

機関番号：32670

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2010

課題番号：20300247

研究課題名（和文） 免疫栄養学的アプローチによる生活習慣病の病態解析

研究課題名（英文） Pathophysiological analysis of life-style related diseases by immuno-nutritional approach

研究代表者

佐藤 和人 (SATO KAZUTO)

日本女子大学・家政学部・教授

研究者番号：40187175

研究成果の概要（和文）：免疫と栄養の視点から生活習慣病と免疫異常のメカニズムを解析し、栄養療法に生かすための基礎研究である。肥満を初めとする生活習慣病のモデルマウスにおいて免疫機能の変化を解析するとともに、脂肪細胞産生因子と免疫機能の関連について検証した。また、ライフスタイル因子が免疫系に与える影響についてヒト高齢者調査およびモデル動物を用いて検討した。本研究により、生活習慣病に対する免疫栄養学的アプローチの基礎研究と臨床応用への手がかりを得た。

研究成果の概要（英文）：This study was conducted to analyze the relationship of life-style related diseases and immunological abnormalities from the view point of nutrition and immunity. Experimental animal models such as obese mice were employed to investigate immunological alternations in combination with the analysis of adipocytokines. Further, effects of life-style factors on immunity were also studied in aged human subjects and animal models. This study was contributed to accelerate the basic understandings and clinical application in immuno-nutritional approach against life-style related diseases.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	7,300,000	2,190,000	9,490,000
2009年度	3,900,000	1,170,000	5,070,000
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
総計	12,800,000	3,840,000	16,640,000

研究分野：臨床栄養学・免疫病理学

科研費の分科・細目：生活科学・食生活学

キーワード：(1)免疫(2)栄養(3)アレルギー (4)関節炎(5)生活習慣病

1. 研究開始当初の背景

免疫機構はアレルギー疾患や自己免疫疾患のみならず、多くの生活習慣病の病態形成や合併症の増悪にも関わっている。これらの病態において免疫系を調節し制御することは、

合併症の予防や病態の増悪の予防につながる。しかし、多くの生活習慣病の病態における免疫機能の変化については未解明な部分が多く、また栄養との関わりについても解明されていない。さらにストレス、ダイエット、及び生活行動など生活習慣病の発症に関わ

るライフスタイル因子が免疫系に影響することも示唆されているが、科学的根拠を示す報告は少ない。

2. 研究の目的

本研究では、肥満を初めとする生活習慣病のモデルマウスにおいて免疫機能の変化を解析するとともに、栄養調節をおこなうことによる免疫学的な効果について検証する。また、ライフスタイル因子が免疫系に与える影響についてモデル動物を用いて実験的に検討する。さらに、ヒトにおいて生活行動・ストレス・免疫の視点から解析をおこなう。本研究では生活習慣病に対する免疫栄養学的アプローチの基礎研究と臨床応用への手がかりを探ることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 生活習慣病モデルマウスにおける免疫機能の解析

①遺伝的肥満モデル (ob/ob マウス) を用いた解析。

②食餌性肥満を誘導したアトピー性皮膚炎自然発症 NcNga マウスを用いた解析。

③卵白アルブミン(OVA)感作による鼻アレルギーマウスを用いた解析。

④関節炎モデルマウスを用いた解析。

食物・栄養が免疫系に与える影響について動物モデルを用いて検討した。血清、免疫系組織、脂肪組織を採取し、血中栄養指標・内分泌・代謝因子の測定及び免疫機能の解析を行った。特に、脂肪細胞産生因子 (アディポサイトカイン)、血中脂質、血糖、インスリンなどの血液指標と炎症性タンパクやサイトカインの関連について解析した。

(2) ライフスタイルと免疫機能の解析

①ストレスと免疫の解析 (拘束ストレスモデルを用いた解析)。

食餌誘導性肥満マウス、アトピー性皮膚炎モデルマウスなどに拘束ストレスを負荷し、ストレス負荷が病態や免疫機能に与える影響を検討した。

②妊娠時の栄養が出生子の免疫機能に与える影響の解析。

高脂肪食を母マウスに与えて、妊娠出産させ、出生仔マウスの栄養指標および免疫機能を解析した。

③鼻炎アレルギーモデルにおけるアルコール摂取の影響の解析。

アルコール摂取による免疫機能やアレルギーの病態への影響を解析した。

(3) 加齢に伴う生活活動・ストレス・免疫機能の解析

①ヒト高齢者を対象とした解析。

生活活動度、ストレス (抑うつ) について質問表を用いて評価する。同時に栄養指標 (食事調査、血液検査、身体測定) および免疫機能を測定しそれらの関連性を解析する。

②タンパクエネルギー栄養障害 (PEM) モデルマウスを用いた解析。

PEM モデルマウスの腸管免疫機能を検討した。

4. 研究成果

(1) 生活習慣病モデルマウスにおける免疫機能の解析

①遺伝的肥満モデルとして ob/ob マウスを用い、免疫系に影響する因子としてストレスタンパク (HSP) の発現を検討した。その結果、肥満モデルマウスでは胸腺、脳における HSP 発現が著しく低下し、免疫系との関連性が示唆された。

②アトピー性皮膚炎を自然発症する NC/Nga マウスをアレルギーモデルとして用い、食餌性肥満を誘導し、さらにストレスを負荷した時の免疫機能を検討した。その結果、肥満で増加したレプチンがストレスでさらに上昇し、サイトカインバランスを変化させ免疫系に影響を与える可能性が示された。

③鼻アレルギーモデルとして卵白アルブミン(OVA)感作マウスを用い、食物・栄養が免疫系に与える影響を解析した。ヘルパーT細胞機能がTh1型優位のC57BL/6マウス、Th2型優位のBALB/cマウスを用いて高脂肪食環境下における食事のたんぱく含量の違いがアレルギーの病態にどのような影響を与えるかを解析した。コントロール食、高脂肪・標準たんぱく食(HF群)、高脂肪・低たんぱく食(HF・LP群)、高脂肪・高たんぱく食(HF・HP群)の4群に分け、アレルギー性鼻炎を誘導した。アレルギー指標では、HF・LP群において、くしゃみの回数、OVA特異的IgEが低値傾向を示した。またHF・LP群でT細胞、CD4、ナイーブT細胞比率が高値、メモリーT細胞比率が低値を示した。一方、病理学的解析ではHF・LP群で脂肪肝発症を認めた。高脂肪食環境における低たんぱく食摂取はアレルギーを抑制する方向に作用するが、脂肪肝などの発症のリスク因子となる可能性がある。

④高脂肪食を摂取した関節炎モデルマウスは炎症状態・関節破壊が著しく進行した。高脂肪食を摂取した関節炎モデルマウスにおいて全身免疫機能の変化とともに脂肪組織

間質中のマクロファージ浸潤および、MCP-1産生が増加した。さらに、レプチン・アディポネクチンの産生低下を認めたことから脂肪組織の形質的・機能的変化が示唆された。また関節炎発症初期からの脂肪組織の変化が病態に及ぼす影響、すなわち食餌因子の重要性が推測された。そのため、関節リウマチでは発症早期から適正エネルギーを摂取し炎症に伴う体重減少・低栄養状態の予防が必要である。さらに、内臓脂肪の是正を行い、酸化ストレスや炎症反応を増強させないためにも、脂肪の種類や摂取量が重要な因子と考えられる。

(2) ライフスタイルと免疫機能の解析

①食餌性肥満を誘導したアレルギーモデルマウスにストレスを负荷した結果、肥満で増加したレプチンがストレスでさらに上昇し、サイトカインバランスを変化させ免疫系に影響を与える可能性が示された。

②妊娠時の栄養と出生仔の免疫機能との関連性を検討するために、母マウスに妊娠初期から高脂肪食を与え、出生仔マウスの栄養指標および免疫機能を解析した。その結果、胎生期からの高脂肪食摂取により、出生仔では著明な脂肪肝に加えて、胸腺の萎縮、抗原特異的免疫機能の低下、IgE 上昇など免疫系への影響が明らかとなった

③鼻炎アレルギーモデルにおいて、アルコール摂取の影響を検討した結果、普通食摂取時のアルコール摂取では C57BL/6N・BALB/c どちらのマウスにおいても免疫機能に変化を認めたが、その変化の内容は異なった。さらに高脂肪食とアルコールの両方を摂取した場合は、免疫機能が Th1 型に傾きやすくアレルギーを発症しにくい C57BL/6N では誘導したアレルギーの病態が悪化する可能性が示唆されたのに対し、Th2 型に傾きやすくアレルギーを発症しやすい BALB では免疫機能に変化は見られなかった。以上のことから遺伝的にアレルギー発症リスクの低い免疫状態である方が食餌因子の影響を強く受けて免疫状態が変化しやすく、アレルギーを誘導した場合にはアレルギーが悪化する可能性があると考えられた。すなわち、アルコールが免疫機能に及ぼす影響は、遺伝的素因や食餌環境の違いによって異なる可能性が示唆された。

(3) 加齢に伴う生活活動・ストレス・免疫機能の解析

①在宅高齢者を対象として生活活動度、ストレス(抑うつ)について調査し、栄養指標(食事調査、血液検査、身体測定)および免疫機能を測定した。その結果、MNA(Mini

Nutritional Assessment)は在宅高齢者の栄養不良リスク者を抽出するのに有効であり、栄養不良とうつ状態、生活活動能力に関連のあることが明らかとなった。

②タンパクエネルギー栄養障害(PEM)マウスモデルを用いて免疫機能、特に腸管免疫機能と IGF 関連性の視点から解析をおこなった。

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 18 件)

原著論文

- ① 中埜真菜、浜口加奈江、藤本絵香、今井敦子、蕪木智子 佐藤和人、アルコール摂取がマウスの免疫機能に及ぼす影響、Th1/Th2 の視点からの解析、日本臨床栄養学会誌、査読有 (印刷中)
- ② 里見麻利子、田尻隣、守屋礼、藤本絵香、中埜真菜、浜口加奈江、吉野美香、蕪木智子、宇津山正典、佐藤和人、高脂肪食環境におけるたんぱく質摂取量の違いが免疫・アレルギーに与える影響、日本病態栄養学会誌、査読有、(印刷中)
- ③ Tomoko Kaburagi, Reiko Hirasawa, Haruka Yoshino, Yukino Odaka, Mariko Satomi, Mana Nakano, Eka Fujimoto, Kazuyuki Kabasawa, Kazuto Sato, Nutritional status is strongly correlated with grip strength and depression in community-living elderly Japanese. Public Health Nutrition. 査読有, (in press)
- ④ Natsuko Sato-Mito, Shigenobu Shibata, Satoshi Sasaki, Kazuto Sato. Dietary intake is associated with human chronotype as assessed by both morningness-eveningness score and preferred midpoint of sleep in young Japanese women. Int J of Food Sciences and Nutrition , 査読有, (in press)
- ⑤ Natsuko Sato-Mito, Satoshi Sasaki, Kentaro Murakami, Hitomi Okubo, Yoshiko Takahashi, Shigenobu Shibata, Kazuhiko Yamada, Kazuto Sato, The midpoint of sleep is associated with dietary intake and dietary behavior among young Japanese women. Sleep Medicine, 査読有, (in press)
- ⑥ Yukino Odaka, Mana Nakano, Tomoko

- Tanaka, Tomoko Kaburagi, Haruka Yoshino, Natsuko Sato-Mito, Kazuto Sato. The influence of a high-fat dietary environment in the fetal period on postnatal metabolic and immune function. *Obesity*, 査読有, Vol. 18, 2010, pp. 1688-1694
- ⑦ 藤岡正子、佐古隆之、木目良太郎、村瀬訓生、長田卓也、下村浩祐、白石聖、勝村俊仁、佐藤和人、筋持久力を向上させるトレーニングが安静時筋代謝量に及ぼす影響、*日本運動生理学雑誌*、査読有、Vol. 17, 2010, pp. 35-42
- ⑧ 平澤玲子、蕪木智子、吉野美香、尾高有希乃、佐藤和人、地域在宅高齢者を対象とした MNA による栄養評価と低栄養に関する要因の検討、*日本病態栄養学会誌*、査読有、Vol. 12, 2009, pp. 137-147
- ⑨ Natsuko Sato-Mito, Michi Suzui, Haruka Yoshino, Tomoko Kaburagi, Kazuto Sato, Long term effects of high fat and sucrose diets on obesity and lymphocyte proliferation in mice, *Journal of Nutrition, Health & Aging*, 査読有, Vol. 13, 2009, pp. 602-606
- ⑩ Noriko Tsukahara, Noriko Koitaya, Kazuto Sato, Ikuko Ezawa, Study of fall and fracture risk in menopausal women living in urban areas for the prevention of osteoporotic fractures, *The Niigata Journal of Health and Welfare*, Vol. 8, 2009, pp. 40-49
- ⑪ 曾我部夏子、丸山里枝子、佐藤和人、五関一曾根正江、大学生におけるボディ・マス・インデックスと食生活および骨量との関連性について、*栄養学雑誌*、査読有、Vol. 67, 2009, pp. 58-64
- ⑫ 岩澤亜希子、丸山千寿子、佐藤和人、野口球子、胃切除前後における栄養管理と患者教育の実態、*日本病態栄養学会誌*、査読有、Vol. 12, 2009, pp. 31-39
- ⑬ 蕪木智子、藤倉聡子、杉谷直子、平澤玲子、尾高有希乃、吉野美香、佐藤夏子、佐藤和人、PEM モデルマウスの免疫機能における加齢の影響：若齢および老齢マウスを用いて、*日本病態栄養学会誌*、査読有、Vol. 12, 2009, pp. 5-12
- ⑭ 蕪木智子、吉野美香、林瞳、平澤玲子、三戸夏子、佐藤和人、実験的 PEM モデルマウスの栄養状態および免疫機能に対する *Lactobacillus johnsonii* La1 乳酸菌摂取の影響、*日本病態栄養学会誌*、査読有、Vol. 11, 2008, pp. 45-51

- ⑮ 曾我部夏子、丸山里枝子、佐藤和人、五関一曾根正江、男子学生における喫煙と食生活状況および食生活に対する意識との関連性について、*日本公衆衛生学会誌*、査読有、Vol. 55, 2008, pp. 30-36

総説論文

- ⑯ 佐藤和人、関節リウマチに対するプロバイオティクス、カレントセラピー、Vol. 27, 2009, pp. 58-61
- ⑰ 佐藤（三戸）夏子、佐藤和人、抗酸化療法—最近のトピックス：ビタミン C/E、炎症と免疫、Vol. 16, 2008, pp. 56-60
- ⑱ 佐藤和人、リウマチ性疾患（膠原病）と栄養・機能的食品、機能的食品と薬理栄養、Vol. 6, No. 4, 2008, pp. 361-365
- ⑲ 小山典子、佐藤和人、SCFA (Short chain fatty acid 短鎖脂肪酸) と腸管粘膜免疫栄養、評価と治療、Vol. 25, 2008, pp. 50-53

[学会発表] (計 12 件)

- ① 浜口加奈江、関節炎モデルマウスにおける高脂肪食の影響、第 14 回日本病態栄養学会年次学術集会、2011 年 1 月 16 日、パシフィコ横浜
- ② 中埜真菜、アルコール摂取が免疫機能に及ぼす影響、第 14 回日本病態栄養学会年次学術集会、2011 年 1 月 16 日、パシフィコ横浜
- ③ 中埜真菜、アルコール摂取が免疫機能に及ぼす影響、第 45 回日本アルコール・薬物医学会総会、2010 年 10 月 9 日、リーガロイヤルホテル小倉
- ④ 浜口加奈江、関節炎モデルマウスにおけるエネルギー制限の効果：サイトカインバランスとアディポカインの視点からの解析、第 32 回日本臨床栄養学会総会、2010 年 8 月 28 日、名古屋国際会議場
- ⑤ 中埜真菜、アルコール摂取が免疫機能に及ぼす影響、第 32 回日本臨床栄養学会総会、2010 年 8 月 28 日、名古屋国際会議場
- ⑥ 藤本絵香、アルギニンが糖尿病モデルマウスの免疫能および HSP 発現に及ぼす影響、第 6 回日本食品免疫学会学術大会、2010 年 6 月 1 日、東京大学安田講堂
- ⑦ 藤本絵香、遺伝性肥満モデルマウスにおける熱ショック蛋白 (HSP) 発現の検討、第 13 回日本病態栄養学会年次学術集会、2010 年 1 月 9 日、国立京都国際会館
- ⑧ 里見麻利子、高脂肪食環境におけるたんぱく質摂取量の違いが免疫・アレルギーに与える影響、第 13 回日本病態栄養学会

年次学術集会、2010年1月10日、国立京都国際会館（京都府京都市）

- ⑨ 尾高有希乃、妊娠期・授乳期における高脂肪食摂取が仔の成長と免疫機能に及ぼす影響、第12回日本病態栄養学会年次学術集会、2009年1月11日、国立京都国際会館（京都府京都市）
- ⑩ 吉野美香、食事誘導性肥満マウスにおけるストレス負荷の影響ーアトピー性皮膚炎モデルを用いてー、第12回日本病態栄養学会年次学術集会、2009年1月11日、国立京都国際会館（京都府京都市）
- ⑪ 佐藤（三戸）夏子、遺伝的肥満モデルマウスにおける行動リズムの解析、第55回日本栄養改善学会学術総会、2008年9月7日、鎌倉女子大学（神奈川県鎌倉市）
- ⑫ 平澤玲子、地域在宅高齢者を対象としたMNAによる栄養評価の有用性の検討、第62回日本栄養・食糧学会大会、2008年5月3日、女子栄養大学（埼玉県坂戸市）
- ⑬ 吉野美香、アトピー性皮膚炎モデルマウスにおける食餌誘導性肥満とストレスの影響、第62回日本栄養・食糧学会大会、2008年5月3日、女子栄養大学、(埼玉県坂戸市)
- ⑭

〔図書〕（計4件）

- ① 佐藤和人、第一出版、2010、健康・栄養食品アドバイザースタッフ・テキストブック、第2章 A. 健康・栄養状態評価のための医学的基礎知識、pp. 94～101（分担）
- ② 佐藤和人、羊土社、栄養科学イラストレイテッド：解剖生理学 人体の構造と機能、2010、第13章 免疫系、pp. 203～210（分担）
- ③ 佐藤和人、第一出版、2009、臨床栄養学Ⅱ 疾患と栄養編膠原病、2009、第21章-3. 膠原病、第21章-4. 後天性免疫不全症候群、pp. 296-300（分担）
- ④ 佐藤和人、佐藤（三戸）夏子、南山堂、臨床栄養医学、2009、5. 臓器系栄養学-F. 免疫系（免疫と栄養）、pp. 170-175、（分担）

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐藤 和人 (SATO KAZUTO)
日本女子大学・家政学部・教授
研究者番号：40187175

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者

佐藤（三戸）夏子 (SATO-MITO NATSUKO)
麻布大学・生命・環境科学部・准教授
研究者番号：30398888

蕪木智子 (KABURAGI TOMOKO)
大東文化大学・スポーツ健康科学部・講師
研究者番号：40339479