

I. PPAR α の基礎

2. PPAR α とFGF21

筑波大学医学医療系内分泌代謝・糖尿病内科
准教授

中川 嘉

同 内分泌代謝・糖尿病内科 教授
筑波大学国際統合睡眠医学科学研究機構

島野 仁

[Summary]

PPAR α は脂肪酸酸化系遺伝子の発現を調節する転写因子である。そのため、脂質異常症の治療薬の標的となっており、フィbrate系薬剤はPPAR α の活性化剤であり脂質異常症の治療薬として市販されている。近年、PPAR α は脂肪酸酸化だけでなく、生活習慣病全般の改善に機能するヘパトカインFGF21の転写制御因子としての地位を確立している。FGF21の発現は脂質代謝の改善のみならずさまざまな効果から生活習慣病全般を改善する。FGF21の発現はPPAR α 以外にCREB3L3によっても制御され、生理的な条件下ではPPAR α とCREB3L3により制御されている。FGF21の生活習慣病治療への効果の有効性からFGF21を標的とする生活習慣病治療薬の開発が現在進んでいる。

Key Words :

CREB3L3 (CREBH) □脂肪酸酸化 □脂質異常症 □
動脈硬化 □被アルコール脂肪肝

はじめに

Fibroblast growth factor 21 (FGF21)は近年、生活習慣病との関連が示唆され、その存在が急速に認知され新規に発見されたホルモンである。FGF21の発現は主に肝臓、そのほか、すい臓、脂肪組織に発現する。血中を流れるFGF21は肝臓で合成、分泌されたものであり、ほかの末梢組織で作用し効果を示す。肝臓でのFGF21はPPAR α 、CREB3L3によって制御される。それに対し、脂肪組織ではPPAR γ により制御されFGF21はオートクライン・パラクライン的に作用する。FGF21は肥満、糖尿病、脂質異常症、動脈硬化など生活習慣病に対し、治療の効果をもつ。このことから現在、多くの製薬メーカーが生活習慣病の治療薬としての開発を行っている。

FGF21の発見とPPAR α

FGF21は主に肝臓に発現するFGFファミリー分子のひとつとして発見されていた¹⁾。しかしながら、その後、長い期間、その機能は明らかになっていなかった。2005年にKharitononkov AらによりFGF21が肝臓から分泌されるホルモンであり、糖尿病モデルマウス(ob/ob, db/db)にFGF21を投与すると血糖値、血中トリグリセライドを低下