

機関番号：24402

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2008～2010

課題番号：20700595

研究課題名（和文）食品因子によるメタボリック症候群の発症制御に果たす体内時計の役割

研究課題名（英文）Role of circadian clock in regulation of metabolic syndrome onset by food factor

研究代表者

福村 智恵（荻布 智恵）(FUKUMURA TOMOE)

大阪市立大学・大学院生活科学研究科・講師

研究者番号：80336792

研究成果の概要（和文）：本研究は、体内時計の破綻によるメタボリック症候群発症の分子機構を明確にすることを目的として、メタボリック症候群モデル動物を用い、種々の条件下で検討を行った。その結果、メタボリック症候群モデル動物において、正常対象動物における発現リズムと相違を示す時計遺伝子や、日照サイクルの変化等により両者において異なる振動を示す遺伝子がみられた。これらの遺伝子がメタボリック症候群の進展を制御している可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：The aim of the present study was to examine the molecular mechanism of the metabolic syndrome onset by the disruption of circadian clock. Experiments were carried out on metabolic syndrome model rats under various conditions. As a result, there were significant difference in some clock gene expression between control and metabolic syndrome model rats. These findings suggest the possibility that these genes regulate onset of metabolic syndrome.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

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：健康と食生活

1. 研究開始当初の背景

日本人の食生活の急速な欧米化に伴って、わが国でもメタボリック症候群の発症が増

加し、大きな社会問題となっている。このような背景から、日本人の食生活を科学的に検証しようとする多数の試みを実施され、カロ

リー摂取量・脂肪摂取量・動物性タンパク質摂取量などの増加がメタボリック症候群の危険因子に挙げられている。また、日本人が伝統的に摂取してきた食品中に有益な生理機能を有する物質が見つかり、日本人の食生活が優れていることも科学的に証明されている。しかし、現代人の食習慣を見ると、ライフスタイルの多様化に伴って、朝食欠食や、深夜の摂食などの不規則な摂食パターンが問題視され、摂取する食品の量や質を改めるだけではメタボリック症候群の抑制には不十分であることが指摘されている。

ヒトの多くの生理現象（睡眠・覚醒・血圧・ホルモン分泌・酵素活性など）は体内時計によって制御され、消化酵素の活性、糖・脂質代謝系の合成・分解酵素の活性も体内時計によって調節されている。酵素活性が低くなる時期に食事を摂取することは、栄養素の代謝効率を低下させ、体内への過剰エネルギーの蓄積を引き起こす。また、体内時計を制御する時計遺伝子の異常は睡眠障害、摂食障害、自律神経障害、躁鬱病のみならず、種々の代謝障害を引き起こし、メタボリック症候群の進展にも影響を与えるとことが示唆されている。実際に、体内時計を制御する時計遺伝子を発生病学的に破壊したマウスでは、昼夜の行動リズムや摂食リズムに変化が生じ、過食・肥満になりメタボリック症候群を発症することが報告されている（*Science*, 308:1043-1045, 2005）。

同様に、体内時計の中核である視交叉上核を薬物や電気刺激により破壊すると、サーカディアンリズムは消失し、著しい肥満が生じるが、一定時刻に食事を摂取させると、サーカディアンリズムが弱いながらも再生されることが実験動物で証明されている（*Proc Natl Acad Sci, USA*, 103: 12150-12155, 2006）。これらの実験事実は、食事の代謝は体内時計によって制御され、逆に、体内時計は食事によって制御されていることを強く示唆している。

2. 研究の目的

本研究は、体内時計の破綻によるメタボリック症候群発症の分子機構を明確にすることを目的として、メタボリック症候群モデル動物を用い、(1) メタボリック症候群の進展に伴って時計遺伝子と糖・脂質代謝関連遺伝子の発現はどのように変化するか、(2) 日照サイクルを変化させる、あるいは日照サイクルを無くすと時計遺伝子と糖・脂質代謝関連遺伝子がどのように変化するか、(3) 摂食パターンを変化させると時計遺伝子と糖・脂質代謝関連遺伝子がどのように変化するか、について検討を行った。

3. 研究の方法

本研究では以下のような方法を用い、検討を行った。

(1) まず、メタボリック症候群の進展に伴う時計遺伝子と糖・脂質代謝関連遺伝子の発現変化について検討するため、メタボリック症候群が発症する以前の実験動物を若週齢より飼育し、5週、10週、15週、20週の週齢ごとに検討を行った。各週齢において、血液、肝臓等の採取を行い、血糖値、血清脂質等の病態代謝パラメーターや時計遺伝子及び糖・脂質代謝関連遺伝子発現量の測定を行った。

(2) 次に、日照サイクルを変化させる、あるいは日照サイクルを無くすと時計遺伝子と糖・脂質代謝関連遺伝子がどのように変化するかについて検討するため、実験動物の日照サイクルを異なる条件下で飼育後、(1)と同様のパラメーターを測定し、メタボリック症候群モデル動物と正常対象動物で比較検討した。

(3) 摂食パターンを変化させると時計遺伝子と糖・脂質代謝関連遺伝子がどのように変化するかを検討するため、実験動物の摂食パターンを変化させて飼育した。そして、(1)と同様のパラメーターを測定し、メタボリック症候群モデル動物と正常対象動物で比較検討した。

(4) これら様々な条件下で得られた解析結果をまとめ、それぞれの条件下で特徴的な変動を示す遺伝子、及びいくつかの条件下で共通した変動を示した遺伝子等を整理し、体内時計とメタボリック症候群発症との関わりを解析した。

4. 研究成果

(1) メタボリック症候群モデル動物の血清の脂質レベルは加齢に伴って上昇する傾向がみられ、正常対照動物に対し有意に高値を示したが、明確な概日リズムはみられなかった。視交叉上核には *Clk*、*Bmal1*、*Per*、*Cry*等の時計遺伝子が存在するが、これらの遺伝子の発現量を検討したところ、時計遺伝子 *Clk* の発現量は正常対照動物で暗期に発現が高くなるリズムがあったが、メタボリック症候群モデル動物では振動が見られず、ほぼ一定のリズムを示すなど、メタボリック症候群と正常対照動物との間に相違がみられた。

(2) 日照サイクルの変動に伴うメタボリック症候群の時計遺伝子の発現変動について解析したところ、日照サイクルを変化させることにより発現に変動を示す遺伝子がみられ、またメタボリック症候群モデル動物と正常対照動物で異なる振動を示す遺伝子もみ

られた。

(3) さらに、摂食パターン暗期のみ、あるいは明期のみと変化させて飼育したところ、摂食パターンの変化により変動をする遺伝子が見られた。

(4) これら様々な条件下で得られた解析結果をデータシートにまとめ、それぞれの条件下で特徴的な変動を示す遺伝子、及びいくつかの条件下で共通した変動を示した遺伝子を整理した。その中で、メタボリック症候群の進展において関連が深いと考えられる時計遺伝子、栄養代謝関連遺伝子を拾い上げ、タンパク質の発現レベルの解析を行った。

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 3 件)

① T Fukumura, H Kose, C Takeda, Y Kurita, K Ochiai, T Yamada and K Matsumoto. Genetic Interaction between Hyperglycemic QTLs is Manifested under a High Calorie Diet in OLETF-Derived Congenic rats. *Experimental Animals* 査読有 Vol.60, 2011, pp.125-132

② YH Jeong, M Sekiya, M Hirata, M Ye, A Yamagishi, SM Lee, MJ Kang, A Hosoda, T Fukumura, DH Kim and S Saeki. The low-density lipoprotein receptor-related protein 10 is a negative regulator of the canonical Wnt/b-catenin signaling pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 査読有 Vol.392, 2010, pp.495-499

③ YH Jeong, K Ishikawa, Y Someya, A Hosoda, T Yoshimi, C Yokoyama, S Liryu-seo, MJ Kang, T tachibana, H Kiyama, T Fukumura, DH Kim and S Saeki. Molecular characterization and expression of the low-density lipoprotein receptor-related protein-10, a new member of the LDLR gene family *Biochemical and Biophysical Research Communications* 査読有 Vol.391, 2010, pp.1110-1115

[学会発表] (計 10 件)

① 篠木絵美子, 叶明娟, 山本哲朗, 栗原由佳, 山岸あづみ, 細田明美, 福村智恵, 金東浩, 佐伯茂: メタボリック症候群モデル動物 OLETF ラットの脂質代謝関連遺伝子の変異

解析. 日本栄養食糧学会・第 49 回近畿支部会, 2010 年 10 月 16 日 大阪市立大学

② 平田倫子, 関家麻奈未, 丁英姫, 山岸あづみ, 細田明美, 福村智恵, 金東浩, 佐伯茂: リポ蛋白質受容体ファミリーによる-wnt/カテニンシグナル伝達経路の阻害機構. 第 63 回日本栄養・食糧学会大会, 2009 年 5 月 22 日, 長崎新聞文化ホール

③ 叶明娟, 山本哲朗, 金哲民, 細田明美, 内田友乃, 池田彩子, 福村智恵, 金東浩, 佐伯茂: メタボリック症候群モデル動物における体内時計遺伝子と脂質代謝関連遺伝子の発現解析. 第 63 回日本栄養・食糧学会大会, 2009 年 5 月 22 日, 長崎新聞文化ホール

④ 平田倫子, 関家麻奈未, 丁英姫, 山岸あづみ, 細田明美, 福村智恵, 金東浩, 佐伯茂: リポ蛋白質レセプターファミリー LRP10 は Wnt/b-catenin 経路のシグナル伝達を制御する, 日本農芸化学学会 2009 年度大会, 2009 年 3 月 29 日, 福岡マリンメッセ

⑤ T Fukumura, T Nishimoto, R Hasui, A Hosoda and Y Yamamoto: Survey on desire to be slim, consciousness of body image and past dieting experience of university female students. 15th International Congress of Dietetics, 2008 年 9 月 10 日, パシフィコ横浜

⑥ 佐伯茂, 金哲民, 岩本恭典, 関家麻奈未, 平田倫子, 山岸あづみ, 細田明美, 福村智恵, 金東浩: メタボリックシンドローム発症時における肝臓体内時計関連遺伝子の発現解析. 日本生理人類学会第 58 回大会. 2008 年 6 月 8 日, 大阪市立大学

⑦ 福村智恵, 進藤麻帆, 後藤絵理奈, 西元知美, 金東浩, 佐伯茂: メタボリックシンドロームの脂質代謝に対する植物性タンパク質摂取の影響. 第 62 回日本栄養・食糧学会大会, 2008 年 5 月 4 日, 女子栄養大学

⑧ 金哲民, 岩本恭典, 関家麻奈未, 平田倫子, 山岸あづみ, 細田明美, 福村智恵, 金東浩, 佐伯茂: OLETF ラットにおける体内時計遺伝子と脂質代謝関連遺伝子の発現解析. 第 62 回日本栄養・食糧学会大会, 2008 年 5 月 4 日, 女子栄養大学

⑨ 金哲民, 岩本恭典, 関家麻奈未, 平田倫子, 山岸あづみ, 細田明美, 福村智恵, 金東浩, 佐伯茂: メタボリックシンドローム発症モデル動物における体内時計関連遺伝子の発現解析. 日本農芸化学学会 2008 年度大会, 2008

年 3 月 28 日, 名城大学

⑩関家麻奈未, 丁英姫, 平田倫子, 山岸あづみ, 細田明美, 福村智恵, 金東浩, 佐伯茂: リポ蛋白質レセプターファミリーを介するシグナル伝達機構の解析. 日本農芸化学会 2008 年度大会, 2008 年 3 月 28 日, 名城大学

6. 研究組織

(1) 研究代表者

福村 智恵 (荻布智恵) (FUKUMURA TOMOE)
大阪市立大学・大学院生活科学研究科・講師
研究者番号: 80336792

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし