



Title	人工冬眠の実現にむけた休眠研究の取り組み
Author(s)	小野, 宏晃; Ono, Hiroaki; 砂川, 玄志郎 他
Description	第二章: 恒温動物 (哺乳類)
Citation	低温科学, 81, 141-147
Issue Date	2023-03-20
DOI	https://doi.org/10.14943/lowtemsci.81.141
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/89102
Type	departmental bulletin paper
File Information	15_p141-147_LT81.pdf



人工冬眠の実現にむけた休眠研究の取り組み

小野 宏晃¹⁾, 砂川 玄志郎¹⁾

2022年12月20日受付, 2023年1月20日受理

動物は冬季や食料不足に直面すると、生命機能を必要最小限に絞り込むことで、能動的にエネルギー必要量を減らす戦略をとることがある。これを「休眠 (torpor)」と呼び、休眠する期間によって数ヶ月にわたる季節性の冬眠 (hibernation) と、数時間程度の日内休眠 (daily torpor) の2つに大別される。休眠の驚くべき特徴は、代謝と体温が低下するだけでなく、休眠から醒めた後に生体がなんら障害を受けずに正常に機能することにある。もし低代謝耐性と低体温耐性を人間に実装すること（人工冬眠）ができれば、呼吸・循環不全に代表されるようなエネルギー供給不足が問題となる疾患への新しい治療法になることが期待される。

Torpor research toward the synthetic hibernation

Hiroaki Ono¹ and Genshiro A. Sunagawa²

Some mammals actively reduce energy demand by minimalizing their vital biological functions when facing winter or starvation. This is called torpor, divided into either daily torpor (minutes to hours in length) or hibernation (days to weeks). The surprising features of hibernation are not only hypometabolism and low body temperature but their biological function remaining intact after recovering from torpor. Implementing such hypometabolic and low body temperature resistance in humans as synthetic hibernation is expected to become a new treatment for diseases with insufficient energy supply, such as respiratory and circulatory failure.

キーワード：冬眠, 日内休眠, 能動的低代謝, 人工冬眠
hibernation, daily torpor, active hypometabolism, synthetic hibernation

1. はじめに

ヒトを含む多くの哺乳類では、高度に発達した脳神経系により体温と代謝が調節されており、外的・内的環境の変化に対する恒常性を獲得している。地球上の大多数を占める変温性の生物と比べて、恒常的な体温・代謝調節能を有する生物は、行動や繁殖における自由度が著し

く大きいという理由から、生存のための多くの利点を享受してきた。しかし、このような恒常性の獲得には、内的・外的環境の変化を検知して、それに応じたフィードバック制御を常に行う必要があるため、エネルギーの必要量が増大した。ところが自然界では、季節や環境の変動によって栄養源の入手が困難になるため、エネルギーの供給量が必要量を下回ってしまう状況がある。この状

連絡先

砂川 玄志郎

国立研究開発法人理化学研究所 生命機能科学研究センター (BDR) 冬眠生物学研究チーム

〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町 2-2-3 D 棟 3F 居室 E303 (RIKEN Center for Biosystems Dynamics Research (BDR), D-Building/E303, 2-2-3 Minatojima-minami machi, Chuo-ku, Kobe, Hyogo, Japan)

Tel. 078-306-3302

e-mail : genshiro.sunagawa@riken.jp

1) 兵庫県神戸市中央区港島南町 2-2-3 D 棟 3F 居室 E303

RIKEN Center for Biosystems Dynamics Research (BDR), D-Building/E303, 2-2-3 Minatojima-minami machi, Chuo-ku, Kobe, Hyogo, Japan

況を回避するべく、哺乳類の一部の動物は生命機能を必要最小限に絞り込むことで、能動的にエネルギー必要量を減らす生存戦略を生み出した。これを「休眠 (torpor)」と呼び、休眠する期間によって数ヶ月にわたる季節性の休眠状態である冬眠 (hibernation) と、数時間程度の日内休眠 (daily torpor) の2つに大別される。

冬眠中の哺乳類は、代謝が正常の5%程度までに低下し、体温も4℃前後にまで低下する (Mohr et al., 2020)。実際に、冬眠状態の個体を観察すると、死んでいる状態と区別するのが難しいほどである。冬眠する哺乳類 (以降、冬眠動物と記載) は冬季の数ヶ月前から栄養状態や環境を整えることで、冬眠可能な状態にからだを整える必要がある。この意味で、冬眠は計画停電のような休眠状態である。一方、日内休眠は食料不足や日長時間の短縮、低温度によって誘発される休眠状態で、冬眠のように数日にわたって持続することはなく、代謝は正常の30%ほどになり、体温は10℃以下に低下することはまれである (Geiser., 1998)。冬眠と違い事前準備が不要で、その時、環境のエネルギー供給不足に応答できるという点で日頃行う節電のような休眠状態である。

休眠の驚くべき特徴は、代謝と体温が低下するだけでなく、休眠から醒めた後に生体がなんら障害を受けずに正常に機能することにある。例えば、ヒトの体温は通常であれば35℃~37℃の範囲に保たれている。もし、ヒトの体温やエネルギー供給量を休眠時の水準まで抑制してしまうと、重篤な呼吸・循環不全による臓器障害を惹起してしまう。つまり、休眠中の動物では低代謝と低体温に対する耐性を発動していると考えられる。もし低代謝耐性と低体温耐性を人間に実装すること (人工冬眠) ができれば、呼吸・循環不全に代表されるようなエネルギー供給不足が問題となる疾患への新しい治療法になることが期待される。

本稿では、休眠の生理学と休眠の中枢制御基盤に加えて、我々のチームが目指している人工冬眠の実現に向けた最新の取り組みを紹介する。また、最後に休眠研究の課題を議論して、休眠研究の方向性を提示したい。

2. 休眠の生理学

休眠の生理学を理解するために、まずは“代謝”の実体について具体的なイメージをもち、どのように測定されるのかを理解するところからはじめる。一言でいうと、代謝とは「生物が外界から取り入れた有機物を、酸素を使って燃焼し、熱エネルギーや化学エネルギーを生み出すプロセス」である。従って、代謝を測定するためには、

「酸素をいくら使ったか (= 酸素消費量)」を測定すればよい。また代謝のうち、生命の維持に最低限のエネルギー必要量を基礎代謝と呼ぶ。休眠の本質は、基礎代謝を自ら低下させること、すなわち「能動的低代謝 (active hypometabolism)」にある。

能動的低代謝についての理解を深めるために、低代謝と低体温の因果性について考察してみる。まずダイナミクスの視点として、休眠に入るときの酸素消費量と体温を経時的に観察すると、代謝が体温よりも先に低下することが知られている (Heldmaier et al., 2004)。これは、全身麻酔による強制的な低体温や、循環不全や脳卒中で観察される病的な低体温症では、代謝と体温がほぼ同時に低下することと対照的である。つぎに、物理化学的な視点として、代謝も生化学反応であるから、その反応速度は温度に影響される。ここで、温度が10℃上昇すると、化学反応の速度が何倍になるかを指数化したものが温度係数 (Q10) である (Glasstone., 1969)。通常、この数値は2~3の値をとる。すなわち、10℃あがるごとに、反応速度は2倍から3倍になるわけである。ところが、休眠中の動物はQ10が大きくなることが知られている (Geiser., 2004)。このことは、代謝の低下度合いは、温度の低下から予想される影響よりも大きいことを意味する。以上のことから、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。

我々の研究グループでは、日内休眠をする動物であるマウス (ハツカネズミ) をモデル哺乳類とした休眠研究を行っている。実験動物として確立され、豊富なゲノムリソースを活用できるマウスの日内休眠を研究することによって、冬眠と共通する普遍的な能動的低代謝のメカニズムを解明できる可能性がある。2016年にマウスの日内休眠を再現良く誘導する方法を確立し、C57BL/6Jという系統のマウスは絶食を開始すると16時間前後で安定的に日内休眠に入ることを見出した (図1) (Sunagawa et al., 2016)。この絶食性休眠 (FIT; fasting-induced torpor) の安定した誘導法を用いてマウスの日内休眠時の体温制御のパラメータを調べたところ、日内休眠中のマウスは低代謝にはなるものの、体温制御機構の設定温度 (体温セットポイント) が37℃から低下していない点が冬眠動物とは異なることを明らかにした。一方で、休眠中の温度制御機構を調べたところ、外気温度と体温の差を埋めようとする度合い (熱産生感度) が冬眠動物と同様に低下しているということが判明した。2021年には、遺伝子の転写開始点をゲノムワイドに同定できるトランスクリプトーム手法であるCAGE法に

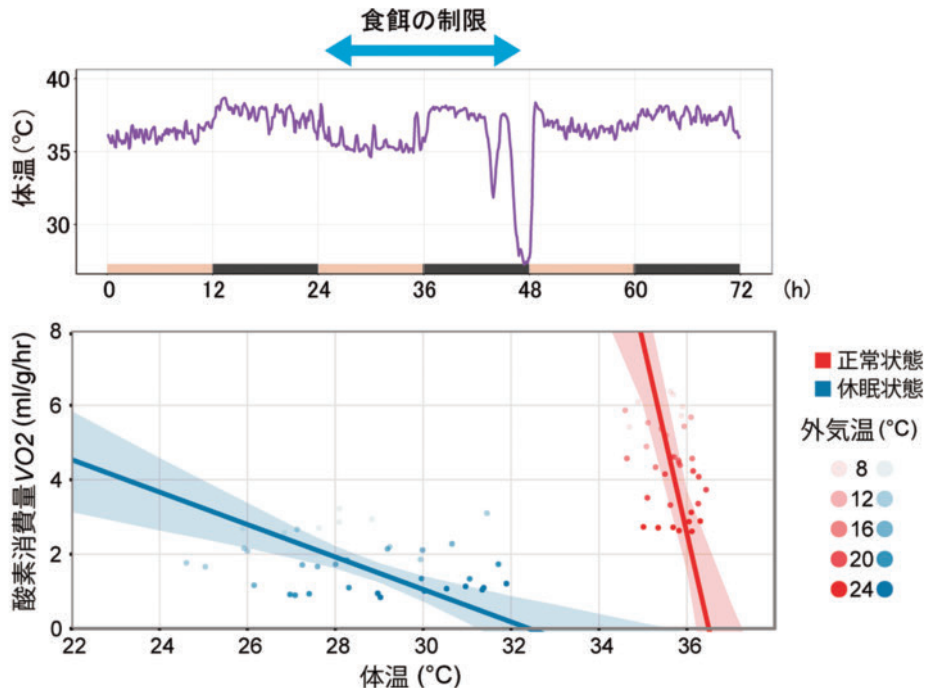


図1 日内休眠の体温と酸素消費量

図1：冬眠と日内休眠

日内休眠は絶食などの状況に応じて1日の中で数時間だけ休眠することである（上）日内休眠中の酸素消費量と体温のプロット。体温、酸素消費量、外気温を含む数理モデルにデータをフィッティングすると直線の傾きは熱産生感度を反映し、x軸との切片は体温のセットポイントになる。（下）。

よって、骨格筋において「日内休眠の間にだけ発現が変化」し、かつ「低代謝状態に特異的」な遺伝子群を同定した。これら遺伝子群のプロモーター領域における転写因子モチーフを調べたところ ATF3 の結合配列が多く含まれていることが分かった (Deviatiiarov et al., 2021)。そこで ATF3 ノックアウトマウスを作製し、日内休眠の表現型を解析したところ、低代謝状態への移行が正常マウスに比べて穏やかであることを確認した。このように実験的に誘導できるマウスの日内休眠は、能動的低代謝の研究に極めて強力な実験系であることが分かる。

3. 休眠の中枢制御基盤

休眠の目的は、環境に適応するために全身を低代謝・低体温にすることである。したがって、動物の内的環境（栄養状態や体温）と外的環境（温度や長日リズムなど）の変化を知覚・統合したシグナルを、効果器である全身の細胞へ伝達する仕組みを有するはずである。このような制御システムは中枢神経系である脳を中心に形成されていると考えられる。特に、視床下部は温感冷感の感覚シグナルや、末梢のエネルギー代謝情報を統合し、中枢神経系の他領域や自律神経系を調節していることから、

古くから休眠との関係が指摘されてきた。そこで、視床下部を中心として、体温調節や休眠誘導についての知見を概説する。

視床下部視索前野 (Preoptic area : POA) に局在し、PACAP (Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide : *Adcyap1* 遺伝子の産物) および 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 (Tan et al., 2016)。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。また重要なことに、同じく視索前野には脳組織自体の温度上昇を直接感知して発火活動が上昇する暑熱感知ニューロンが存在し (Nakayama et al, 1961)、これによって深部体温を反映した体温調節を実現していると考えられているが、*Adcyap1/Bdnf* ニューロンに脳温度感受性は見られなかった。したがって、視索前野の *Adcyap1/Bdnf* ニューロンは皮膚からの温覚の入力に反応して、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。近年、神経活動依存的な神経細胞ラベル技術 (FOS-TRAP 法; Allen et al., 2017) と単核 RNAseq により、

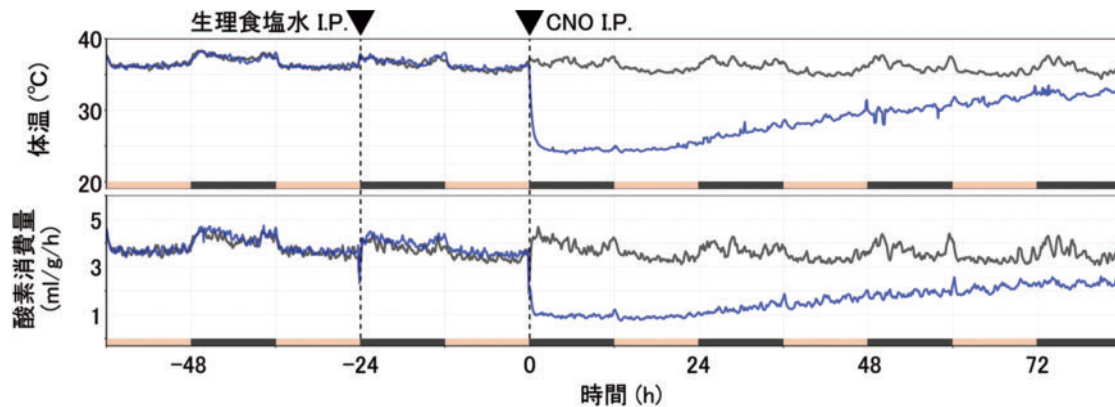


図2: Q 神経誘導性低代謝 (QIH)

マウスの視床下部前腹側脳室周囲核に存在する *Qrfp* 発現ニューロン (Q 神経) を特異的に興奮させると, 数日間に渡る低代謝・低体温を誘導できる. 神経細胞に人工受容体である化学遺伝学受容体を発現させると, CNO (クロザピン-N-オキシド) という薬剤が受容体に結合することで神経活動を興奮させる (スイッチオン) ことが可能である. Q 神経に化学遺伝学受容体を発現させて, CNO で興奮させると酸素消費量の低下が始まり, 続けて体温が低下する.

Adcyap1⁺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 (Hrvatín et al., 2020). 実際に, *Adcyap1*⁺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. さらにファイバーフォトメトリーにより 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. これは, 生理的な温度制御に関わるニューロンが, 日内休眠の誘導あるいは維持にも働くことを示唆している.

温度受容体である TRPM2 チャネル (齋藤の稿参照) を発現する視索前野の神経細胞群が暑熱感受性を持つことも報告されている (Song et al., 2016). 化学遺伝学を用いて 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 37°C 以上の温度で活性化する温度感受性のカルシウム透過性イオンチャネルであるため, 中枢における温覚検知の分子機構として考えられる. しかし, TRPM2 欠損マウスの体温調節に異常がないことから, 未知の暑熱感受性ニューロンが存在する可能性が高い.

また, 視索前野には内因性の代謝・体温調節因子の受容体や非視覚性光受容体を発現する神経細胞も多く位置している. このなかにはレプチン受容体 (*LepRb*) (Yu et al., 2016), プロスタグランジン受容体 EP3R (*Ptger3*) (Machado et al., 2020), エストロゲン受容体 (*EsR1*) (Zhang et al., 2020), ニューロキニン受容体 (*NK3R*) (Mittelman-Smith et al., 2015), オプシン 5 受容体 (*Opn5*) (Zhang et al., 2020) が含まれており, いずれの遺伝子を発現する細胞であっても化学遺伝学や光遺伝学で特異的に興奮させることによって低体温が誘発される. このうち, エストロゲン受容体 *EsR1* を発現する

ニューロンの活動を抑制すると, 絶食による日内休眠の正常な発現も阻害されたことから, 日内休眠の誘導にも関与していると考えられる (Zhang et al., 2020).

近年, 我々の研究チームではマウスの視床下部視索前野のうち, 内側部・前腹側脳室周囲核 (AvPe, anteroventral periventricular nucleus) および内側視索前野 (MPA, medial preoptic area) に存在し, QRFP (pyroglutamylated RFamide peptide) という神経ペプチドを発現するニューロン群を特異的に興奮させると数日にわたる持続的な低体温・低代謝が誘導されることを発見した (Takahashi et al., 2020) (図2). QRFP には食餌量や体温を上昇させる作用があるため, この発見は予想外であった (Chartrel et al., 2003; Takayasu et al., 2006). おそらく QRFP ではない未知の因子が低体温・低代謝に関わっていると思われる. これらのニューロン群を Q ニューロン (Q neurons; 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 neurons-induced hypometabolism) と名付けた. QIH の際立った特徴として, 体温セットポイントの低下がある. 通常のマウスは 37°C に体温を保とうとするが, QIH 中のセットポイントは正常よりも約 9°C 低下していた. (図3). 「低代謝」および「体温セットポイント低下」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. したがって, 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. 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

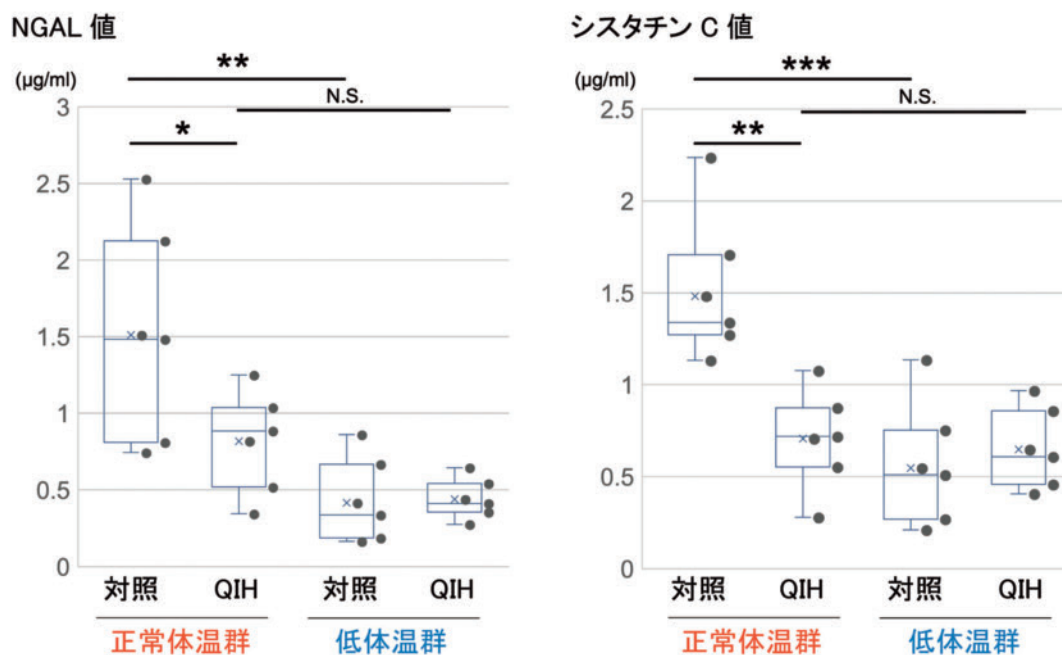


図3：温かい休眠による腎臓障害の進行抑制

体周囲の温度を制御することで正常体温群 ($35.0 \pm 1.3^\circ\text{C}$) と低体温群 ($21.5 \pm 1.3^\circ\text{C}$) に分け、虚血誘導後に急性腎障害の高感度バイオマーカーである NGAL 値とシスタチン C 値を評価した。正常体温群において QIH マウスでは対照マウスよりも有意に低い値を示し、QIH マウス同士では正常体温群と低体温群の間には有意な差は認められなかった。

ることにより休眠の誘導機構への解明が期待される。

これまでに述べた神経細胞種は、視索前野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。したがって、本質的に体温制御と日内休眠に関わるシステムは視床下部視索前野に存在しており、複数の因子によって調節されていると考えられる。今後は、調節因子の多様性を記述する方向だけでなく、より中心的かつ本質的な役割をする細胞種を同定する方向の研究も期待される。

4. 休眠の医療応用：人工冬眠

生体内外の環境変化にかかわらず生体の状態が一定に保たれるという性質を恒常性の維持と呼ぶ。生体が「健康」な状態においては、細胞レベルでエネルギー必要量と供給量の均衡を保つことで、恒常性を維持している。一方、身体的負荷がかかり恒常性を乱れた状態を「病気」という。例えば、肺炎であれば体内に取り込む酸素が低下するために十分に食物を酸化できないためエネルギーを取り出せなくなり、結果として末梢組織に十分なエネルギーを供給できなくなる。あるいは心筋梗塞であれば血圧が低下するため、末梢組織に酸素を運搬できなくなった状態であり、末梢組織におけるエネルギー供給が

障害される。このように、エネルギー必要量に対して供給量が不足しているときに、休眠によってエネルギー必要量を低下させることでエネルギーの不均衡を是正できると考えられる。これによって、病気の進行が遅れることで、治療が有効な時間枠を延長させることが期待される。病院までたどりつけない患者、あるいは治療に意味があるタイムリミットまでに治療を開始できない患者、このような患者が救命できる可能性が広がる。

我々の研究グループは、循環停止を伴う大動脈手術のモデルを用いて、休眠の医療応用の可能性を検討した (Kyo et al., 2022)。動脈手術など血液の循環停止を必要とする手術においては、術中臓器虚血による術後臓器の機能不全が問題となる。臨床現場では、超低体温 ($< 20^\circ\text{C}$) による低代謝の誘導が循環停止中の臓器保護に用いられているが、低体温による術後の凝固障害や血小板機能障害のリスクがある。そこで、循環停止を伴う大動脈手術を模したマウスを用いて、超低体温に代わる低代謝誘導として QIH の有用性を検討したところ、QIH を施したマウスの腎障害は低体温と同程度まで抑制されることが判明した。さらに、環境温度を 36°C に上げて、正常体温 ($35.0 \pm 1.3^\circ\text{C}$) に近づけた QIH であっても腎臓障害を抑制することができた。これは休眠による低代謝が、腎臓のエネルギー需要を下げたことで、血液の循環

停止に伴うエネルギー供給不足から保護された結果と考えられる。

今後は急性疾患だけではなく、うつ病などの精神疾患への有用性も検証されるべきである。例えば、労働者のうつ病では一定期間の休養によって抑うつ症状が急速に寛解に向かうため、“休養”が治療の第一選択である。休養はこころの休息という意味だけではなく、ミスマッチしている環境との調整をする時間でもある。しかしながら、休養中であってもストレス源から心理的な距離を取れず、不安や焦燥感を抱えたままとなってしまう、十分な精神的な休養が成立しない場合がある。また、実社会においては休養によって収入が減少することを鑑みると、休養自体にコストが発生してしまうことになり、経済的な理由から休養を選択できないケースも散見される。このような状況で、人工冬眠を選択することができれば、不安や焦燥を感じることなく休眠しながら環境調整を行い、また休眠中の生命維持にかかる経済的コストも削減することができるかもしれない。このような“人生からのログアウト”によって、複雑でストレスフルな現代社会を乗り切る考え方が出てくる可能性がある。このように人工冬眠が切り開く新しい医療は、多くの可能性に満ちており、病態に依存しない幅広い適応が期待される。

5. 休眠研究にある問いと方向性

休眠研究は100年以上前に学術誌に登場して以来、生態学や生理学の領域においては多くの知見が集められてきた。しかし、休眠の誘導に伴って細胞状態がどのように遷移するのか、低代謝耐性・低温耐性がどのように細胞に実装されているのか、といった多くの問いが手つかずのまま残されている。そこで、以下では休眠研究が抱える難しさを共有しながら、どのような方向性があり得るのかという点について概説する。

a. 仮説検証型研究の推進

これまでに冬眠動物をモデルとしたオミクス解析（トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボローム）が行われ、休眠を含む低代謝状態と関連のある分子が発見されているが、その分子が休眠の表現型にどのように関与するのかわからない（Andrew, 2019）。一般に、分子と表現型の因果性を示すためには、対象とする分子への遺伝子改変や薬理実験を行い、それによる表現型の変化を観察する仮説検証型の実験をする必要がある。休眠研究の場合、動物が冬眠に入るまでに数ヶ月単位の時間

を要することや、日内休眠の状態としての不安定さのために仮説検証型の実験を実施することが困難であった。しかし、上述のようにQニューロンの活性化による冬眠様状態の誘導や、安定的な日内休眠誘導プロトコルの確立によって、ようやく休眠研究が仮説検証型の研究を推進できる分野になったといえる。

b. 冬眠動物に適応可能な技術開発

冬眠は日内休眠と相同性が高い現象ではあるが、持続時間や低代謝・低体温の深さに関しては歴然とした相違がある。したがって、休眠を理解し人工冬眠につなげるためには冬眠を扱った仮説検証型の研究が必要不可欠である。しかし、実験室環境下で飼育可能な冬眠動物であるゴールデンハムスターやジリスに適応可能な遺伝学・分子生物学のツールが限られていることが、仮説検証型の実験を遂行するうえでの課題となっている。この課題をクリアするために、冬眠動物を用いたゲノム編集技術の開発や、ウイルスベクターを用いた遺伝子導入法の整備を進めていくことが重要である。

c. 細胞レベルの休眠実験系の樹立

休眠は個体レベルの表現型であるため、いかに研究ツールが整備されようとも仮説検証のスループットやスケラビリティの低さは課題である。一方で、概日リズムにおける培養細胞でのアッセイ系（Balsalobre et al., 1998）や、老化における細胞老化の分子マーカー発見（Krishnamurthy et al., 2004）の例から分かるように、個体レベルの表現型を細胞レベルの表現型に落とし込むことは分野の発展に大きく寄与することになる。つまり、休眠も細胞レベルに落とし込むことができれば、あらゆる分子生物学的ツールが適応できるようになり、一挙に分子メカニズムの解明が進展すると思われる。幸いなことに、休眠中は全身の細胞が低代謝になっていると予想され、また代謝自体が細胞レベルで定義・観測可能な量であるため、“細胞休眠”は十分に実現できると思われる。今後は、例えば休眠状態を反映する細胞の分子マーカーの同定や、それに基づく細胞状態の標識・摂動技術を開発することで、細胞レベルの休眠誘導や、低代謝耐性・低温耐性の分子メカニズムの解明が進展すると期待できる。

参考文献

Allen, W. E., DeNardo, L. A., Chen, M. Z., Liu, C. D., Loh, K. M., Fenno, L. E., Ramakrishnan, C., Deisseroth, K., & Luo, L.

- (2017). Thirst-associated preoptic neurons encode an aversive motivational drive. *Science*, **357**(6356), 1149–1155.
- Balsalobre, A., Damiola, F., & Schibler, U. (1998). A serum shock induces circadian gene expression in mammalian tissue culture cells. *Cell*, **93**(6), 929–937.
- Chartrel, N., Dujardin, C., Anouar, Y., Leprince, J., Decker, A., Clerens, S., Do-Régo, J.-C., Vandesande, F., Llorens-Cortes, C., Costentin, J., Beauvillain, J.-C., & Vaudry, H. (2003). Identification of 26RFa, a hypothalamic neuropeptide of the RFamide peptide family with orexigenic activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **100**(25), 15247–15252.
- Deviatliarov, R., Ishikawa, K., Gazizova, G., Abe, T., Kiyonari, H., Takahashi, M., Gusev, O., & Sunagawa, G. A. (2021). Integrative transcription start site analysis and physiological phenotyping reveal torpor-specific expression program in mouse skeletal muscle. *Communications Biology*, **4**(1), 1290.
- Geiser, F. (1998). Evolution of daily torpor and hibernation in birds and mammals: importance of body size. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, **25**(9), 736–739.
- Glasstone, S. (1962). Textbook of Physical Chemistry, Macmillan and Co. Limited, London.
- Heldmaier, G., Ortmann, S., & Elvert, R. (2004). Natural hypometabolism during hibernation and daily torpor in mammals. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, **141**(3), 317–329.
- Hrvatín, S., Sun, S., Wilcox, O. F., Yao, H., Lavin-Peter, A. J., Cicconet, M., Assad, E. G., Palmer, M. E., Aronson, S., Banks, A. S., Griffith, E. C., & Greenberg, M. E. (2020). Neurons that regulate mouse torpor. *Nature*, **583**(7814), 115–121.
- Krishnamurthy, J., Torrice, C., Ramsey, M. R., Kovalev, G. I., Al-Regaiey, K., Su, L., & Sharpless, N. E. (2004). Ink4a/Arf expression is a biomarker of aging. *The Journal of Clinical Investigation*, **114**(9), 1299–1307.
- Kyo, S., Murata, K., Kawatou, M., Minatoya, K., Sunagawa, G. A., & Masumoto, H. (2022). Quiescence-inducing neurons-induced hypometabolism ameliorates acute kidney injury in a mouse model mimicking cardiovascular surgery requiring circulatory arrest. *JTCVS Open*. <https://doi.org/10.1016/j.xjon.2022.11.001>
- Machado, N. L. S., Bandaru, S. S., Abbott, S. B. G., & Saper, C. B. (2020). EP3R-Expressing Glutamatergic Preoptic Neurons Mediate Inflammatory Fever. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, **40**(12), 2573–2588.
- Mittelman-Smith, M. A., Krajewski-Hall, S. J., McMullen, N. T., & Rance, N. E. (2015). Neurokinin 3 Receptor-Expressing Neurons in the Median Preoptic Nucleus Modulate Heat-Dissipation Effectors in the Female Rat. *Endocrinology*, **156**(7), 2552–2562.
- Mohr, S. M., Bagriantsev, S. N., & Gracheva, E. O. (2020). Cellular, Molecular, and Physiological Adaptations of Hibernation: The Solution to Environmental Challenges. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, **36**, 315–338.
- Nakayama, T., Eisenman, J. S., & Hardy, J. D. (1961). Single unit activity of anterior hypothalamus during local heating. *Science*, **134**(3478), 560–561.
- Song, K., Wang, H., Kamm, G. B., Pohle, J., Reis, F. de C., Heppenstall, P., Wende, H., & Siemens, J. (2016). The TRPM2 channel is a hypothalamic heat sensor that limits fever and can drive hypothermia. *Science*, **353**(6306), 1393–1398.
- Sunagawa, G. A., & Takahashi, M. (2016). Hypometabolism during Daily Torpor in Mice is Dominated by Reduction in the Sensitivity of the Thermoregulatory System. *Scientific Reports*, **6**, 37011.
- Takayasu, S., Sakurai, T., Iwasaki, S., Teranishi, H., Yamanaka, A., Williams, S. C., Iguchi, H., Kawasawa, Y. I., Ikeda, Y., Sakakibara, I., Ohno, K., Ioka, R. X., Murakami, S., Dohmae, N., Xie, J., Suda, T., Motoike, T., Ohuchi, T., Yanagisawa, M., & Sakai, J. (2006). A neuropeptide ligand of the G protein-coupled receptor GPR103 regulates feeding, behavioral arousal, and blood pressure in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **103**(19), 7438–7443.
- Tan, C. L., Cooke, E. K., Leib, D. E., Lin, Y.-C., Daly, G. E., Zimmerman, C. A., & Knight, Z. A. (2016). Warm-Sensitive Neurons that Control Body Temperature. *Cell*, **167**(1), 47–59.e15.
- Yu, S., Qualls-Creekmore, E., Rezai-Zadeh, K., Jiang, Y., Berthoud, H.-R., Morrison, C. D., Derbenev, A. V., Zsombok, A., & Münzberg, H. (2016). Glutamatergic Preoptic Area Neurons That Express Leptin Receptors Drive Temperature-Dependent Body Weight Homeostasis. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, **36**(18), 5034–5046.
- Zhang, K. X., D'Souza, S., Upton, B. A., Kernodle, S., Vemaraju, S., Nayak, G., Gaitonde, K. D., Holt, A. L., Linne, C. D., Smith, A. N., Petts, N. T., Batie, M., Mukherjee, R., Tiwari, D., Buhr, E. D., Van Gelder, R. N., Gross, C., Sweeney, A., Sanchez-Gurmaches, J., ... Lang, R. A. (2020). Violet-light suppression of thermogenesis by opsin 5 hypothalamic neurons. *Nature*, **585**(7825), 420–425.
- Zhang, Z., Reis, F. M. C. V., He, Y., Park, J. W., DiVittorio, J. R., Sivakumar, N., van Veen, J. E., Maesta-Pereira, S., Shum, M., Nichols, I., Massa, M. G., Anderson, S., Paul, K., Liesa, M., Ajjola, O. A., Xu, Y., Adhikari, A., & Correa, S. M. (2020). Estrogen-sensitive medial preoptic area neurons coordinate torpor in mice. *Nature Communications*, **11**(1), 6378.

