

【目的】 ヒトを含む生物は、栄養素を摂取し代謝することで生体の恒常性を維持しており、各栄養素に対する個別の食欲を持っている。生命維持にとって最も重要なタンパク質に対する食欲が、エネルギー摂取とは別個に調節されていることが昔から知られているものの、その調節機序は全く未解明である。タンパク質の需給を脳に伝える代謝性シグナル、および、脳内での調節責任領域のどちらも解明されていない。近年、主に膵臓α細胞で合成・分泌されるグルカゴンの主要かつ特異的生理作用は、アミノ酸代謝の恒常性維持であることが提唱されている。このことから、グルカゴンはアミノ酸の恒常性を維持するために、タンパク質の食欲制御に関わると着想した。そこで本研究では、未解明である「タンパク質に対する食欲」の調節機序を、グルカゴンをツールとして利用して解明することを目的とする。

【方法】 9週齢雄 C57BL/6 マウスに 0.1、0.5、1 mg/kg body weight のグルカゴンを腹腔内 (ip) 投与し、普通食 (NC) vs. 高タンパク質食 (HP : カゼイン)、高脂肪食 (HFD) および高ショ糖食 (HSD) の食餌選択試験を行った。次に、9週齢雄 C57BL/6 マウスに 1 mg/kg body weight のグルカゴンを ip 投与し、経時的な食餌選択 (NC vs. HPD) の変化を観察した。さらに、9週齢雄 C57BL/6 マウスに 1 mg/kg のグルカゴンを ip 投与し、二瓶選択試験を行った。試験溶液には 1%カゼイン中に含まれるアミノ酸組成で作製した必須アミノ酸と非必須アミノ酸溶液を用いた。また、神経特異的に Cre を発現する *Tau-Cre* マウスと *Gcgr* (*glucagon receptor*) *-flox* マウスを交配し、神経特異的 Gcgr ノックアウト (NG-KO) マウスを作製した。作製したマウスを用いて、NC vs. HPD の食餌選択試験を行った。

【結果】 0.5、1 mg/kg グルカゴン投与で顕著なタンパク質嗜好性抑制作用が認められた。他方、同様の検証を高ショ糖食、高脂肪食でも行ったが、それらの食餌に対する嗜好性の変化は認められなかった。さらに、グルカゴンによるタンパク質嗜好性効果は、投与してから 10 時間経過後に認められた。二瓶選択試験の結果は、グルカゴン投与で非必須アミノ酸溶液に対する嗜好性抑制作用が認められた。他方、必須アミノ酸溶液に対する嗜好性の変化は認められなかった。また、NG-KO マウスへの 1 mg/kg グルカゴン投与は、グルカゴンによるタンパク質嗜好性抑制効果が認められなかった。

グルカゴンはタンパク質の摂取を調節している

