

論 文 内 容 要 旨

題目 Social stress alters sleep in FGF21-deficient mice

(FGF21 欠損マウスにおいて社会的ストレスが睡眠へ及ぼす影響)

著者 Saori Hokari, Sachiko Chikahisa, Tetsuya Shiuchi, Yoshiaki Nakayama, Morichika Konishi, Seiji Nishino, Nobuyuki Itoh, Hiroyoshi Séi

2022年10月13日発行

Brain Research Bulletin 第191号 40 ページから 47 ページに発表済

DOI: 10.1016/j.brainresbull.2022.10.005

内容要旨

線維芽細胞増殖因子 21 (FGF21) はホルモン様の因子で、主に肝臓で発現している。これまで FGF21 は、末梢組織のエネルギー代謝における役割に注目した研究が多くされてきたが、近年、中枢組織における役割についても研究されるようになってきた。そのなかで、FGF21 は、ストレスへの応答においても重要な役割を持つことを示唆するようなデータが報告されている。

ストレスは睡眠にも影響を与えることが知られている。特に社会的ストレスと睡眠については、ヒトにおいてもげっ歯類においても、関連を裏付けるデータが多数存在する。一方で、これらをつなぐ具体的な因子については依然として不明である。そこで我々は、睡眠とストレス応答をつなぐ因子のひとつに FGF21 があるのではないかと考え、以下の検証を行った。

まずは野生型 (WT) マウスと FGF21 欠損 (KO) マウスを用いて、社会的ストレスである社会的敗北ストレス (social defeat stress; SDS) に曝露させたときの睡眠/覚醒の変化を評価した。ベースラインの時点では、WT マウスと KO マウスに睡眠/覚醒の違いはみられなかったが、SDS 曝露直後の暗期において、KO マウスでのみ、ノンレム睡眠量の増加と覚醒量の減少が認められた。また、睡眠の深さの指標である、ノンレム睡眠中の slow-wave activity (SWA) についても、KO マウスでのみ、SDS 曝露直後に有意に増加していた。

次に社会性行動を評価するために社会的相互作用 (social interaction) テストを実施した。その結果、KO マウスでのみ、社会回避行動が有意に増大したことから、FGF21 が欠損すると社会的ストレスの影響がより顕著にあらわれる

## 様式(8)

ことが明らかとなった。これらの結果から、FGF21 が睡眠を介してストレス脆弱性の形成に関与している可能性が示唆された。

続いて、血中の種々のバイオマーカーについて測定した。すると、WT マウスにおいて、FGF21 は SDS 曝露後に有意に増加していることが明らかとなった。また、グルコース、遊離脂肪酸、総コレステロール、コルチコステロンの血中濃度については、WT マウスと KO マウスで差はみられなかった。一方、FGF21 によって合成が促進され、睡眠とも関連があるとされるケトン体、アセト酢酸濃度については、KO マウスに比べ、WT マウスで高値を示していた。

さらに、脳内のメカニズムを検討するため、遺伝子発現の変化について解析を行った。まず SDS 曝露後の WT マウスと KO マウスの脳での遺伝子発現をマイクロアレイによって網羅的に比較し、候補遺伝子を選抜した上で、RT-PCR を行った。その結果、視床下部、皮質、海馬、扁桃体において、*gamma-aminobutyric acid type A receptor subunit alpha2 (gabra2)* の発現が WT マウスでのみ、SDS 曝露後に低下していることが明らかとなった。*Gabra2* は GABA<sub>A</sub> 受容体を構成するサブユニットをエンコードする遺伝子で、不安障害、疼痛、うつ、薬剤やアルコールの依存症、そして睡眠との関連が報告されている。

以上の結果から FGF21 は *gabra2* 発現やアセト酢酸産生などを介して睡眠、そしてストレス応答に影響を与えていることが示唆された。本結果は社会的ストレスによって引き起こされる疾患の予防や治療につながるような、重要な知見となることが考えられる。