

【総説】

睡眠と体温調節能の老化変容における視床下部神経回路の役割

佐藤 亜希子¹、中村 和弘²

¹ 国立長寿医療研究センター研究所 中枢性老化・睡眠制御研究プロジェクトチーム

² 名古屋大学大学院医学系研究科 統合生理学分野

要約

ヒトやげっ歯類では、老化に伴い、睡眠や体温調節などの恒常性維持機能に様々な変容が生じる。例えば、老化による睡眠の断片化や質的な低下はよく知られた老化現象である。このような恒常性維持機構の破綻は、生理機能の加齢変化の結果であるだけではなく、老化そのものの原因となる生体内の変容なのかもしれない。近年の研究から、哺乳類の老化・寿命制御には視床下部背内側部 (DMH) が重要な役割を果たすことが明らかになっている。DMH の神経細胞は、睡眠や体温の制御にも関与することから、DMH の神経細胞による複合的な生理学的機能・応答制御を神経細胞レベルで明らかにしていくことは、体温や睡眠の制御を介した老化・寿命制御メカニズムの解明に繋がると期待される。

キーワード: Hypothalamus, dorsomedial hypothalamus, body temperature, sleep latency, sleep homeostasis

はじめに

視床下部は、睡眠を制御する神経ネットワークにおいて重要な役割を果たしている。この視床下部睡眠制御ネットワークには、外側野 (lateral hypothalamic area, LH)、腹外側視索前核 (ventrolateral preoptic nucleus, VLPO)、結節乳頭核 (tuberomammillary nucleus, TMN)、視床下部背内側部 (dorsomedial hypothalamus, DMH) が含まれている [1]。視床下部では睡眠制御にも関与する視索前野 (preoptic area; POA) で体温調節を担う神経細胞群が報告されていることから [2, 3]、睡眠と体温調節の密接な関連性が示唆される。一方、視床下部の神経細胞が哺乳類において老化を遅延し、個体寿命を延長する上で重要な役割を担うことが明らかにされてきている [4]。特に、長寿遺伝子サーチュインである SIRT1 が DMH 神経細胞の活動を変化させて睡眠と体温を調節することが明らかにされ、この制御機序の個体寿命への関与が示唆される [5]。従って、睡眠と体温を統合的に制御する神経ネットワークに

おける DMH 神経細胞の役割を明らかにすることは、老化寿命制御機序のさらなる解明に繋がるのではないかと考えられる。ヒトやげっ歯類では、老化に伴い、入眠潜時延長や睡眠断片化により、睡眠が質的に低下することが知られている。これら老化性睡眠変化の分子制御機序解明には、睡眠覚醒制御に直接関与する神経ネットワークだけではなく、体温調節神経ネットワークの関与も考慮することが重要である。本稿ではまず、老化に伴う睡眠変化をまとめる。次に、視床下部の中でも、特に DMH による睡眠および体温制御機序を総括する。そして、睡眠制御における体温調節の役割を紹介し、最後に、体温調節機序が老化および寿命制御に関与する可能性を考察したい。

1. 老化に伴う睡眠の変化

様々な動物種の老化過程において、睡眠・覚醒リズムは著しく変化する。老化と睡眠構築 (覚醒、NREM 睡眠、REM 睡眠のエピソード量や頻度の睡眠特徴) 変化に高い相関関係があることは、健常者における meta-analysis の結果から示されている [6]。具体的には、ヒトにおいて、加齢に伴い総睡眠時間、除波睡眠 [slow-wave sleep (SWS), 0.75-4.5 Hz のデルタ波を特徴とする] の量はいずれも減少し、中途覚醒時間は増加することが報告されている [6-9]。一方、入眠までにかかる時間、

連絡先: 佐藤亜希子

〒474-8511 愛知県大府市森岡町7丁目430番地

TEL:0562-44-5651 ext. 7855 (オフィス), 5555 (研究室)

E-mail: asatoh@ncgg.go.jp

NREM ステージ1 および2の量、REM 睡眠量と年齢との相関はそれぞれの報告により異なる [6, 8, 9]。ヒトと同様に、げっ歯類でも、NREM 睡眠時のデルタ波の出現割合の低下から示される通り、老化に伴う睡眠の質的な低下が認められる [10]。その他に、ヒトとげっ歯類いずれにおいても、老化に伴い、睡眠エピソードが断片化し、覚醒維持機能が低下する [11]。

2. 視床下部背内側部による睡眠制御

DMHは他の脳領域との神経ネットワーク内で信号の橋渡しをすることで、睡眠・覚醒の制御に関与していると考えられる [12] (図1)。DMHからは、LHのオレキシン産生神経細胞 (wake-active neurons) とメラニン凝集ホルモン産生神経細胞 (sleep-active neurons)、VLPO 神経細胞 (sleep-active neurons) へ神経投射がある。また、DMHは視交叉上核 (suprachiasmatic nucleus; SCN) からの神経投射を受けることから、DMHが睡眠・覚醒の概日周期制御にも重要な役割を果たしていることが示唆される。実際に、DMHの thyrotropin-releasing hormone (TRH) 含有神経細胞が睡眠や摂食行動の調節に関与することが報告されている [13]。また最近、DMHに分布するガラニン神経細胞には2つのサブグループがあり、POA 投射群はREM 睡眠時に神経活動量が低下し、延髄の淡蒼縫線核 (raphe pallidus nucleus; RPa) へ投射する群はREM 睡眠時に神経活動量が増加することが報告された [14]。さらに、DMHからは脳幹の青斑核 (locus coeruleus; LC) への投射も認められることから、睡眠恒常性機序 (睡眠制限への応答性) に関与しているのではないかと考えられる。我々は、DMH 特異的に *Prdm-containing factor 13* (*Prdm13*) をノックダウンしたマウスが、睡眠構築には影響を与えず、睡眠の質を低下させることを見出した

[15]。現在我々は、*Prdm13* 発現神経細胞の投射経路の解明から DMH の *Prdm13* を含むシグナル伝達経路が睡眠の質をどのように制御するのかを明らかにしようとしている。さらに、DMH 特異的 *Prdm13* 欠損マウスの長期的な解析から、睡眠変容から老化現象に繋がる関係性に答えを見出そうとしている。

3. 視床下部背内側部による体温制御

DMHは、視床下部室傍核の corticotropin-releasing hormone (CRH) 産生神経細胞への投射を通じてストレスホルモンであるコルチコステロン分泌を、そして、POA からの神経投射を受け交感神経出力を介して体温を調節する [3, 16, 17] (図2)。DMHのグルタミン酸作動性神経 (Glu 作動性神経) は、POA からの GABA 作動性神経の投射が減弱すると活性化され、脳幹の交感神経出力を担う吻側延髄縫線核領域 (rostral medullary raphe region; rMR) への投射を介して交感神経シグナルを増強し、褐色脂肪組織における熱産生を増加させる [3, 17]。この神経回路では、環境温度や体温の低下だけでなく、心的ストレスによっても DMH 神経細胞が活性化され、褐色脂肪組織で熱産生が起こる [17, 18]。一方、DMHが破壊されたマウスでは、体温の概日振幅は維持 (値は0.5℃低下 [13]) されるが、身体活動、コルチコステロン分泌、そして睡眠の概日振幅が阻害される [12, 19]。これらの結果から、DMHには体温、内分泌、行動、睡眠などを調節する複数種の神経細胞群が存在し、これらが環境や刺激に応じて調和の取れた応答をすることで生物個体は恒常性を適切に維持することが示唆される。

実際に、数多くの研究グループが、optogenetics (および chemogenetics) を用いた手法によって DMH の特徴的な神経細胞を刺激すると、深部体温が変化することを報告している [20]。この中には、Glu 作動性神経細

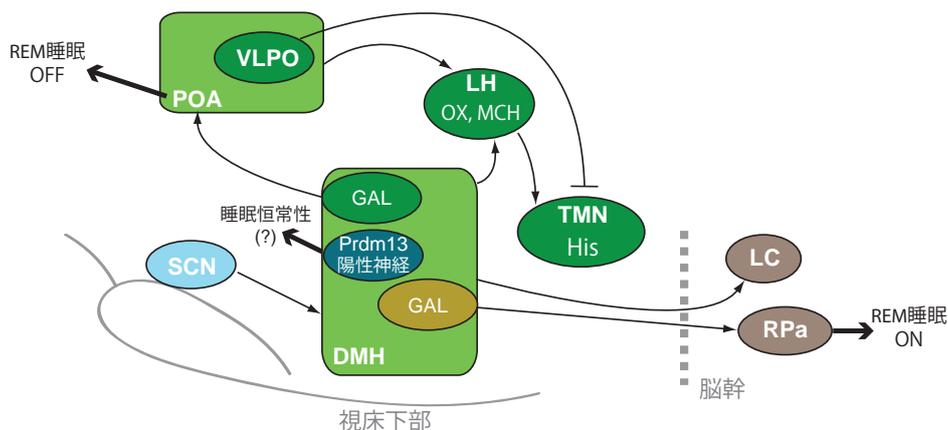


図1. 睡眠制御における視床下部背内側核の役割

DMH: dorsomedial hypothalamus, LC: locus coeruleus, LH: lateral hypothalamic area, POA: preoptic area, RPa: raphe pallidus nucleus, SCN: suprachiasmatic nucleus, TMN: tuberomammillary nucleus, VLPO: ventrolateral preoptic nucleus, GAL: galanin, His: histamine, MCH: melanin-concentrating hormone, OX: orexin
詳細は、本文を参照。

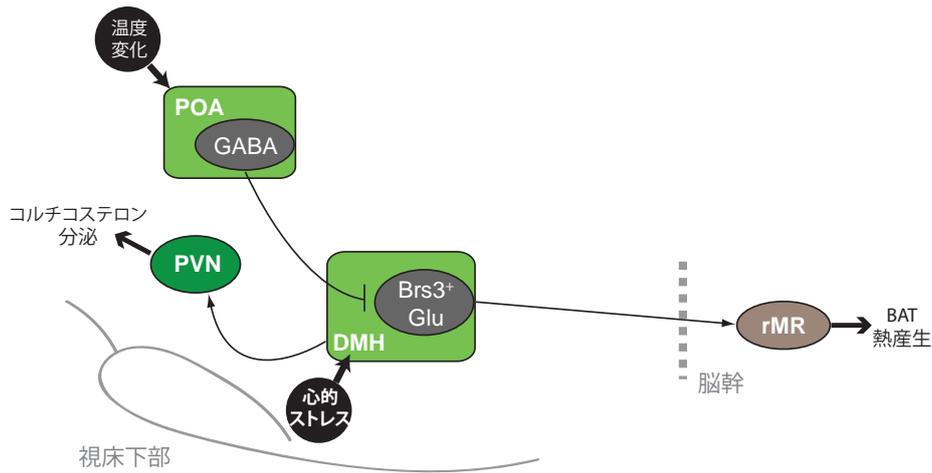


図 2. 体温制御における視床下部背内側核の役割

DMH: dorsomedial hypothalamus, POA: preoptic area, PVN: paraventricular nucleus, rMR: rostral medullary raphe region, BAT: brown adipose tissue, Brs3: bombesin-like receptor 3, GABA: gamma-aminobutyric acid, Glu: glutamate
詳細は、本文を参照。

胞、GABA 作動性神経細胞、コリン作動性神経細胞や rMR 投射神経細胞が含まれる [20]。また最近、DMH の bombesin-like receptor 3 (Brs3) 陽性で vesicular glutamate transporter 2 (Vglut2) を発現する神経細胞 (Brs3⁺Glu 神経細胞) が、POA-DMH-rMR の神経ネットワークを介して体温を調節していることが報告された [21]。DMH の神経細胞が老齢動物に認められる体温調節能変化の制御に関与しているのか、また、それは単一の神経細胞群によるものなのか、その可能性を検証することは今後の課題である。

4. 睡眠制御における体温調節の役割

体熱を体の核心部から表層部へ分配することは、入眠する上で重要である。ヒトでは、足部皮膚温を上げると、入眠時間が短くなる [22]。就寝後、遠位および近位皮膚温は速やかに上昇し、深部体温と心拍数は速やかに低下する [23]。この深部体温の低下は、動脈脈吻合が豊富に局在する四肢末梢部の血流量を上昇させることでもたらされる。また、血中メラトニン量が増加すると、入眠前の深部体温が低下する [24, 25]。実際に、末梢部で選択的に血流量が増加すると、睡眠が誘導され、同時にメラトニンが分泌される。一方、睡眠の維持にはこのような末梢への体温分配は必須ではなく [23]、深部体温がより重要な役割を持つ、と考えられている。

入眠と深部体温の低下 (末梢皮膚温の上昇) は、POA により調節される [25, 26]。加えて、眠るための準備行動 (ネズミが巣を作る、猫が丸まる、など) は体温調節行動の一つと考えられており、この睡眠準備行動もまた POA により制御される [3]。皮膚からの温覚入力によって POA の neuronal nitric oxide synthase (NOS1) 陽性 Glu 作動性神経細胞 (NOS1⁺Glu 神経細胞) が活性化されると、これにより POA の GABA 作動性神経細胞が活性化され、体温が低下するとともに、

NREM 睡眠が誘導される [27]。最近、VLPO のガラニン産生神経細胞を optogenetics の手法によって刺激すると、NREM 睡眠を誘導し、体温が低下することが報告された [28]。一方、VLPO を含めた POA 外側野のガラニン神経細胞を特異的に欠損させたマウスでは、深部体温が上昇するとともに、睡眠恒常性能の低下と睡眠断片化が認められた [29]。これらの結果は、体温調節能と睡眠恒常性に何らかの関連性があり、その制御システムが破綻すると、睡眠の質の低下 (睡眠の断片化) がもたらされる可能性を示唆する。

5. 睡眠、体温調節は老化・寿命に影響を及ぼすのか

これまでに、体温調節と寿命制御については多くの議論が行われてきた。食餌制限下では動物の深部体温が低下することはよく知られており [30, 31]、ヒトにおいても、特に夜間 (休息期) に体温低下が顕著に認められることが報告されている [32]、一方、定常状態のヒトの体温については、加齢に伴い深部体温は低下する、振幅が低下する、または、変化しない、と報告が多様である [33]。しかしながら、BMI と白血球数を定めた上で健康な若齢者と高齢者の体温を比較したところ、体温は加齢とともに低下し、高齢者の体温は若齢者よりも有意に低値となることが報告されている [34]。

遺伝子改変マウスを用いた研究では、体温調節と個体寿命との関連性が示唆されている。脳特異的に Uncoupling protein 2 (*Ucp2*) を高発現させたトランスジェニックマウスは、視床下部内の温度を上昇させることにより深部体温が有意に低下し、代謝効率が増加した。このトランスジェニックマウスの平均寿命が雄雌共に有意に延長したことから、深部低体温が個体寿命延長に繋がることを示唆されている [35]。一方、食餌制限や絶食下では、脳特異的に SIRT1 を高発現させたトランスジェニックマウス (BRASTO マウス) と対照群共に体

温が低下するが、対照群と比較して BRASTO マウスでは体温が有意に高く、逆に、*Sirt1* ノックアウトマウスでは体温が有意に低いことが報告された [36]。加えて、老齢マウスの DMH 特異的に SIRT1 を過剰発現させると、体温が有意に上昇する [36]。なお、BRASTO マウスでは、雌雄ともに平均寿命および最大寿命が有意に延長される [5]。これらの結果から、寿命を延長するためには、単純に低体温を維持するのではなく、さまざまな環境変化に順応して体温を調節することが重要であることが示唆される。就寝後、速やかに入眠に移行するために重要な体温調節機構は、DMH の神経細胞により制御されているのか、また、この制御は老化・寿命の制御に繋がるのか、その可能性を検証することは大変興味深い。

ヒトやげっ歯類では、慢性的な睡眠制限が代謝異常(摂食量増加、インスリン抵抗性増大、体重増加)を引き起こすことが報告されている [37]。成人健常者(20~31歳、BMI=19~24 kg/m²)において、総睡眠時間には影響を与えず三日連夜徐波睡眠を遮断すると、インスリン感受性が著しく低下することで耐糖能が悪化し、糖尿病の発症リスクが上昇する [38]。また、慢性的な睡眠制限マウスが、内臓白色脂肪組織での白色脂肪前駆細胞の分化・増殖促進と、骨髄からの間葉系幹細胞を取り込むことで脂肪細胞の分化・増殖を促進することが報告されている [39]。但し、老齢個体では、睡眠制限時の白色脂肪組織への間葉系幹細胞の取り込み自体が制限されるのではないかと考えられ、加えて、生体内で間葉系幹細胞が脂肪前駆細胞としてどれだけ機能しているのか、については議論が分かれる [40, 41]。一方、ヒトにおいては、加齢に伴い脂肪前駆細胞量が減少することが報告されている [42]。従って、睡眠障害による脂肪細胞/組織への影響は、個体の年齢によりその反応性が大きく異なることが予想される。これらの結果から、ヒトやげっ歯類では、睡眠の質的な低下により老化に伴う代謝異常が引き起こされる可能性が示唆された。ヒトでは、睡眠の質と個体寿命が正相関することが報告されている [43]。睡眠・覚醒周期の加齢変化とその分子レベルでの制御機構を明らかにすることは、個体寿命のメカニズムの理解に繋がるのかもしれない。加えて、老人性睡眠障害とそれに伴う代謝性疾患の予防または治療に繋がる新たな標的因子の発見が期待される。

おわりに

それぞれの視床下部神経核における神経細胞群の多様性は、昨今の Single-Cell RNA sequencing 解析により明らかにされつつある [44-48]。しかしながら、各神経細胞の生理学的機能の全容を解明するまでには、まだ時間がかかりそうである。今後さらに DMH 神経細胞の発現解析や機能解析が進めば、機能の多様性が明らかになると考えられ、哺乳類における中枢性の老化・寿命制御機構における視床下部神経ネットワークの全貌の理解が大きく進むものと期待される。

謝辞

この両著者は、AMED「老化メカニズムの解明・制御プロジェクト」の支援を受けている。

引用文献

1. Saper, C.B., T.E. Scammell, and J. Lu, *Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms*. *Nature*, 2005. **437** (7063) :p. 1257-63.
2. Nakamura, K., *Afferent pathways for autonomic and shivering thermoeffectors*. *Handb Clin Neurol*, 2018. **156**: p. 263-279.
3. Harding, E.C., N.P. Franks, and W. Wisden, *The Temperature Dependence of Sleep*. *Front Neurosci*, 2019. **13**: p. 336.
4. Satoh, A., S.I. Imai, and L. Guarente, *The brain, sirtuins, and ageing*. *Nat Rev Neurosci*, 2017. **18** (6) :p. 362-374.
5. Satoh, A., et al., *Sirt1 extends life span and delays aging in mice through the regulation of Nk2 homeobox 1 in the DMH and LH*. *Cell Metab*, 2013. **18** (3) :p. 416-430.
6. Ohayon, M.M., et al., *Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan*. *Sleep*, 2004. **27** (7) :p. 1255-1273.
7. Espiritu, J.R., *Ageing-related sleep changes*. *Clin Geriatr Med*, 2008. **24** (1) :p. 1-14, v.
8. Dijk, D.J. and S.W. Lockley, *Integration of human sleep-wake regulation and circadian rhythmicity*. *J Appl Physiol* (1985) , 2002. **92** (2) :p. 852-862.
9. Waterhouse, J., Y. Fukuda, and T. Morita, *Daily rhythms of the sleep-wake cycle*. *J Physiol Anthropol*, 2012. **31**: p. 5.
10. Landolt, H.P. and A.A. Borbely, *Age-dependent changes in sleep EEG topography*. *Clin Neurophysiol*, 2001. **112** (2) :p. 369-377.
11. Wimmer, M.E., et al., *Aging in mice reduces the ability to sustain sleep/wake states*. *PLoS One*, 2013. **8** (12) :p. e81880.
12. Saper, C.B., et al., *Sleep state switching*. *Neuron*, 2010. **68** (6) :p. 1023-42.
13. Chou, T.C., et al., *Critical role of dorsomedial hypothalamic nucleus in a wide range of behavioral circadian rhythms*. *J Neurosci*, 2003. **23** (33) :p. 10691-10702.
14. Chen, K.S., et al., *A Hypothalamic Switch for REM and Non-REM Sleep*. *Neuron*, 2018. **97** (5) :p. 1168-1176 e4.
15. Satoh, A., et al., *Deficiency of Prdm13, a dorsomedial hypothalamus-enriched gene, mimics age-associated changes in sleep quality and adiposity*. *Aging Cell*, 2015. **14** (2) :p. 209-218.

16. Morrison, S.F., K. Nakamura, and C.J. Madden, *Central control of thermogenesis in mammals*. *Exp Physiol*, 2008. **93** (7) :p. 773-797.
17. Nakamura, K., *Central circuitries for body temperature regulation and fever*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2011. **301** (5) :p. R1207-1228.
18. Kataoka, N., et al., *Psychological stress activates a dorsomedial hypothalamus-medullary raphe circuit driving brown adipose tissue thermogenesis and hyperthermia*. *Cell Metab*, 2014. **20** (2) :p. 346-358.
19. Saper, C.B., et al., *The hypothalamic integrator for circadian rhythms*. *Trends Neurosci*, 2005. **28** (3) :p. 152-157.
20. Tan, C.L. and Z.A. Knight, *Regulation of Body Temperature by the Nervous System*. *Neuron*, 2018. **98** (1) :p. 31-48.
21. Pinol, R.A., et al., *Brs3 neurons in the mouse dorsomedial hypothalamus regulate body temperature, energy expenditure, and heart rate, but not food intake*. *Nat Neurosci*, 2018. **21** (11) :p. 1530-1540.
22. Krauchi, K., et al., *Warm feet promote the rapid onset of sleep*. *Nature*, 1999. **401** (6748) :p. 36-37.
23. Krauchi, K. and A. Wirz-Justice, *Circadian clues to sleep onset mechanisms*. *Neuropsychopharmacology*, 2001. **25** (5 Suppl) :p. S92-96.
24. Krauchi, K., et al., *Thermoregulatory effects of melatonin in relation to sleepiness*. *Chronobiol Int*, 2006. **23** (1-2) :p. 475-484.
25. Logan, R.W. and C.A. McClung, *Rhythms of life: circadian disruption and brain disorders across the lifespan*. *Nat Rev Neurosci*, 2019. **20** (1) :p. 49-65.
26. Raymann, R.J., D.F. Swaab, and E.J. Van Someren, *Cutaneous warming promotes sleep onset*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2005. **288** (6) :p. R1589-1597.
27. Harding, E.C., et al., *A Neuronal Hub Binding Sleep Initiation and Body Cooling in Response to a Warm External Stimulus*. *Curr Biol*, 2018. **28** (14) :p. 2263-2273 e4.
28. Kroeger, D., et al., *Galanin neurons in the ventrolateral preoptic area promote sleep and heat loss in mice*. *Nat Commun*, 2018. **9** (1) :p. 4129.
29. Ma, C., et al., *Galanin neurons in the hypothalamus link sleep homeostasis, body temperature and actions of the $\alpha 2$ adrenergic agonist dexmedetomidine*. *bioRxiv*, 2019.
30. Tabarean, I., et al., *Hypothalamic and dietary control of temperature-mediated longevity*. *Ageing Res Rev*, 2010. **9** (1) :p. 41-50.
31. Weinert, D. and J. Waterhouse, *The circadian rhythm of core temperature: effects of physical activity and aging*. *Physiol Behav*, 2007. **90** (2-3) :p. 246-256.
32. Redman, L.M., et al., *Metabolic Slowing and Reduced Oxidative Damage with Sustained Caloric Restriction Support the Rate of Living and Oxidative Damage Theories of Aging*. *Cell Metab*, 2018. **27** (4) :p. 805-815 e4.
33. Kenney, W.L. and T.A. Munce, *Invited review: aging and human temperature regulation*. *J Appl Physiol* (1985) , 2003. **95** (6) :p. 2598-2603.
34. Waalen, J. and J.N. Buxbaum, *Is older colder or colder older? The association of age with body temperature in 18,630 individuals*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2011. **66** (5) :p. 487-492.
35. Conti, B., et al., *Transgenic mice with a reduced core body temperature have an increased life span*. *Science*, 2006. **314** (5800) :p. 825-8.
36. Satoh, A., et al., *SIRT1 Promotes the Central Adaptive Response to Diet Restriction through Activation of the Dorsomedial and Lateral Nuclei of the Hypothalamus*. *J Neurosci*, 2010. **30** (30) :p. 10220-32.
37. Knutson, K.L. and E. Van Cauter, *Associations between sleep loss and increased risk of obesity and diabetes*. *Ann N Y Acad Sci*, 2008. **1129**: p. 287-304.
38. Tasali, E., et al., *Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008. **105** (3) :p. 1044-1049.
39. Khalyfa, A., et al., *Sleep fragmentation in mice induces nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 2-dependent mobilization, proliferation, and differentiation of adipocyte progenitors in visceral white adipose tissue*. *Sleep*, 2014. **37** (5) :p. 999-1009.
40. Gavin, K.M., et al., *De novo generation of adipocytes from circulating progenitor cells in mouse and human adipose tissue*. *FASEB J*, 2016. **30** (3) :p. 1096-1108.
41. Berry, R. and M.S. Rodeheffer, *Characterization of the adipocyte cellular lineage in vivo*. *Nat Cell Biol*, 2013. **15** (3) :p. 302-308.
42. Stolzing, A., et al., *Age-related changes in human bone marrow-derived mesenchymal stem cells: consequences for cell therapies*. *Mech Ageing Dev*, 2008. **129** (3) :p. 163-173.
43. Mazzotti, D.R., et al., *Human longevity is associated with regular sleep patterns, maintenance of slow wave sleep, and favorable lipid profile*. *Front Aging Neurosci*, 2014. **6**: p. 134.
44. Park, J., et al., *Single-Cell Transcriptional*

- Analysis Reveals Novel Neuronal Phenotypes and Interaction Networks Involved in the Central Circadian Clock*. Front Neurosci, 2016. **10**: p. 481.
45. Chen, R., et al., *Single-Cell RNA-Seq Reveals Hypothalamic Cell Diversity*. Cell Rep, 2017. **18** (13) :p. 3227-3241.
46. Campbell, J.N., et al., *A molecular census of arcuate hypothalamus and median eminence cell types*. Nat Neurosci, 2017. **20** (3) :p. 484-496.
47. Moffitt, J.R., et al., *Molecular, spatial, and functional single-cell profiling of the hypothalamic preoptic region*. Science, 2018. **362** (6416) .
48. Mickelsen, L.E., et al., *Single-cell transcriptomic analysis of the lateral hypothalamic area reveals molecularly distinct populations of inhibitory and excitatory neurons*. Nat Neurosci, 2019. **22** (4) :p. 642-656.

The role of hypothalamic circuits in age-associated alterations of sleep and thermoregulation

Akiko Satoh¹, Kazuhiro Nakamura²

¹Sleep and Aging Regulation Research Project Team, National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu, Aichi,

²Department of Integrative Physiology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi

Abstract

In mammals, aging significantly impacts on physiological homeostatic functions such as sleep/wake regulation and thermoregulation. For instance, sleep is more fragmented and sleep quality significantly declines with advanced age. Such age-associated alterations of homeostatic ability are not only a consequence of aging, but might also be a cause of aging itself. Recent studies have demonstrated that the DMH (dorsomedial hypothalamus) plays important roles in mammalian aging as well as in the regulation of sleep and body temperature. Thus, elucidating mechanisms by which neurons in the DMH control sleep and body temperature will help us to uncover novel integrative mechanisms underlying aging and longevity in mammals.

Keywords : Hypothalamus, dorsomedial hypothalamus, body temperature, sleep latency, sleep homeostasis