

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 30 日現在

機関番号：32403

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K13234

研究課題名(和文) エネルギー代謝と生体リズムに影響を与える脂肪酸の解明

研究課題名(英文) Effects of fatty acids on energy metabolism and biological rhythm

研究代表者

矢島 克彦 (Yajima, Katsuhiko)

城西大学・薬学部・助教

研究者番号：70632264

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：食生活由来の生活習慣病を予防するためには、摂取する脂肪の「量」とともに「質」が重要である。若年男性被験者を対象とし、高不飽和脂肪酸食(高オレイン酸)と比較し高飽和脂肪酸食(高パルミチン酸)の摂取によって、24時間の脂質酸化量が減少、睡眠前半の深睡眠が減少、深部体温の頂点位相が後退、血球中の時計遺伝子発現の日内変動は変化しない、という結果を得た。飽和脂肪酸の過剰摂取はエネルギー代謝(脂質酸化量)を低下させることに加え、睡眠や生体リズムの観点からそれらの疾患誘発に拍車をかけている可能性が示唆された。今後は、その他の脂肪酸組成の食事を摂取することによる効果の検証へと進展させていく。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、異なる脂肪酸組成の食事を摂取した被験者のエネルギー代謝、および睡眠を含む生体リズムを24時間に亘って同時に評価した初めての研究である。加えて、血清遊離脂肪酸の組成や血球時計遺伝子発現を評価することで作用機序の言及も行うことができている。食の欧米化によって国民の脂質摂取割合が飽和脂肪酸に偏りつつある現代社会において、飽和脂肪酸の過剰摂取による不利益効果を栄養生理学の観点から明確化した貴重な知見である。

研究成果の概要(英文)：Present study was to examine acute effects of monounsaturated and saturated dietary fats on diurnal variation in energy metabolism and biological rhythm in human. Ten young male subjects consumed the high saturated fatty acid meal (high palmitic acid) or high unsaturated fatty acid meal (high oleic acid). Compared with meal rich in unsaturated fatty acid, consumption of high saturated fatty acid meal induced the followings; 1) Fat oxidation was significantly decreased over 24 hours, 2) Slow wave sleep was significantly decreased in first half of sleep, 3) Acrophase of core body temperature was delayed in the evening.

It raised the possibility that the ingestion of different fatty acids may affect all of these parameters of biological rhythm. High intake of saturated fatty acids may be a risk factor of obesity through circadian derangement and inhibit fat oxidation. The present study will progress to examining the effects of consuming meals with other fatty acid compositions.

研究分野：栄養生理学

キーワード：脂肪酸 エネルギー代謝 脂質酸化量 生体リズム

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

エネルギー代謝と睡眠の制御についての最近の見解は、「運動」「栄養」「休養」が調節因子を共有して協調している可能性を示唆しており、摂食を促すホルモン(グレリン)や神経ペプチド(オレキシン)は同時に安静時代謝の低下と覚醒を促す。一方、満腹感をもたらす因子(レプチン、インスリン、IL-6、GLP-1)は同時にエネルギー代謝を亢進させ、睡眠を促す(Metabolism. 55, S24, 2006)。また短時間の睡眠が肥満や糖尿病などのリスクであるという疫学調査も、このエネルギー代謝と睡眠の相互作用を示唆している(Nature Reviews. 5, 253, 2009)。

これまでの研究にて、我々は高脂肪食(脂質 80%/total energy)と比較し高糖質食(糖質 80%/total energy)を摂取させ糖質酸化が優勢となるエネルギー代謝状態を作ることが、睡眠第一周期の深い眠りを減少させることを報告した(Yajima, J Nutr Sci Vitaminol. 60, 114, 2014)。さらに研究を進展させ、高脂肪食の中でも脂肪酸組成の異なる食事が生体に与える影響に注目し、エネルギー代謝実験に取り組んだ。小麦粉に脂肪酸組成の異なる油脂を練り込んだ2種類のマフィン(176 kcal/個, PFC(%)=7:49:44)を作成し、その試験食を摂取した健康な成人男性(10名)の24時間エネルギー代謝を測定した。未発表データではあるが、高パルミチン酸食と比較し高オレイン酸食を3食摂取することで、脂質酸化量の増大を観察した(779 ± 64 vs 703 ± 50 kcal, p<0.05) (主要な発表論文 1)。

試験食の脂肪酸組成の違いによるエネルギー代謝の変化は、睡眠構築にも影響を与えている可能性を示す。私たちの研究チームは、睡眠ステージと睡眠時エネルギー代謝の関連を高時間分解能の間接熱量測定装置(ヒューマン・カロリメータ)を用いた実験から明らかにしており(Metabolism. 69, 14, 2017) エネルギー代謝の変化が睡眠を含む生体リズムの日内変動を変化させる可能性を示唆している。これらを支持する機序としては、エネルギー代謝を調節する核内受容体 PPAR が生体リズムを創出する分子時計遺伝子発現を制御すると動物実験において報告されている(Cell. 126, 801, 2006)。この PPAR は、不飽和脂肪酸の摂取により強い活性化を示すことからこれらのパラメータが連動し変動すると予想されるが、詳細な関係は明らかとなっていない。

2. 研究の目的

ヒトを対象とし、脂肪酸組成の異なる食事が24時間のエネルギー代謝、睡眠時脳波、時計遺伝子発現および深部体温に及ぼす影響を検証する。

3. 研究の方法

7日間で1試行とし、期間中は体動を記録するアクチグラフを装着し活動量を測定した。第5日目には規定食を摂取、そして第6日目に試験食として高不飽和脂肪酸食(飽和:不飽和=12:88)または高飽和脂肪酸食(飽和:不飽和=44:46)を摂取した(写真1)。第5日目の夜からヒューマン・カロリメータに入室し、第6日目の7:00から21:00までのエネルギー代謝および深部体温を測定した。ヒューマン・カロリメータを一時退出し、睡眠ポリグラフィ(PSG)を装着、第6日目から第7日目に亘ってエネルギー代謝、深部体温および脳波の測定を実施した。第6日目7:00、9:00、12:00、15:00、18:00、21:00、22:50および第7日目7:00に採血を実施した。上記の試行を1人2回実施するシングル・ブラインド・クロスオーバーデザインとして実験を行い、被験者10人の測定完了後、採取した血液サンプルから遊離脂肪酸および時計遺伝子発現を解析した。



写真1. エネルギー、PFC%は同等とし脂肪酸組成のみ異なるマフィン。左が高オレイン酸(42% of energy as fat, 57.6% as oleic acid, 7.8% as palmitic acid), 右が高パルミチン酸(42% of energy as fat, 37.6% as palmitic acid, 41.6% as oleic acid)の多いマフィンであり、外観、食感や味はほぼ同じである。

4. 研究成果

睡眠構築については、睡眠期間480分を5分割(1th-5th)し、統計処理を行なった。エネルギー代謝、自律神経活動、深部体温についても同様に、睡眠期間を5分割して検討した。時計遺伝子はコア遺伝子としての報告の多い4つを結果として示した。

4-1. エネルギー代謝(脂質酸化量)

高不飽和脂肪酸試行と比較し、高飽和脂肪酸食試行において活動期間(7:00-21:00)および睡眠1th期間に脂質酸化量が有意に増加した(Fig 1)。エネルギー消費量および炭水化物酸化量には統計的な差は観察されなかった(Not shown)。

4-2. 自律神経活動

高不飽和脂肪酸試行と比較し、高飽和脂肪酸食試行において睡眠2th期間の副交感神経活動が有意に低値を示した(Fig 1)。交感神経

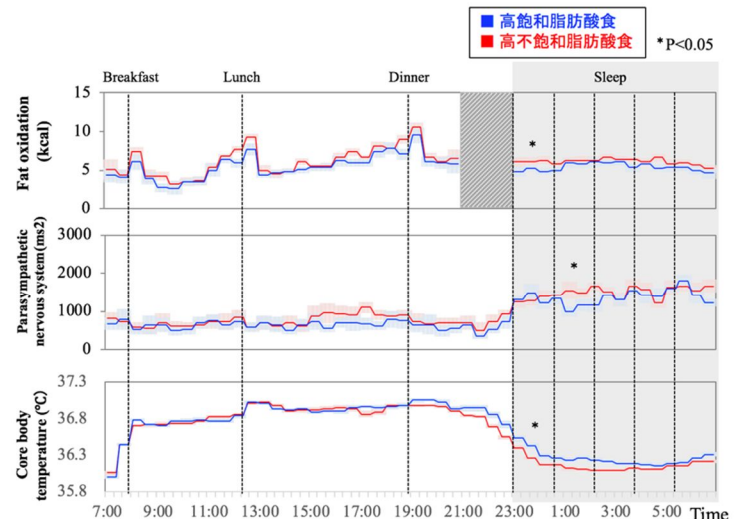


Fig 1. Diurnal variations of energy metabolism, autonomic nervous system and core body temperature.

活動、心拍数に統計的な差は観察されなかった (Not shown)。

4-3. 深部体温

高不飽和脂肪酸試行と比較し、高飽和脂肪酸食試行において睡眠 1th 期間の深部体温が有意に高値を示した (Fig 1)。

4-4. 睡眠構築

高不飽和脂肪酸試行と比較し、高飽和脂肪酸食試行において睡眠 1th 期間の深睡眠が有意に減少し、5th 期間の覚醒が有意に増加した (Fig 2)。睡眠全体 (480 分) においては、2 群間に統計的な差は観察されなかった (Not shown)。

4-4. 血清遊離脂肪酸

高不飽和脂肪酸試行と比較し、高飽和脂肪酸食試行において血清パルミチン酸割合は 18:00、21:00 で有意に高値を示し、オレイン酸は 9:00、12:00、15:00、18:00 に有意に低値を示した (Fig 3)。

4-5. 時計遺伝子発現

全ての時間帯で統計的な差は観察されなかった (Fig 4)。

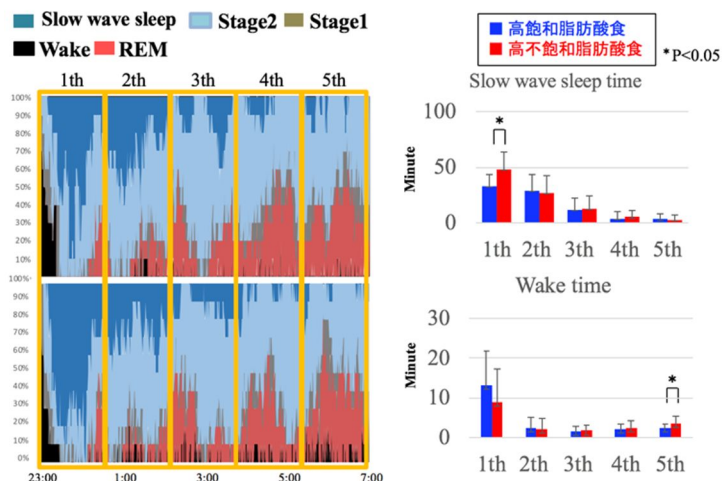


Fig 2. Cumulative display of sleep architecture in all subjects.

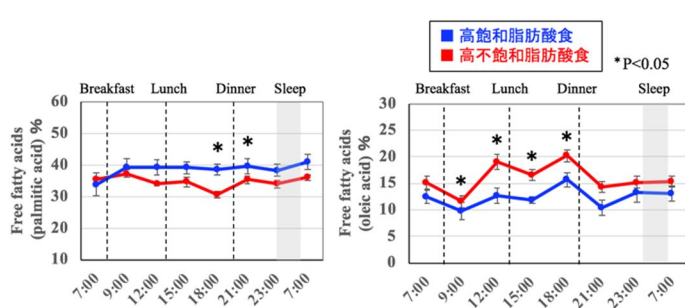


Fig 3. Diurnal variation of palmitic acid and oleic acid.

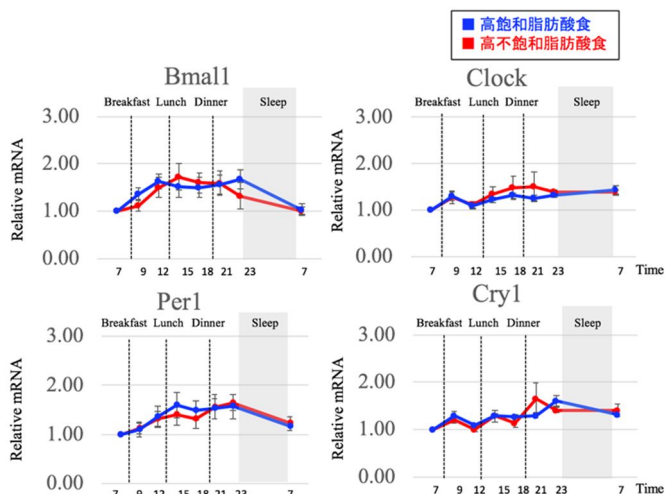


Fig 4. Diurnal variation of clock gene expression.

脂肪酸組成の異なる食事の摂取によって、被験者のエネルギー代謝、主に脂質酸化量は変化した。高飽和脂肪酸食において、睡眠前半の副交感神経は低値、深部体温は高値を示し、睡眠脳波については深睡眠が減少した。これらのパラメータは生体リズムの指標となる項目であり、リズムの後退を一貫して示した。作用機序としては、血清の遊離脂肪酸の影響を考察している。飽和脂肪酸の代表であるパルミチン酸は、細胞暴露することで脂肪毒性を誘発し、反対にオレイン酸は毒性を軽減させる (Endocrine.64, 512, 2019)。パルミチン酸が誘発する脂肪毒性の中には、時計遺伝子発現の乱調や位相遅延も含まれている (Cell metabo. 6, 414, 2007)。しかしながら、本研究では食事の影響を直接的に受ける肝臓の時計遺伝子発現を評価することはできていないため、高飽和脂肪酸食が時計遺伝子発現に与える影響に言及できていない。

異なる脂肪酸組成の食事は、エネルギー代謝と生体リズムの両方を変化させる作用を示す。そして、この両者を結びつける作用機序として、遊離脂肪酸 (特にパルミチン酸) が関与する可能性を示唆した。飽和脂肪酸の過剰摂取はエネルギー代謝 (脂質酸化量) を低下させることに加え、睡眠や生体リズムの観点からもそれらの疾患誘発に拍車をかけている可能性に繋がる。その他の脂肪酸組成の食事を摂取することによる効果の検証へと今後進展させていく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Katsuhiko Yajima	4. 巻 13
2. 論文標題 Meal rich in rapeseed oil increases 24-h fat oxidation more than meal rich in palm oil	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0198858
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Katsuhiko Yajima
2. 発表標題 Short-term dietary fatty acid intervention alters the diurnal fluctuation both metabolism and biological rhythm in human
3. 学会等名 14th International congress of physiological anthropology（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Katsuhiko Yajima
2. 発表標題 Deference in dietary fatty acid composition changes energy metabolism, biological rhythm and sleep.
3. 学会等名 The 13th Congress Of The International Society For The Study Of Fatty Acids And Lipids（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 矢島克彦
2. 発表標題 高不飽和脂肪酸食は高飽和脂肪酸食よりも脂肪燃焼量を増大させる-ヒューマン・カロリメータを用いた24時間測定による検討-
3. 学会等名 第27回日本脂質栄養学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 矢島克彦
2. 発表標題 飽和、または一価不飽和脂肪酸の摂取がエネルギー代謝の変化と生体リズムに与える影響
3. 学会等名 第71回日本栄養・食糧学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Katsuhiko Yajima
2. 発表標題 Effects of meal rich in monounsaturated or saturated fatty acid on energy metabolism and biological rhythm
3. 学会等名 Recent Advances and Controversies in Measurement of Energy Metabolism 4th international conference (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考