

研究・調査報告書

| 分類番号  | 報告書番号  | 担当       |
|---|--------|----------|
| B-210   | 15-255 | 高崎健康福祉大学 |
| <b>題名(原題/訳)</b>   |        |          |
| FGF21 regulates sweet and alcohol preference.<br>線維芽細胞増殖因子 21 (FGF21)は甘味嗜好性とアルコール嗜好性を調節している   |        |          |
| <b>執筆者</b>  |        |          |
| Talukdar S, Owen BM, Song P, Hernandez G, Zhang Y, Zhou Y, Scott WT, Paratala B, Turner T, Smith A, Bernardo B, Müller CP, Tang H, Mangelsdorf DJ, Goodwin B, Kliewer SA.   |        |          |
| <b>掲載誌</b>  |        |          |
| Cell Metab. 2016; 23(2):344-9. doi: 10.1016/j.cmet.2015.12.008.   |        |          |
| <b>キーワード</b>  |        | PMID:    |
| アルコール、嗜好性、報酬作用、FGF21、 $\beta$ -Klotho   |        | 26724861 |
| <b>要旨</b>   |        |          |
| <p><b>目的:</b>線維芽細胞増殖因子 21 (FGF21)は、飢餓状態やケトン産生食、高炭水化物食などの様々な代謝性ストレスに応答して肝臓で誘導されるホルモンで、エネルギーの恒常性を調節している。FGF21 は、1回膜貫通型タンパク質の<math>\beta</math>-Klothoと複合体を形成する細胞膜 FGF 受容体を介して作用する。ヒトでは、FGF21 の一塩基遺伝子多型 (SNP) で、炭水化物の消費が上昇し、脂肪とタンパク質摂取が低下するなどの多量栄養素に対する嗜好性の変化と関連していることが報告されている。本研究は、FGF21 の脳での他の効果について、甘味嗜好性とアルコール嗜好性に対する効果から検討した。</p> <p><b>方法:</b>生理的な濃度よりも高い FGF21 を有する <i>Fgf21</i> 遺伝子導入マウス (<i>Tg (Fgf21)</i>) と対照マウス (WT)、<math>\beta</math>-Klotho 欠損マウス (<i>Klb<sup>Camk2a</sup></i>) とその対照マウス (<i>Klb<sup>fl/fl</sup></i>) を使用した。一部の実験には、雄性カニクイザルを使用した。ショ糖 (3%) またはサッカリン (0.2%) に対する甘味嗜好性は、2 ボトル嗜好性試験で検討した。同様に、アルコール嗜好性は、2~16% (v/v) のエタノールを用いた 2 ボトル嗜好性試験で解析した。対象タンパク質レベルはウエスタンブロット法で、mRNA レベルは qPCR 法で測定した。ドパミンは HPLC 法で測定した。</p> <p><b>結果:</b><i>Tg (Fgf21)</i> マウスのショ糖およびサッカリンに対する嗜好性は低下した。<i>Klb<sup>fl/fl</sup></i> マウスへの FGF21 の投与でサッカリン嗜好性は抑制されたが、<math>\beta</math>-Klotho を欠損している <i>Klb<sup>Camk2a</sup></i> マウスへの投与では効果が見られなかった。カニクイザルへの FGF21 アナログ PF-05231023 の投与で、マウスの場合と同様にサッカリン嗜好性は低下した。マウスで、甘味嗜好性などの報酬行動関連する側坐核ドパミンレベルは、FGF21 投与で減少した。エタノール嗜好性では、<i>Tg (Fgf21)</i> マウスで 4~16% のエタノールに対する嗜好性の低下が見られた。</p> <p><b>結論:</b>FGF21 は、マウスで甘味嗜好性とアルコール嗜好性を、カニクイザルでは甘味嗜好性を低下させた。これらの効果には、FGF21 の補助受容体の<math>\beta</math>-Klotho が必要とされる。また、FGF21 の効果には、側坐核でのドパミン濃度の低下が関連している。これらのことから、FGF21 は甘味嗜好性とアルコール嗜好性を調節していることが示唆される。炭水化物やアルコール摂取に応答して血中 FGF21 レベルは増加することから、FGF21 による嗜好性低下は、摂取を制限するフィードフォワード[状態の変化を検知して事前に調節する]調節経路を示していると考えられる。</p> |        |          |