

## FGF21 による飲酒欲求の制御機序の解明とその応用

代表研究者 松居 翔  
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 助教

### 研究要旨

飲酒は世界疾病負荷の第 9 位に位置する公衆衛生上の大きな問題である。FGF21 は、単純糖質やアルコールの摂取により肝臓からの分泌が増加し、脳の視床下部に作用することで、単純糖質およびアルコールへの嗜好性を抑制することが報告されている。また、これまでに申請者は、FGF21 の標的ニューロンとしてオキシトシン (OXT) ニューロンの存在を報告している。このことから、FGF21 による飲酒欲求の抑制を担う脳内作用標的ニューロンは、OXT ニューロンである可能性が疑われる。本研究では、①飲酒欲求（アルコール嗜好性で評価）を抑制するために、FGF21-OXT シグナルの活性化が有効か、そして、②希少糖は FGF21 分泌を促進するのか、の 2 つを検証する。

まず、①の仮説を検証するために、OXT ニューロン特異的に  $\beta$ -Klotho (FGF21 シグナルを伝達するのに必須) を欠損した (OXT k1b KO) マウスを作製した。作製したマウスを用いてアルコールに対する嗜好性を検証した結果、OXT k1b KO マウスでは、正常マウスと比較して飲酒量が増加した。このことから、FGF21 による飲酒欲求抑制効果は、OXT ニューロンを介していることが明らかになった。

次に②の仮説を検証するために 9 週齢の雄 C57BL/6 マウスの肝臓を用いて、初代肝臓培養細胞を作製した。作製した細胞に各種希少糖を添加し、FGF21 の分泌量を測定した。その結果、D-Sorbitol、D-Tagatose、D-Psicose を添加することで、FGF21 分泌量が Glucose 添加時に比べて顕著な増加を示した。そこで次に、*in vitro* で確認された効果が *in vivo* でも認められるのかを検証するため、9 週齢の雄 C57BL/6 マウスに D-Sorbitol、D-Tagatose、D-Psicose (5g/kg body weight) の経口投与を行い、血中 FGF21 量を測定した。その結果、D-Sorbitol 投与後 8 時間、D-Tagatose 投与後 6 時間、D-Psicose 投与後 4 時間後に血中 FGF21 量がピークに達した。また、この血中 FGF21 量は、グルコース投与後のピーク時の血中 FGF21 量と比べて約 3 倍の値を示した。すなわち D-Sorbitol、D-Tagatose、D-Psicose は、非常に強力な FGF21 発現・分泌促進作用を有することが明らかになった。

本研究で得られた知見を基に、今後は、FGF21-OXT シグナルを希少糖で活性化して飲酒欲求を抑制することが可能であるのかを検証していく。