

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20H00412

研究課題名（和文）「栄養のための食欲」による生体恒常性の維持機構の解明

研究課題名（英文）Elucidating how homeostasis is maintained through nutrition-based appetite

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） 35,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、三大栄養素の摂取調節機構の解明に取り組んだ。糖特異的な食欲は FGF21 オキシトシン系によるネガティブ・フィードバック制御があることを明らかにし、同定した FGF21 誘導剤を用いると当該特異的な食欲を抑制できることを明らかにした。また、FGF21 は、糖の摂取調節よりも二桁高い血中濃度の際にはタンパク質欠乏シグナルとして作用し、タンパク質嗜好性を高めることを明らかにした。また、中鎖脂肪酸グリセリド特異的な食欲が存在し、その調節には肝臓の酸化が関与することを明らかにした。さらに、妊娠期・授乳期に母マウスにかつおだしを与えると、子マウスの脂質嗜好性が下がることを発見した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で同定した FGF21 誘導能を持つ機能性食品成分は、生活習慣病対策としての糖分の過剰摂取対策につながる可能性がある。また、肥満を助長する長鎖脂肪酸トリグリセリドとは異なり、中鎖脂肪酸トリグリセリドには抗肥満効果が報告されている。そのため、中鎖脂肪酸トリグリセリドの摂取を促進する臓器連関に基づいた生体機序を活用することにより、長鎖脂肪酸トリグリセリドを相対的に減らし、肥満対策につながる可能性が考えられる。また、かつおだしによる脂質嗜好性の制御は、DOHaD の一種であり、周産期の栄養指導を通して子供を生体機序によりにくい体質にすることが可能かもしれないことを示唆している。

研究成果の概要（英文）：We worked on deciphering the regulatory mechanisms for macronutrient intake. We revealed that sugar-specific appetite is regulated by FGF21-oxytocin negative feedback system. We identified FGF21 inducers and showed that they can carb sugar-specific appetite. We also found that under protein deficiency, the plasma FGF21 levels would increase more than 100-fold of sugar ingestion, and specifically drive protein preference under such condition. We also showed that a specific appetite for medium-chain triglycerides exists, and it is regulated by beta oxidation of the liver. Furthermore, we found that bonito extract, when given to pregnant or nursing mother, can reduce fat preference of the offspring. The result implicates that anti-obesity effect of traditional Japanese cuisine might be partially mediated by bonito extract's DOHaD (developmental origin of health and diseases) effects.

研究分野：生理学

キーワード：生体恒常性 臓器連関 神経回路 栄養代謝

## 1. 研究開始当初の背景

### (1) 本研究に関連する国内外の動向及び位置づけ

食欲調節の異常の結果として起こる疾患の代表例である生活習慣病と関連疾患(高血圧・糖尿病・肥満症・高脂血症)は、世界疾病負荷の第1・3・4・7位を占める公衆衛生上の大問題になっている(Lancet, 2016)。生活習慣への効果的な介入を可能にする基礎生物学的な取り組みは不足していたため、根本的な課題解決には、背景に潜む「食欲の調節機序(生理)」と「病態におけるその変容(病態生理)」を分子レベルで解明することが必要であると考えた。

生体恒常性の維持には、エネルギーだけでなく、三大栄養素(糖質、脂質、タンパク質)や微量栄養素などの栄養素の補給も必要であるため、各栄養素に対する体のニーズに応じてその摂取を調節する「各栄養素に対する食欲」の存在が推察される。一般社会では「Nutritional wisdom(栄養の知恵)」という表現があり、体が必要とするものを食べたいと思うメカニズム(=「栄養のための食欲」)が存在すると考えられていたものの、特定栄養素の欠乏および摂取による補給を感知する機構を含め、「栄養素に対する食欲」の制御メカニズムは未解明であった。三大栄養素はエネルギー産生栄養素だが、「エネルギー源」と一括りにしてエネルギー収支の観点で解釈を試みると、各栄養素を判別できない。つまり、「栄養のための食欲」を理解するには、エネルギー収支にもとづく食欲に加えて、栄養素に対する食欲の制御メカニズムを解明する必要があると考えた。

### (2) 研究開始当初までの研究成果を踏まえた着想

申請者は、単純糖質への食欲のネガティブ・フィードバック調節機序を解明(Nature Communications, 2018)し、「単純糖質の摂取時に肝臓から分泌される FGF21 が、脳視床下部のオキシトシン(OXT)神経を活性化して、単純糖質に対する食欲を抑制すること」および「SIRT1 は FGF21 感受性を促進すること」を明らかにした。脂質やタンパク質に対する食欲の調節機序は未解明であったが、中鎖脂肪酸やタンパク質に特異的な食欲の存在を示唆する初期データを申請者は得ていた。そこで、「三大栄養素の各成分に対する食欲」を調節する仕組みの存在が示唆されると考え、研究課題の核心をなす学術的「問い」として、「三大栄養素の各成分に対する食欲が存在し、各成分の欠乏・摂取を脳に伝えて食欲を調節するネガティブ・フィードバック機構を担う分子実態は何か？」を設定した。

## 2. 研究の目的

そこで本研究では、エネルギー収支の調節系とは別個に存在する各栄養素に対する独自の食欲調節機構を分子レベルで明らかにする。それにより、生体恒常性の維持に必要なエネルギーと栄養素の両方の摂取バランスを調節する「栄養のための食欲」を担う分子・神経基盤を解明することを目指した。そのために、三大栄養素の各成分に対する食欲調節の分子メカニズムを解明することを目指した。

そのために、【糖質に対する食欲の研究】、【脂質に対する食欲の研究】、【タンパク質に対する食欲の研究】という3つのテーマを設定し、それぞれ、「FGF21 - オキシトシン」、「中鎖脂肪酸、未同定の物質 X、ガラニン」、「分岐鎖アミノ酸、グルカゴン、未同定の脳内物質」に着目した研究を、各種の遺伝子組み換え動物を用いて検証することとした。

## 3. 研究の方法

### 実験1 単純糖質に対する食欲の調節メカニズムの解明

#### 実験 1-1: OXT 神経特異的 FGF21 受容体欠損マウスの食行動解析

OXT 神経特異的な FGF21 受容体欠損マウスを作製し、食事選択試験と二瓶選択試験を用いて、単純糖質に対する食欲のみが変容するか検証した。

#### 実験 1-2: 糖尿病・肥満モデルマウスにおける FGF21-OXT 系の変容解析

糖尿病・肥満モデルマウスにおける FGF21-OXT 系の変容解析を行った。遺伝学的な糖尿病モデルである db/db マウスと、食事性肥満モデルである離乳後からの高脂肪高ショ糖食飼育(12週間)を用いて、糖応答性の FGF21 分泌、および、Oxt 神経の FGF21 感受性を検証した。

### 実験2 中鎖脂肪酸に対する食欲の調節メカニズムの解明

#### 実験 2-1: 肝臓特異的 Acadm 欠損マウスの食行動解析

中鎖脂肪酸の酸化に必須である MCAD をコードする *Acadm* 遺伝子を肝臓特異的に欠損するマウス(Albumin-Cre; *Acadm*-flox/flox マウス)を交配により作出し、食事選択試験と二瓶選択試験を用いて、中鎖脂肪酸に対する嗜好性が特異的に変容しているか検証した。

#### 実験 2-2: 肝臓特異的 Acadm 欠損マウスを用いた中鎖脂肪酸摂取シグナルの脳内標的解析

野生型マウスと肝臓特異的 *Acadm* 欠損マウスを用いて、中鎖脂肪酸投与前後の視床下部 Galanin 発現を評価し、中鎖脂肪酸トリグリセリド特異的な食欲とガラニンの関連を評価した。

### 実験3 タンパク質に対する食欲の調節メカニズムの解明

#### 実験3-1: 神経特異的 Glucagon 受容体欠損マウスの食行動解析

分岐鎖アミノ酸が Glucagon 分泌を刺激し、Glucagon はアミノ酸代謝の制御すること、および、グルカゴンの薬理量投与はタンパク質嗜好性を抑制するという初期データに基づき、神経特異的 Glucagon 受容体欠損マウスを作製と解析を試みた。

#### 実験3-2: 神経特異的 FGF21 受容体欠損マウスの食行動解析

FGF2 は、単純糖質の摂取時のみならず、絶食時やタンパク質欠乏時にも血中濃度が上昇するため、「FGF21 はタンパク質欠乏を伝えるシグナルとして脳に作用し、タンパク質に対する食欲を高め、タンパク質の摂取を促す」という仮説を着想し、神経特異的 FGF21 受容体欠損マウスの作製と解析を試みた。

### 多方面からの検討

脂質の摂取を調節する機序として、低脂肪食である和食の健康効果について考察し、和食に用いられる「だし」による脂質嗜好性の調節の可能性を模索した。

さらに、タンパク質の摂取調節におけるアミノ酸の需給を調節する分子機序について考察し、細胞内のアミノ酸バランスセンサー GCN2 を候補に、そのタンパク質摂取における役割について、検討を進めた。

## 4. 研究成果

### (1) 単純糖質に対する食欲の調節メカニズムの解明

食事性肥満が糖心臓性の FGF21 分泌、および、視床下部 Oxt 神経の FGF21 感受性の両方を増悪させることにより、FGF21-OXT 系の機能不全を引き起こすことを解明した。また、FGF21-OXT 系の機能不全モデルに相当する Oxt 神経特異的 FGF21 受容体欠損マウスでは、高脂肪高ショ糖食の摂取開始直後から過食となり、食事性肥満の誘導が早まることを明らかにした。すなわち、FGF21-OXT 系の異常は肥満を助長する原因となることを明らかにした。

また、視床下部 OXT 神経は、室傍核 (paraventricular nucleus of the hypothalamus, PVH) と視索上核 (supraoptic nucleus) に存在する。単純糖質に対する食欲調節を担う OXT 神経が、PVH と OXT のどちらに存在するかを検証するために、各種の定位脳手術とウイルスベクターによる部位特異的な遺伝子・機能操作を行った。その結果、PVH の OXT 神経が重要である可能性が示唆された。また、中脳腹側被蓋野への OXT 神経の投射がその機能において重要である可能性が示唆された。

さらに、FGF21 誘導性の食品成分を同定した。FGF21 誘導剤を用いて FGF21 分泌を補充することにより、単純糖質嗜好性を低下させることができること、および、食事性肥満の発症を予防できることを明らかにした。

生活習慣病対策として食事指導が行われるが、遵守率が低いことが課題となっている。FGF21-OXT 系の機能不全が起きている肥満者では効果が認められないかもしれないが、発症前の予防対策には FGF21 誘導剤が活用できる可能性が示唆された。

### (2) 中鎖脂肪酸に対する食欲の調節メカニズムの解明

肝臓特異的 Acadm 欠損マウスの解析を進め、中鎖脂肪酸トリグリセリドに対する特異的な食欲が存在することを、各種の脂肪酸トリグリセリド溶液を用いた 2 瓶選択試験と Lick 解析により証明した。また、野生型マウスに対して中鎖脂肪酸トリグリセリドを与えた場合に起こる視床下部ガラニンの誘導が、肝臓特異的 Acadm 欠損マウスにおいては起こらないことを確認した。すなわち、中鎖脂肪酸トリグリセリドの摂取に伴い肝臓に流入する中鎖脂肪酸が酸化されたという情報が、未知の生体システムを介して視床下部のガラニン陽性ニューロンに伝わり、脂質嗜好性を制御している可能性が示唆された。この未知の生体システムの担い手が、肝臓由来のホルモンであるのか、旧新生自律神経系であるのかを検証することが、今後の課題となった。

### (3) タンパク質に対する食欲の調節メカニズムの解明

本研究を進めるうえで、神経特異的な遺伝子組換えを行う必要があったが、そのために用いた Tau-Cre マウスにおいて、Cre が全身に漏れた個体が発生した。それにしほらく気が付かず交配を進めたため、flox マウスが KO マウスになるという課題が発生した。そのトラブルシューティングを行ったため、実験計画が大幅に遅れ、当初の計画を終了できなかった。

そこで、多方面からの検討として、アミノ酸センサー GCN2 の臓器特異的な欠損マウスの解析を進めた。アミノ酸代謝のハブ臓器は肝臓であるため、肝臓特異的な GCN2 欠損マウスを作製し、特定のアミノ酸を欠乏した食事に対する嗜好性を検証した。その結果、通常マウスで認められるアミノ酸インバランス食に対する忌避現象が、肝臓特異的 GCN2 欠損マウスでは消失することを発見した。また、細胞実験などから、必須アミノ酸である Threonine, Lysine, Methionineなどを培地から欠損されると GCN2 が活性化され、hepatokine である GDF15 の分泌が誘導されることを見出した。GDF15 は、脳幹の受容体陽性ニューロンに作用して、悪心や忌避を誘導することが知られているため、「アミノ酸インバランス食の摂取 肝臓 GCN2 活性化 肝臓からの GDF15 分泌 脳幹の受容体陽性ニューロンの活性化 インバランス食の忌避」というメカニズムがある

ことが推察された。

#### **(4) 多方面からの検討：だしによる脂質嗜好性の調節の可能性の検討**

伝統的な日本食(和食)は健康的であり、和食の喫食頻度と肥満の指標とは負の相関があることが報告されている。また、和食は低脂肪食であるにも関わらず、世代を超えて食べ続けられてきた食事である。そこで、和食に特徴的な「だし」には、脂質嗜好性を下げる効果があるのかを検証することを目指した。

そのために、品質が一定のサンプルが入手できる「かつおだし」を用いて、抗肥満効果や脂質嗜好性を評価した。その結果、妊娠中もしくは授乳中の母マウスにかつおだしを与えると、子供の脂質嗜好性が低下するという現象を発見した。他方、子マウスのかつおだし摂取経験は、脂質嗜好性には影響を与えなかった。以上より、かつおだしには世代を超えて脂質嗜好性を調節する作用があることが推察された。Developmental Origin of Health and Diseases という概念があるが、かつおだしによる DOHaD 現象を介して、脂質嗜好性が低い体質に子マウスがなったと推察される。この機序の解析が今後の課題である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 0件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 松居翔、佐々木努	4. 巻 90(3)
2. 論文標題 食行動を調節する栄養・代謝シグナル	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 循環器内科	6. 最初と最後の頁 326-331
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 伏見駿亮、佐々木努	4. 巻 193(1)
2. 論文標題 食欲・食行動の分子・神経基盤研究について	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ソフト・ドリンク技術資料	6. 最初と最後の頁 21-44
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計26件（うち招待講演 7件／うち国際学会 2件）

1. 発表者名 ○Shunsuke Fushimi, Tsutomu Sasaki
2. 発表標題 The exposure to dashi through the lactating mother alters appetite of offsprings for oil during their adulthood.
3. 学会等名 Neuro2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 ○Shunsuke Fushimi, Tsutomu Sasaki
2. 発表標題 The exposure to dashi through the lactating mother alters appetite of offsprings for oil during their adulthood
3. 学会等名 8th Asian Congress of Dietetics (ACD2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 0 Tsutomu Sasaki
2. 発表標題 Elucidating Eating Behavior for Developing Mechanism-based Effective Interventions
3. 学会等名 8th Asian Congress of Dietetics (ACD2022) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 ○丸山世倫、松居翔、小林良祐、堀居拓郎、畑田出穂、佐々木努
2. 発表標題 肝臓特異的Acadm欠損マウスの食行動解析
3. 学会等名 第61回日本栄養・食糧学会近畿支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 ○塚本 麻衣、河内 花菜子、松居 翔、小栗 靖生、都築 巧、佐々木 努
2. 発表標題 低タンパク質食の摂取に伴う血中FGF21濃度及びタンパク質の摂取欲求の変化を調節する機構の解明
3. 学会等名 第16回 日本アミノ酸学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 ○吉田健人、塚本 麻衣、松居 翔、小栗 靖生、都築 巧、佐々木 努
2. 発表標題 アミノ酸バランス検知システムによる食欲調節メカニズムの解明
3. 学会等名 第16回 日本アミノ酸学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 ○丸山世倫、松居翔、小林良祐、堀居拓郎、畑田出穂、佐々木努
2. 発表標題 肝臓特異的Acadm欠損マウスの食行動解析
3. 学会等名 第114回近畿生理学談話会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 ○吉田健人、塚本 麻衣、松居 翔、浅原俊一郎、小栗 靖生、都築 巧、佐々木 努
2. 発表標題 アミノ酸バランス検知システムによる食欲調節メカニズムの解明
3. 学会等名 第114回近畿生理学談話会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 ○Efendi O.G.H.N.B, S.Matsui, Y. Oguri, S. Tsuzuki, T. Sasaki.
2. 発表標題 Rare Sugar Modulation on Hepatic FGF21 Expression Controls Weight Gain in C57BL/6 Mice Fed with High-Fat High-Sucrose Diet (HFHSD)
3. 学会等名 第114回近畿生理学談話会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 ○Efendi O.G.H.N.B, S.Matsui, Y. Oguri, S. Tsuzuki, T. Sasaki.
2. 発表標題 Rare Sugar Modulation on Hepatic FGF21 Expression Controls Weight Gain in C57BL/6 Mice Fed with High-Fat High-Sucrose Diet (HFHSD)
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 ○松居 翔、井上 可南子、岩間 大貴、Oulan Efendi、小栗 靖生、都築 巧、佐々木 努
2. 発表標題 Elucidation of biological signals controlling desire for carbohydrates
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 ○山田真実、松居翔、中川裕子、藤谷与士夫、北村忠弘、佐々木努
2. 発表標題 グルカゴンによるタンパク質の食欲調節メカニズムに関する研究
3. 学会等名 日本農芸化学会関西支部 第524回講演会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 ○丸山世倫、松居翔、小林良祐、堀居拓郎、畑田出穂、佐々木努
2. 発表標題 肝臓特異的Acadm欠損マウスの食行動解析
3. 学会等名 日本生理学会第100回記念大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 ○Efendi O.G.H.N.B, S.Matsui, Y. Oguri, S. Tsuzuki, T. Sasaki.
2. 発表標題 Rare Sugar Modulation on Hepatic FGF21 Expression Controls Weight Gain in C57BL/6 Mice Fed with High-Fat High-Sucrose Diet (HFHSD)
3. 学会等名 日本生理学会第100回記念大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 ○吉田健人, 塚本 麻衣, 松居 翔, 浅原俊一郎, 小栗 靖生, 都築 巧, 佐々木 努
2. 発表標題 アミノ酸バランス検知システムによる食欲調節メカニズムの解明
3. 学会等名 日本生理学会第100回記念大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 ○塚本 麻衣, 河内 花菜子, 松居 翔, 小栗 靖生, 都築 巧, 佐々木 努
2. 発表標題 低タンパク質食の摂取に伴う血中FGF21濃度及びタンパク質の摂取欲求の変化を調節する機構の解明
3. 学会等名 日本生理学会第100回記念大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松居 翔, 中川 祐子, 藤谷 与士夫, 北村 忠弘, 佐々木 努
2. 発表標題 グルカゴンがタンパク質嗜好性に及ぼす影響
3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐々木 努
2. 発表標題 栄養シグナルが飲食欲求を調節する生体メカニズム
3. 学会等名 第8回日本時間栄養学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐々木努
2. 発表標題 糖分に対する食欲を調節する生体メカニズム
3. 学会等名 日本農芸化学会3支部合同大会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐々木努
2. 発表標題 飲食欲求の調節メカニズム
3. 学会等名 日本フードファクター学会2021年度大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 井上可南子、松居翔、小栗靖生、都築巧、佐々木努
2. 発表標題 糖尿病・肥満におけるFGF21-オキシトシン系の役割の解明
3. 学会等名 日本農芸化学会関西支部例会第519回講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松居翔、井上可南子、岡和來、岩間大貴、Oulan Efendi、小栗靖生、都築巧、佐々木努
2. 発表標題 糖質欲求を制御する生体シグナルの解明
3. 学会等名 第42回日本肥満学会・第39回日本肥満症治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 河内花菜子、松居翔、都築巧、佐々木努
2. 発表標題 低タンパク質食摂取に伴う血中FGF21濃度変動によるタンパク質嗜好性の調節
3. 学会等名 第59回日本栄養・食糧学会近畿支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松居翔、中川祐子、藤谷与士夫、北村忠弘、佐々木努
2. 発表標題 グルカゴンがタンパク質嗜好性に及ぼす影響
3. 学会等名 第14回日本アミノ酸学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐々木努
2. 発表標題 代謝性シグナルによる食欲調節
3. 学会等名 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（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐々木努
2. 発表標題 食行動を調節する栄養シグナルの解明
3. 学会等名 第41回日本肥満学会・第38回日本肥満症治療学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 佐々木 努 (編)	4. 発行年 2021年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 213
3. 書名 もっとよくわかる！食と栄養のサイエンス	

〔産業財産権〕

〔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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------