

令和元年6月17日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K07746

研究課題名(和文) アルツハイマー病と糖尿病の接点の解明(多価不飽和脂肪酸による予防法の開発)

研究課題名(英文) Association between Alzheimer's disease and diabetes mellitus - Prevention of Alzheimer's disease using polyunsaturated fatty acid

研究代表者

細野 崇 (HOSONO, Takashi)

日本大学・生物資源科学部・講師

研究者番号：80445741

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、最初に魚油含有高脂肪食(FOD)給餌が食餌誘導性肥満を予防するか確認した。FOD給餌はラード含有高脂肪食(LD)給餌と比べて顕著に体重増加を抑制した。次にアルツハイマー病モデルマウス(ADマウス)を用いて肥満と認知機能の関係を新規物体認識試験により評価した。LD給餌ADマウスは、通常食給餌ADマウスと比べて体重が増加し、認知機能の低下が認められた。一方、FOD給餌ADマウスは、LD給餌ADマウスよりも体重増加が抑制され、認知機能の改善が認められた。これらの結果から、肥満の改善がアルツハイマー病による認知機能低下を改善することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アルツハイマー病は有効な治療法が存在しない病気であることから、その予防法の開発が重要である。本研究の結果、肥満がアルツハイマー病による認知機能低下を悪化させること、多価不飽和脂肪酸による肥満の改善が認知機能低下を予防できる可能性が明らかとなった。今後は、肥満がどのようなメカニズムで認知機能低下を引き起こすのか解明することで、アルツハイマー病予防法の確立にむけた研究に発展させていきたい。

研究成果の概要(英文)：In this study, we first confirmed whether Fish oil-containing high-fat diet (FOD) prevents diet-induced obesity. FOD significantly suppressed body weight gain compared to lard-containing high-fat diet (LD). Next, using Alzheimer's disease model mice (AD mice), the relationship between obesity and cognitive function was evaluated by a novel object recognition test. Body weight in LD-fed AD mice increased, and cognitive dysfunction also impaired than chow-fed AD mice. On the other hand, in FOD-fed AD mice, body weight gain and cognitive dysfunction were suppressed more than in LD-fed AD mice. These results suggest that improvement in obesity prevents cognitive dysfunction due to Alzheimer's disease.

研究分野：栄養学、食品科学、神経科学、細胞生物学

キーワード：多価不飽和脂肪酸 肥満 高脂肪食 ラード 魚油 アルツハイマー病 認知機能低下

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

2013年に厚生労働省は、65歳以上の高齢者のうち認知症を発症している人の割合が推計15%の約462万人であること、2025年には700万人を超えることと発表した。認知症の中でも6割を占めるのがアルツハイマー病であり、もの忘れに始まり長い時間をかけて著しい記憶障害を引き起こす病気である。製薬会社をはじめ多くの研究機関がアルツハイマー病治療薬の開発を進めているが、現在までに根本的な治療法は確立されていない。

2型糖尿病は末梢組織でインスリンシグナル異常が見られる病気である。一方、アルツハイマー病は脳内でインスリンシグナルに異常があることから、3型糖尿病ともいわれている（*Diabetes*, 63(7), 2253-2261, 2014）。アルツハイマー病と糖尿病の関係を示唆する研究として、アルツハイマー病モデルのAPP過剰発現マウスと糖尿病モデルのob/obマウスを交配させて作成したマウスでは短期間で認知障害が現れること（*Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 107(15), 7036-41, 2010）、日本の疫学研究で耐糖能異常はアルツハイマー病のリスクを4.6倍に増加させること（*Neurology*, 77(12), 1126-1134, 2011）が報告されている。

米国の子供を対象にした調査で多価不飽和脂肪酸の摂取量が多いと体脂肪率が低いこと（*J. Nutr.*, 145(9), 2146-2152, 2015）、魚油含有飼料を与えることでn-3系多価不飽和脂肪酸を摂餌させたマウスは腸内細菌叢の変化を介して肥満による脂肪組織炎症の抑制と末梢組織のインスリンシグナル異常を改善すること（*Cell Metab.*, 22(4), 658-668, 2015）が報告されている。

これらのことから、肥満や糖尿病はアルツハイマー病の発症リスクの増加につながることで、魚油による肥満の予防がアルツハイマー病の予防にもつながるのではないかと考え、本研究を開始した。

2. 研究の目的

本研究では、以下の2つについて検討することを目的に研究を行った。

- (1) アルツハイマー病と肥満・糖尿病が合併すると症状は悪化するのか？
- (2) 多価不飽和脂肪酸の摂取はアルツハイマー病と肥満・糖尿病の両方の予防が可能か？

3. 研究の方法

（魚油含有高脂肪食の抗肥満作用に関する研究）

n-3系多価不飽和脂肪酸のドコサヘキサエン酸やエイコサペンタエン酸を多く含有する魚油を高含有する魚油含有高脂肪食(FOD)とラードを高含有するラード含有高脂肪食(LD)をC57BL/6Jマウスに8週間給餌し、体重増加やエネルギー消費、体温、摂餌量について評価した。

（肥満がアルツハイマー病モデルマウスの認知機能に及ぼす影響）

標準固型飼料、LD、FODをアルツハイマー病モデルマウスに4ヶ月間給餌し、体重増加と認知機能について評価した。

4. 研究成果

（魚油含有高脂肪食の抗肥満作用に関する研究）

C57BL/6JマウスにLDを給餌すると経時的に体重の増加が観察されるが、FOD給餌マウスでは体重増加が認められず、白色脂肪組織重量も有意に低値を示した(図1)。FODによる抗肥満作用メカニズムを解明するため、脂肪組織に着目して検討した。

脂肪組織には白色脂肪組織と褐色脂肪組織の2種類が存在する。白色脂肪組織は脂質をトリグリセリドとして細胞内に蓄えることでエネルギーを貯蔵する組織であるが、褐色脂肪組織はミトコンドリアに存在する脱共役タンパク質のUncoupling protein 1(Ucp1)が脂質エネルギーを熱に変換することで体熱産生を行う組織である。近年、白色脂肪組織の一部が低温環境下、あるいはアドレナリン受容体のアゴニストなどの刺激により褐色脂肪組織のようにUcp1を発現するベージュ脂肪細胞になること、その結果、エネルギー消費が増大することで抗肥満作用を発揮することが報告されている。魚油は鼠径部白色脂肪組織がベージュ細胞化することで抗肥満作用を発揮することが報告されていることから(Scientific Reports, 5: 18013, 2015)、本研究でも白色脂肪組織の体熱産生関連遺伝子発現、深部体温、エネルギー消費について検討した。

鼠径部白色脂肪組織の体熱産生に関与するUcp1, cell death-inducing DNA fragmentation factor α -like effector A (Cidea), type II iodothyronine 5'-deiodinase (Dio2)の遺伝子発現をリアルタイムPCRを用いて定量した。その結果、LD給餌マウスと比べてFOD給餌マウスでは体熱産生に関与する遺伝子発現の増加が観察された。また、組織学的解析によってもFOD給

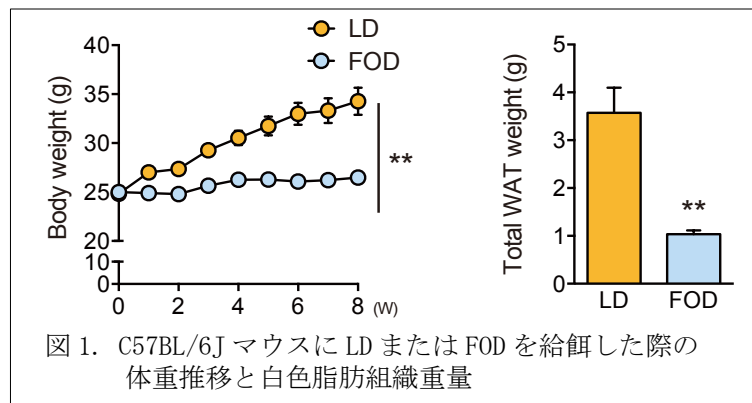


図1. C57BL/6JマウスにLDまたはFODを給餌した際の体重推移と白色脂肪組織重量

餌マウスの鼠径部脂肪組織は脂肪組織サイズがLD給餌マウスと比べて小さく、ベージュ脂肪組織に特徴的な組織像が観察された。以上の結果から、FOD給餌マウスでは体熱産生が亢進すること、抗肥満作用を発揮することが示唆された。

続いて、FODによる鼠径部白色脂肪組織のベージュ化が深部体温の上昇やエネルギー消費を亢進しているかを検討するため、マウスの腹腔内に小型の温度計を移植し、経時的な深部体温測定を実施した。その結果、予想に反してFOD給餌マウスの深部体温はLD給餌マウスの深部体温と比べて明期の体温低下が観察された(図2)。さらに、呼吸ガス分析によりLD給餌マウスとFOD給餌マウスの消費エネルギーについて比較したところ、両群間での差は認められなかった。以上の結果から、魚油による抗肥満作用は体熱産生遺伝子発現の上昇や組織像の変化など、鼠径部白色脂肪組織のベージュ化は認められるが、深部体温の上昇やエネルギー消費には影響を及ぼさずに抗肥満作用を発揮することが明らかとなった。

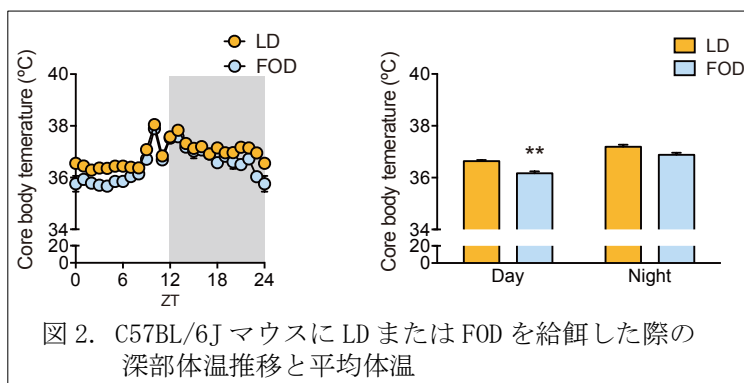


図2. C57BL/6JマウスにLDまたはFODを給餌した際の深部体温推移と平均体温

(肥満がアルツハイマー病モデルマウスの認知機能に及ぼす影響)

アルツハイマー病モデルマウスにLD、あるいは標準固型飼料のCRF-1を給餌すると、野生型マウスと同様、LD給餌により体重の増加が観察された。さらに、各飼料給餌マウスの認知機能について新規物体認識試験により評価したところ、LD給餌給餌で新規物体に対する接触割合が低下したことから、肥満はアルツハイマー病病態を悪化させることが示唆された。

また、アルツハイマー病モデルマウスにLD給餌とFOD給餌をしたところ、野生型マウスと同様にFOD給餌は抗肥満作用を示すこと、認知機能試験を行ったところ、FOD給餌マウスでは新規物体に対する接触割合が高く、認知機能が維持されることが明らかとなった(図3)。以上の結果から、肥満はアルツハイマー病モデルマウスの認知機能を低下させること、多価不飽和脂肪酸含有飼料の摂取は肥満と認知機能の低下の両方を予防することが示唆された。

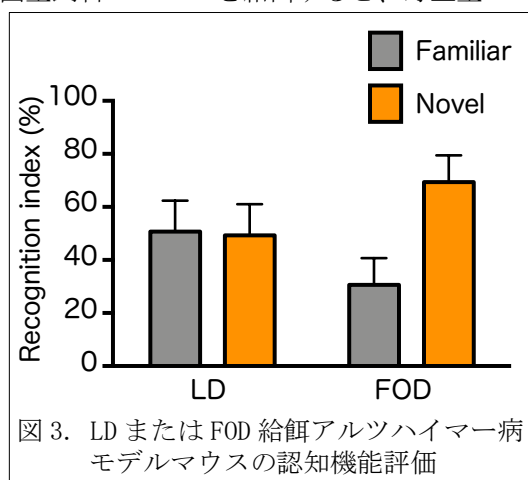


図3. LDまたはFOD給餌アルツハイマー病モデルマウスの認知機能評価

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 2 件)

- Hasegawa Y, Ikeda K, Chen Y, Alba DL, Stiffler D, Shinoda K, Hosono T, Maretich P, Yang Y, Ishigaki Y, Chi J, Cohen P, Koliwad SK, Kajimura S. Repression of Adipose Tissue Fibrosis through a PRDM16-GTF2IRD1 Complex Improves Systemic Glucose Homeostasis. *Cell Metab.* 2018, 27(1):180-194. doi:10.1016/j.cmet.2017.12.005. (査読有)
- Miura A, Ishiguro K, Koizumi K, Yaita Y, Ozaki-Masuzawa Y, Hosono T, Seki T. Effects of pharmacological inhibition of plasminogen binding on liver regeneration in rats. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2017, (11):2105-2111. doi:10.1080/09168451.2017.1372180. (査読有)

[学会発表] (計 38 件)

- 奥江 紗知子, 榮 まな, 伊藤 翼, 大倉 匠海, 増澤(尾崎)依, 細野 崇, 関 泰一郎
魚油の抗肥満作用メカニズムの解明
第73回日本栄養・食糧学会大会(静岡)(2019年)
- 池田 彩菜, 三浦 徳, 瀬尾 希来, 渡辺 高大, 増澤(尾崎) 依, 細野 崇, 関 泰一郎
miRNAに着目したガーリック由来香気成分の抗肥満作用に関する研究
日本農芸化学会2019年度大会(東京)(2019年)
- 世良 悠夏, 児山 有希, 渡邊 美優, 三浦 徳, 増澤(尾崎) 依, 細野 崇, 関 泰一郎
高脂肪食給餌マウスのエネルギー代謝に関する研究
日本農芸化学会2019年度大会(東京)(2019年)

- ④ 三浦 徳、木原 正峰、世良 悠夏、日高 なつみ、渡辺 高大、増澤 (尾崎) 依、細野 崇、関 泰一郎
薬物性肝障害の再生過程におけるマクロファージ除去の影響
日本農芸化学会 2019 年度大会 (東京) (2019 年)
- ⑤ Hiroki Kosaka, Kota Kawabata, Yori Ozaki-Masuzawa, Morichika Konishi, Nobuyuki Itoh, Takashi Hosono, Asako Takenaka, Taiichiro Seki
The Role of FGF21 Upregulation Induced by Protein Malnutrition in Hepatic Steatosis.
Asia-Pacific Nutrigenomics & Nutrigenetics Organisation (APNNO 2018), BIENNIAL CONFERENCE 2018 (Tokyo) (2018 年)
- ⑥ Ayana Ikeda, Nana Ishikura, Kyoul Han, Rino Abiru, Takahiro Watanabe, Atsushi Miura, Yori Ozaki-Masuzawa, Takashi Hosono, Taiichiro Seki
Studies on Lipid Metabolism-related miRNAs in a Mouse Model of Non-alcoholic Steatohepatitis.
Asia-Pacific Nutrigenomics & Nutrigenetics Organisation (APNNO 2018), BIENNIAL CONFERENCE 2018 (Tokyo) (2018 年)
- ⑦ 細野 崇、中口 夏美、佐藤 明日香、増澤(尾崎) 依、関 泰一郎
ガーリック香氣成分 diallyl trisulfide はシステイン残基の酸化修飾を介して thrombin による血小板凝集を阻害する
第 33 回 日本香辛料研究会 (川崎) (2018 年)
- ⑧ Taiichiro Seki, Takashi Hosono, Yori Ozaki-Masuzawa
Anti-thrombotic effect of garlic attributes inhibition of platelet function and coagulation pathway by allyl sulfide.
256th American Chemical Society(ACS) National Meeting & Exposition, Division of Agricultural and Food Chemistry, Symposia Functional Foods-Their Novel Biofunctions & Underlying Mechanisms 2018 (Boston) (2018 年)
- ⑨ 三浦 徳、世良 悠夏、増澤 (尾崎) 依、細野 崇、関 泰一郎
薬物性肝障害の再生過程におけるマクロファージの除去は肝機能回復を遅延させる -メタボロミクスを利用した肝機能の評価-
第 25 回肝細胞研究会 (東京) (2018 年)
- ⑩ Atsushi Miura, Yori Ozaki-Masuzawa, Takashi Hosono, Taiichiro Seki
Macrophage promote the tissue remodeling and the recovery of liver functions during liver regeneration after carbon tetrachloride-induced liver injury.
APSTH 2018 (Sapporo) (2018 年)
- ⑪ 小坂 浩輝、川端 航太、増澤 (尾崎) 依、小西 守周、伊藤 信行、細野 崇、竹中 麻子、関 泰一郎
タンパク質低栄養により誘導される FGF21 が脂質代謝と体熱産生に及ぼす影響について
第 72 回日本栄養・食糧学会大会 (総社) (2018 年)
- ⑫ 世良 悠夏、小島 貴之、増澤 (尾崎) 依、細野 崇、関 泰一郎
高脂肪食給餌による肥満誘導メカニズムの解明
第 72 回日本栄養・食糧学会大会 (総社) (2018 年)
- ⑬ 石倉 菜奈、三浦 徳、増澤 (尾崎) 依、細野 崇、関 泰一郎
コリン欠乏・メチオニン減量高脂肪食による非アルコール性脂肪肝炎モデルの病態解析
第 72 回日本栄養・食糧学会大会 (総社) (2018 年)
- ⑭ 池田 彩菜、石倉 菜奈、三浦 徳、増澤 (尾崎) 依、細野 崇、関 泰一郎
非アルコール性脂肪肝炎モデルマウスにおける脂質代謝関連因子の発現動態に関する研究
第 72 回日本栄養・食糧学会大会 (総社) (2018 年)
- ⑮ 森下 裕菜、奥江 紗知子、増澤 (尾崎) 依、細野 崇、関 泰一郎
ガーリック由来香氣成分 diallyl trisulfide は I κ B 分解阻害を介さずに抗炎症作用を発揮する
第 72 回日本栄養・食糧学会大会 (総社) (2018 年)

- ⑩ 中口夏美、増澤(尾崎) 依、細野 崇、関 泰一郎
ADPによる血小板凝集に着目したガーリック由来香氣成分の抗血栓作用メカニズムの解明
日本農芸化学会 2018 年度大会(名古屋) (2018 年)
- ⑪ 有賀 彩和子、田村千尋、矢口真実、増澤(尾崎) 依、細野 崇、関 泰一郎
ニンニク由来香氣成分が血管内皮における外因系血液凝固因子の発現に及ぼす影響について
日本農芸化学会 2018 年度大会(名古屋) (2018 年)
- ⑫ 米津 瞳、増澤(尾崎) 依、細野 崇、関 泰一郎
中鎖脂肪酸がマウスの肥満に及ぼす影響
日本農芸化学会 2018 年度大会(名古屋) (2018 年)
- ⑬ 瀬尾希来、増澤(尾崎) 依、細野 崇、関 泰一郎
ガーリック由来香氣成分は、体熱産生非依存的に肥満を抑制する
日本農芸化学会 2018 年度大会(名古屋) (2018 年)
- ⑭ 青木梨紗、鶴浦 由里奈、野口真行、増澤(尾崎) 依、細野 崇、関 泰一郎
皮膚のメラニン形成における制御性 T 細胞の機能に関する研究
日本農芸化学会 2018 年度大会(名古屋) (2018 年)
- ⑮ 三浦 徳、鎌倉 美和子、御子柴 直樹、増澤(尾崎) 依、細野 崇、関 泰一郎
四塩化炭素誘導肝障害からの再生過程におけるマクロファージの除去は肝代謝機能の回復を遅延させる
日本農芸化学会 2018 年度大会(名古屋) (2018 年)
- ⑯ 小島貴之、守川直樹、渡邊 諒、増澤(尾崎) 依、細野 崇、榛葉繁紀、関 泰一郎
摂食時間制限による肥満予防メカニズムの解明
日本農芸化学会 2018 年度大会(名古屋) (2018 年)
- ⑰ 岡本 篤、増澤(尾崎) 依、細野 崇、関 泰一郎
コール酸は体熱産生には影響を及ぼさずにマウスの体重増加を抑制する
日本農芸化学会 2018 年度大会(名古屋) (2018 年)
- ⑱ 中口夏美、忠 俊弥、岩崎莉子、増澤(尾崎) 依、細野 崇、関 泰一郎
外因系血液凝固ならびに血小板機能に及ぼす食品成分の影響
第 22 回日本フードファクター学会学術集会(藤沢) (2017 年)
- ⑲ 榮 まな、伊藤 翼、大倉拓海、増澤(尾崎) 依、細野 崇、関 泰一郎
魚油含有高脂肪食は熱産生亢進を介さずに肥満を抑制する
第 22 回日本フードファクター学会学術集会(藤沢) (2017 年)
- ⑳ 瀬尾 希来、増澤(尾崎) 依、細野 崇、関 泰一郎
体熱産生に着目したガーリック由来香氣成分の抗肥満作用に関する研究
第 22 回日本フードファクター学会学術集会(藤沢) (2017 年)
- ㉑ 小島 貴之、宇田川 賢太、世良悠夏、石川純嗣、奥原康英、増澤(尾崎) 依、細野 崇、関 泰一郎
レスベラトロール、e-ビニフェリンが ApoE 欠損マウスの脂質代謝に及ぼす影響の解析
第 22 回日本フードファクター学会学術集会(藤沢) (2017 年)
- ㉒ Taiichiro Seki, Takashi Hosono, Yori Ozaki-Masuzawa
The food function of garlic: active principles and a molecular mechanism responsible for health promoting functions
American Chemical Society Asia-Pacific International Chapter Conference (Jeju, Korea)
(2017 年)
- ㉓ Natsumi Nakaguchi, Yori Ozaki-Masuzawa, Takashi Hosono, Taiichiro Seki
Garlic-derived compound diallyl trisulfide suppresses platelet aggregation by inhibiting both PI3K/Akt and cAMP pathways.
ACS Asia Pacific International Chapters Conference (Jeju, Korea) (2017 年)

- ③⑩ 細野 崇、奥江 紗知子、森下裕菜、飯塚美玖、増澤（尾崎）依、関 泰一郎
ガーリック香氣成分 diallyl trisulfide は TLR4/MyD88 シグナルの抑制を介して 抗炎症作用を
發揮する
第 32 回日本香辛料研究会（加古川）（2017 年）
- ③⑪ Atsushi Miura, Yori Ozaki-Masuzawa, Takashi Hosono, Taiichiro Seki
The role of pericellular fibrinolysis during liver regeneration
第 39 回日本血栓止血学会学術集会（名古屋）（2017 年）
- ③⑫ 中口夏美、佐藤 明日香、増澤（尾崎）依、細野 崇、関 泰一郎
ガーリック由来香氣成分 diallyl trisulfide の血小板凝集抑制作用の解明
第 39 回日本血栓止血学会学術集会（名古屋）（2017 年）
- ③⑬ 中口夏美、佐藤 明日香、増澤（尾崎）依、細野 崇、関 泰一郎
ADP による血小板凝集に着目したガーリック由来香氣成分の血液凝固抑制作用の解明
第 71 回日本栄養・食糧学会大会（沖縄）（2017 年）
- ③⑭ 増澤（尾崎）依、戸田 友美子、永田真理、原 昇平、野口真行、小西守周、伊藤信行、細野
崇、竹中麻子、関 泰一郎
タンパク質低栄養が誘導する FGF21 による肝臓脂肪蓄積抑制機構の解析
第 71 回日本栄養・食糧学会大会（沖縄）（2017 年）
- ③⑮ 瀬尾希来、佐々木 佳菜、増澤（尾崎）依、細野 崇、関 泰一郎
温度環境が UCP-1 発現と脂質代謝に及ぼす影響
第 71 回日本栄養・食糧学会大会（沖縄）（2017 年）
- ③⑯ 小島貴之、守川直樹、渡邊 諒、増澤（尾崎）依、細野 崇、関 泰一郎
摂食時間制限が高脂肪食負荷マウスの酸素消費量および体温に及ぼす影響
第 71 回日本栄養・食糧学会大会（沖縄）（2017 年）
- ③⑰ 岡本 篤、小池美鈴、増澤（尾崎）依、細野 崇、関 泰一郎
コール酸摂取は胆汁酸代謝の活性化を介して、高脂肪食による体重増加を抑制する
第 71 回日本栄養・食糧学会大会（沖縄）（2017 年）
- ③⑱ 細野 崇、奥江 紗知子、飯塚美玖、増澤（尾崎）依、関 泰一郎
ガーリック由来有機硫黄化合物 diallyl trisulfide は LPS によって誘導される TLR4 活性化を阻
害する
第 71 回日本栄養・食糧学会大会（沖縄）（2017 年）

[図書] (計 2 件)

① Taiichiro Seki, Takashi Hosono, Yori Ozaki-Masuzawa
Chemistry of sulfur containing compounds derived from garlic and their functions.
Chemistry of Korean Foods and Beverages. ACS Books, American Chemical Society, 2019 in
press

② Taiichiro Seki, Takashi Hosono, Hitomi Kumagai, Toyohiko Ariga.
Functional Foods, Nutraceuticals and Natural Products - Concepts and applications
(Vattem DA, Maitin V Edts) (Allium: Garlic and Onion, pp417-456) DESTech Publications,
Inc. USA, 2016

[その他]

ホームページ等

<http://hp.brs.nihon-u.ac.jp/~eiyo/>

6. 研究組織

該当なし

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。