

令和 4 年 6 月 1 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K05900

研究課題名(和文) 脂質摂取がマウスの睡眠に及ぼす影響と認知症モデルマウスの病態改善への応用

研究課題名(英文) Effects of lipid intake on sleep and improvement of pathology in a dementia model mouse

研究代表者

細野 崇 (HOSONO, Takashi)

日本大学・生物資源科学部・准教授

研究者番号：80445741

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、脂質摂取と睡眠障害の関連について検討を行った。マウスにラード含有高脂肪飼料を給餌すると暗期と明期に摂餌行動が見られること、脂質の種類によって摂餌パターンに違いが見られることを明らかにした。しかし、明期に摂餌行動を行うマウスでも、概日リズムの乱れを伴う睡眠障害は見られなかった。Perpetual Avoidance from Water on a Wheelストレス(PAWWストレス)は暗期の活動量の低下と、明期の活動量を増加させ、概日リズムを変化させた。今後は、PAWWストレスを認知症モデルマウスに実施することで、概日リズム異常が認知機能に及ぼす影響を明らかにする予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

概日リズムの異常を伴う睡眠障害は、多大な経済的損失を伴う。近年、睡眠が脳内の老廃物排出に関与することが報告され、睡眠障害はアルツハイマー病の発症リスクを増大させることにつながると予想されている。本研究では、マウスに多くの脂質を摂取させることで明期の摂餌行動が認められたものの、概日リズムの異常を引き起こすことはなかった。今後は、睡眠障害を誘発するモデルとアルツハイマー病モデルマウスを組み合わせることで、睡眠障害と認知機能低下の直接的な関係を明らかにすることにより、認知症の予防に貢献していきたい。

研究成果の概要(英文)：In the study, we clarified the relationship between lipid intake and sleep disturbance. Mice fed a high-fat diet containing lard showed feeding behavior in both dark and light periods. The feeding patterns differed depending on the type of lipid. However, even mice with feeding behavior in the light period did not show sleep disturbances with disrupted circadian rhythms. Perpetual Avoidance from Water on a Wheel stress (PAWW stress) reduced the activity in the dark period and reciprocally increased the activity in the light period with disrupted circadian rhythms. Future studies are needed to determine the effects of circadian rhythm abnormalities on cognitive function by applying PAWW stress to dementia model mice.

研究分野：栄養生理、神経科学

キーワード：睡眠障害 高脂肪食 摂餌行動 概日リズム 認知症 アルツハイマー病

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

日本人の5人に1人が不眠で悩んでおり、睡眠障害による経済損失は最大15兆円にのぼると試算されている。よい睡眠をとることは豊かな人間生活を送る上で重要である。

我々のこれまでの研究において、夜行性のマウスに脂質含量の少ない通常飼料を与えると活動期の暗期に飼料を摂取するが、ラードを多く含有する高脂肪飼料を与えると暗期だけではなく非活動期の明期にも飼料を摂取することを見出している。つまり、ラード含有高脂肪飼料は一日中食べ続けることから、睡眠の質の低下が予想された。

マウスを用いた睡眠の研究において、就寝中に脳のグリア細胞が小さくなることで脳脊髄液の通り道が生まれ、アルツハイマー病の原因物質と考えられているアミロイドβ(Aβ)をはじめとする脳内の老廃物が効率的に排出される様子が観察されている(*Science*, 342(6156), 373-377, 2013)。また、ヒトの睡眠に関する研究では、たった1回の徹夜でも、脳内にAβが蓄積すること(*Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 115(17), 4483-4488, 2018)、脳内Aβが蓄積すると睡眠の質が悪くなり、さらにAβが貯まる悪循環が生じるため(*Nat. Neurosci.*, 18(7), 1051-1057, 2015)、睡眠の質の低下はアルツハイマー病の発症のリスクとなることが指摘されているものの、睡眠障害がアルツハイマー病を悪化させるかは不明である。

2. 研究の目的

本研究では、以下の2つの項目を明らかにすることを目的に研究を行った。

- (1) 脂質の摂取は睡眠障害を引き起こすのか? (摂餌行動や運動リズムの評価)
- (2) 睡眠障害は認知機能障害を悪化させるか?

3. 研究の方法

(1) 脂質の摂取が摂餌行動に及ぼす影響

脂質含有量の異なる飼料、脂質の種類を変えた高脂肪飼料をマウスに給餌することで、摂餌行動がどのように変化するか、我々が作製した摂餌量モニタリングシステムを使用して評価した。

(2) 高脂肪飼料の給餌が摂餌行動とランニングホイール運動リズムに及ぼす影響

高脂肪飼料の給餌により、明期の摂餌行動が認められるようになる。この際、摂餌行動とランニングホイール運動を同時に測定することで、高脂肪飼料の給餌が概日リズムに影響を及ぼすか評価した。

(3) 高脂肪飼料の制限給餌が活動リズムに及ぼす影響

高脂肪飼料を非活動期の明期のみ制限給餌を行うことで、概日リズムに影響を受けるか検討した。

(4) ストレス誘導睡眠障害モデルが活動リズムに及ぼす影響

水への嫌悪感と回転輪の揺れを利用した Perpetual Avoidance from Water on a Wheel ストレス(PAWW ストレス)による睡眠障害が活動リズムに及ぼす影響を評価した。

4. 研究成果

(1) 脂質の摂取が摂餌行動に及ぼす影響

従来の研究では、マウスの摂餌行動を評価するため、給餌器に残った飼料の重量を経時的に測定する方法が行われてきた。しかし、摂餌リズムを詳細に評価するには、実験者が実験動物に接触する回数が増加し、摂餌行動に影響を受けること、24時間に渡ってどのような摂餌行動が見られるかを長期的に評価することは困難である。また、さまざまなメーカーによって摂餌量を測定可能な装置が開発されているが、一般的に使われる実験動物の飼育ケージとは給餌器の形状が大きく異なるため、通常の飼育ケージと摂餌行動パターンが異なることが予想された。そこで我々は、通常のマウスの飼育ケージを用いて、飼料重量をリアルタイムに測定可能な摂餌量モニタリングシステムを作製した。本装置を用いることで、飼料やケージ交換といった通常の飼育管理以外はマウスに接触することなく、摂餌行動を長期間(1ヶ月以上)に渡って評価することが可能となった。

本研究では、脂質の摂取と摂餌行動の関係について検討するため、ラードの含有量を変えた飼料を給餌したマウスの摂餌行動について解析した。その結果、ある濃度を超えるラード含有飼料を給餌すると、活動期である暗期のみならず、非活動期である明期においても断続的に餌を食べ続けるガラガラ食いになることを見出した。また、さまざまな種類の脂質を含有する高脂肪飼料を作製し、摂餌行動を評価したところ、ラード含有高脂肪飼料給餌マウスで認められたガラガラ食いは、魚油含有高脂肪飼料を給餌したマウスでは認められなかった(図1)。

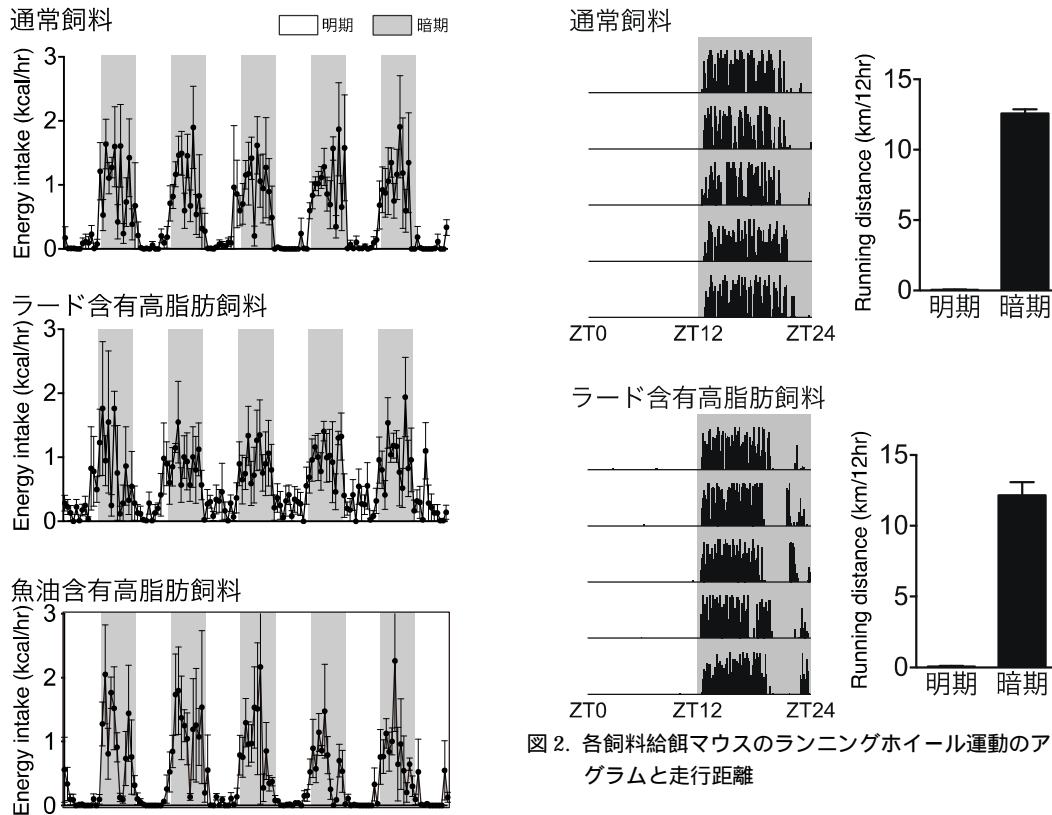


図 1. 各飼料給餌マウスの摂餌パターン

図 2. 各飼料給餌マウスのランニングホイール運動のアクログラムと走行距離

(2) 高脂肪飼料の給餌が摂餌行動とランニングホイール運動リズムに及ぼす影響

ラード含有量が高い飼料を給餌すると、マウスはガラガラ食いになる。非活動期の明期の摂餌行動は睡眠障害を引き起こし、概日リズムにも影響を及ぼすことが考えられた。そこで、センサー付きのランニングホイールを用いて運動行動を測定することで高脂肪飼料給餌マウスの活動リズムを評価し、高脂肪飼料給餌による明期の摂餌行動が概日リズムに影響を及ぼすか検討した。高脂肪飼料給餌マウスの摂餌行動はランニングホイール運動を行っても変化がなく、暗期に75%、明期に25%の摂餌行動が認められた。このときの活動リズムをランニングホイール運動により評価したところ、予想に反して明期に摂餌行動が認められたにも関わらず、運動行動は99%が暗期であった(図2)。以上の結果から、高脂肪飼料給餌により明期に摂餌行動が認められるが、概日リズムは影響を受けないことが明らかとなった。

(3) 高脂肪飼料の制限給餌が活動リズムに及ぼす影響

高脂肪飼料の給餌時間を明期12時間に制限することで、明期の摂餌行動が概日リズムに及ぼす影響を検討した。その結果、明期12時間のみ高脂肪飼料を制限給餌しても、概日リズムに違いは見られなかった。

(4) ストレス誘導睡眠障害モデルが活動リズムに及ぼす影響

高さ2cm程度の水を入れたケージ中に回転車を設置し、その中でマウスを飼育することで、水に対する嫌悪感と回転車の揺れにより慢性的なストレスを与えることで、睡眠障害を誘発するPAWWストレスモデルを作製した。本研究では、回転車の回転数をモニターすることで、PAWWストレスが概日リズムにどのような影響を及ぼすかを評価した。その結果、水を用いない通常飼育ケージに回転車を設置した対照群のマウスは暗期にのみ回転運動が認められたが、PAWWストレス負荷により明期開始直後の活動量が顕著に増加すること、暗期の活動量が低下し、概日リズムが影響を受けることが明らかとなった(図3)。

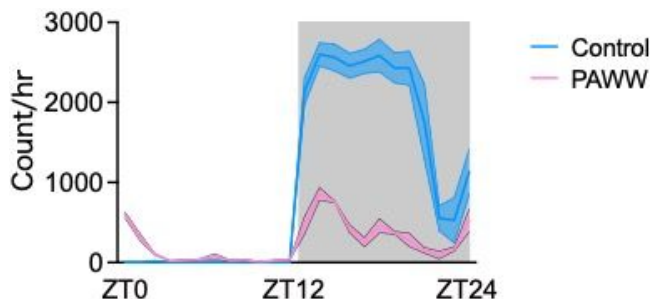


図 3. PAWW ストレスマウスのランニングホイール運動パターン

本研究では、ラード含有量が高い飼料を給餌すると非活動期である明期にも摂餌行動を行うダラダラ食いが認められ、睡眠の質の低下が予想されたが、概日リズムが乱れるようなことはなかった。また、明期 12 時間に制限給餌した場合でも、概日リズムに影響は見られなかった。したがって、摂餌リズムが乱れた場合でも、概日リズムに影響を及ぼすような睡眠障害には至らなかった。一方、PAWW ストレスは概日リズムに影響を及ぼし、睡眠障害が誘導された。今後は、PAWW ストレス下でアルツハイマー病モデルマウスを飼育し、認知機能や神経病理にどのような影響が見られるか明らかにすることで、睡眠障害が認知機能を低下させるか検討する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Okue Sachiko, Yaguchi Manami, Miura Atsushi, Ozaki-Masuzawa Yori, Hosono Takashi, Seki Taiichiro	4. 巻 13
2. 論文標題 The garlic-derived organosulfur compound diallyl trisulphide suppresses tissue factor function	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Food and Function	6. 最初と最後の頁 1246 ~ 1255
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1fo02206g	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 -

1. 著者名 Miura Atsushi, Ikeda Ayana, Abe Marina, Seo Kiki, Watanabe Takahiro, Ozaki Masuzawa Yori, Hosono Takashi, Seki Taiichiro	4. 巻 65
2. 論文標題 Diallyl Trisulfide Prevents Obesity and Decreases miRNA 335 Expression in Adipose Tissue in a Diet Induced Obesity Rat Model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Nutrition and Food Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mnfr.202001199	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miura Atsushi, Hosono Takashi, Seki Taiichiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Macrophage potentiates the recovery of liver zonation and metabolic function after acute liver injury	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-88989-9	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 -

1. 著者名 Ozaki-Masuzawa Yori, Kosaka Hiroki, Abiru Rino, Toda Yumiko, Kawabata Kota, Nagata Mari, Hara Shohei, Konishi Morichika, Itoh Nobuyuki, Hosono Takashi, Takenaka Asako, Seki Taiichiro	4. 巻 85
2. 論文標題 The role of increased FGF21 in VLDL-TAG secretion and thermogenic gene expression in mice under protein malnutrition	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 1104 ~ 1113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/bbb/zbab030	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okue Sachiko, Ishikawa Eimi, Nakahara Ren, Ito Tsubasa, Okura Takumi, Sakae Mana, Miura Atsushi, Ozaki-Masuzawa Yori, Hosono Takashi, Seki Taiichiro	4. 巻 85
2. 論文標題 Fish oil suppresses obesity more potently in lean mice than in diet-induced obese mice but ameliorates steatosis in such obese mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 421 ~ 429
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/bbb/zbaa038	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 -

1. 著者名 Yasuda Michiko T., Watanabe Yuto, Hosono Takashi, Seki Taiichiro, Suzuki Taka-aki, Sakakibara Hiroyuki, Shimoi Kayoko	4. 巻 188
2. 論文標題 Nocturnal light exposure stimulates the cardiac fibrinolysis system and stress responses in C3H/He mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Thrombosis Research	6. 最初と最後の頁 79 ~ 81
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.thromres.2020.02.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takashi Hosono, Asuka Sato, Natsumi Nakaguchi, Yori Ozaki-Masuzawa, Taiichiro Seki	4. 巻 68
2. 論文標題 Diallyl Trisulfide Inhibits Platelet Aggregation through the Modification of Sulfhydryl Groups	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Agricultural and Food Chemistry	6. 最初と最後の頁 1571 ~ 1578
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jafc.9b05557	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kagawa Yuki, Ozaki-Masuzawa Yori, Hosono Takashi, Seki Taiichiro	4. 巻 19(2)
2. 論文標題 Garlic oil suppresses high-fat diet induced obesity in rats through the upregulation of UCP?1 and the enhancement of energy expenditure	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Experimental and Therapeutic Medicine	6. 最初と最後の頁 1536-1540
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/etm.2019.8386	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 -

1. 著者名 Uno Shigeyuki, Sakai Mizuki, Fujinari Yui, Hosono Takashi, Seki Taiichiro, Makishima Makoto	4. 巻 39
2. 論文標題 Diallyl Trisulfide Enhances Benzo[a]pyrene-induced CYP1A1 Expression and Metabolic Activation in Hepatic HepG2 Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 2369-2375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.13354	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計48件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 10件)

1. 発表者名 細野 崇、増澤 (尾崎) 依、関 泰一郎
2. 発表標題 高脂肪食給餌はマウスの明期の摂餌行動を誘導するが、活動時間帯には影響を及ぼさない
3. 学会等名 第75回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 奥江 紗知子、高橋 舞、石川 瑛未、折原 陸、齊藤 貴志、西道 隆臣、増澤 (尾崎) 依、細野 崇、関 泰一郎
2. 発表標題 魚油は抗肥満作用を介してアルツハイマー病モデルマウスの脳内炎症と認知機能を改善する
3. 学会等名 第74回日本栄養・食糧学会大会 (仙台)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 細野 崇、和田 健司、三浦 徳、増澤 (尾崎) 依、関 泰一郎
2. 発表標題 脂質の量や質がマウスの摂餌行動に及ぼす影響
3. 学会等名 第74回日本栄養・食糧学会大会 (仙台)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 奥江紗知子、高橋 舞、折原 陸、齊藤貴志、西道隆臣、三浦 徳、増澤(尾崎) 依、細野 崇、関 泰一郎
2. 発表標題 魚油はアルツハイマー病モデルマウスの認知機能の低下を抑制する
3. 学会等名 2020年度日本フードファクター学会・日本農芸化学会西日本支部 合同大会(宮崎)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小西菜々星、三浦 徳、奥江紗知子、増澤(尾崎) 依、細野 崇、関 泰一郎
2. 発表標題 摂食時間制限が体重増加、脂質代謝、摂食パターンに及ぼす影響
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会(仙台)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 奥江 紗知子、高橋 舞、石川瑛未、植野絢子、折原 陸、齊藤貴志、西道隆臣、増澤(尾崎)依、細野 崇、関 泰一郎
2. 発表標題 Fish oil は AD モデルマウスの認知機能低下を予防する
3. 学会等名 第 38 回日本認知症学会学術集会(東京)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 細野 崇
2. 発表標題 スルフィド類をはじめとした食品因子の抗がん、抗アルツハイマー病作用に関する研究
3. 学会等名 第73回日本栄養・食糧学会大会(静岡)(招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

日本大学栄養生理化学研究室 ホームページ 研究概要
<https://hp.brs.nihon-u.ac.jp/~eiyo/about/index.html>

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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------