
特別講演要旨

冬眠する哺乳類シリアンハムスターに学ぶ、冬眠可能な生体状態とは？

What enables hibernation? ~ insights from a mammalian hibernator, Syrian hamster

山口 良文

Yoshifumi Yamaguchi

北海道大学低温科学研究所 生物環境部門 冬眠代謝生理発達分野

Hibernation Metabolism, Physiology, and Development Group,

Institute of Low Temperature Science, Hokkaido University

(講演時所属 former affiliation)

東京大学 大学院薬学系研究科 遺伝学教室

Department of Genetics, Graduate School of Pharmaceutical Science,

University of Tokyo

Hibernation is an adaptive strategy for surviving during periods with little or no food availability, by profoundly reducing the metabolic rate and the core body temperature (T_b). Mammalian hibernators store fat extensively in white adipose tissues (WATs) during pre-hibernation period to prepare for hibernation. Thus, they undergo adaptive body remodelling in autumn, the pre-hibernation period, prior to hibernation, whereas little is known about the physiological and molecular mechanisms of the pre-hibernation remodelling. Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*) are facultative hibernators that can hibernate irrespective of seasons when exposed to prolonged short photoperiod and cold ambient temperature (SD-Cold) conditions. We found that before the initiation of hibernation, the body mass of Syrian hamsters decreased below a threshold, indicating that hibernation in this species depends on body condition. Global profiling of gene expression in various tissues of animals during the pre-hibernation period and hibernation period identified adaptive changes for hibernation at molecular level. Thus, Syrian hamsters as a model animal to study hibernation provide us a unique and convenient opportunity to analyse molecular and physiological mechanisms of adaptive pre-hibernation remodelling under a laboratory condition.

はじめに

哺乳類の中には、餌の枯渇する厳しい季節を「冬眠」により乗り切る、冬眠する哺乳類（以後、本稿では冬眠動物と呼ぶ）が存在する。哺乳類と鳥類は、熱産生を行うことで体温を37°C付近に維持する恒温性を獲得することで、寒冷域への進出も可能とした。しかし、厳しい寒冷環境下において体温を維持するためには、大量のエネルギーを熱産生に要する。そのため、厳しい寒冷と食料不足に見舞われる冬季環境においては、熱産生に十分なエネルギー源を確保することが困難である場合も多い。こうした状況に適応して生存するため、熱産生を能動的に抑制しエネルギーを節約し大幅な体温低下を生じる現象が、哺乳類の冬眠である^{1,2}。

冬眠動物は冬眠を可能とするために、低体温耐性、虚血再灌流傷害耐性、廃用性萎縮耐性、

食欲・体重・体温の閾値変更、効率的な脂肪燃焼など、非冬眠動物には見られない様々な興味深い性質を備えているとされる^{2,3}。こうした、冬眠を可能とする生体状態（冬眠可能状態）の実体とその達成機構の理解は、基礎生物学的な興味のみならず、非冬眠動物であるヒトにおける臓器移植や肥満制御など、医学・創薬への応用展開も期待できる非常に魅力的な課題である。しかし、その分子生理機構の理解は、遺伝学的解析が可能な冬眠動物が存在しなかったということもあいまって未だあまり進んでおらず、21世紀の生物学に残されたフロンティアであるといえる。本稿では、私たちが近年取り組んでいる、冬眠可能状態の理解に向けたアプローチについて、冬眠研究分野の背景知識とともに紹介する。

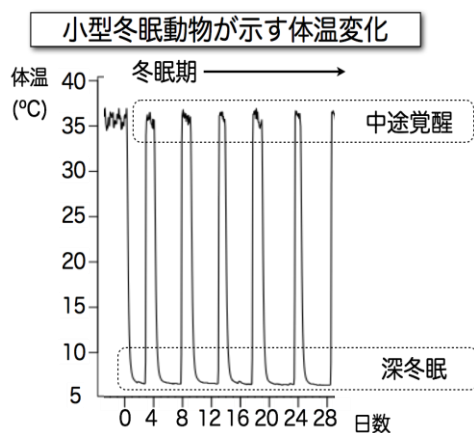
哺乳類の冬眠～深冬眠と中途覚醒

哺乳類の冬眠の最もわかりやすい生理的特徴は、体温低下である。そのパターンは大型哺乳類と小型哺乳類とは異なる。大型哺乳類であるクマの冬眠時の体温は、通常の 37°C 付近から 31–35°C 近くまで低下する。クマの冬眠は冬ごもりとも言われ、巣穴にこもりほぼ寝たきりで、飲まず食わずの絶食状態で過ごす。雌クマはその間に出産・子育てを行い、やがて春になると冬眠を終了し、子グマとともに巣穴から現れる。

一方、リスやハムスターなどの小動物の冬眠時の体温変化はより劇的である(図1)。冬眠時の体温は外気温近くまで低下し、極端な場合、零度近くになる。この体温が低下した状態を「深冬眠」と呼ぶ。深冬眠は数日間から一週間ほど持続し、その後、自発的な発熱により体温は 37°C 付近まで上昇し覚醒する。この「中途覚醒」は半日から1日続き、動物は再び深冬眠へと入る。この深冬眠-中途覚醒が数ヶ月の冬の間いくども繰り返されるが、春の訪れとともに、冬眠は終了する。

このように、大型動物と小型動物の冬眠は温度変化幅という点で大きな違いが存在する。しかし大型冬眠動物のクマでも全身性の代謝抑制が体温変化とは独立に生じることもわかり⁴、

図1.



現在では共通の生理機構があると考えられている。

冬眠動物の分類

哺乳類の冬眠研究を行ううえで、適切な実験動物の選択は重要である。冬眠動物は、その冬眠発動様式により、便宜的に二つに大別されてきた。義務的冬眠動物 (obligate hibernators) と条件的冬眠動物 (facultative hibernators) で

ある。

義務的冬眠動物は、冬季にのみ冬眠を行う動物で、ヒグマ、アメリカクロクマ、ツキノワグマなどのクマ類、チョウセンシマリス、ホッキョクジリス、13線ジリスなどのリス類、ヤマネなどが含まれる。これらの動物にとって、季節が「冬」であることが、冬眠を行うための必要条件とされる。たとえば、義務的冬眠動物であるシマリスを夏に低温室に入れて冬眠誘導を試みても、基本的には冬眠は発動しない。ただし注意が必要なのは、この場合の季節というのは、必ずしも外界の季節を意味しないことである。シマリスやジリスは、内因性の周期約一年のリズム (概年リズム) を有しており、年間を通じて温度・光条件を寒冷・短日に保った実験室環境下でも、冬に冬眠することが示されている⁵。つまり、これらの動物は自身の有する概年リズムが冬を示しかつ環境温度が寒冷な場合に、体温低下を伴う冬眠を行うと考えられる。逆にいえば、冬季においても温暖な飼育環境下あるいは外敵の存在を感じるなどの環境下に置かれた場合は、体温低下を伴う冬眠は行えない。しかし、そうした状況においても、からだの状態は冬眠に適した、冬季の体になっていることが、シマリスやジリスを用いた複数の研究から示唆される^{6,7}。

一方、条件的冬眠動物は、夏季においても短日寒冷環境下に置かれると冬眠を行う動物であり、シリアンハムスター、ヨーロッパアンハムスターなどのハムスター類が代表である。これらの動物の冬眠も、義務的冬眠動物の冬眠と数多くの似た特徴を有しており、ヨーロッパや日本の冬眠研究においてよく用いられている。

興味深いことに、非常に近縁な二種の動物あるいは同種においてすら、義務的冬眠を行うものと条件的冬眠を行うものが見出される例が複数知られる。この事実は、義務的冬眠動物と条件的冬眠動物とは、絶対的に弁別されるものではなく、冬眠発動制御系の上流機構に概年リズムが組み込まれるか否かの変更によってもたらされる可能性が示唆される。しかし、冬眠発動制御系および概年リズムの両者ともその分子機構は殆ど未解明である。

冬のからだと夏のからだ～冬眠に適した体

義務的冬眠動物の研究から、冬眠動物は夏季と冬季では体の特性が大きく異なることが示されている。例えば、冬期のシマリスの心筋細胞は、細胞外からのカルシウムイオンの流入を抑制し、細胞内での筋小胞体からイオンの出入

りで心拍動を行う⁶。また、冬眠時の低体温誘導に関わるアデノシンシグナルへの応答性も、夏と秋とでは異なることがジリスを用いた研究で示されている⁸。さらに、ジリスの小腸および肝臓においては、冬眠期に虚血再灌流ストレスに対する耐性が強化されることが報告されている³。虚血再灌流ストレスとは、心梗塞や脳梗塞などで血流が途絶え虚血となった組織に急激に血流が回復した際に、過剰な酸化ストレス等が生じ、組織が障害される現象である。小型の冬眠動物が行う深冬眠と中途覚醒の繰り返しは、急激な心拍数の変化による血流回復と体温変化を伴うため、虚血再灌流に似た状況が生じると考えられる。

このように、義務的冬眠動物のからだは、春から夏のあいだは冬眠しにくい「冬眠不能状態」にあり、夏の終わりから秋の「前冬眠期」のあいだに、冬眠に耐えられる「冬眠可能状態」へとリモデリングされる。義務的冬眠動物の「前冬眠期リモデリング」では、冬眠に備えた大幅な過食と体重増加、さらに種によっては巣穴への餌の備蓄を行う。この過食と体重増加ののち、動物は食欲の減退期を迎え、冬眠を開始する。こうした一連の変化を司るのが、義務的冬眠動物においては内因性の概年リズムである。

では、内因性の概年リズムを有しないとされる条件的冬眠動物においても、こうした前冬眠期におけるリモデリングは見られるのであろうか？条件的冬眠動物は、寒冷環境に置かれれば季節が夏でも冬眠を開始するため、リモデリングは行わず一年中冬眠可能状態にあるとする見方もある。だが実際には、条件的冬眠動物と言ってもひとくくりにすることはできず、各々の動物の生息環境に依存した異なる戦略を動物ごとに選択しているはずである。実験室での飼育が容易なため冬眠研究モデルとして利用されてきたシリアンハムスターは、繁殖期と非繁殖期が光周期依存的に切り換わることが古くから知られている。すなわち、1日14時間以上の日照(長日条件)下に置かれた場合、生殖腺が発達し、繁殖可能な状態となる。一方、1日12時間以下の日照(短日条件)下では、生殖腺が大幅に萎縮し、繁殖能力が大幅に低下する。過去の研究から、この短日依存的な精巣の萎縮は、松果体由来のメラトニンに依存することが示唆されている⁹。こうした、光周期依存的な生殖腺の発達と萎縮は、そのまま夏様(Summer-like)のからだだと冬様(Winter-like)のからだの切り替えを反映している可能性が高い。しかし、生殖腺の発達度合い以外に、夏

様のからだだと冬様のからだの間で具体的にどのような違いがあるのかは、未だほとんど不明である。

シリアンハムスターの冬眠生活環

シリアンハムスターを短日寒冷条件で飼育すると、数ヶ月ののち、深部体温が15°C以下に低下する深冬眠が誘導される。深冬眠を開始した個体は、先に述べたように、2-5日間にわたる深冬眠と半日程度の中途覚醒を数ヶ月間に渡り繰り返す。これらの個体は数ヶ月の冬眠期間ののち、低温飼育下に置かれているにも関わらず、自発的に冬眠を停止する。この自発的冬眠停止は、内因性の経時機構の存在を示唆する点で大変興味深いのが、その実体も現在まで全く不明である。

先行研究では、明:暗周期=12:12 時間・温暖下で生育されたシリアンハムスターを恒暗・低温飼育下に置いた場合には、1ヶ月近い前冬眠期ののち、深冬眠誘導が生じることが報告されている¹⁰。このとき、低温飼育開始日から深冬眠誘導までの前冬眠期の長さは個体ごとに大きく異なる。

シリアンハムスターの前冬眠期リモデリング理解に向けたアプローチ

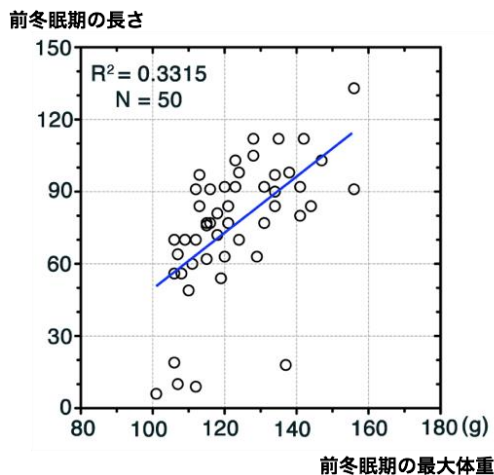
私たちは冬眠を可能とする分子機構を理解するために、まず夏様の「冬眠不能状態」と冬様の「冬眠可能状態」の違いを把握したいと考え、両者の比較を行うことにした。確実に夏様、冬様のからだの状態になっている個体を得るため、先行研究とは異なる以下の飼育条件で冬眠誘導を行うことにした。

業者から購入した離乳直後の雌のシリアンハムスター個体を、夏様の条件、すなわち長日(明暗周期=16:8 時間)・温暖(23°C)条件のもと、自由採餌下で10週例以上まで成長させた。そののち、体重が約110g以上に到達したものを冬眠誘導用の寒冷条件に耐えうる個体をみなし、冬様の条件、すなわち短日(明暗周期=8:16 時間)・寒冷(4°C)飼育下に移行させた。各個体には、8~9週齢時に深部体温記録用のデータロガー(iButton)またはテレメトリー用トランスミッター(DSI)を埋め込み、体温記録から確実に深冬眠開始日が判断できるようにした¹¹。

こうして短日・寒冷飼育下に置かれたシリア

ンハムスターは、約2ヶ月から3ヶ月のあいだ、体温 37°C 付近を維持したのち、冬眠を開始した¹²。先行研究と同様、初回深冬眠の発動までに要した日数は個体間でばらつきがあった。その日数は、短日・寒冷飼育下での最大体重と明

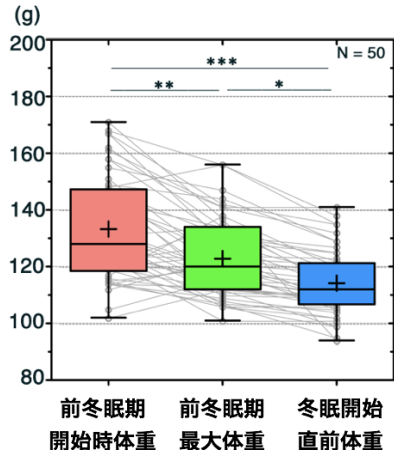
図 2. 前冬眠期長と体重の関係 (文献 12)



瞭な正の相関を示した (図 2)。すなわち、短日・寒冷飼育下での体重が重くなるほど、冬眠導入までに要する日数は大きくなることがわかった。一方、この正の相関から大きく外れ、体重がある程度あるにも関わらず、低温室導入後数週間で冬眠開始する個体も複数観察された。しかし、いずれの個体においても、冬眠導入時の体重は、140g を下回っていた (図 3)。これらの観察事実から私たちはシリアンハムスターの冬眠開始について以下のモデルを提唱した¹²。

- 過剰な体重は冬眠誘導に阻害的に働く。
= 「140g の壁」
- 前冬眠期の長さは、夏様の「冬眠不能状態」から冬様の「冬眠可能状態」へのリモデリングに要する日数を反映する。

図 3. 前冬眠期の体重変化 (文献 12 より)



この「140g の壁」は換言すれば、非常に太っていれば冬眠しない、ということである。これは、義務的冬眠動物であるジリスやクマが、夏の終わりから初秋にかけ過食となり、冬眠前には体重が夏の2倍近くなるまで太ることと矛盾するように見える。しかし、これは動物間の冬眠発動様式の違いである可能性が高い。野生では寒冷地域に暮らすジリスやクマは、内因性の概年リズムに従い、冬は必ず冬眠する。従って、体脂肪蓄積と冬眠発動が概年リズムで連続的または並行して制御される必要がある。一方、シリアンハムスターは条件的冬眠動物であり、冬眠するか、それとも起きたまま越冬するかを、その時々周辺の気温や餌の有無、そして体内備蓄エネルギー量により判断していると、今回の結果から考えられる。非常に太っているということは、体熱産生に使用可能なエネルギーも多いということの意味する。そのため、動物は、冬眠せずとも冬を乗り越えられると判断しているのかもしれない。同様に、体内備蓄エネルギーの多寡が冬眠可能状態へのリモデリング開始に影響を与えると考えれば、前冬眠期の長さが最大体重と正の相関を示したことの説明もつく。つまり、シリアンハムスターは体内備蓄エネルギー量の多寡を何らかの仕組みにより感知しており、体内備蓄エネルギー量がある閾値を下回ることが、冬眠可能状態へのリモデリング開始の必要条件ではないかと考えられる。

冬眠可能状態へのリモデリングの構成要素として、冬眠開始に先立つ基礎体温の低下がある

上記の観察に加えて、体温記録の解析から、冬眠開始の一週間から二週間前に、シリアンハムスターの基礎体温が 1°C ほど低下すること、さらにこの低下は、深冬眠-中途覚醒を繰り返している間に徐々に回復し、後冬眠期には完全に解除されることも明らかになった¹²。初回深冬眠開始に一週間ほど先立ち基礎体温が低下することは、シリアンハムスターの先行研究でも示されている¹³。また、義務的冬眠動物であるホッキョクジリスおよびアルプスマーモットにおいても冬眠に先立つ基礎体温低下が報告されている^{14,15}。これらの事実は、冬眠開始に一週間ほど先立つ基礎体温の低下が、冬眠可能状態への前冬眠期リモデリングの構成要素である可能性を示唆する。

冬眠可能状態を規定する遺伝子発現プロファ

イル

では、実際に「冬眠可能状態」と「冬眠不能状態」とは、どのような体の状態なのだろうか。この点を包括的に理解するため私たちは、近年技術革新が進んだ次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子発現解析 (RNA シーケンス解析) を行った。具体的には、以下の4群、

- ① 非冬眠期群: 長日 (明暗周期=16:8 時間)・温暖 (23°C) 飼育した個体
- ② 前冬眠期群: ①の条件で飼育後、短日 (明暗周期=8:16 時間)・寒冷 (4°C) 飼育へと移行し2ヶ月以上経過したがまだ冬眠していない個体
- ③ 冬眠期/中途覚醒群: 短日 (明暗周期=8:16 時間)・寒冷 (4°C) 飼育下で冬眠を開始し、体温が 37°C 付近の中途覚醒中の個体
- ④ 冬眠期/深冬眠群: 短日 (明暗周期=8:16 時間)・寒冷 (4°C) 飼育下で冬眠を開始し、体温が 5°C 付近の深冬眠中の個体

の動物の各臓器から Total RNA を抽出しライブラリを作成したのち、Illumina HiSeq1500 を用いた RNA シーケンスを行い、遺伝子発現プロファイルを作成した。現在までの解析で、全身の様々な臓器で、上記①から④それぞれで特徴的な発現を示す遺伝子群が得られている。

本稿では紙面の都合上、冬眠不能状態から冬眠可能状態への変化に重要な影響を及ぼす要因である「体重」に大きく影響を与える、白色脂肪組織について行って得られた結果について、簡単にだがその一部を紹介する。

白色脂肪組織のリモデリング~同化能と異化能の同時亢進

鼠蹊部白色脂肪組織の網羅的遺伝子発現比較解析から、上記4群間で有意に発現変動する遺伝子が多数同定された。これらの遺伝子の発現量変動パターンを主成分分析解析により分析すると、これら4群の遺伝子発現状態が、主成分軸に沿って区別可能であることがわかった。さらに、解析の詳細は省略するが、冬眠期群の個体で非冬眠期群に比べて亢進している経路として、脂質同化経路および異化経路が同定された。具体的には、1) 脂肪酸生合成、グリセロール生合成、および脂質リモデリングに関わる酵素群の遺伝子発現上昇、2) 脂質分解

および脂肪酸β酸化代謝に関わる酵素群の遺伝子発現上昇、が認められた (茶山ら、未発表データ)。ここで認められた2の脂質異化関連遺伝子の発現亢進は、冬眠期に貯蔵脂肪をエネルギー源として利用する冬眠動物の特性の分子基盤と考えられる。

一方で、1の脂質同化関連遺伝子の発現亢進も興味深い。シリアンハムスターは、巣穴に餌を貯蔵し、中途覚醒中に食餌を行う。冬眠動物にはこうした餌貯蔵を行うタイプ (ハムスター類、シマリスなど) と、冬眠期間は一切餌を食べない絶食タイプ (クマやジリス類など) がいることが知られる。今回見られた脂質同化関連遺伝子の発現亢進は、餌貯蔵タイプのシリアンハムスターが、中途覚醒期に採取する食料から脂質を合成する能力も増強し、冬眠に利用していることを示唆している。

今回観察された脂質異化と脂質同化に関わる遺伝子群の発現の同時亢進が、同一の白色脂肪細胞内で行われるのか、それとも時間や部位を隔てて行われるのか、今後、実際の酵素活性や物質代謝の変化を検討していくことで明らかにできると期待される。

シリアンハムスターの冬眠研究の可能性

以上見てきたように、シリアンハムスターは前冬眠期にからだの性質を遺伝子発現レベルで変化させることが明らかになりつつある。今後、他の臓器も含めた解析により、冬眠可能状態を規定する遺伝子発現状態が同定できるだろう。シリアンハムスターは、冬眠研究分野での歴史があるだけでなく¹⁶⁻²¹、むしろ生殖生物学、腫瘍生物学、脂質生物学などの分野でも古くから実験に用いられている。そのため、数十年の飼育実績がある飼育業者のクローズドコロニーから安定的な個体供給が可能な、唯一の冬眠動物である。従って、野生由来あるいは野生から飼育環境下に移されてまだ世代数の浅いリス類などの他の冬眠動物に比較して、遺伝的要因と環境的要因が冬眠に与える影響の区別も容易ではないかと考えられる。近年、シリアンハムスターのゲノム配列の解読も進み、遺伝子レベルでの変異が冬眠動物の特性を賦与する可能性も示唆されている²²。また次世代シーケンサー技術の発達により、今回紹介したような網羅的遺伝子発現解析も比較的容易となっている。さらに最近急速に発展したゲノム改変技術を用いて、遺伝子破壊個体の作出も報告されている^{23,24}。こうした状況を鑑みると、冬眠可能状態の分子基盤の遺伝子機能面からの

検証は、シリアンハムスターにおいてそう遠くない日に実現すると予想される。

まとめ

以上見てきたように、冬眠可能状態の分子基盤の理解に向けた試みは、まだ緒に就いたばかりである。冬眠可能状態と冬眠不能状態との間のリモデリング機構の理解が進めば、冬眠不能状態に固定されていると考えることもできる私たちヒトへの医療応用も考案可能となるかもしれない。もちろん、冬眠可能状態は冬眠動物固有のもので、非冬眠動物であるヒトへの応用は困難という意見もある。しかし近年、冬眠動物の特性の一部を非冬眠動物であるマウスで部分的に再現したとの報告が出始めている²⁵⁻²⁷。従って、冬眠可能状態の分子基盤を解明できれば、そこで得られた知見を医療や創薬に活用し、ひいてはヒトの人工冬眠誘導を実現することも、あながち夢物語でないかもしれない。本稿により、この魅惑的な冬眠研究分野に少しでも多くの方が興味を抱いてくれれば幸いである。

謝辞

本研究は、東京大学大学院薬学系研究科の三浦正幸教授、大学院生の茶山由一、安藤理沙、姉川大輔、藤本貴之、泰井宙輝、佐藤佑哉と共に行った。シリアンハムスターの冬眠誘導系の構築にあたっては福山大学薬学部の田村豊教授、次世代シーケンサーによる遺伝子発現解析に際しては基礎生物学研究所の重信秀治博士のご指導をそれぞれ頂いた。また、岡山実験動物研究会における貴重な講演機会は重井医学研究所の松山誠博士に頂いた。この場を借りて皆様に御礼申し上げます。

- 1 Geiser, F. Hibernation. *Current biology : CB* **23**, R188-193, doi:10.1016/j.cub.2013.01.062 (2013).
- 2 Carey, H. V., Andrews, M. T. & Martin, S. L. Mammalian hibernation: cellular and molecular responses to depressed metabolism and low temperature. *Physiological reviews* **83**, 1153-1181, doi:10.1152/physrev.00008.2003 (2003).
- 3 Kurtz, C. C., Lindell, S. L., Mangino, M. J. & Carey, H. V. Hibernation confers resistance to intestinal ischemia-reperfusion injury. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology* **291**, G895-901, doi:10.1152/ajpgi.00155.2006 (2006).
- 4 Toien, O. *et al.* Hibernation in black bears: independence of metabolic suppression from body temperature. *Science* **331**, 906-909, doi:10.1126/science.1199435 (2011).
- 5 Kondo, N. *et al.* Circannual control of hibernation by HP complex in the brain. *Cell* **125**, 161-172, doi:10.1016/j.cell.2006.03.017 (2006).
- 6 Kondo, N. & Shibata, S. Calcium source for excitation-contraction coupling in myocardium of nonhibernating and hibernating chipmunks. *Science* **225**, 641-643 (1984).
- 7 Kondo, N. Identification of a pre-hibernating state in myocardium from nonhibernating chipmunks. *Experientia* **43**, 873-875 (1987).
- 8 Jinka, T. R., Toien, O. & Drew, K. L. Season primes the brain in an arctic hibernator to facilitate entrance into torpor mediated by adenosine A(1) receptors. *J Neurosci* **31**, 10752-10758, doi:10.1523/JNEUROSCI.1240-11.2011 (2011).
- 9 Reiter, R. J., Vaughn, M. K., Blask, D. E. & Johnson, L. Y. Melatonin: its inhibition of pineal antigonadotrophic activity in male hamsters. *Science* **185**, 1169-1171 (1974).
- 10 Jansky, L., Haddad, G., Kahlerova, Z. & Nedoma, J. Effect of External Factors on Hibernation of Golden-Hamsters. *J Comp Physiol* **154**, 427-433, doi:Doi 10.1007/Bf00684450 (1984).
- 11 Tamura, Y., Shintani, M., Nakamura, A., Monden, M. & Shiomi, H. Phase-specific central regulatory systems of hibernation in Syrian hamsters. *Brain research* **1045**, 88-96, doi:10.1016/j.brainres.2005.03.029 (2005).
- 12 Chayama, Y., Ando, L., Tamura, Y., Miura, M. & Yamaguchi, Y. Decreases in body temperature and body mass constitute pre-hibernation remodelling in the Syrian golden hamster, a facultative mammalian hibernator. *Royal Society open science* **3**, 160002, doi:10.1098/rsos.160002 (2016).
- 13 Arai, S., Hanaya, T., Sakurai, T., Ikeda, M. & Kurimoto, M. A novel phenomenon predicting the entry into a state of hibernation in Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*). *The Journal of veterinary medical science* **67**, 215-217 (2005).
- 14 Sheriff, M. J., Williams, C. T., Kenagy, G. J., Buck, C. L. & Barnes, B. M. Thermoregulatory changes anticipate hibernation onset by 45 days: data from free-living arctic ground squirrels. *Journal of comparative physiology. B, Biochemical, systemic, and environmental physiology* **182**, 841-847, doi:10.1007/s00360-012-0661-z

- (2012).
- 15 Arnold, W., Ruf, T., Frey-Roos, F. & Bruns, U. Diet-independent remodeling of cellular membranes precedes seasonally changing body temperature in a hibernator. *PLoS one* **6**, e18641, doi:10.1371/journal.pone.0018641 (2011).
 - 16 Ueda, S. & Ibuka, N. An analysis of factors that induce hibernation in Syrian hamsters. *Physiol Behav* **58**, 653-657 (1995).
 - 17 Kitao, N. & Hashimoto, M. Increased thermogenic capacity of brown adipose tissue under low temperature and its contribution to arousal from hibernation in Syrian hamsters. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **302**, R118-125, doi:10.1152/ajpregu.00053.2011 (2012).
 - 18 Miyazawa, S. *et al.* Central A1-receptor activation associated with onset of torpor protects the heart against low temperature in the Syrian hamster. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **295**, R991-996, doi:10.1152/ajpregu.00142.2008 (2008).
 - 19 Ohta, H. *et al.* Enhanced antioxidant defense due to extracellular catalase activity in Syrian hamster during arousal from hibernation. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* **143**, 484-491, doi:10.1016/j.cbpc.2006.05.002 (2006).
 - 20 Bouma, H. R. *et al.* Low body temperature governs the decline of circulating lymphocytes during hibernation through sphingosine-1-phosphate. *Proc Natl Acad Sci U S A* **108**, 2052-2057, doi:10.1073/pnas.1008823108 (2011).
 - 21 Weitten, M., Robin, J. P., Oudart, H., Pevet, P. & Habold, C. Hormonal changes and energy substrate availability during the hibernation cycle of Syrian hamsters. *Horm Behav* **64**, 611-617, doi:10.1016/j.yhbeh.2013.08.015 (2013).
 - 22 Matos-Cruz, V. *et al.* Molecular Prerequisites for Diminished Cold Sensitivity in Ground Squirrels and Hamsters. *Cell Rep* **21**, 3329-3337, doi:10.1016/j.celrep.2017.11.083 (2017).
 - 23 Fan, Z. *et al.* Efficient gene targeting in golden Syrian hamsters by the CRISPR/Cas9 system. *PLoS one* **9**, e109755, doi:10.1371/journal.pone.0109755 (2014).
 - 24 Gao, M. *et al.* Generation of transgenic golden Syrian hamsters. *Cell Res* **24**, 380-382, doi:10.1038/cr.2014.2 (2014).
 - 25 Andres-Mateos, E. *et al.* Activation of serum/glucocorticoid-induced kinase 1 (SGK1) is important to maintain skeletal muscle homeostasis and prevent atrophy. *EMBO Mol Med* **5**, 80-91, doi:10.1002/emmm.201201443 (2013).
 - 26 Peretti, D. *et al.* RBM3 mediates structural plasticity and protective effects of cooling in neurodegeneration. *Nature* **518**, 236-239, doi:10.1038/nature14142 (2015).
 - 27 Sommer, F. *et al.* The Gut Microbiota Modulates Energy Metabolism in the Hibernating Brown Bear *Ursus arctos*. *Cell Rep* **14**, 1655-1661, doi:10.1016/j.celrep.2016.01.026 (2016).