

【目的】生活習慣病対策として健康的な食生活を指導しても、「実践し続けてもらえない」という課題がある。根本的な解決には、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。そのために、本研究では栄養素に対する食欲の調節機序（生理的メカニズム）の解明をめざす。

【方法】栄養素のうち、生体恒常性の維持に対する影響が大きい三大栄養素に焦点を絞り、三大栄養素（糖質、脂質、タンパク質）それぞれに対する特異的な食欲（嗜好性）の調節機序を解明するために、栄養素特異的に変動するホルモンのシグナルに着目し、条件付き遺伝子組換えマウスに対して、食行動解析とオミクス解析を行った。各栄養素特異的な臓器連関シグナルへの介入手段として、条件付き遺伝子組換えマウスを作出した。また、食行動（嗜好性）は、2種類の餌での食事選択試験（食事時の三大栄養素の配合比率が変わる）と、2種類の水溶液での2瓶選択試験（特定成分のみ操作できる）で評価した。実験 1. 単純糖質への嗜好性の検証：FGF21 受容体の発現に必要な  $\beta$ -Klotho をコードする *Klb* 遺伝子を、OXT 神経特異的に欠損させた *Oxt-Cre; Klb-flox* マウスを作製、解析した。実験 2. 中鎖脂肪酸への嗜好性の検証：中鎖脂肪酸の摂取を脳に伝えるシグナル“X”を肝臓のマルチオミクス解析により探索するために、中鎖脂肪酸が代謝される肝臓特異的に中鎖脂肪酸の $\beta$ 酸化に必須な MCAD（中鎖脂肪酸 CoA デヒドロゲナーゼ）を欠損させた *Alb-Cre; Acadm-flox* マウスの作製を試みた。また、肝臓の初代培養細胞と、視床下部細胞株を活用し、シグナル X の探索系を構築した。実験 3. タンパク質への嗜好性の検証：分枝鎖アミノ酸摂取により血中濃度が上昇するグルカゴンの受容体 (*Gcgr*) を脳特異的に欠損させた *Tau-Cre; Gcgr-flox* マウスを作製、解析した。

【結果】*Oxt* 神経特異的 FGF21 受容体欠損マウスは、摂取時に血中 FGF21 濃度を上昇させる単純糖質に対する嗜好性が亢進していたが、血中 FGF21 濃度を変化させない人工甘味料や多糖類に対する嗜好性は変化していなかった。肝臓特異的 MCAD 欠損マウスの作製は、*flox* マウスのトラブルで遅延したが、その間別の実験を行い、シグナル“X”候補の絞り込みを進めることができた。薬理量のグルカゴン投与による NEAA 嗜好性の制御は、グルカゴンがまず神経系に作用してから、他臓器などに指令を送り、その臓器での代謝変化が再度脳に伝わり、NEAA 嗜好性を調節すると推察された。

#### 三大栄養素の摂取を調節する臓器連関シグナルと脳内標的の関係

栄養素の摂取	臓器連関シグナル	脳内標的	表現型
単純糖質	肝臓 FGF21分泌	視床下部Oxt神経 (活性化)	摂取の抑制
中鎖脂肪酸 トリグリセリド	肝臓 シグナルX分泌	視床下部Gal神経? (活性化)	摂取の促進
BCAA (生理的)	グルカゴン (薬理量投与)	「? →末梢臓器→中枢」 【仮説モデル】	摂取の抑制 (NEAA)