

## 総説特集：「うま味と味覚嗜好性」

# SIRT1 による糖質嗜好性制御メカニズムの解明

松居 翔<sup>1,2)\*</sup>・佐々木 努<sup>1,2)</sup>

(<sup>1</sup>群馬大学生体調節研究所代謝シグナル解析分野、<sup>2</sup>京都大学大学院農学研究科食品生物科学専攻)

生物にとって摂食行動は、生命維持に必要なエネルギー獲得のために重要な本能行動である。他方、飽食の時代には、食べすぎによる肥満症が問題となる。特に糖質は、嗜好性と行動強化力が高いため、過剰な摂取や間食の習慣化などの食行動の乱れを引き起こし、肥満を誘発する。また、一度、形成した食行動の乱れを制御することは難しく、肥満治療を困難にする要因となる。したがって、糖質嗜好性制御メカニズムを理解することは、肥満患者の乱れた食行動の病態生理を理解するために重要である。本稿では、肥満治療における問題点を指摘した後、長寿遺伝子として知られている SIRT1 の糖質嗜好性制御メカニズムについて紹介したい。

キーワード：摂食行動、肥満、SIRT1、FGF21、Oxytocin

### はじめに

摂食行動は個体維持の根幹をなすものであり、生物が健康的な生活を維持するために最も重要な行動である。摂食行動は、主に視床下部で制御されている。視床下部は、血中のホルモンや栄養素の変化を脳内で最初に感知することで、生体が「どのくらい」、「なにを」摂取する必要があるのかを判断し、生体の恒常性を維持している<sup>1)</sup>。生物が「どのくらい」食物を摂取するののかは、摂取するエネルギー量と消費するエネルギー量のバランスで決まる。また、体内の適切な栄養環境を維持するためには、「なにを」摂取するのかを決定する機構も重要である。生体が求める栄養素を選択的に摂取し、生体恒常性の維持を担う恒常的制御機構が視床下部に存在する。これまでの視床下部と摂食調節の研究の歴史を振り返ると、「どのくらい」摂取するののかに関する研究は多く存在する一方で、「なにを」摂取するののかに関する観点からのアプローチが不足している。

Sirtuin1 (SIRT1) は、栄養不足の状態を感知するセンサーの働きをする NAD<sup>+</sup> 依存性脱アセチル化酵素であり、その活性化は、抗老化作用、細胞のストレス耐性の亢進、摂食の制御などに関わることが知られている。

本稿では、我々が明らかにした最新の知見を基に、

SIRT1 と食前後に変動するホルモンによる食嗜好性の制御機構について解説したい。

### 肥満治療の難しさ

「肥満」とは、からだに必要以上の脂肪が溜まっている状態のことを示す。肥満は、耐糖能障害、脂質異常症、高血圧、脳梗塞などの様々な疾病の原因となる。2015年の疫学調査によれば、世界の健康リスクトップ10のうち、代謝要因が4つを占めており、肥満は4番目の危険因子にあげられる<sup>2)</sup>。肥満は、エネルギーの摂取が消費を上回った結果として起こる。エネルギーの摂取は、食べた量とその吸収効率により決まることから、食事療法は生活習慣病の有効な治療法である。しかし、食事療法は、患者のアドヒアランスが低いことから、遵守が難しいのが難点である。その要因の一つに糖質に対する嗜好性が挙げられる。糖質は、高嗜好性かつ行動強化力が高く、肥満症患者の多くの特徴であるエネルギーの過剰摂取や間食の習慣化などの摂食行動の乱れを引き起こす。したがって、肥満患者が遵守できる肥満是正の新たな治療戦略の開発を行うためには、肥満患者の異常食行動の要因となる糖質に対する嗜好性制御メカニズムを解明することが重要になる。

Elucidation of the regulatory mechanism of simple sugar preference by SIRT1  
Sho Matsui<sup>1,2)\*</sup>, Tsutomu Sasaki<sup>1,2)</sup>

<sup>1</sup>Metabolic Signal Research Center, Institute for Molecular and Cellular Regulation, Gunma University

<sup>2</sup>Division of Food Science and Biotechnology, Graduate School of Agriculture, Kyoto University Kitashirakawa Oiwake-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8502

\*TEL : 075-753-6263, FAX : 075-753-6264, E-mail : matsui.sho.4s@kyoto-u.ac.jp

## SIRT1 と摂食行動

SIRT1 は、NAD<sup>+</sup>依存性の脱アセチル化酵素で、細胞内のエネルギーセンサーとして機能する。SIRT1 は下等動物におけるカロリー制限による寿命延長の責任遺伝子である Sir2 に対する哺乳類の相同遺伝子である<sup>3)</sup>。SIRT1 は、生体内の様々な蛋白質と相互作用することにより広範な生理機能を制御している。核内転写因子として、p53、Forkhead box O、Nuclear factor-kappa B、Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 $\alpha$  などの分子と相互作用し<sup>4,5,6,7)</sup>、細胞老化、アポトーシス、インスリン経路などの調節、ストレス抵抗性や代謝などに関与している。多くの生理機能をもつ SIRT1 であるが、我々は、その中の二つの生理機能に着目した。一つ目は、末梢組織において SIRT1 が糖質の利用（解糖系）を抑制し、脂肪の燃焼（脂肪酸酸化）を促進させることである<sup>8)</sup>。二つ目は、視床下部において SIRT1 がエネルギー摂取量を制御に関与することである<sup>9)</sup>。これらの報告から、視床下部の SIRT1 は、末梢組織での利用が減少した糖質を必要以上に摂取しないように食行動を制御しているという仮説を立てた。そこで、この仮説を立証するために、神経特異的に SIRT1 を過剰発現・ノックアウトしたマウスを作製した。作製したマウスを用いて、食餌嗜好性試験（2種類の餌を同時に与え、どちらをより好んで食べるかを測定する試験；普通食 vs. 高シヨ糖食 or 高脂肪食）を行った。その結果、神経特異的 SIRT1 過剰発現マウスは、高シヨ糖嗜好性が減少し、神経特異的 SIRT1 ノックアウトマウスでは、高シヨ糖嗜好性が増加した。一方で、高脂肪食に対する嗜好性は、神経特異的 SIRT1 過剰発現マウスで増加し、神経特異的 SIRT1 ノックアウトマウスでは減少した。このことから、中枢の SIRT1 は、高シヨ糖食に対する嗜好性は減少させるが、反対に高脂肪食に対する嗜好性は増加させることが明らかになった。そこで糖質と脂質、それぞれに対する嗜好性の制御における SIRT1 の役割の解明に取り組んだ。本稿では既に解明に至った、SIRT1 による糖質嗜好性メカニズムに焦点を当てて解説する。

## Oxytocin ニューロンにおける SIRT1 の役割

Oxytocin (OXT) は、脳の視床下部 [室傍核 (PVN)、視索上核 (SON)] で合成され、主として下垂体後葉から末梢血に放出され、女性の分娩、射乳に特化した作用で知られるホルモンである<sup>10)</sup>。これに加えて、社会行動、記憶、糖質に対する嗜好性抑制作用といった脳活動にかかわる制御機能<sup>11,12,13)</sup>、あるいは体脂肪蓄積の制御といった多面的な個体活動の制御機能を担っていることも報告されている<sup>14)</sup>。神経特異的

SIRT1 過剰発現マウスの視床下部では、OXT の遺伝子発現量が増加し、反対に神経特異的 SIRT1 ノックアウトマウスでは、その発現が減少した。また、神経特異的 SIRT1 過剰発現マウスに OXT 受容体アンタゴニストを腹腔内投与すると、神経特異的 SIRT1 過剰発現マウスの糖質嗜好性抑制作用が消失した。これらのことから、SIRT1 による糖質嗜好性の制御には、OXT シグナルが必要であることが明らかになった。

そこで次に、OXT ニューロンにおける SIRT1 が、糖質嗜好性を制御するのかを検証するために、OXT ニューロン特異的 SIRT1 過剰発現・ノックアウトマウスを作製した。作製したマウスを用い、食餌嗜好性試験（普通食 vs. 高シヨ糖食）を行ったところ、OXT ニューロン特異的 SIRT1 過剰発現マウスでは、糖質に対する嗜好性の減少が認められ、反対に OXT ニューロン特異的 SIRT1 ノックアウトマウスでは増加が認められた。また、OXT ニューロン特異的 SIRT1 過剰発現マウスに対して OXT 受容体アンタゴニストを腹腔内投与すると、OXT ニューロン特異的 SIRT1 過剰発現マウスで認められる糖質嗜好性抑制作用が消失した。これらの結果から、OXT ニューロンの SIRT1 は、糖質嗜好性を制御するのに十分であることが明らかになった。

## FGF21 シグナルと OXT

Fibroblast growth factor (FGF) 21 は、主に肝臓において絶食時に Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)  $\alpha$  の標的遺伝子として誘導されるヘパトカインであり、ケトン体新生、糖新生など全身代謝の制御因子として知られている<sup>15,16)</sup>。血中の FGF21 は主に肝臓から合成されたものであり、その FGF21 の作用発現には  $\beta$ -Klotho 蛋白と FGFR1 受容体との複合体 ( $\beta$ -Klotho/FGFR1 複合体) が必須である<sup>17)</sup>。 $\beta$ -Klotho/FGFR1 複合体は脂肪細胞、視床下部の視交叉上核、および PVN などに存在し、FGF21 は、これらの標的臓器に作用する。近年、FGF21 は、糖質の摂取により肝臓からの分泌が増加し、PVN に作用することで、糖質に対する嗜好性を抑制することが報告された<sup>18)</sup>。糖質嗜好性の制御を担う OXT ニューロンは、PVN と SON に存在する。すなわち、FGF21 は PVN OXT ニューロンに作用することで、糖質嗜好性抑制効果を発揮していることが予想される。FGFR1 の発現は、全身でユビキタスに発現している一方、 $\beta$ -Klotho の発現は限局されている。そこで、PVN OXT ニューロンに  $\beta$ -Klotho が発現しているかどうかを検討したところ、一部の PVN OXT ニューロン上に  $\beta$ -Klotho の発現が認められた。また、野生型マウスに FGF21 を腹腔内投与すると、PVN OXT ニューロン上の c-Fos (神

SIRT1による糖質嗜好性制御メカニズムの解明

経活性のマーカー)の発現が増加した。さらに、FGF21がOXTの遺伝子発現制御に関与するのかわ、OXT、 $\beta$ -Klotho、FGFR1を発現する視床下部のCell lineである視床下部不死化細胞N41細胞を用いて検討した。FGF21をN41細胞に添加すると、FGF21未添加の細胞と比較して、OXT遺伝子発現量が有意に増加した。これらのことから、FGF21-OXTシグナルの存在が明らかになった。我々の結果と既報から糖質嗜好性制御に関わるOXTニューロンは、視床下部のPVNにあることが予想される。他方、FGF21-OXTシグナルによる糖質嗜好性制御の脳内メカニズムの全容は未解明である。

FGF21シグナルに対するSIRT1の効果

末梢組織におけるSIRT1とFGF21の関連については、SIRT1-PPAR $\alpha$ の経路により心筋細胞や肝臓細胞においてFGF21の発現を正に制御するという報告がある<sup>19,20)</sup>。他方、中枢におけるSIRT1とFGF21を結ぶ報告は皆無だった。FGF21は $\beta$ -Klotho/FGFR1複合体に作用することで、ErkとAktのリン酸化を亢進させることが知られている<sup>21)</sup>。そこで視床下部不死化細胞N41細胞にFGF21を添加し、ErkとAktのリン酸化の亢進を確認した。また、FGF21により誘導されるAktシグナルを阻害すると、FGF21のOXT遺伝子発現増加作用が消失した。SIRT1を過剰発現させたN41細胞にFGF21を添加すると、FGF21のみ添加した細胞よりもAktのリン酸化が亢進した。また、SIRT1を過剰発現したN41細胞では、 $\beta$ -Klothoの遺伝子発現量も増加した。

これらのことからSIRT1は、FGF21受容体の発現制御を介して、FGF21-OXTシグナルによる糖質嗜好性抑制効果を制御していることが予想された。

まとめ

中枢のSIRT1はFGF21-OXTシグナルを増強し、糖質に対する嗜好性を抑制することを、我々は明らかにした(図1)<sup>22)</sup>。

これまでの疫学研究から、過剰な炭水化物の摂取は、健康寿命を低下させ、死亡率を増加させるが、他方、炭水化物の摂取を脂肪に置き換えることで死亡率を低下させることが明らかにされている<sup>23)</sup>。このことは、これまでに報告されているSIRT1の寿命延長効果と、我々が明らかにしたSIRT1による食欲好制御を結び付ける重要な知見である。しかし、肥満治療の観点から考えると、脂質、糖質摂取共に嗜好性が非常に高く、それらの摂取は過食を誘導する要因になり、肥満症の原因になる。これからの課題として、SIRT1による脂質嗜好性、糖質嗜好性、それぞれを特異的に制御する脳内メカニズムの解明が重要になる。

食の嗜好性制御メカニズムを理解することは、肥満において乱れた摂食行動の根底にある病態生理を明らかにし、健康的な摂食行動・食習慣の実現に繋がることが期待される。今後は糖質に限らず、脂質やタンパク質の嗜好性制御メカニズムの解明を行い、科学的エビデンスに基づいた食事療法の確立につなげたいと考えている。

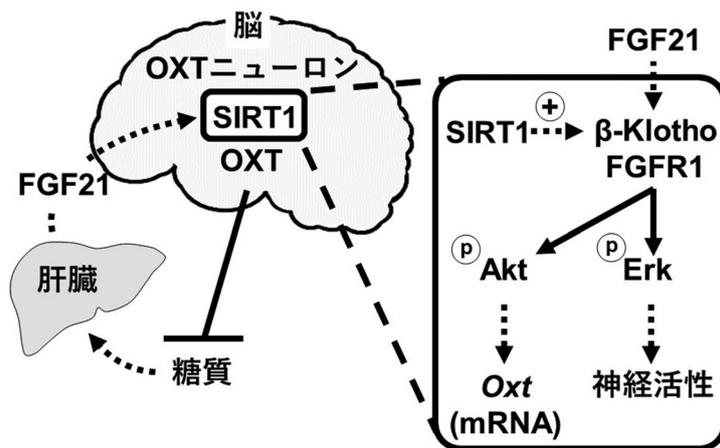


図1. 中枢のSIRT1はFGF21-OXTシグナルを増強することで糖質嗜好性を抑制する

糖質の摂取により、肝臓からFibroblast growth factor (FGF) 21が分泌され、視床下部にあるOxytocin (OXT)ニューロンに作用し、OXTの発現と神経活性を亢進させることで、糖質に対する嗜好性や摂取が抑制されるネガティブフィードバック機構が働く。SIRT1は $\beta$ -klothoの発現を正に制御することで、FGF21-OXTシグナルを増強し、糖質嗜好性を抑制すると考えられる。

## 文献

- 1) Dietrich MO1 and Horvath TL: Limitations in anti-obesity drug development: the critical role of hunger-promoting neurons. *Nat Rev Drug Discov* 11, 675-691 (2012)
- 2) GBD 2015 Risk Factors Collaborators: Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 388, 1659-1724 (2016)
- 3) Imai S and Guarente L: NAD<sup>+</sup> and sirtuins in aging and disease. *Trends Cell Biol* 24, 464-471 (2014)
- 4) Vaziri H1, Dessain SK, Ng Eaton E, Imai SI, Frye RA, Pandita TK, Guarente L and Weinberg RA: hSIR2 (SIRT1) functions as an NAD-dependent p53 deacetylase. *Cell* 107, 149-159 (2001)
- 5) Brunet A1, Sweeney LB, Sturgill JF, Chua KF, Greer PL, Lin Y, Tran H, Ross SE, Mostoslavsky R, Cohen HY, Hu LS, Cheng HL, Jedrychowski MP, Gygi SP, Sinclair DA, Alt FW and Greenberg ME: Stress-dependent regulation of FOXO transcription factors by the SIRT1 deacetylase. *Science* 303, 2011-2015 (2004).
- 6) Yeung F1, Hoberg JE, Ramsey CS, Keller MD, Jones DR, Frye RA and Mayo MW: Modulation of NF-kappaB-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase. *EMBO J* 23, 2369-2380 (2004)
- 7) Rodgers JT1, Lerin C, Haas W, Gygi SP, Spiegelman BM and Puigserver P: Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1alpha and SIRT1. *Natur* 434:113-118 (2005)
- 8) Herskovits AZ and Guarente L: SIRT1 in neurodevelopment and brain senescence. *Neuron* 81, 471-483 (2014)
- 9) Sasaki T, Kikuchi O, Shimpuku M, Susanti VY, Yokota-Hashimoto H, Taguchi R, Shibusawa N, Sato T, Tang L, Amano K, Kitazumi T, Kuroko M, Fujita Y, Maruyama J, Lee YS, Kobayashi M, Nakagawa T, Minokoshi Y, Harada A, Yamada M and Kitamura T: Hypothalamic SIRT1 prevents age-associated weight gain by improving leptin sensitivity in mice. *Diabetologia*. 57, 819-831 (2014)
- 10) Gimpl G and Fahrenholz F: The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol Rev* 81, 629-683 (2001)
- 11) Olf M, Frijling JL, Kubzansky LD, Bradley B, Ellenbogen MA, Cardoso C, Bartz JA, Yee JR and van Zuiden M: The role of oxytocin in social bonding, stress regulation and mental health: an update on the moderating effects of context and interindividual differences. *Psychoneuroendocrinology* 38, 1883-1894 (2013)
- 12) Olszewski PK, Klockars A, Olszewska AM, Fredriksson R, Schiöth HB and Levine AS: Molecular, immunohistochemical, and pharmacological evidence of oxytocin's role as inhibitor of carbohydrate but not fat intake. *Endocrinology* 151, 4736-4744 (2010)
- 13) Herisson FM, Brooks LL, Waas JR, Levine AS, Olszewski PK: Functional relationship between oxytocin and appetite for carbohydrates versus saccharin. *Neuroreport* 25, 909-914 (2014)
- 14) Lawson EA: The effects of oxytocin on eating behaviour and metabolism in humans. *Nat Rev Endocrinol* 13, 700-709 (2017)
- 15) Hotta Y, Nakamura H, Konishi M, Murata Y, Takagi H, Matsumura S, Inoue K, Fushiki T and Itoh N: Fibroblast growth factor 21 regulates lipolysis in white adipose tissue but is not required for ketogenesis and triglyceride clearance in liver. *Endocrinology* 150, 4625-4633 (2009)
- 16) Potthoff MJ, Inagaki T, Satapati S, Ding X, He T, Goetz R, Mohammadi M, Finck BN, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA and Burgess S: FGF21 induces PGC-1alpha and regulates carbohydrate and fatty acid metabolism during the adaptive starvation response. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106, 10853-10858 (2009)
- 17) Ding X, Boney-Montoya J, Owen BM, Bookout AL, Coate KC, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA:  $\beta$ -Klotho is required for fibroblast growth factor 21 effects on growth and metabolism. *Cell Metab*. 16, 387-393 (2012)
- 18) von Holstein-Rathlou S, BonDurant LD, Peltekian L, Naber MC, Yin TC, Claffin KE, Urizar AI, Madsen AN, Ratner C, Holst B, Karstoft K, Vandenbeuch A, Anderson CB, Cassell MD, Thompson AP, Solomon TP, Rahmouni K, Kinnamon SC, Pieper AA, Gillum MP and Potthoff MJ: FGF21 Mediates Endocrine Control of Simple Sugar Intake and Sweet Taste Preference by the Liver. *Cell Metab* 23, 335-343 (2016)
- 19) Planavila A, Redondo-Angulo I, Villarroya F: FGF21 and Cardiac Physiopathology. *Front Endocrinol (Lausanne)* 6, 133 (2015)
- 20) Li Y, Wong K, Giles A, Jiang J, Lee JW, Adams AC, Kharitonov A, Yang Q, Gao B, Guarente L, Zang M: Hepatic SIRT1 attenuates hepatic steatosis and controls energy balance in mice by inducing fibroblast growth factor 21. *Gastroenterology*. 146, 539-549 (2014)
- 21) Fisher FM and Maratos-Flier E: Understanding the Physiology of FGF21. *Annu Rev Physiol* 78, 223-241

SIRT1による糖質嗜好性制御メカニズムの解明

(2016)  
22) Matsui S, Sasaki T, Kohno D, Yaku K, Inutsuka A, Yokota-Hashimoto H, Kikuchi O, Suga T, Kobayashi M, Yamanaka A, Harada A, Nakagawa T, Onaka T and Kitamura T: Neuronal SIRT1 regulates macronutrient-based diet selection through FGF21 and oxytocin signalling in mice. *Nat Commun* 9, 4604 (2018)  
23) Dehghan M, Mente A, Zhang X, Swaminathan S, Li W, Mohan V, Iqbal R, Kumar R, Wentzel-Viljoen E, Rosengren A, Amma LI, Avezum A, Chifamba J, Diaz

R, Khatib R, Lear S, Lopez-Jaramillo P, Liu X, Gupta R, Mohammadifard N, Gao N, Oguz A, Ramli AS, Seron P, Sun Y, Szuba A, Tsolekile L, Wielgosz A, Yusuf R, Hussein Yusufali A, Teo KK, Rangarajan S, Dagenais G, Bangdiwala S, Islam S, Anand SS, Yusuf S: Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 390, 2050-2062 (2017)

<著者紹介>

松居 翔 (まつい しょう)

2008年 麻布大学 環境保健学部 衛生技術学科 卒業  
2011年 東京農業大学 農学研究科 食品栄養学専攻修士課程 修了  
2014年 東京農業大学 農学研究科 食品栄養学専攻博士課程 修了  
2014年 群馬大学 生体調節研究所 代謝シグナル解析分野 研究員  
2019年 京都大学 大学院農学研究科 食品生物科学専攻 栄養化学分野 助教



佐々木 努 (ささき つとむ)

1997年 東京大学 医学部 医学科 卒業  
1998年 米国 Virginia 大学 臨床研修 (脳神経外科、一般外科)  
2007年 米国 Virginia 大学大学院 神経科学博士課程 修了  
2007年 群馬大学 生体調節研究所 代謝シグナル解析分野 助教  
2013年 群馬大学 生体調節研究所 代謝シグナル解析分野 准教授  
2019年 京都大学 大学院農学研究科 食品生物科学専攻 栄養化学分野 教授



