

〔第25回〕

NCGG-R1 研究発表会

National Center for Geriatrics and Gerontology, Research Institute

睡眠恒常性制御と老化制御における 視床下部背内側核の役割

中枢性老化・睡眠制御研究プロジェクトチーム

佐藤 亜希子 プロジェクトリーダー

2018年1月10日(水) 16時00分～

第1研究棟2階大会議室

これまでの研究により、脳機能が低下することで生体内恒常性機能(代謝制御や体温調節、等)に多大な影響が及ぼされることが報告されている。例えば、脳老化に代表される睡眠障害では、インスリン抵抗性の増大や脂肪蓄積などの末梢組織/臓器の機能低下を引き起こす。また、ヒトの病因学的研究では、睡眠の質と個体寿命の長さが有意に正相関することが示されている。従って、睡眠の質を維持することは全身性の老化現象を遅延し、ひいては個体寿命の延長に繋がるのではないかと考えられる。しかしながら、睡眠の質的低下が全身性の老化現象を引き起こす、その詳細な分子制御機序については不明のままである。

我々はこれまでに、NAD依存性脱アセチル化酵素であるサーチュインファミリー遺伝子の中でも哺乳類オーソログSIRT1を脳特異的に高発現させたトランスジェニックマウス(BRASTOマウス)の個体寿命が延長することを見出した。この作用は、SIRT1と分子パートナーであるNK2 homeobox transcription factor 1 (NKX2-1)、そして標的遺伝子のオレキシン2型受容体(OX2R)を介して制御されている。興味深いことに、SIRT1/NKX2-1/OX2Rシグナルを視床下部背内側核および外側野特異的にノックダウンすると睡眠の質が低下する。これらの結果は、睡眠の質を維持することで、老化に伴う生理学的機能低下を遅延し、最終的に個体寿命延長へと繋がる可能性を示唆している。また我々は、視床下部背内側核に特異的に発現するPR-domain containing protein 13 (Prdm13)が睡眠の質を制御する因子であることを明らかにした。特に、Prdm13をノックダウンすると、睡眠恒常性機能が低下することで老化関連性の睡眠変化を引き起こす。従って、視床下部背内側核で調節される睡眠恒常性機能が老化の指標として有効なのではないかと考えられる。本セミナーでは、加齢に伴う睡眠パラメーターの変化を紹介するとともに、視床下部背内側核の機能低下により睡眠障害をもたらす分子メカニズムについて考察したい。

座長：赤木 一孝

連絡先：副所長室(内線5002)