

自己評価報告書

平成23年 4月28日現在

機関番号：32604

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2011

課題番号：20500720

研究課題名(和文) 肥満に伴う脂肪細胞の初期炎症状態を調べる動物実験系の確立と食餌予防因子の探索

研究課題名(英文) Establishment of animal model to investigate the inflammatory status at early stage in adipocytes of obese model mice and its application to the diet

研究代表者

青江 誠一郎 (AOE SEIICHIRO)

大妻女子大学・家政学部・教授

研究者番号：90365049

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：生活科学・食生活学

キーワード：

食と栄養

1. 研究計画の概要

本研究では、これまで基礎的知見を蓄積したモデル動物を用いて、軽度肥満における初期炎症状態を評価できるバイオマーカーと測定タイミングを探索することを前半の目的とする。具体的には、炎症性マーカーとして脂肪細胞由来の TNF- α 、IL-6、アディポネクチン、肝臓由来の C 反応性タンパク質などを検索する。初期炎症段階では分泌量に差がないことも想定されるのでこれらサイトカインの mRNA 発現量やマクロファージを誘導する MCP-1 などの mRNA 発現量も検討する。また、これらの上流に位置するインスリン分泌にかかわるインクレチン (GIP/GLP-1) やグレリンの分泌量または遺伝子発現も調べていく。

第一段階として、摂取期間、サンプリングのタイミングなどを検討し、動物実験によるメタボリックシンドロームの予防効果を評価できる実験系を構築する。第二段階として初期炎症状態をモニターできる初期変動マーカーを探索する。第三段階として本評価系を用いて疫学調査の上では有効とされる穀類、乳製品やエビデンスの乏しい健康食品素材などを用い、どのステージにおいて有効なのかについて、食品素材の作用を高感度に検出していくことが研究期間内の到達目標である。

2. 研究の進捗状況

(1) 2 系統のマウスを用いて中期間 (10 週間) ならびに長期間 (17～24 週間) 飼育を行い種々のマーカーについて検索した。その結果、高脂肪食を負荷した C57BL/6J マウス (DIO マウス) では、加齢に伴い、腹腔内脂肪の蓄積と脂肪細胞の機能異常がアディポサイトカインの分泌量から示唆された。また肥満に

関連する酸化ストレスマーカーである C-反応性タンパク質も増加することが確認された。一方、KK/Ta マウスは 10 週間飼育ですでに糖尿病を発症したが、炎症性マーカーの変動は脂肪細胞などには認められなかった。(2) B6 系 db/+マウス (レプチン受容体欠損ヘテロマウス) とそのワイルドタイプマウスに、高脂肪食と低脂肪食を 11 週間給餌し、肥満に伴い血液ならびに腹腔内脂肪組織の炎症性マーカーがどのように変動するか検討した。肥満に伴い脂肪組織に集積するマクロファージに着目し、F4/80 で免疫染色を行った結果、低脂肪食ではほとんどマクロファージ免疫染色像が観察されなかったが、高脂肪食では顕著なマクロファージの浸潤が観察された。そこで、マクロファージに関連する mRNA 発現量をリアルタイム PCR にて測定した。その結果、高脂肪食は低脂肪食に比べて、F4/80 の発現が 5 倍、MCP-1 の発現が 3.5 倍上昇した。TNF- α の mRNA 発現量も高脂肪食で増加したが、F4/80、MCP-1 ほどではなかった。

(3) C57BL/6J マウスに高脂肪食または高炭水化物食を投与し、1 週、2 週、4 週目に経時的に解剖し、腹腔内脂肪組織 (精巣上体周辺脂肪、後腹壁脂肪、腸間膜脂肪組織) の蓄積動態を調べると共に、脂肪組織中の炎症促進マーカーの mRNA の発現量をリアルタイム PCR により分析した。その結果、4 週目に高脂肪食群の MCP-1 の mRNA 発現量が急増した。一方、高炭水化物群にはそのような増加は認められなかった。しかし、F4/80 の mRNA 発現量は 4 週目では増加せず、マクロファージの集積はまだ顕著ではないと推定した。一方、IL-6 は高脂肪食群で増加傾向にあり、4 週間の高脂肪食摂取は炎症状態の開

始時期であると推定した。なお、前回と同様に TNF- α の発現は 4 週目では顕著ではなかった。

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に推移している。

(理由)

これまでに、以下の知見が得られ、動物実験の評価項目と条件がほぼ確立した。

(1)肥満モデル動物として、高脂肪食を負荷した C57BL/6J マウスの系統が適している。

(2)腹腔内脂肪の顕著な蓄積は 4 週間飼育以上で顕著となる。

(3)炎症の初期マーカーはまずは軽い炎症により MCP-1 の分泌と IL-6 の軽度上昇が起こる。8 週～10 週間飼育でマクロファージの集積が起こり、F4/80 の増加、マクロファージの浸潤が観察される。それに伴い、C-反応性たんぱく質の上昇もみられる。

4. 今後の研究の推進方策

最終年度は、実際に食品成分を配合した飼料を投与し、肥満にともなう初期炎症状態を抑制する成分の評価を行う。

(1)高 β -グルカン含有大麦の炎症抑制作用の検証

(2)乳成分の炎症抑制作用の検証

(3)n-3 系、n-6 系脂肪酸の炎症抑制または促進作用の検証

5. 代表的な研究成果

(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 1 件)

青江誠一郎、脂肪の異化メカニズムとそれを修飾する機能性食品 (β 酸化、脂肪分解など)、*The Lipid*、20、25-30、2009、査読無

〔学会発表〕(計 4 件)

①青江誠一郎 他 2 名、カルシウムの摂取量および形態の違いが KK マウスの腹腔内脂肪蓄積に及ぼす影響、第 63 回日本栄養・食糧学会、2009 年 5 月 21 日、長崎市

②青江誠一郎 他 2 名、大麦の長期摂取が食餌性肥満モデルマウスの糖代謝および腹腔内脂肪蓄積に及ぼす影響、第 63 回日本栄養・食糧学会、2009 年 5 月 21 日、長崎市

③青江誠一郎 他 1 名、機能性食品素材が肥満モデルマウスの腹腔内脂肪蓄積に及ぼす影響、第 57 回日本栄養改善学会学術総会、2010 年 9 月 11 日、女子栄養大学

④青江誠一郎、ルミナコイドの血中コレステロール低下作用—作用機序の行方— (シンポジウム招待講演)、第 15 回日本食物繊維学会学術集会、2010 年 11 月 23 日、北海道大学

〔図書〕(計 1 件)

青江誠一郎 他共著、建帛社、ルミナコイド

研究のフロンティア 第 9 章メタボリックシンドロームとルミナコイド、2010 年、169-184

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

〔その他〕

なし