

2023年4月18日

東北大学加齢医学研究所

## 老化に伴う睡眠障害をもたらす神経細胞を同定 食餌制限によって改善されるメカニズムを解明

### 【発表のポイント】

- マウスの老化に伴う睡眠の不具合、睡眠断片化<sup>注1</sup>を引き起こす重要な神経細胞として、脳内の視床下部に存在する神経細胞を同定しました。
- この神経細胞で *Prdm13*<sup>注2</sup> 遺伝子を欠損させたマウスでは、若齢にもかかわらず、老齢マウスのような睡眠断片化が認められました。
- 食餌制限が老化に伴う睡眠断片化を顕著に改善すること、また、*Prdm13* 陽性神経細胞がこの改善に必須であることを明らかにしました。
- *Prdm13* 遺伝子の発現を老齢マウスの視床下部で高めると、睡眠の不具合が有意に改善され、*Prdm13* 陽性神経細胞の機能回復が老化に伴う睡眠の不具合改善に重要であることが明らかとなりました。

### 【概要】

老化に伴う様々な睡眠の不具合は、私たちの日々の生活へ悪影響を及ぼしうる大きな社会問題となっています。

東北大学加齢医学研究所の佐藤亜希子准教授(兼務:国立長寿医療研究センター研究所)と国立長寿医療研究センター研究所の辻将吾研究員を中心とする研究チームは、老齢マウスに認められる睡眠断片化に関わる神経細胞として、脳内の視床下部に *Prdm13* 陽性神経細胞を見出しました。また老化に伴う睡眠断片化は食餌制限により顕著に改善することができ、その作用には *Prdm13* 陽性神経細胞が必須である、ということも明らかにしました。

本研究は、国内外の複数の研究機関(ワシントン大学(米国ミズーリ州)、至学館大学、名古屋大学、筑波大学、大阪大学、国立長寿医療研究センター)との共同研究により実施されました。本研究成果は、EMBO、Rockefeller University、Cold Spring Harbor Laboratory が共同発行する国際科学誌 Life Science Alliance において、2023年4月12日にオンライン版で発表されました。

## 【詳細な説明】

### 研究の背景

これまでの研究から、脳の深い部分にある視床下部という領域が、哺乳類の老化・寿命を制御する中心となる組織の1つであることが明らかとなってきています。本研究の責任著者である佐藤らは、視床下部背内側部<sup>注3</sup>においてサーチュイン Sirt1<sup>注4</sup>の機能を維持することが老化を遅延し、寿命を延伸することを明らかにしてきました。その際に、睡眠の質を表す指標と言われるデルタパワー<sup>注5</sup>が有意に増加することを見出しており、睡眠調節と老化・寿命調節の関係が示唆されましたが、詳細は不明のままでした。

研究グループは視床下部背内側部における Sirt1 の下流遺伝子として見出された Prdm13<sup>注2</sup>の機能を減弱させると、デルタパワーの低下が認められたことから、視床下部背内側部の Prdm13 が、老化・寿命と睡眠調節を結ぶ鍵になるのではないか、と考え、今回の研究を始めました。

### 今回の取り組み

本研究ではまず、老齢マウスに認められる睡眠変化について調べました。次に、背内側部特異的に Prdm13 を欠損させた背内側部特異的 Prdm13 ノックアウトマウスを新たに作製し、睡眠を含む生理機能解析と寿命解析を行いました。

その結果、睡眠の断片化<sup>注1</sup>などの老齢マウスに認められる睡眠変化が若齢 Prdm13 ノックアウトマウスでも認められることを明らかにしました。また薬理遺伝学的手法である DREADD 技術<sup>注6</sup>を用いて老齢マウスにおける Prdm13 陽性神経細胞の神経活動を模倣させると、若齢マウスにおいて老齢様睡眠変化が引き起こされました。以上の結果から、Prdm13 陽性神経細胞は、睡眠断片化を主とする老化に伴う睡眠変化を引き起こすメカニズムに重要な役割を果たしていることが示唆されました。

また若齢に加え、老齢 Prdm13 ノックアウトマウスの機能解析も行いました。若齢期から睡眠の不具合を持つ Prdm13 ノックアウトマウスは、対照マウスと比較して、老齢になると身体活動量の低下や体重増加、そして個体寿命の有意な短縮が認められました。これらの結果から、睡眠の不具合が慢性的に持続すると、健康寿命低下につながることを示唆されました。

さらに老化に伴う睡眠の不具合は可逆的に改善できるのか、という点を検証してみました。様々な生物種で老化を遅延し寿命を延伸することが知られている食餌制限（総摂餌量の60%）の作用について検討したところ、食餌制限が老化に伴う睡眠の不具合を顕著に改善することが明らかとなりました。さらに、視床下部背内側部で Prdm13 をノックアウトしたマウスでは食餌制限の改善作用が消失することから、Prdm13 陽性神経細胞が食餌制限の作用を発揮する上で必須の神経細胞であることが明らかになりました。また老齢マウスの背内側部特異的に Prdm13 の発現を高めてやった場合にも、老化に伴う睡眠変化が顕著に改善され、Prdm13 陽性神経細胞

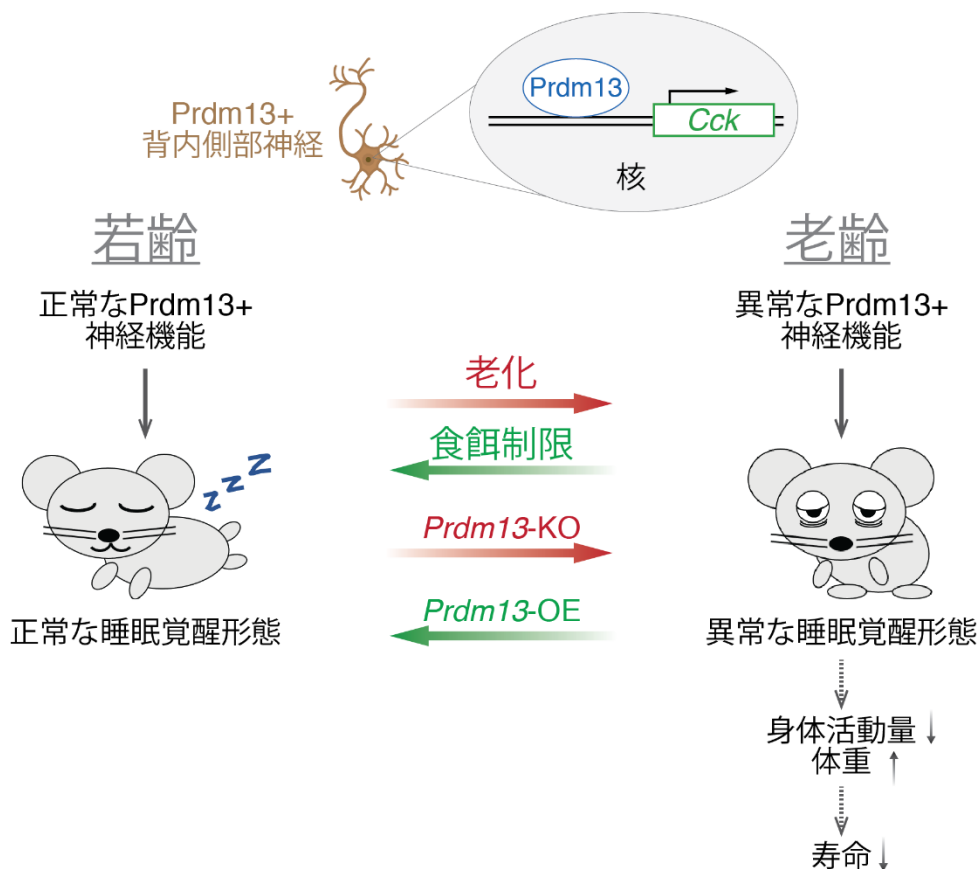
胞の重要性がさらに確認されました。

視床下部では Prdm13 は細胞内の核に局在し、遺伝子の転写(DNA 情報の読み取り)を制御している因子として機能していることを明らかにしました。老齢マウスや Prdm13 ノックアウトマウスでは視床下部内で睡眠調節に重要な別の遺伝子「コレシトキニン(Cck)」の発現を低下させることから、Prdm13/Cck シグナル系が老化に伴う睡眠変化のメカニズムに関与することが示唆されました。

### 今後の展開

ヒトでは、夜中に目が覚めたり夜間十分な睡眠が取れないと日中眠くなったりと、睡眠の質の低下は、生活の質の低下につながっています。本研究成果から、老化に伴う睡眠の不具合への新たな介入法の開発が期待されます。特に、視床下部背内側部における Sirt1/Prdm13 シグナル系の加齢変化と分子メカニズムをさらに解明し、Prdm13 陽性神経細胞の活動を高める方法を見出せば、老化に伴う睡眠の不具合を改善し、さらに老化現象自体へも作用して健康寿命延伸につながる、全く新しい抗老化論の創出につながることを期待されます。

図 視床下部背内側部の Prdm13 陽性神経細胞の機能低下が老齢マウスに認められる異常な睡眠覚醒形態(睡眠断片化)を引き起こす



## 【謝辞】

本研究は主に JSPS 科研費 (JP17H07417, JP18H03186, JP20K21780, JP22H04987, JP 22K17848)、AMED (JP20gm5010001s0604)、the American Academy of Sleep Medicine (AASM) Foundation、公益財団法人武田科学振興財団、公益財団法人サントリー生命科学財団、長寿医療研究開発費の支援から実施されました。

## 【用語説明】

- 注1. 睡眠の断片化:睡眠エピソードの平均の長さが短くなり、エピソードの回数が増える現象。これにより睡眠の連続性が低下し、睡眠の質の低下につながるとされている。老化だけではなく神経変性疾患などの病態でも起こることが知られている。
- 注2. PRドメインとジンクフィンガードメインを含むタンパク質。視床下部に発現する神経ペプチドの発現量を調節している。
- 注3. 視床下部背内側部:脳の深い部分に存在する視床下部内にある小さな領域の一つ。これまでに、哺乳類の老化・寿命制御制御に関与する脳領域であることが報告されている。
- 注4. サーチュイン Sirt1:NAD<sup>+</sup>依存性蛋白脱アセチル化酵素。様々な生物の老化・寿命制御に関与することが明らかにされている。
- 注5. デルタパワー:ノンレム睡眠時のデルタ波の割合、睡眠の質の指標とされている。
- 注6. 生体内の物質では活性化しない人工受容体と選択的に活性化できる人工リガンドを用いて、人工受容体を発現した細胞のみの機能調節を行うことができる方法。DREADD技術を用いることで、標的とする神経細胞の神経活性を活性化または抑制し、その生理機能を検証できる。

## 【論文情報】

タイトル: Sleep-wake patterns are altered with age, Prdm13 signaling in the DMH and diet restriction in mice

著者: Shogo Tsuji<sup>1,#</sup>, Cynthia S Brace<sup>2,#</sup>, Ruiqing Yao<sup>1</sup>, Yoshitaka Tanie<sup>1</sup>, Hirobumi Tada<sup>1,3,4</sup>, Nicholas Rensing<sup>5</sup>, Seiya Mizuno<sup>6</sup>, Julio Almunia<sup>7</sup>, Yingyi Kong<sup>8</sup>, Kazuhiro Nakamura<sup>9</sup>, Takahisa Furukawa<sup>10</sup>, Noboru Ogiso<sup>7</sup>, Shinya Toyokuni<sup>8</sup>, Satoru Takahashi<sup>6</sup>, Michael Wong<sup>5</sup>, Shin-ichiro Imai<sup>2,11</sup>, Akiko Satoh<sup>1,12\*</sup> (#筆頭共著者)(\*責任著者)

<sup>1</sup>Department of Integrative Physiology, <sup>7</sup>Laboratory of Experimental Animals, National Center for Geriatrics and Gerontology (NCGG), Obu, Japan.

<sup>2</sup>Department of Developmental Biology, <sup>5</sup>Department of Neurology,

Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, USA.

<sup>3</sup>Department of Nutrition, Faculty of Wellness, Shigakkan University, Obu, Japan.

<sup>4</sup>Department of Physiology, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama, Japan.

<sup>6</sup>Laboratory Animal Resource Center, University of Tsukuba, Tsukuba, Ibaraki, Japan.

<sup>8</sup>Department of Pathology and Biological Responses, <sup>9</sup>Department of Integrative Physiology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan.

<sup>10</sup>Laboratories for Molecular and Developmental Biology, Institute for Protein Research, Osaka University, Osaka, Japan.

<sup>11</sup>Department of Gerontology, Laboratory of Molecular Life Science, Institute of Biomedical Research and Innovation (IBRI), Kobe, Japan.

<sup>12</sup>Department of Integrative Physiology, Institute of Development, Aging, and Cancer, Tohoku University, Sendai, Japan.

掲載誌: Life Science Alliance

DOI: 10.26508/lisa.202301992

URL: <https://www.life-science-alliance.org/content/6/6/e202301992>

**【問い合わせ先】**

(研究に関すること)

東北大学加齢医学研究所統合生理学研究分野

准教授 佐藤亜希子

E-mail: akiko.satoh.b7@tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学加齢医学研究所広報情報室

TEL: 022-717-8443

FAX 番号: 022-717-8452

E-mail: ida-pr-office@grp.tohoku.ac.jp