

研究助成 2019 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（最終） <概要>

所 属	京都大学大学院農学研究科食品生物科学専攻栄養化学分野
氏 名	佐々木 努
研 究 テーマ	糖尿病における FGF21–オキシトシン系の役割の解明

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 概要の構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。
 （図表、写真などの貼付を含む）

【研究目的】 糖尿病・肥満の治療には、糖質摂取のコントロールが重要である。これまでに申請者は、糖質の摂取により肝臓から分泌された Fibroblast growth factor (FGF) 21 が、脳視床下部にある Oxytocin (OXT) 神経を活性化させ、糖質に対する食欲を特異的に抑制する「ネガティブ・フィードバック機構」が存在することを明らかにした (FGF21-OXT 系 ; Matsui S, Sasaki T et al. *Nat Commun.* 2018)。他方、この FGF21-OXT 系の病態生理学的意義、および、脳内メカニズムは未解明である。そこで本研究では、両者について検討した。

【研究手法・結果】

実験①：糖尿病・肥満モデルマウスにおける糖反応性 FGF21 分泌能の評価 高脂肪高シヨ糖食飼育による食餌誘導性肥満モデル (DIO) マウスと、普通食飼育した遺伝性の肥満・2 型糖尿病モデル (*db/db*) マウスを用い、肥満と食事が肝臓からの FGF21 分泌に及ぼす影響を検討した。その結果、DIO と *db/db* の両肥満モデルにおいて、糖反応性の FGF21 分泌の消失を認めた。また、異なる食事を摂取した両モデル間の比較では、高脂肪高シヨ糖食を摂取した DIO マウスは、*db/db* マウスに比較して顕著な高 FGF21 血症を呈した。以上より、糖尿病・肥満病態における血中 FGF21 濃度の変動には、「肥満による、糖反応性分泌の消失」、および、「食事による、基礎分泌の亢進」という 2 つの要素があることが明らかになった。

実験②：FGF21-OXT 系の機能不全モデルでの DM・肥満の表現型解析 OXT 神経特異的 β -*Klotho* ノックアウト (OXT-*Klb*-KO) マウスに対して高脂肪高シヨ糖食を負荷し、体重増加を経時的に観察した。その結果、OXT-*Klb*-KO マウスでは、高脂肪高シヨ糖食負荷初期の段階で体重増加が顕著であった。しかし、食事負荷を継続するとともに、体重差が消失した。以上より、FGF21-OXT 系の遺伝的機能不全は食事性肥満を助長するが、食事性肥満に伴い FGF21-OXT 系の機能不全がコントロール群でも起こることにより、両群間の差が消失したと考えられた。以上より、FGF21-OXT 系の破綻は、過食に伴う肥満を助長する。

実験③：FGF21-OXT 系の脳内標的の同定 OXT 神経特異的に Cre リコンビナーゼを発現する遺伝子改変マウスに対して、OXT 神経の投射先の一つである腹側被蓋野 (VTA) に DREADD (hM4Di ; 神経活性抑制) を搭載した逆行性アデノ随伴ウイルス (rAAV) を導入し、神経投射経路特異的な機能操作を行った。その結果、DREADD 受容体に対する人工リガンドであるクロザピン投与時には、vehicle 投与時と比較して、糖質嗜好性が増加した。このことは、VTA への OXT 神経の投射経路の活性が、糖質嗜好性の抑制に必要であることを示唆する。

【結論と今後の展望】 肥満は糖反応性の FGF21 分泌不全をもたらし、FGF21–OXT 系の機能不全は糖の摂取過剰に起因する食事性肥満を誘発し、糖尿病の発症に寄与する。その脳内メカニズムとして、恒常的摂食調節系である FGF21-OXT 系による脳内報酬系の制御破綻が示唆された。今後、脳内メカニズムの全容解明をさらに進め、治療の分子標的の同定へと、プロジェクトを発展させたい。

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ● 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ● 国内外を問わない。 ● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2021/11/20	日本フードファクター学会、佐々木努、飲食欲求の調節メカニズム
2	2021/9/24	日本農芸化学会 3 支部合同大会シンポジウム、佐々木努、飲食の欲求を調節する生体メカニズム
3	2021/8/28	第8回日本時間栄養学会、佐々木努、栄養シグナルが飲食欲求を調節する生体メカニズム
4	2021/3/20	第 41 回日本肥満学会・第 38 回日本肥満症治療学会、佐々木努、食行動を調節する栄養シグナルの解明
5	2020/11/7	第 6 回日本農芸化学会関西支部 産官学連携シンポジウム、佐々木努、代謝性シグナルによる食欲調節
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	未定	
2		
3		
4		