

平成 30 年 6 月 14 日現在

機関番号：33920

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K16529

研究課題名(和文) 糖尿病患者および肥満者におけるアディポカインの季節差 光と運動による介入実験

研究課題名(英文) Seasonal differences of adipokine concentration in obese and diabetes mellitus

研究代表者

佐藤 麻紀 (Sato, Maki)

愛知医科大学・医学部・講師

研究者番号：60351102

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：体内時計の乱れは、肥満発症リスクを高めるだけでなく、糖尿病、動脈硬化症や心筋梗塞などの発症リスクを上昇させる。肥満者を対象として、高照度環境下における運動時の血糖値変動および自律神経活動の変動、さらに、血中アディポカイン濃度と時計遺伝子の発現量の季節性変動を検討した。短時間の高照度光環境下での運動は、血糖値および自律神経活動に及ぼす影響は少ないことがわかった。さらに、肥満者では非肥満者に比べ、時計遺伝子の発現が低下する傾向にあった。肥満者は非肥満者に比べ、時計遺伝子の発現が低下していること、さらに、時計遺伝子の発現には季節差があり、冬季が夏季に比べ低下することが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Disruption of circadian rhythms is associated with the risk of diseases including metabolic syndrome and cardiovascular diseases. We examined the effects of bright light exposure on blood glucose, heart rate and heart rate variability in obese subjects in summer and winter seasons, in addition to plasma adipokine concentration and saliva clock genes expressions. The blood glucose concentration and cardiac autonomic nervous activity were not significantly different during exercise under bright light exposure. Heart rate were elevated during exercise in obese in winter. Plasma TNF- and IL-6 concentrations were not significantly different between obese and non-obese. Clock gene expressions were significantly decreased in obese than in non-obese in winter. These results suggested that short term exposure by bright light could not affect on blood glucose and cardiac autonomic nervous activity, while clock gene expressions were decreased in obese than in non-obese especially in winter.

研究分野：生体リズム

キーワード：生活習慣病 季節性リズム アディポカイン 時計遺伝子

1. 研究開始当初の背景

光は、体温やホルモンのサーカディアンリズムに影響を与える重要な因子である。日照時間の長さは、メラトニンやセロトニンなどのホルモン分泌量に影響を与える。冬季において日照時間および日照強度が低下すると、睡眠覚醒リズムに変調をきたし、うつ病の発生率が高まるといわれる。我々は、健康成人、高齢者、肥満者を対象として、深部体温の変動、発汗量、ホルモン分泌量の季節性変動を検討してきた(Sato M et al., 2011; Kanikowska D et al, 2010; Kanikowska D et al, 2009)。冬季においてはメラトニン分泌量が低下しており、肥満者では非肥満者に比べ、メラトニン分泌量が低下していた(Sato M et al., 2012)。肥満は代謝異常であり、生体リズムの変調によっても引き起こされる。生体リズムの乱れは、肥満発症リスクを高めるだけでなく、糖尿病、動脈硬化症や心筋梗塞などの発症リスクを上昇させることもわかっている。糖尿病患者では、冬季に血糖コントロールが悪化することがわかっている。これは、冬季における寒冷環境下では、脂肪蓄積が高まり、脂肪細胞から分泌されるアディポカインであるインターロイキン(IL-6)や腫瘍壊死因子(TNF- α)の分泌が高まり、インスリン抵抗性が高まることが考えられる。高血糖では、血管壁に炎症をおこし、サイトカインの上昇を引き起こすが、これが冬季において増悪することが考えられる。

時計遺伝子である Clock や Bmal1 をノックアウトすると、代謝異常を引き起こすことがわかっているため、肥満者においては時計遺伝子にリズム変調が生じている可能性が考えられる。さらに、冬季においては、日照時間が短縮することから、末梢組織における時計遺伝子の発現が低下することが考えられる。

2. 研究の目的

1) 肥満者における血中アディポカイン濃度および血糖値の季節差の検討：肥満者においては、血中 IL-6, TNF- α の上昇さらにアディポネクチンの低下が見られる。この変化に季節性変動が存在するかどうかを検討する。夏季と冬季における血中のアディポカイン濃度(IL-6, TNF- α , アディポネクチン)の季節差を検討する。

2) 肥満者におけるグルコース負荷後の血糖値の変動さらに光と運動による影響：血糖コントロールにとって有用であるのが運動である。血糖コントロールが冬季で低下する原因として、冬季における運動量の低下および日照時間の短縮である可能性が考えられる。肥満者において、高照度の光暴露および運動が血糖値にどのような変化を及ぼすかを検討する。3) 肥満者における時計遺伝子発現の季節差：肥満者においては時計遺伝子発現にリズム変調が生じている可能性が考えられる。時計遺伝子は、末梢組織にも存在するため、唾液を採取することで、口腔内上皮細胞から時計遺伝子の発現を測定する。

3. 研究の方法

1) 肥満者における血中アディポカイン濃度および血糖値の季節差の検討：健康成人男性(非肥満者)6名および肥満男性5名を対象として、夏季と冬季に2回、実験を行った。安静後、採血を行い、血清および血漿分離後にアディポネクチン値、IL-6値、TNF- α 値、インスリン値、グルコース値、HbA1c値を測定した。

2) 肥満者におけるグルコース負荷後の血糖値の変動さらに光と運動による影響：健康成人男性(非肥満者)6名および肥満男性5名を対象として、夏季と冬季に2回、実験を行った。安静後、スポーツ飲料(33.5gブドウ糖)を飲水後、高照度光環境下(5000

lux) または低照度環境下(300 lux)において、心電図を測定しながら、30分間のトレッドミルでの歩行運動を行い、10分間隔で血糖値測定を行った。心電図のRR間隔を周波数解析することで、交感神経活動と副交感神経活動に分離した。

3) 肥満者における時計遺伝子発現の季節差：健康成人男性(非肥満者)6名および肥満男性5名を対象として、夏季と冬季に2回、実験を行った。安静後、RNA抽出専用スピッツに唾液を採取した。採取後、唾液中の口腔内上皮細胞のRNA精製を行い、時計遺伝子発現(Per1, Per2, Per3, Cry1, Cry2, Bmal1, Clock, Rev-erb- α , Rev-erb- β)をRT-qPCR法にて測定した。

4. 研究成果

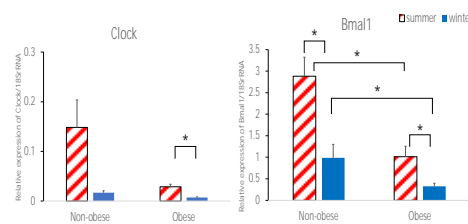
1) 肥満者における血中アディポカイン濃度および血糖値の季節差の検討：肥満者および非肥満者におけるアディポネクチン値、IL-6値、TNF- α 値を夏季と冬季で比較検討した。血中アディポネクチン値は肥満者では非肥満者に比較し、有意に低い値であったが、夏季と冬季での季節差はなかった。

2) 肥満者におけるグルコース負荷後の血糖値の変動さらに光と運動による影響：肥満者および非肥満者において、運動中において血糖値が低下する傾向であったが、高照度光環境下と低照度光環境下との間において、血糖値の変動に差は見られなかった。交感神経活動と副交感神経活動の変動は、高照度光環境下および低照度光環境下において差は見られなかった。

3) 肥満者における時計遺伝子発現の季節差：時計遺伝子発現(Per1, Per2, Per3, Cry1, Cry2, Bmal1, Clock, Rev-erb- α , Rev-erb- β)をRT-qPCR法にて測定した結果、肥満者では非肥満者に比べ、時計遺伝子の発現が低下する傾向にあった。肥満者においては、Clock および Bmal1 の発現が、夏季に比べ

冬季において有意に低下した(図1)。肥満者は非肥満者に比べ、時計遺伝子の発現が低下していること、さらに、時計遺伝子の発現には季節差があり、冬季が夏季に比べ低下することが示唆された。

図1: Relative expression of Clock and Bmal1



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 3件)

Effects of bright light exposure during daytime on peripheral clock gene expression in humans. Sato Maki, Wakamura T, Morita T, Okamoto A, Akashi M, Matsui T, Sato Motohiko. Int J Biometeorol. 2017; 61(6):1133-1138. 査読有

Contribution of daily and seasonal biorhythms to obesity in humans. Kanikowska D, Sato M, Witowski J. Int J Biometeorol. 2015 59(4):377-84. 査読有

Changes in Plasma Adiponectin, IL-6, TNF- α and Free Fatty Acid Concentrations in Obese Japanese Men. Maki Sato, Dominika Kanikowska, Satoshi Iwase, Yuuki Shimizu, Naoki Nishimura, Yoko Inukai, Junichi Sugeno and Motohiko Sato. British Journal of Medicine & Medical Research. 2015 7(2): 131-137. 査読有

〔学会発表〕(計 8件)

佐藤麻紀、林寿来、池本辰則、牛田享宏、
ドミカ カニコスカ、佐藤元彦 肥満者および非
肥満者での時計遺伝子発現の季節差、第 95
回日本生理学会、2018 年 3 月 29 日、高松

Maki Sato, Hisaki Hayashi, Tatsunori Ikemoto,
Takahiro Ushida, Dominika Kanikowska,
Motohiko Sato. Seasonal differences of clock
gene expressions in buccal epithelial cells in
obese men. Consortium of Biological Sciences
2017、2017 年 12 月 7 日、神戸

佐藤麻紀、林寿来、池本辰則、牛田享宏、
Dominika Kanikowska、佐藤元彦、肥満者に
おける唾液サンプルを用いた時計遺伝子発
現の季節差、第 24 回 日本時間生物学会、
2017 年 10 月 28 日、京都

Maki Sato, H Hayashi, T Ikemoto, Takahiro
Ushida, Satoshi Iwase, Motohiko Sato.
Seasonal differences in cardiac autonomic
nervous activity during exercise in obese men.
International Society for Autonomic
Neuroscience、2017 年 8 月 30 日、名古屋

Maki Sato, Hisaki Hayashi, Tatsunori Ikemoto,
Takahiro Ushida, Dominika Kanikowska,
Motohiko Sato. Determination of seasonal
differences of clock gene expressions in obese
men using saliva sample. Experimental
Biology 2017、2017 年 4 月 26 日、シカゴ、
米国

佐藤麻紀、林寿来、池本辰則、牛田享宏、
佐藤元彦、肥満者における唾液での時計遺
伝子発現の季節性変動、第 94 回 日本生理
学会、2017 年 3 月 29 日、浜松

Maki Sato, D Kanikowska, S Iwase, Y Shimizu,

N Nishimura, Y Inukai, M Sato, J Sugeno.
Seasonal differences in saliva melatonin
concentrations and heart rate variability during
sleep in obese men. International Society for
Autonomic Neuroscience、2015 年 9 月 26 日、
ストレーザ、イタリア

Maki Sato, Tomoko Wakamura, Takeshi
Morita, Akihiko Okamoto, Makoto Akashi,
Takuya Matsui, Motohiko Sato. Effects of light
exposure during daytime on clock gene
expression in hair follicular and root cells in
humans. XIV European Biological Rhythms
Society and IV World Congress of
Chronobiology、2015 年 8 月 2 日、マンチ
ェスター、英国

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究代表者

佐藤 麻紀 (SATO Maki)
愛知医科大学・医学部・講師
研究者番号：60351102

(2)研究分担者

()
研究者番号：

(3)連携研究者

()
研究者番号：

(4)研究協力者

()