

令和 2 年 6 月 30 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2018～2019

課題番号：18K19726

研究課題名(和文)長寿遺伝子SIRT1によるアルコール嗜好性の制御メカニズムの解明とその応用

研究課題名(英文)Elucidating how the longevity gene SIRT1 regulate alcohol preference.

研究代表者

佐々木 努(Sasaki, Tsutomu)

京都大学・農学研究科・教授

研究者番号：50466687

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,800,000円

研究成果の概要(和文)：アルコール依存症は大きな疾病負荷であるが、介入方法は限られているため、アルコール嗜好性を制御する神経・分子基盤の解明のために、FGF21、オキシトシン、およびSIRT1に着目した検証を行った。

脳およびオキシトシン神経特異的なSIRT1増加マウスでは、アルコール濃度嗜好性の有意な低下を認めたが、脳およびオキシトシン神経特異的なSIRT1欠損マウスでは、嗜好性の変化は認められなかった。

SIRT1活性化剤レスベラトロール混餌食での2週間飼育は、アルコール嗜好性を有意に低下させたが、SIRT1活性に必要なNAD+の前駆体NMNの2週間投与では、アルコール嗜好性の変化は認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アルコール嗜好性を制御する新たな分子・神経基盤を解明し、特許出願を行った。SIRT1の活性化剤の長期投与により、アルコール嗜好性を抑制できる可能性は示すことが出来たが、同様の作用機序が推察される前駆体補充療法では有意な効果が得られなかったため、SIRT1を分子標的にしてアルコール嗜好性を抑制することは、現実的には難しいのではないかと結論に至った。

研究成果の概要(英文)：Alcohol dependence is a major health burden, but the treatment options are limited. Therefore, we aimed to elucidate the molecular and neural basis that regulates alcohol preference, focusing on FGF21, oxytocin, and SIRT1.

We found that overexpression of SIRT1 specifically in the nervous system or in the oxytocin neurons significantly suppressed alcohol preference in mice. However, deleting SIRT1 specifically in the nervous system or in the oxytocin neurons did not affect alcohol preference in mice.

Feeding mice a SIRT1 activator resveratrol for 2 weeks significantly suppressed alcohol preference in the wild-type mice. However, supplementing a precursor of NAD+, a co-factor for SIRT1 activity, nicotinamide mononucleotide (NMN) for 2 weeks did not affect alcohol preference in the wild-type mice.

研究分野：神経科学、内分泌代謝学、食品科学、栄養学

キーワード：飲酒 FGF21 オキシトシン 嗜好性 SIRT1

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

アルコール依存症は大きな疾病負荷であり、国内にはアルコール依存症患者(約 110 万人)とその予備軍(300 万人弱)、高リスク飲酒者(1000 万人超)がいる(2013 年厚労省研究班)。

しかし、本問題に対する介入方法は限られている。断酒維持の薬物療法には、アルコールの副作用を増強する抗酒剤(アルデヒド脱水酵素の抑制剤、ジスルフィラムとシアナミドの 2 剤が上市)と飲酒欲求の抑制剤(GABA 作用が推察されるも機序は不明、アカンプロサートの 1 剤が上市)しかなく、新たな介入方法の探索・開発が求められている。

2. 研究の目的

そこで本研究では、既存療法とは異なる視点で、アルコール嗜好性を制御する神経・分子基盤の解明と、その制御機序を応用した新しい介入法を検証した。

そこで本研究では、アルコール嗜好性を制御する 2 つの新規メカニズムを提唱し、これらの仮説とその応用の可能性を検証した。

(1) アルコール嗜好性のフィードバック制御を、FGF21-Oxt 系は担う。

(2) SIRT1 は、肝と脳で、FGF21-Oxt 系によるフィードバック制御を増強しアルコール嗜好性を抑制する。

3. 研究の方法

実験 1: 遺伝子改変マウスを用いた中枢メカニズムの検証

本研究では、Oxt ニューロンの SIRT1 と -Klotho(FGF21 受容体の発現部位を規定)がアルコール嗜好性の制御でも重要な役割を検証した。Oxt ニューロン特異的な遺伝子改変マウスを作製し、アルコール嗜好性を測定した。そして、SIRT1(実験 1-1)と -Klotho(Klb 遺伝子がコード、実験 1-2)のアルコール嗜好性における意義を検証した。

実験 1-1 Oxt ニューロン特異的 Sirt1 増加・欠損マウスのアルコール嗜好性の検証

実験 1-2 Oxt ニューロン特異的 Klb 欠損マウスのアルコール嗜好性の検証

実験 2: メカニズムの応用の可能性の検証

本研究で検証するアルコール嗜好性の制御メカニズムを応用し、アルコール嗜好性が抑制できるか、炭水化物摂取(実験 2-1)と SIRT1 活性化剤投与(実験 2-2)により検証した。また、アルコール嗜好性の抑制に重要な血中 FGF21 の濃度への影響も測定し、アルコール嗜好性の抑制との相関関係を検証した。

実験 2-1 炭水化物摂取によるアルコール嗜好性抑制効果の検証

実験 2-2 SIRT1 活性化剤摂取によるアルコール嗜好性抑制効果の検証

4. 研究成果

実験 1: 遺伝子改変マウスを用いた中枢メカニズムの検証

実験 1 - 1 Oxt ニューロン特異的 Sirt1 増加・欠損マウスのアルコール嗜好性の検証

神経特異的 SIRT1 増加・欠損マウス、および、Oxt 神経特異的 SIRT1 増加・欠損マウスを作製した。そして、4%、8%、及び 16%アルコールに対する嗜好性を検証した。神経特異的 SIRT1 増加マウスでは、4%および 8%アルコールに対する嗜好性が有意に低下した。また、Oxt 神経特異的 SIRT1 増加マウスでは、4%アルコールに対する嗜好性の低下傾向と 8%アルコールに対する嗜好性の有意な低下を認めた。他方、神経特異的 SIRT1 欠損マウスおよび Oxt 神経特異的 SIRT1 欠損マウスは、いずれの濃度のアルコール溶液に対しても、嗜好性の有意な変化を示さなかった。つまり、神経特異的な SIRT1 の機能獲得実験(遺伝子発現量を正常の倍に増やす遺伝子操作)ではアルコール嗜好性の抑制効果が認められたが、SIRT1 の機能欠損実験では、差を認めなかった。このことは、通常の飲酒時におけるアルコール嗜好性に対して SIRT1 は大きな役割を担っていないが、SIRT1 の機能を活性化することによりアルコール嗜好性を抑制できるため、アルコール嗜好性を抑制する介入方法の開発対象として、SIRT1 の活性化が活用できる可能性が示唆された。

実験 1 - 2: Oxt ニューロン特異的 Klb 欠損マウスのアルコール嗜好性の検証

Oxt ニューロン特異的 Klb 欠損マウスを作製し、アルコール嗜好性を検証した(特許出願済)。データの詳細は、出願済みの特許との兼ね合いがあるため詳細は記載できないが、当初の仮説を支持する結果を得た。

実験 2：メカニズムの応用の可能性の検証

実験 2-1 炭水化物摂取によるアルコール嗜好性抑制効果の検証

野生型マウスに対する高シヨ糖食飼育が、血中 FGF21 濃度とアルコール嗜好性に与える影響を検証した（特許出願済）。出願済みの特許との兼ね合いがあるため詳細は記載できないが、当初の仮説を支持する結果を得た。そして、それをさらに発展させ、アルコール嗜好性を抑制する機能的成分を同定した（特許出願済）。

実験 2-2 SIRT1 活性化剤摂取によるアルコール嗜好性抑制効果の検証

SIRT1 活性化剤であるレスベラトロールを 0.02%混ぜたエサを 2 週間与えることにより、8%アルコール溶液に対する嗜好性は有意に低下した。1 週間のレスベラトロール混餌食飼育では、嗜好性の低下傾向を認めたが、有意差はつかなかった。

SIRT1 の活性化に必要な NAD^+ の前駆体ニコチナミドモノヌクレオチド（NMN）の経口投与がマウスのアルコール嗜好性に与える影響を検証した。他論文で報告されている有効投与量（100 mg/kg、および 300 mg/kg）の NMN の 2 週間経口投与を行い、8%アルコールに対する嗜好性を評価したが、有意な変化は認められなかった。

実験 1 - 1 の結果から、SIRT1 の活性化によりアルコール嗜好性を抑制できる可能性が考えられたが、既存の SIRT1 活性化剤の投与では、アルコール嗜好性の顕著な抑制効果を認めるには、レスベラトロールの 2 週間投与など、長期間の活性化が必要であることが分かった。より強力な活性化剤であれば、単独投与でも飲酒抑制効果を示すかもしれない。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 線維芽細胞増殖因子 2 1 誘導剤、及びアルコール嗜好性又は単純糖質嗜好性を抑制するための組成物	発明者 佐々木努、松居翔	権利者 国立大学法人 京都大学
産業財産権の種類、番号 特許、2020-015325	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----