

令和 3 年 4 月 30 日現在

機関番号：34519

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K19421

研究課題名（和文）脳内炎症からみた摂食・認知行動に対する生体リズム破綻の影響

研究課題名（英文）The effect of Biological Rhythm Disruption on Eating and Cognitive Behavior from the Viewpoint of Inflammation in the Brain

研究代表者

角谷 学（Kadoya, Manabu）

兵庫医科大学・医学部・講師

研究者番号：90755109

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,900,000 円

研究成果の概要（和文）：同じ時間帯に睡眠がとれる短時間睡眠モデルと、睡眠確保時間帯を毎日ランダムにし睡眠の質を低下させた複合睡眠障害モデルを設定した。摂食量、摂食中枢の視床下部弓状核、認知記憶中枢の海馬歯状回を中心に、ミクログリア、炎症性サイトカイン（TNF、IL6）、神経新生を併せて評価した。認知機能はY迷路試験、バーンス迷路試験を用いた。結果、認知行動では複合睡眠障害モデルで有意な低下を認め、摂食量についても低下していた。しかし、Iba1染色による差は認められず、さらに、海馬及び大脳におけるTNF、IL6も差は認められなかった。また、神経新生の指標であるDoublecortinも差は認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

同じ時間帯に睡眠時間をとることに比べ、同じ睡眠時間であってもランダムに設定すると認知や摂食行動が低下することが観察された。このことは、スマートフォンなどが普及している現代社会において、同じ時間帯での睡眠確保が認知機能などの保持に有用であり、逆に生活リズムが保てていないなど睡眠の質が低下している場合、将来的に認知機能や摂食量の低下から様々な合併症を来す可能性があることが示唆され、睡眠の質の確保の重要性を提示することができた。

研究成果の概要（英文）：We set up a short-time sleep model in which sleep can be taken during the same time period, and a combined sleep disorder model in which the sleep quality was reduced by randomly setting the sleep securing time zone every day. Focusing on the amount of food intake, the arcuate nucleus of the hypothalamus of the feeding center, and the hippocampal dentate gyrus of the cognitive memory center, microglia, inflammatory cytokines (TNF, IL6), and neurogenesis were also evaluated. For cognitive function, the Y maze test and the Burns maze test were used.

As a result, cognitive behavior showed a significant decrease in the combined sleep disorder model, and the amount of food intake also decreased. However, no difference was observed by Iba1 staining, and no difference was observed in TNF and IL6 in the hippocampus and cerebrum. In addition, there was no difference in Doublecortin, which is an index of neurogenesis.

研究分野：衛生学

キーワード：睡眠 脳内炎症 認知機能 摂食

1. 研究開始当初の背景

現代社会では生活習慣病の罹患率は増加の一途であるが、この原因として近年のスマートホンの普及などによる夜型ライフスタイルへの変化や長時間残業の問題に起因した睡眠の質の低下が問題視されている。この睡眠の質の低下が、代謝異常や動脈硬化を悪化させることを申請者は報告している (*Atherosclerosis* 270: 95-101, 2018) (図 1)。このような睡眠の質の低下は認知機能障害とも関連が指摘されている (*PNAS* 115: 4483-4488, 2018)。すなわち、ライフサイクルの変化に伴う睡眠の質の低下が代謝異常や認知症発症の主要な危険因子となる可能性があり、これらの基盤には摂食亢進や行動異常の存在が指摘されている (*Nat. Commun.* 4: 2259, 2013)、詳細なメカニズムは不明である。

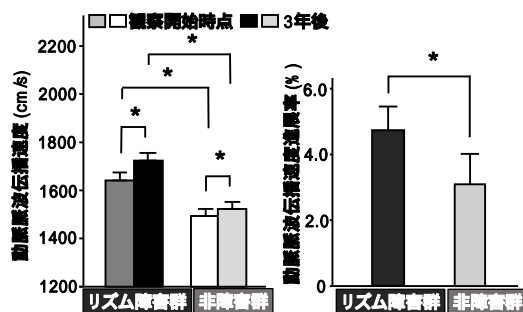


図1 生体リズムの乱れは動脈硬化を悪化させる (*Atherosclerosis* 2018)

代謝異常に伴う摂食障害や認知機能障害においては、視床下部や海馬におけるグリア細胞の異常活性化や (*J. Neurosci.*, 37: 5263-5273, 2017)、炎症性サイトカインの増加 (*Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 308: R1062-R1069, 2015) など、脳内の炎症が関与する可能性が報告されている。同様に睡眠の問題に伴う摂食、認知行動異常も脳内炎症との関連が想定されるがこれまで十分な検討はなされていなかった。

2. 研究の目的

本研究課題の目的は、睡眠の問題と摂食・認知行動異常との関連を、脳内炎症の観点から明らかにすることである。

3. 研究の方法

C56B16 系統野生型マウスに対し、睡眠障害負荷専用ケージ (#Model 80390, Lafayette Instruments, Lafayette, USA) (SLEEP 38: 31-40, 2015) を用いて 4 週間の睡眠障害負荷を加える。複合睡眠障害モデルではマウスの睡眠確保時間帯を毎日ランダムに設定し、他の時間帯は睡眠障害負荷を加えることで設定し、睡眠の質を低下させた。対照として、定時的に同時間の睡眠障害を負荷した群を短時間睡眠モデルとして用いた。1 週間ごとに摂食及び認知行動の変化を観察し、負荷終了後に摂食中枢の視床下部弓状核、自発行動や意欲の中枢である線条体、認知記憶中枢の海馬歯状回を中心に、ミクログリア増殖、炎症性リガンド (TNF、IL6) を評価した。さらに炎症惹起による神経新生や成熟神経、アミロイド沈着への影響を併せて検討した。自発行動及び空間認識能は Y 迷路試験、短期記憶はバーンズ迷路試験を用いて評価した。免疫組織学的評価は脳組織をパラホルムアルデヒド還流固定により採取し、ミクログリア細胞増殖・形態変化は Iba1、炎症とそのシグナルは M-CSF などの炎症性サイトカインを組織免疫染色で評価した。ケモカインの遺伝子発現と局在は real time RT-PCR in situ hybridization 法により既報に基づいて検討した (*PLoS ONE* 11: e0153375, 2016)。神経新生は Doublecortin を用いた。

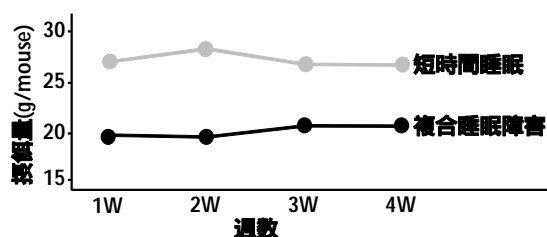


図2 複合睡眠障害モデルでは摂餌量は短時間睡眠に比べ減少する

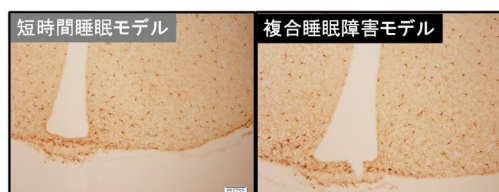


図3 両モデルでの視床下部弓状核での Iba1 染色では違いは認めなかった

4. 研究成果

(1) 摂餌量と摂食中枢の免疫染色

短時間睡眠モデル、及び睡眠の質の低下を来した複合睡眠障害モデルにおいて、4 週間の負荷中の摂餌量については短時間睡眠モデルの方が有意に高く摂餌行動が亢進されていた (図 2)。

一方、摂食中枢である視床下部弓状核におけるミクログリアの遊走、活性化については Iba1 染色を実施して検討したが、両モデル間での有意な違いは認められなかった (図 3)。

(2) 認知異能と脳内炎症性変化

両モデルでの認知機能の評価では、複合睡眠障害モデルにおいて Y 路迷路におけるワーキングメモリの有意な低下が認められた。さらに、バーンズ迷路においても、到達時間やエラー回

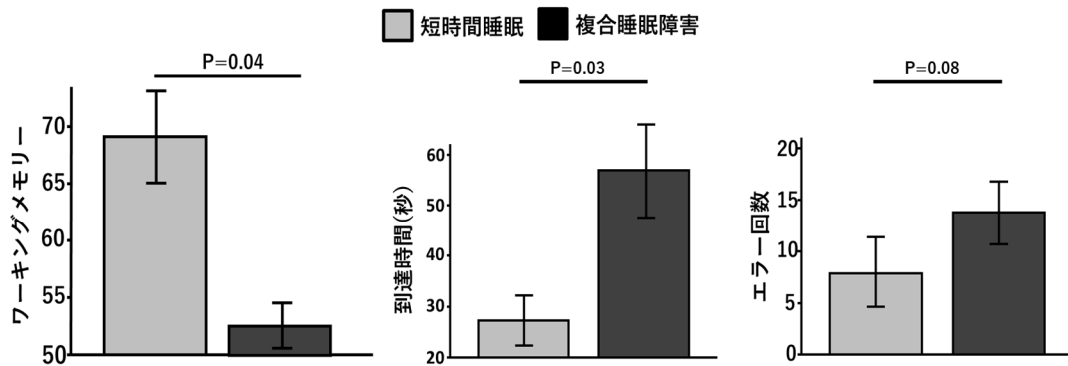


図4 複合睡眠障害モデルでは認知機能の低下を認めた

数は複合睡眠障害モデルでそれぞれ有意に高く、本結果から、睡眠の質の低下した複合睡眠障害モデルでは短時間睡眠モデルに比べ認知機能が低下していることがわかった(図4)。

しかし、海馬における Iba1 染色や炎症性サイトカインの有意な違いは認められなかった。

以上の結果から、睡眠の質が低下していると想定される複合睡眠障害モデルでは短時間睡眠モデルに比べ、摂食行動は抑制されているものの、認知機能は低下しており、これに対する炎症性の変化は認められず、神経内分泌学的な機序を含めた別の因子の関与が想定された。今後はこのメカニズムを解明するため、本研究結果を発展させて研究を持続していく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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