

長寿医療研究開発費 2025年度 総括研究報告

睡眠の不安定性が他臓器へ影響するメカニズムの解明に関する研究（25-1）

主任研究者 佐藤 亜希子 国立長寿医療研究センター 統合生理学研究部（副部長）

研究要旨

老化に伴い、睡眠形態には大きな変化が認められる。睡眠の不安定性すなわち睡眠エピソードが持続できなくなる睡眠断片化は、さまざまな健康障害につながることで報告されている。睡眠断片化などにより睡眠が不足すると、末梢臓器へ悪影響が及ぼされる。例えば最近、ヒトの研究から、睡眠不足により、白色脂肪組織（WAT）と骨格筋で遺伝子プロファイリングが変化し、その結果、脂肪蓄積異常やサルコペニアにつながることで報告された。また血中の特定の代謝物量が睡眠不足の指標となりうる知見も報告されている。特に脂質代謝物は脳視床下部への信号として重要な役割を担っている点が興味深い。これらの結果は、睡眠不足により特異的な臓器がターゲットとなり、代謝系に変化を与え、最終的に全身の機能低下に繋がる可能性を示唆している。一方、睡眠不足がこうした臓器へどのように作用するのかについては、詳細は明らかではない。申請者らは、老化に伴う睡眠変化、特に睡眠断片化が老化過程を促進し寿命に影響を及ぼすことを実験的に報告し、そのメカニズムに関与する視床下部背内側部 *Prdm13* ニューロンを同定した。興味深いことに、若齢期から睡眠が断片化している背内側部 *Prdm13* 欠損マウスでは、老齢もしくは高脂肪食下で WAT の遺伝子プロファイリングと病理所見に変化が見出された。そこで本課題では、特に、背内側部 *Prdm13* ニューロンの機能低下によりもたらされる睡眠変化と WAT 機能変化をつなぐメカニズムを解明する。本課題に関わる動物実験は、実験動物の福祉を順守し、動物愛護上の配慮を踏まえて実施した。

主任研究者

佐藤 亜希子 国立長寿医療研究センター 統合生理学研究部（副部長）

A. 研究目的

本課題の目的は、特に、背内側部 **Prdm13** ニューロンの機能低下によりもたらされる睡眠変化と WAT 機能変化をつなぐメカニズムを解明することである。

B. 研究方法

若齢背内側部特異的 **Prdm13** 欠損マウスを用い、睡眠解析終了後に組織および血液検体を回収した。当初計画では、白色脂肪組織 (WAT) を対象とした RNA-seq 解析および WAT・血液を対象としたリポドミクス解析を実施する予定であった。

しかし、睡眠解析と並行して実施した代謝表現型解析および行動学的解析において顕著な性差が認められたため、網羅的分子解析に先立ち、表現型の再現性確認および作用機序の検討を優先した。現在は、視床下部を中心とした神経機構解析および性差関連因子の検討を進めるとともに、RNA-seq およびリポドミクス解析に供する試料の整理および解析体制の構築を行っている。

(倫理面への配慮)

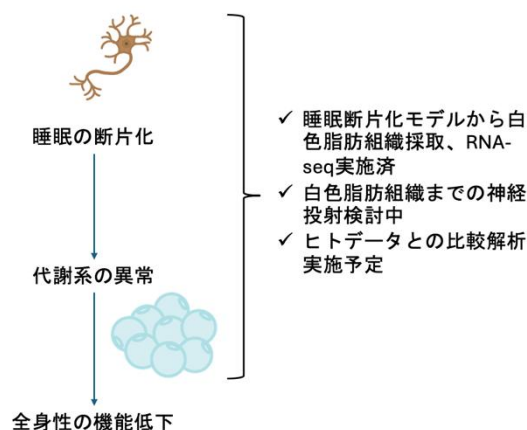
本課題に関わる動物実験は、実験動物の福祉を順守し、動物愛護上の配慮を踏まえて実施した。

C. 研究結果

若齢背内側部特異的 **Prdm13** 欠損マウスの睡眠解析後に実施した予備的表現型解析の結果、予想以上に明瞭な性差が認められた。具体的には、オス個体において末梢代謝異常を示唆する変化が観察された一方、行動学的変化については雌雄共通に認められた。これらの結果から、**Prdm13** 欠損による表現型は単純な代謝制御異常のみでは説明できず、視床下部を介した神経-代謝連関および性差依存的制御機構の関与が示唆された。そのため、当初予定していた RNA-seq

およびリポドミクス解析については実施順序を見直し、まず表現型の再現性確認と機序解析を優先して進める方針とした。

現在、性差発現機構および視床下部関連メカニズムに関する基礎データの収集・整理を進めており、これらの知見を基盤として RNA-seq およびリポドミクス解析を実施する準備を進めている。得られる網羅的データを表現型解析結果と統合することで、**Prdm13** を介した性差依存的代謝制御機構の分子基盤解明が期待される。



D. 考察と結論

※「D. 考察」、「E. 結論」としても差し支えないこと。

若齢背内側部特異的 **Prdm13** 欠損マウスの睡眠解析後に予定していた組織および血液検体の **RNA-seq** (WAT) およびリピドミクス解析 (WAT、血液) については、研究の進展に伴い実施順序を一部見直した。当初は睡眠解析後に網羅的分子解析を実施する計画であったが、予備的な表現型解析の結果、予想以上に明瞭な性差および代謝・行動異常が認められたためである。

具体的には、本モデルにおいてオス特異的な末梢代謝異常と、雌雄に共通する行動学的変化が確認された。この結果は、**Prdm13** 欠損による生理機能変化が単一の機序では説明できず、性差を考慮した神経-代謝連関の存在を示唆するものである。そのため、網羅的解析を先行して実施するよりも、まず表現型の再現性検証と作用機序に関する基礎データの蓄積を優先することで、得られる分子情報の解釈性を高めることが重要であることが示唆された。現在は、性差の発現機構および視床下部を中心とした神経回路レベルの関与について基礎データの整理を進めており、これらの知見を基盤として **RNA-seq** およびリピドミクス解析を統合的に実施する体制を構築している。これにより、単なる網羅的データの取得にとどまらず、明確な仮説に基づいて分子基盤を解明する研究展開が可能になると考えている。**RNA-seq** およびリピドミクス解析は今後の課題であり、その後、得られた分子データを表現型および機序解析の結果と統合することで、視床下部 **Prdm13** を起点とした性差依存的代謝制御機構の全体像を明らかにしたいと考えている。

本研究は、視床下部における **Prdm13** 機能と末梢代謝制御を結び付ける新たな知見を提供するとともに、性差依存的な神経-代謝制御機構の理解に貢献することが期待される。

RNA-seq およびリピドミクス解析はその分子基盤を明確化する上で重要な位置づけにあり、今後はこれらの解析を加速させることで、研究成果の発信へと繋げていくことができると考えている。

E. 健康危険情報

なし。

※班のすべての健康危険情報について記載すること。このため、分担項目に係る情報であつても分担研究報告ではなく、こちらに記載すること。該当がない場合には「なし」と記載すること。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) なし

※発表誌名、巻号・頁・発行年等も記載すること。

2. 学会発表

- 1) Akiko Satoh. Age-related sleep changes in mice: exploring the role of the hypothalamic network. NCGG—TMIG-ICAH Symposium. April 10-11, 2025, Obu.
- 2) Akiko Satoh. How an Aging Hypothalamus Contributes to Mammalian Aging and Longevity. 164th IDAC Biannual Meeting. June 5, 2025, Sendai.
- 3) 佐藤亜希子、漆畑拓弥. 視床下部神経の機能変化と新規中枢性老化寿命制御機構. 学術変革B領域会議. 2025年8月28日, 京都.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

※予定を含めて記載すること。該当がない場合には「なし」と記載すること。