

## 研究成果報告書

研究テーマ (和文)	糖尿病・肥満における FGF21-オキシトシン系の病態生理学的意義の解明		
研究テーマ (英文)	Elucidating the pathophysiological roles of the FGF21-Oxytocin system in diabetes and obesity.		
研究期間	2019年 ~ 2020年		研究機関名 京都大学
研究代表者	氏名	(漢字)	佐々木 努
		(カタカナ)	ササキ ツトム
		(英文)	Tsutomu Sasaki
	所属機関・職名	京都大学大学院農学研究科・教授	
共同研究者 (1名をこえる場合は、別紙追加用紙へ)	氏名	(漢字)	
		(カタカナ)	
		(英文)	
	所属機関・職名		

概要 (600字~800字程度にまとめてください。)

本研究では、糖尿病や肥満症の発症と増悪に寄与する「糖分の取り過ぎ」を引き起こす糖質嗜好性亢進の機序として、申請者が同定した FGF21-オキシトシン(Oxt)系に着目した病態生理学的な解明に取り組んだ。遺伝子組換えマウスを用いて、以下の2点を検証した。

1. FGF21-Oxt 系の機能不全は、DM・肥満の発症・増悪を引き起こすのに十分か？

オキシトシン神経特異的 FGF21 受容体欠損マウス (cKO マウス) を作成し、その表現型解析を進めている。

cKO マウスは野生型マウスに比べて、FGF21 分泌を刺激する高シヨ糖食や単純糖質溶液に対して、高い嗜好性を示した。他方、FGF21 分泌を刺激しない人工甘味料やデキストリンの溶液に対する嗜好性は、野生型マウスと cKO マウスでは差がなかった。

現在、食事負荷をかけて、cKO マウスの方が肥満と耐糖能異常が発生しやすいかを検討中である。

2. DM・肥満病態では、FGF21-Oxt 系の機能不全が起きるのか？

耐糖能異常を示す食事性肥満 (DIO) および、遺伝性肥満 (db/db マウス) のモデルマウスにおいて、血中 FGF21 濃度の経時的な変化を観察した。DIO モデルでの検討として、野生型 C57BL/6J マウスに対して生後4週令から高脂肪高シヨ糖食を16週間与え、4週間ごと(8, 12, 16, 20週令)に採血した。コントロール群には普通食を与えた。遺伝性肥満モデルでの検討として、db/db マウスと db/+マウスに普通食を与えて比較した。また、両モデルにおいて、グルコース負荷6時間後の血中 FGF21 濃度を評価した。

これらの検討から、DIO モデルでは FGF21 の基礎分泌の亢進および糖応答性分泌の消失が、遺伝性肥満モデルでは、FGF21 の糖応答性分泌の消失が起こることを解明した。

現在、両モデルにおいて、投与したリコンビナント FGF21 に対する OXT 神経の活性化 (FGF21 反応性) の程度を評価中である。

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）						
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ページ	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ページ	

英文抄録（100語～200語程度にまとめてください。）

To elucidate the role of FGF21-oxytocin system in the development and worsening of diabetes and obesity, we took two approaches.

1. Analysis of oxytocin neuron-specific FGF21 receptor knockout (cKO) mice

cKO mice showed higher preference toward the diet rich in simple sugar and simple sugar solutions, whereas their preference toward artificial sweeteners and dextrin, which do not stimulate FGF21 secretion, were not altered. We are currently evaluating the glucocontrol and body weight of these mice under diet-induced obesity model.

2. Alteration of the FGF21-oxytocin system in diabetes and obesity

We analyzed two models, diet-induced obesity (DIO) and genetically-induced obesity (db/db). We found that DIO mice showed significant increase in plasma FGF21 level at the baseline, and lost glucose-stimulated FGF21 release. In contrast, db/db mice fed normal diet developed diabetes and obesity, but they showed normal plasma FGF21 level at the baseline. However, they lost glucose-induced FGF21 release. Therefore, diabetes and obesity are associated with the loss of glucose-induced FGF21 release. We are currently assessing the FGF21 sensitivity of oxytocin neurons to the recombinant FGF21 injection.