

# FGF21は視床下部を介して交感神経を活性化しエネルギー消費を亢進させ体重を抑制する

*FGF21 acts centrally to induce sympathetic nerve activity, energy expenditure, and weight loss.*

Owen BM, et al: *Cell Metab* 20: 670-677, 2014

窪田 哲也\*1\*2・窪田 直人\*1\*2・門脇 孝\*2

\*1 理化学研究所代謝恒常性研究チーム

\*2 東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科

## はじめに

FGF21は絶食やケトン体食, 高炭水化物食によって肝臓から, またチアゾリジン誘導体によって白色脂肪組織(WAT)から, さらに寒冷刺激により褐色脂肪細胞(BAT)からも分泌される。FGF21はFGF受容体(FGFR), 主にFGFR1cと $\beta$  Klothoからなる細胞表面の受容体に結合してそのシグナルを伝達する。FGFRはさまざまな臓器に発現しているが,  $\beta$  KlothoはWAT, BAT, 肝臓など限られた組織に発現している。FGF21はUCP1やアディポネクチンを誘導することにより体重増加の抑制やインスリン感受性を亢進させることが知られている。中

枢においては, 視床下部の視交叉上核(SCN)と最後野, 孤束核, 節状神経節で構成される迷走神経背側(DVC)に発現しており, 肥満モデルラットの脳室内にFGF21を投与するとエネルギー消費が亢進し, インスリン抵抗性や脂質のパラメーターが改善することが報告されている。しかし, 中枢のどの部位を介してFGF21がエネルギー消費を亢進するのかについては全く不明である。そこで肥満モデルマウスを用いてFGF21の中枢におけるメカニズムについて検討した。

## FGF21は中枢を介してエネルギー消費を亢進する

中枢でのFGF21の作用を明らかにするために, SCNを含む視床下部とDVCで $\beta$  Klothoが欠損した $Klb^{camk2a}$ 欠損マウスとFGF21過剰発現(Tg)マウスを掛け合わせて高脂肪食を負荷した。高脂肪食負荷時,  $Klb^{fl/fl}$ /Tgマウスでは $Klb^{fl/fl}$ マウスや $Klb^{camk2a}$ マウスよりも体重の増

加率が有意に低下していたが,  $Klb^{camk2a}$ /Tgマウスではその低下は認められなかった。またこの時 $Klb^{fl/fl}$ /Tgマウスでは, 摂食量とエネルギー消費が他の3群よりも増加していたが, 活動量には変化がなかった。このことから栄養過剰な状態においてFGF21は中枢を介してエネルギー