨格筋に限定した場合，冬眠に伴う筋タンパク質代謝制御機構の適応変化について検討した例は多くない．いくつかの先行研究では，冬眠中のアメリカクロクマ（Fedorov et al., 2009）やハイイログマ（Jansen et al., 2019）の骨格筋では，タンパク質の生合成やリボソーム新生に関与する遺伝子群が発現上昇すること，タンパク質分解や筋萎縮に関与する遺伝子群の発現が抑制される可能性などが骨格筋遺伝子発現の網羅的解析により示されている．またヒグマ骨格筋を対象にプロテオミクス解析を行った研究では，冬眠に伴い骨格筋における脂質酸化レベルが抑制される一方で，解糖系による代謝レベルは冬眠期でも比較的維持されることが報告されている（Chazarin et al., 2019）．

2.2 冬眠に伴うツキノワグマ骨格筋のタンパク質代謝制御機構の変化

2.2.1 冬眠中のツキノワグマ骨格筋は衰えていない

我々はツキノワグマ骨格筋を対象に，筋タンパク質合成および分解を制御する細胞内シグナル伝達機構について詳細な検討を行っている．この検討には，クマ飼育に特化した専用施設（北秋田市クマクマ園）にて管理・飼養されているツキノワグマを用いているため，捕獲された野生動物を用いた研究に伴う諸問題（飼育環境や栄養状態，介入のタイミング，同一個体からの複数サンプリングの困難性など）の多くを排除することが可能となった．冬眠期（2 月下旬）ツキノワグマの片脚から大腿四頭筋を採取し，活動期（7 月中旬）に同一個体の対側脚から採取した筋肉との比較分析を行ったところ，体重や骨格筋線維サイズ，遅筋・速筋線維のタイプ割合などに全く変化は認められなかった（Miyazaki, Shimozuru, Kitaoka, et al., 2022）．骨格筋を採取した活動期（7 月）および冬眠期（2 月）は，それぞれツキノワグマの体重の増加期および減少期に相当するため単純な比較は難しいが（Hashimoto & Yasutake, 1999），少なくともこの 2 点間を比較した場合，冬眠期のツキノワグマ骨格筋は活動期と比べて廃用性変化（骨格筋線維サイズ減少や速筋への線維タイプ移行）を全く示していない（図 2）．

2.2.2 タンパク質合成制御系の変化

骨格筋を含む様々な組織において，タンパク質合成を正に制御する分子機構として，セリン / スレオニンキナーゼである mTOR（mechanistic target of rapamycin）を中心とした細胞内シグナル伝達系の関与が示されている．mTOR は，その他の機能タンパク質と共に複合体を形成して種々の細胞内機能を調節するが，このうち mTORC1 複合体はリボソームにおける mRNA からタンパク質への翻訳開始や伸長を制御する 4EBP-1（eukaryotic initiation factor 4E (eIF4E) binding protein-1）や S6K1（p70 ribosomal S6 kinase 1）などの機能分子をリン酸化することで，細胞内におけるタンパク質合成を促進している．冬眠期のツキノワグマ骨格筋が筋肉量減少や筋線維タイプ移行といった廃用性変化を示していなかったことから，mTORC1 を中心とするシグナル伝達系の適応変化についても検討した．その結果，mTORC1 の

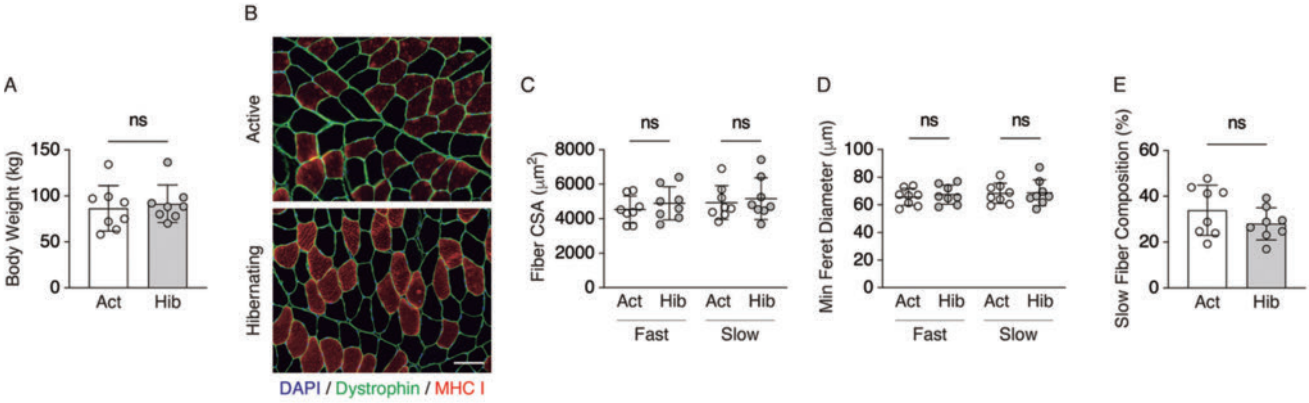

図 2：活動期／冬眠期におけるツキノワグマの体重および骨格筋組織の形態特性．A）体重，B）筋線維横断面の免疫組織染色像（赤色；遅筋線維，黒色；速筋線維，緑色；ジストロフィン），C）筋線維横断面積，D）筋線維の短径，E）遅筋線維の比率，活動期（Act）と冬眠期（Hib）を比較した場合，体重（A）や筋線維の大きさ（B，C，D），筋線維タイプの比率（E）などに全く変化が認められない．（Miyazaki, Shimozuru, Kitaoka, et al., 2022）より一部改変．

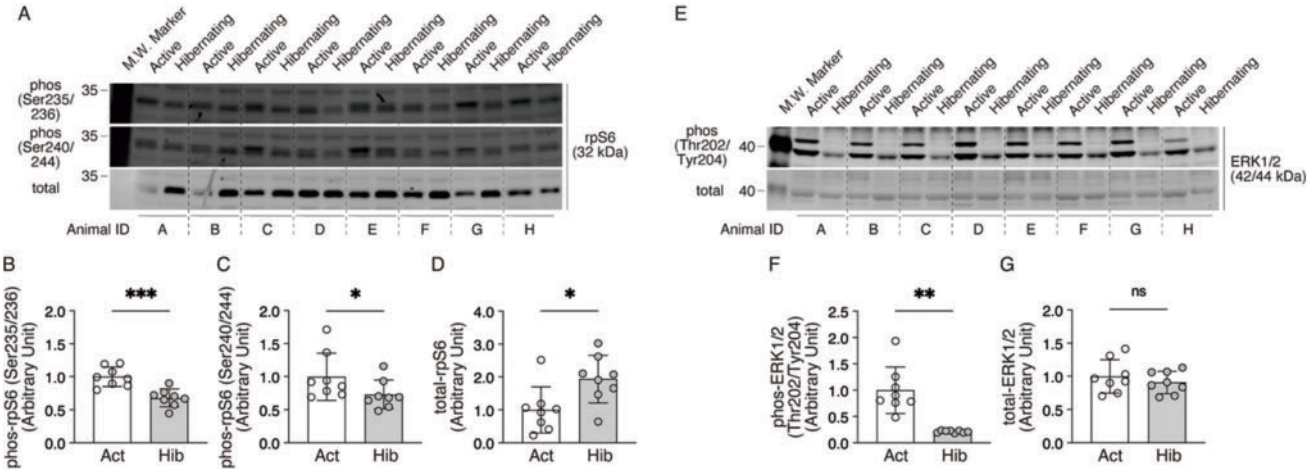

図 3：骨格筋タンパク質合成を制御するシグナル伝達系の活性化状態の変化．A-D）mTOR 経路の下流に存在する ribosomal protein S6 のリン酸化および総タンパク質量の変化，E-G）ERK1/2 のリン酸化および総タンパク質量の変化，それぞれのシグナル伝達系の活性化状態を示すリン酸化タンパク質量が，活動期（Act）に比較し，冬眠期（Hib）の骨格筋において顕著に減少する．（Miyazaki, Shimozuru, Kitaoka, et al., 2022）より一部改変．

機能的活性を示す指標となる下流因子の S6K1 や rpS6 のリン酸化状態が，冬眠期のツキノワグマ骨格筋において顕著に抑制されていた（Miyazaki, Shimozuru, Kitaoka, et al., 2022）（図 3）．また細胞内タンパク質合成系の主要な制御シグナルである Akt/GSK3（glycogen synthase kinase 3）経路や，mTORC1 依存性／非依存性経路への入力を介して筋タンパク質合成を正に制御する MEK（mitogen-activated protein kinase kinase）/ ERK（extracellular signal-regulated kinase）経路も，冬眠期ツキノワグマ骨格筋において顕著なリン酸化状態の低下が認められている．MEK/ERK 依存性のシグナル入力は，様々な種類の細胞において細胞増殖や成長，分化といった多種多様な細胞プロセスに関与する情報伝達系として知られる．特に骨格筋では，筋肉の収縮活動や機械的刺激（張力発揮やストレッチなど）などメカニカルストレス依存性に活性化されるため（Miyazaki et al., 2011），MEK/ERK 経路のリン酸化状態の低下は，冬眠期間中の筋肉の活動性低下や力学的負荷量の減少を反映していると考えることができる．

2.2.3　タンパク質分解制御系の変化

骨格筋タンパク質の主要な分解経路としては，ユビキチン-プロテアソーム系およびオートファジー-リソソーム系を介した制御系の関与が示されている（Sartori et al., 2021）．ユビキチン-プロテアソーム系では，タンパク質に付加されたユビキチン鎖をプロテアソームが認識し，ATP 依存性かつ選択的に標的タンパク質を分解する．特に骨格筋萎縮（muscle atrophy）の際には，筋特異的に発現する E3 ユビキチンリガーゼである Atrogin1 や MuRF1（muscle RING finger protein 1）といった因子

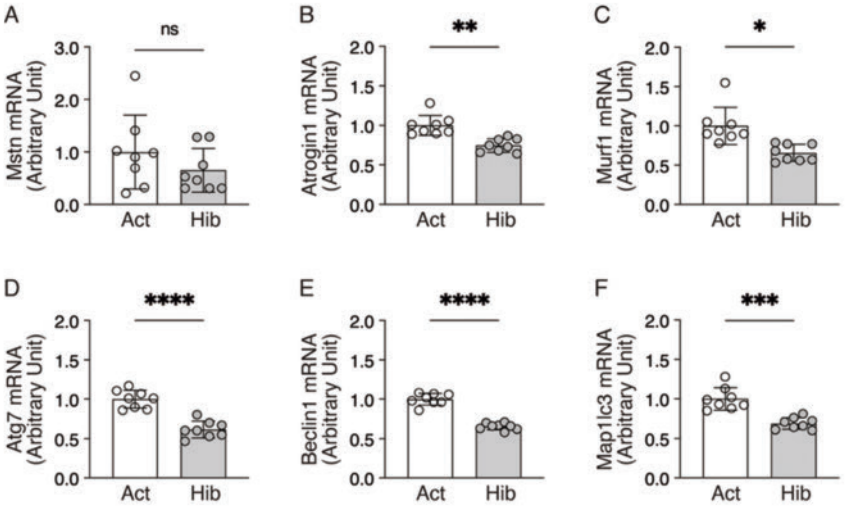

図 4：骨格筋タンパク質分解系制御因子の遺伝子発現変化．Ub-Proteasome 系に含まれる Atrogin1（B）や Murf1（C），オートファジー系に関与する各因子（D-F）の遺伝子発現量は，いずれの指標も活動期（Act）に比較し，冬眠期（Hib）の骨格筋において顕著に抑制される．骨格筋量の負の制御因子である Mstn（A）の遺伝子発現量については，有意な変化は観察されていない．（Miyazaki, Shimozuru, Kitaoka, et al., 2022）より一部改変．

の発現量が増加して筋タンパク質分解を促進することから，これらの因子は Atrogenes などとも呼ばれる（Bodine et al., 2001）．一方オートファジー系では，オートファゴソームという隔離膜で囲まれた細胞質空間を丸ごと消化するため，選択的なタンパク質分解機構であるユビキチン–プロテアソーム系に対して，タンパク質のバルク分解系とも呼ばれる．骨格筋においては，栄養不良や飢餓状態，筋変性疾患などで活性化されることが示されている（Milan et al., 2015）．冬眠期のツキノワグマ骨格筋において，ユビキチン–プロテアソーム系（Atrogin1 および Murf1 遺伝子発現量）およびオートファジー–リソソーム系に関与する各因子（Atg7, Beclin 1 および Map1lc3）の遺伝子発現量を測定したところ，活動期に比較して，いずれのタンパク質分解系に関与する因子も遺伝子発現量が顕著に減少していた（Miyazaki, Shimozuru, Kitaoka, et al., 2022）（図 4）．これらの結果から，ツキノワグマ骨格筋では冬眠中にユビキチン–プロテアソーム系およびオートファジー–リソソーム系依存性のタンパク質分解経路が不活性状態にあることが推測される．今後は筋タンパク質のユビキチン化やプロテアソーム活性の変化，オートファゴソーム形成など，実際のタンパク質分解効率が冬眠に伴いどの様に制御されているのかを明らかにする必要がある．また骨格筋量の負の制御因子として知られ，冬眠中に発現上昇する可能性が示唆されているミオスタチンの遺伝子発現量については，活動期・冬眠期の比較において有意な変化は観察されていない．

2.3 冬眠に伴うツキノワグマ骨格筋のエネルギー代謝系の変化

細胞内エネルギーセンサーとして知られる 5'-AMP-activated protein kinase（AMPK）は，ATP 加水分解に伴う AMP/ATP 比の上昇により活性化され，ATP 利用による細胞内の同化プロセスを抑制し，また ATP 生成のための異化経路を促進することでエネルギー恒常性を維持する役割を担う．骨格筋においては，AMPK の活性化がグルコース取り込みや脂肪酸 β 酸化を促進することが示されている．冬眠は長期間の絶食を伴うことから，細胞内エネルギー欠乏による AMP/ATP 比の相対的上昇が AMPK 活性化を引き起こすのではないかと我々は当初予想していた．しかしながら冬眠期ツキノワグマ骨格筋では，活動期に比較して AMPK のリン酸化および総タンパク質発現が有意に抑制されていた（Miyazaki, Shimozuru, Kitaoka, et al., 2022）．これはおそらく，冬眠期の骨格筋では ATP の加水分解が活発に行われず，AMP/ATP 比の相対的低下が誘導されているのであろう．実際に，ATP 産生が行われるミトコンドリアの関連制御因子のうち，脂肪酸 β 酸化の律速酵素である carnitine palmitoyltransferase 1b（Cpt1β）や TCA 回路の第一段階を触媒する酵素であるクエン酸合成酵素（CS; citrate synthase），電子伝達系の制御因子の一つである cytochrome c（Cycs），ミトコンドリア新生の制御因子として知られる peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 beta（Pgc1β）などの遺伝子発現量や酵素活性（CS 活性）が冬眠期クマ骨

格筋において有意に抑制されていた．

2.4　冬眠期のツキノワグマ骨格筋は省エネモード

このように冬眠期のクマ骨格筋では，「タンパク質を作る」「タンパク質を壊す」というタンパク質代謝の調節系の両者を抑制することで，総和として筋肉という組織のタンパク質含量を維持することにより，筋肉の衰えを防止している様である．さらには，酸素を使いながら脂質・糖質からエネルギーを取り出す有酸素系エネルギー代謝を調節する各制御系も，活動期に比較して大きく抑制されることが明らかとなった．以上の適応変化は，長期の絶食を伴う冬眠期において筋肉を「省エネモード」に変化させることで，体内に蓄えられた脂質やタンパク質といった有限であるエネルギー源の無駄使いを防ぎ，冬季環境を生き抜くための適応戦略であろうと考えることができる．

3. 冬眠哺乳動物の骨格筋萎縮耐性を誘導する因子は？

現在のところ，使わないと衰えるという廃用性骨格筋萎縮の一次的な誘導要因は，筋タンパク質分解系（特にユビキチン-プロテアソーム系依存性のタンパク質分解経路）の活性化によるものであると考えられている．この点からも，冬眠期の骨格筋においてタンパク質分解系の制御機構が抑制されることは，不活動状態が継続しても筋肉量が減少しないという冬眠哺乳動物の特徴を説明する上で非常に合理的な適応であるといえる．しかしながら個体全体の適応として，この筋タンパク質分解系の抑制が何をトリガーとして誘導されているのか，現在も全くわかっていない．いくつかの先行研究では，冬眠期のクマ血清をラット筋組織（*ex vivo*）やヒト骨格筋由来筋管細胞（*in vitro*）の培地中に添加することで筋タンパク質分解が抑制され，筋タンパク質総量の増加に寄与することが示されている（Chanon et al., 2018; Fuster et al., 2007; Miyazaki, Shimozuru, & Tsubota, 2022）．一方で冬眠中のクマ骨格筋は，神経支配が失われた状態（除神経）でも骨格筋量維持に成功していることから，末梢組織である骨格筋への神経支配は筋量の維持に不可欠な要因ではないことが推察される（Lin et al., 2012）．従って，冬眠に伴い分泌される（もしくは分泌抑制される）体液性・全身性の生理活性物質が存在すること，さらにはその生理活性物質が筋タンパク質の分解抑制に関与している可能性が非常に高い．

4. 今後の展開

ヒトの場合，持続的な体温低下は全身臓器の機能不全（深部体温が 32–28℃を下回ると昏睡・徐脈・徐呼吸が出現，25–20℃を下回ると心停止）を引き起こし，生命活動を維持できなくなる．一方でフトオコビトキツネザルやピグミースローロリスなど，冬眠する霊長類も存在する（Dausmann et al., 2004; Ruf et al., 2015）．科学的には未検証だが，遭難事故から 24 日ぶりに発見された日本人男性（発見時直腸温 22℃，病院搬送後に心停止，発見まで意識消失状態で摂食・摂水をしていない）の生還例も興味深い（2007 年 1 月 24 日付　毎日新聞）．最近では，Q 神経という視床下部神経細胞群の選択的刺激により，非冬眠哺乳動物であるマウスが冬眠様状態（数日間持続する低体温・低代謝）を示すことも報告された（Takahashi et al., 2020）（小野の稿参照）．スイッチさえ入れることができれば，ヒトでも冬眠（能動的な低代謝状態を継続しながらの生命維持）に類似した生理状態を達成できるかもしれない．

冬眠哺乳動物は，生命維持のために一定程度のエネルギー代謝を維持しながら長期間の不活動・栄養不良を経験し，それでもなお筋肉がほとんど衰えないという，不思議な形質を備えている．冬眠期のクマ骨格筋では，筋肉を「省エネモード」に変化させることで筋タンパク質代謝を下げ（合成も分解もどちらも下げる），結果として筋肉量を維持させている様である．しかしながら，この冬眠という省エネモードのスイッチが何なのか，その特定には現在も至っていない．この因子の特定を含め，冬眠哺乳動物が有する「使わなくても衰えない筋肉」という未解明の仕組みを明らかにすることで，最終的にはヒトの寝たきり防止や効果的なリハビリテーション手法の開発などが期待される．

参考文献

Andres-Mateos, E., Brinkmeier, H., Burks, T. N., Mejias, R., Files, D. C., Steinberger, M., Soleimani, A., Marx, R., Simmers, J. L., Lin, B., Finanger Hedderick, E., Marr, T. G., Lin, B. M., Hourde, C., Leinwand, L. A., Kuhl, D., Foller, M., Vogelsang, S., Hernandez-Diaz, I., Vaughan, D. K., Alvarez de la Rosa, D., Lang, F., & Cohn, R. D. (2013, Jan). Activation of serum/glucocorticoid-induced kinase 1 (SGK1) is important to maintain skeletal muscle homeostasis and prevent atrophy. *EMBO Mol Med, 5*(1), 80–91. https://doi.org/10.1002/emmm.201201443

Bertile, F., Habold, C., Le Maho, Y., & Giroud, S. (2021). Body

Protein Sparing in Hibernators: A Source for Biomedical Innovation. *Front Physiol, 12*, 634953. https://doi.org/10.3389/fphys.2021.634953

Bodine, S. C., Latres, E., Baumhueter, S., Lai, V. K., Nunez, L., Clarke, B. A., Poueymirou, W. T., Panaro, F. J., Na, E., Dharmarajan, K., Pan, Z. Q., Valenzuela, D. M., DeChiara, T. M., Stitt, T. N., Yancopoulos, G. D., & Glass, D. J. (2001, Nov 23). Identification of ubiquitin ligases required for skeletal muscle atrophy. *Science, 294*(5547), 1704–1708. https://doi.org/10.1126/science.1065874

Buck, C. L., & Barnes, B. M. (1999). Annual Cycle of Body Composition and Hibernation in Free-Living Arctic Ground Squirrels. *Journal of Mammalogy, 80*(2), 430–442. https://doi.org/10.2307/1383291

Chanon, S., Chazarin, B., Toubhans, B., Durand, C., Chery, I., Robert, M., Vieille-Marchiset, A., Swenson, J. E., Zedrosser, A., Evans, A. L., Brunberg, S., Arnemo, J. M., Gauquelin-Koch, G., Storey, K. B., Simon, C., Blanc, S., Bertile, F., & Lefai, E. (2018, Apr 3). Proteolysis inhibition by hibernating bear serum leads to increased protein content in human muscle cells. *Sci Rep, 8*(1), 5525. https://doi.org/10.1038/s41598-018-23891-5

Chazarin, B., Storey, K. B., Ziemianin, A., Chanon, S., Plumel, M., Chery, I., Durand, C., Evans, A. L., Arnemo, J. M., Zedrosser, A., Swenson, J. E., Gauquelin-Koch, G., Simon, C., Blanc, S., Lefai, E., & Bertile, F. (2019). Metabolic reprogramming involving glycolysis in the hibernating brown bear skeletal muscle. *Front Zool, 16*, 12. https://doi.org/10.1186/s12983-019-0312-2

Cruz-Jentoft, A. J., Bahat, G., Bauer, J., Boirie, Y., Bruyere, O., Cederholm, T., Cooper, C., Landi, F., Rolland, Y., Sayer, A. A., Schneider, S. M., Sieber, C. C., Topinkova, E., Vandewoude, M., Visser, M., Zamboni, M., Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older, P., & the Extended Group for, E. (2019, Jan 1). Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing, 48*(1), 16–31. https://doi.org/10.1093/ageing/afy169

Cruz-Jentoft, A. J., & Sayer, A. A. (2019, Jun 29). Sarcopenia. *Lancet, 393*(10191), 2636–2646. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31138-9

Dausmann, K. H., Glos, J., Ganzhorn, J. U., & Heldmaier, G. (2004, Jun 24). Physiology: hibernation in a tropical primate. *Nature, 429* (6994), 825–826. https://doi.org/10.1038/429825a

de Boer, M. D., Selby, A., Atherton, P., Smith, K., Seynnes, O. R., Maganaris, C. N., Maffulli, N., Movin, T., Narici, M. V., & Rennie, M. J. (2007, Nov 15). The temporal responses of protein synthesis, gene expression and cell signalling in human quadriceps muscle and patellar tendon to disuse. *J Physiol, 585*(Pt 1), 241–251. https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.142828

Fedorov, V. B., Goropashnaya, A. V., Toien, O., Stewart, N. C., Gracey, A. Y., Chang, C., Qin, S., Pertea, G., Quackenbush, J., Showe, L. C., Showe, M. K., Boyer, B. B., & Barnes, B. M. (2009, Apr 10). Elevated expression of protein biosynthesis genes in liver and muscle of hibernating black bears (Ursus americanus). *Physiol Genomics, 37*(2), 108–118. https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.90398.2008

Fuster, G., Busquets, S., Almendro, V., Lopez-Soriano, F. J., & Argiles, J. M. (2007, Oct). Antiproteolytic effects of plasma from hibernating bears: a new approach for muscle wasting therapy? *Clin Nutr, 26*(5), 658–661. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2007.07.003

Gonzalez-Bernardo, E., Russo, L. F., Valderrabano, E., Fernandez, A., & Penteriani, V. (2020, Jul). Denning in brown bears. *Ecol Evol, 10*(13), 6844–6862. https://doi.org/10.1002/ece3.6372

Harlow, H. J., Lohuis, T., Beck, T. D., & Iaizzo, P. A. (2001, Feb 22). Muscle strength in overwintering bears. *Nature, 409*(6823), 997. https://doi.org/10.1038/35059165

Hashimoto, Y., & Yasutake, A. (1999). Seasonal changes in body weight of female Asiatic black bears under captivity. *Mammal Study, 24*(1), 1–6. https://doi.org/10.3106/mammalstudy.24.1

Ivakine, E. A., & Cohn, R. D. (2014, Apr). Maintaining skeletal muscle mass: lessons learned from hibernation. *Exp Physiol, 99*(4), 632–637. https://doi.org/10.1113/expphysiol.2013.074344

Jansen, H. T., Trojahn, S., Saxton, M. W., Quackenbush, C. R., Evans Hutzenbiler, B. D., Nelson, O. L., Cornejo, O. E., Robbins, C. T., & Kelley, J. L. (2019). Hibernation induces widespread transcriptional remodeling in metabolic tissues of the grizzly bear. *Commun Biol, 2*, 336. https://doi.org/10.1038/s42003-019-0574-4

Janssen, I., Heymsfield, S. B., Wang, Z. M., & Ross, R. (2000, Jul). Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18–88 yr. *J Appl Physiol (1985), 89*(1), 81–88. https://doi.org/10.1152/jappl.2000.89.1.81

Lin, D. C., Hershey, J. D., Mattoon, J. S., & Robbins, C. T. (2012, Jun 15). Skeletal muscles of hibernating brown bears are unusually resistant to effects of denervation. *J Exp Biol, 215*(Pt 12), 2081–2087. https://doi.org/10.1242/jeb.066134

Lohuis, T. D., Harlow, H. J., & Beck, T. D. (2007, May). Hibernating black bears (Ursus americanus) experience skeletal muscle protein balance during winter anorexia. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol, 147*(1), 20–28. https://doi.org/10.1016/j.cbpb.2006.12.020

Milan, G., Romanello, V., Pescatore, F., Armani, A., Paik, J. H., Frasson, L., Seydel, A., Zhao, J., Abraham, R., Goldberg, A. L., Blaauw, B., DePinho, R. A., & Sandri, M. (2015, Apr 10). Regulation of autophagy and the ubiquitin-proteasome system by the FoxO transcriptional network during muscle atrophy. *Nat Commun, 6*, 6670. https://doi.org/10.1038/ncomms7670

Miyazaki, M., & Esser, K. A. (2009, Apr). Cellular mechanisms

regulating protein synthesis and skeletal muscle hypertrophy in animals. *J Appl Physiol (1985), 106*(4), 1367–1373. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.91355.2008

Miyazaki, M., McCarthy, J. J., Fedele, M. J., & Esser, K. A. (2011, Apr 1). Early activation of mTORC1 signalling in response to mechanical overload is independent of phosphoinositide 3-kinase/Akt signalling. *J Physiol, 589*(Pt 7), 1831–1846. https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.205658

Miyazaki, M., Shimozuru, M., Kitaoka, Y., Takahashi, K., & Tsubota, T. (2022, Nov 16). Regulation of protein and oxidative energy metabolism are down-regulated in the skeletal muscles of Asiatic black bears during hibernation. *Sci Rep, 12*(1), 19723. https://doi.org/10.1038/s41598-022-24251-0

Miyazaki, M., Shimozuru, M., & Tsubota, T. (2019). Skeletal muscles of hibernating black bears show minimal atrophy and phenotype shifting despite prolonged physical inactivity and starvation. *PLoS One, 14*(4), e0215489. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215489

Miyazaki, M., Shimozuru, M., & Tsubota, T. (2022). Supplementing cultured human myotubes with hibernating bear serum results in increased protein content by modulating Akt/FOXO3a signaling. *PLoS One, 17*(1), e0263085. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263085

Rennie, M. J., Selby, A., Atherton, P., Smith, K., Kumar, V., Glover, E. L., & Philips, S. M. (2010, Feb). Facts, noise and wishful thinking: muscle protein turnover in aging and human disuse atrophy. *Scand J Med Sci Sports, 20*(1), 5–9. https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2009.00967.x

Ruf, T., Streicher, U., Stalder, G. L., Nadler, T., & Walzer, C. (2015, Dec 3). Hibernation in the pygmy slow loris (Nycticebus pygmaeus): multiday torpor in primates is not restricted to Madagascar. *Sci Rep, 5*, 17392. https://doi.org/10.1038/srep17392

Sartori, R., Romanello, V., & Sandri, M. (2021, Jan 12). Mechanisms of muscle atrophy and hypertrophy: implications in health and disease. *Nat Commun, 12*(1), 330. https://doi.org/10.1038/s41467-020-20123-1

Takahashi, T. M., Sunagawa, G. A., Soya, S., Abe, M., Sakurai, K., Ishikawa, K., Yanagisawa, M., Hama, H., Hasegawa, E., Miyawaki, A., Sakimura, K., Takahashi, M., & Sakurai, T. (2020, Jul). A discrete neuronal circuit induces a hibernation-like state in rodents. *Nature, 583*(7814), 109–114. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2163-6

Toien, O., Blake, J., Edgar, D. M., Grahn, D. A., Heller, H. C., & Barnes, B. M. (2011, Feb 18). Hibernation in black bears: independence of metabolic suppression from body temperature. *Science, 331*(6019), 906–909. https://doi.org/10.1126/science.1199435