

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 30 日現在

機関番号：32701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2013

課題番号：22700762

研究課題名(和文) 肥満と概日リズムの関連における免疫栄養学的解析

研究課題名(英文) Association between obesity and circadian rhythm in nutritional immunology

研究代表者

佐藤 夏子(三戸夏子)(SATO, NATSUKO)

麻布大学・生命・環境科学部・准教授

研究者番号：30398888

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円、(間接経費) 870,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、概日リズムに影響を与える睡眠及び食事摂取のリズムが、肥満における免疫・炎症性因子や内分泌代謝因子に与える影響を実験的に明らかにすることを目的とした。C57BLマウスに朝型、夜型、及び自由摂取の食餌条件を設定し、OVAで腹腔内免疫を行った。その結果、抗原特異的抗体価には有意な差は認められなかったが、夜型群は自由摂取群と比較して肝臓や胸腺などの臓器重量が有意に少なくなっていた。次に高脂肪食誘導性肥満マウスにおける朝型の食餌条件について検討した。その結果、朝型群は自由摂取群と比較して肥満が抑制される傾向が認められた。また、24時間の行動量にも朝型・夜型による影響が認められた。

研究成果の概要(英文)：We analyzed the association between chronotype, and immunity and inflammatory factor in obesity. Experimental 1; Liver and thymus weights were decreased in evening-type group of mice compared with ad-lib fed diet group of mice, although OVA (ovalbumin) specific antibodies were not different between morning-type, evening-type, and ad-lib fed diet groups. Experimental 2; Obesity were suppressed in morning-type high-fat diet group of mice compared with ad-lib fed high fat diet group of mice. Total activity counts in 24 hours were also changed by chronotype. These results suggested that chronotype is associated with obesity.

研究分野：複合領域

科研費の分科・細目：生活科学・食生活学

キーワード：肥満 食事リズム

## 1. 研究開始当初の背景

体内時計遺伝子によって制御されている概日リズム(サーカディアンリズム)は、睡眠の発現形式や自律神経活動、代謝の日内リズムなど昼と夜で大きく変わる現象に關与しており、生物が効率よく生きるために必須の生理機構である。体内時計遺伝子に異常のあるマウスでは癌やメタボリックシンドロームを発症しやすいことが報告されている。疫学研究においても、夜型生活や睡眠不足が肥満や糖尿病、メタボリックシンドロームに關与することが報告されている。また、喘息や関節リウマチなど免疫系疾患の病態に關わるサイトカインの産生にも24時間の概日リズムが存在し、炎症性の病態や症状に關与していることが示されている。研究代表者はこれまでに、肥満によって免疫機能に多様な変化が生じることを明らかにしてきたが、この肥満における免疫機能の変化に概日リズムの異常が關与している可能性も考えられる。しかしながら、生体の概日リズムを正常に機能させるために重要な因子である食事リズムや睡眠パターンが肥満の免疫系や内分泌代謝因子にどのように關与しているのか解明されていない。

## 2. 研究の目的

不規則な生活パターンによる生体の概日リズムの異常が生活習慣病の一因となることは古くから示唆されてきた。近年になって、夜間の勤務などの夜型生活や睡眠不足が肥満や糖尿病、メタボリックシンドロームの発症に關連することが疫学研究により報告されている。しかしながら実験的な知見はまだまだ少なく、そのメカニズムは明らかではない。また肥満により免疫系に異常が生じることがわかっているが、概日リズムとの關連性は調べられていない。本研究では、概日リズムに影響を与える睡眠及び食事摂取のリズムが、肥満における免疫・炎症性因子や内分泌代謝因子にどのように關連しているのか実験的に明らかにすることを目的とする。

## 3. 研究の方法

### (1) 朝型及び夜型の食餌摂取がOVA特異的免疫反応に及ぼす影響

本研究で用いた食餌時間調節及び行動測定機能付飼育ケージは、電動シャッターにより餌を与える時間を制御することができる。この制御を用い、人の「朝型」及び「夜型」に該当する飼育条件を設定し、概日リズムの異常が内分泌環境や抗原特異的免疫反応に及ぼす影響について検討した。

#### (群の設定)

C57BL/6Jマウス

- A) 朝型群：暗期のみ餌を自由摂取
- B) 夜型群：明期のみ餌を自由摂取
- C) 自由摂取群：暗期、及び明期ともに自由摂取

各群を普通食(CE-2)で6ヶ月間飼育した。解剖1週間前及び2週間前にOVA(ovalbumin)で腹腔内免疫を行った。体重は週1回測定した。行動量及び食餌摂取量はケージの自動測定機能により測定した。解剖時に皮下脂肪、内臓脂肪(副睾丸周囲脂肪、腎周囲脂肪、腸間膜脂肪)、肝臓、脾臓、及び胸腺を採取し、重量を測定した。また血液から血清を採取して凍結保存し、解析に用いた。血糖値は全血から血糖値測定機にて測定した。血中のインスリン値、レプチン値、OVA特異的抗体価(IgG, IgG1)はELISA法にて測定した。

### (2) 高脂肪食誘導性肥満マウスの食餌リズムがOVA特異的免疫反応と肥満の病態に及ぼす影響

#### (群の設定及び実験プロトコル)

C57BL/6Jマウス

- A) 高脂肪食自由摂取群：暗期、及び明期ともに高脂肪食を自由摂取
- B) 高脂肪食朝型群：暗期のみ高脂肪食を自由摂取
- C) 普通食自由摂取群：暗期、及び明期ともに普通食を自由摂取

各群を6ヶ月間飼育した。解剖1週

間前及び2週間前にOVAで腹腔内免疫を行った。普通食はAIN-93G、高脂肪食はHFD-60を与えた。体重は週1回測定した。行動量及び食餌摂取量はケージの自動測定機能により測定した。解剖時に皮下脂肪、内臓脂肪(副睾丸周囲脂肪、腎周囲脂肪、腸間膜脂肪)、肝臓、脾臓、及び胸腺を採取し、重量を測定した。脂肪組織は組織解析用にホルマリン保存した。また血液から血清を採取して凍結保存し、解析に用いた。血糖値は全血から血糖値測定機にて測定した。血中のインスリン値、レプチン値、OVA特異的抗体価(IgG, IgG1)はELISA法にて測定した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 朝型及び夜型の食餌摂取がOVA特異的免疫反応に及ぼす影響

最終体重、血糖値、皮下及び内臓脂肪重量、及び脾臓重量は3群間で有意な差は認められなかった。一方肝臓重量は、夜型群は朝型群及び自由摂取群と比較して有意に低かった。胸腺重量は、夜型群は自由摂取群と比較して有意に低かった。24時間の行動量は、夜型群は自由摂取群と比べて有意に少なくなっていた。血中のレプチン値、インスリン値、抗原特異的抗体価は3群で有意な変化は認められなかった。

##### (2) 高脂肪食誘導性肥満マウスの食餌リズムがOVA特異的免疫反応と肥満の病態に及ぼす影響

最終体重において高脂肪食自由摂取群は他の2群と比較して有意に体重が増加したが、高脂肪食朝型群は体重の増加が抑制された。また、血中レプチン値、皮下脂肪、副睾丸周囲脂肪、腎周囲脂肪、及び腸間膜脂肪重量においても同様の傾向が認められた。血中インスリン値は有意な差は認められなかったが、高脂肪食自由摂取群が最も高い値を示した。24時間の行動量においては、高脂肪食朝型群は普通食自由摂

取群と比較して有意に多かった。血中の抗原特異的抗体価は3群で有意な変化は認められなかった。

これらの結果から、朝型の食餌リズムを設定することによって、高脂肪食による肥満を抑制できる可能性が示唆された。

#### 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 0件)

[学会発表](計 0件)

[図書](計 0件)

[産業財産権]

出願状況(計 0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計 0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究代表者

佐藤 夏子 ( 三戸夏子 )( SATO, Natsuko )

研究者番号 : 30398888

(2)研究分担者 なし

(3)連携研究者 なし