

機関番号：34512

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009年度～2010年度

課題番号：21790071

研究課題名(和文) 肝臓由来の内分泌因子 FGF21 の白色脂肪組織における生理的意義の解明

研究課題名(英文) The roles of the liver-derived endocrine factor, Fgf21, in the white adipose tissue

研究代表者

小西 守周 (Konishi Morichika)

神戸薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：00322165

研究成果の概要(和文)：

これまでの薬理実験の結果から、肝臓由来の内分泌因子 Fgf21 は白色脂肪組織に作用し、全身のエネルギー代謝を調節する可能性が示唆されていた、本研究では、Fgf21 の白色脂肪組織における生理的意義を明らかにするため、独自に作製したノックアウトマウスを様々な条件で飼育し、表現形を検討した。その結果、Fgf21 は代謝状態に合わせて、白色脂肪組織に置ける脂質分解、あるいは全身のインスリン感受性を調節していることが明らかにされた。

研究成果の概要(英文)：

The pharmacological effects suggest that liver-derived Fgf21 physiologically regulates the function of white adipose tissue and systemic energy metabolism. To elucidate the physiological roles of Fgf21, we analyzed *Fgf21* knockout mice generated by targeted disruption under several conditions including fasting. Our results indicate that Fgf21 regulates lipolysis in white adipose tissue and systemic insulin sensitivity in response to the metabolic state.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：分子生物学

科研費の分科・細目：生物系薬学

キーワード：FGF、白色脂肪細胞、エネルギー代謝、肥満症

## 1. 研究開始当初の背景

全身に存在する白色脂肪組織は、生体の余剰なエネルギーをトリグリセリドとして蓄積する組織である。加えて、白色脂肪組織の主要な構成細胞である白色脂肪細胞は、様々なアディポサイトカインと言われる因子を分泌し、様々な臓器に働きかけ、全身のエネルギー代謝を積極的に調節している。また、白

色脂肪細胞においてトリグリセリドが過剰に蓄積した状況が肥満症である。過剰にトリグリセリドを蓄積し肥大化した白色脂肪細胞では、アディポサイトカインの産生、分泌異常が起こり、全身の糖代謝、脂質代謝に異常が起こることが明らかにされつつある。従って、白色脂肪組織におけるトリグリセリドの蓄積の分子メカニズムの解明は基礎生物

学としても、また肥満症や肥満症に起因する様々な病態の発症メカニズムの理解や治療法の開発においても重要である。

Fgf (fibroblast growth factor) は様々な臓器、器官の形成に重要な役割を果たす細胞間シグナル因子であり、現在 22 種類の Fgf と 7 種類の Fgf 受容体が同定されている (N. Itoh & D. M. Ornitz, *Trends in Genetics*, 20, 563-569, 2004)。22 種類の Fgf は、それぞれ独自の発現様式と受容体親和性を示す。他のグループの行った薬理作用に関する実験、発現解析の結果から、申請者は、Fgf ファミリーの一つである Fgf21 が、脂肪組織の生理に関与する可能性を考えた。

## 2. 研究の目的

本研究では、独自に作製した Fgf21 ノックアウトマウスを使用し、肝臓由来の内分泌因子 Fgf21 の白色脂肪組織のトリグリセリド蓄積における生理的意義とそのメカニズムを明らかにする。これまでに、通常食飼育時では、Fgf21 は肝臓由来の内分泌因子として、白色脂肪細胞のトリグリセリドの蓄積を抑制することを明らかにしていた。本研究では、その分子メカニズムを明らかにする。また、肝臓における Fgf21 の発現が著しく増大する絶食条件における役割について検討を試みる。さらに白色脂肪組織においてトリグリセリドの蓄積が過剰に進行する肥満症発症時、あるいは糖質中心のエネルギー代謝から脂質中心のエネルギー代謝へと変換が進む高脂肪低炭水化物食負荷下における役割についても明らかにする。

## 3. 研究の方法

本研究では、まず RT-PCR などにより Fgf21 の詳細な発現プロファイルを明らかにした。その情報をもとに通常食飼育下あるいは絶食下での Fgf21 ノックアウトマウスの白色脂肪組織のトリグリセリド代謝とその分子メカニズム及び全身の糖代謝、脂質代謝について比較検討した。続いて離乳後、高脂肪食により Fgf21 ノックアウトマウスを 3 ヶ月間飼育し、肥満症を惹起させ、肥満症発症、肥満症による糖代謝、脂質代謝異常における Fgf21 の役割を明らかにした。さらに 3 ヶ月齢 Fgf21 ノックアウトマウスを、高脂肪食低炭水化物食により 6 日間飼育し、同条件の野生型マウスと比較することにより、Fgf21 の糖質中心から脂質中心のエネルギー代謝の変化における役割を検討した。

## 4. 研究成果

Fgf21 は通常食飼育下において、白色脂肪組織の脂肪蓄積を抑制する因子である。この

FGF21 について、まず in situ hybridization により発現細胞の解析を行った。通常食で飼育したマウスの肝臓では Fgf21 を検出できなかったが、ケトン食により飼育し Fgf21 の発現が亢進したマウス肝臓では、肝臓の一部の細胞に著しい発現を認めた。続いて Fgf21 ノックアウトマウスの白色脂肪組織における脂肪蓄積の亢進の原因に関して検討を行った。通常食飼育した Fgf21 ノックアウトマウスでは、リパーゼの発現が減少し、白色脂肪組織の脂肪細胞において起こる中性脂肪の分解が抑制されていた。また血中の代謝産物濃度を測定した所、Fgf21 ノックアウトマウスでは、血糖などに大きな変化は認められなかったものの、血中の遊離脂肪酸濃度の減少傾向が観察された。従って、通常食飼育下では、Fgf21 は白色脂肪細胞において脂肪の分解を亢進し、血中の遊離脂肪酸の濃度を上昇させることが明らかとなった。一方、Fgf21 は、絶食時の肝臓において発現が著しく増加することが明らかとなっている。絶食時には糖質に代わるエネルギー源として、白色脂肪組織において脂肪分解により産生される遊離脂肪酸が全身で利用される。そこで、絶食時の Fgf21 の脂肪組織における役割を明らかにすることを試みた。Fgf21 ノックアウトマウスに 24 時間絶食負荷をかけたところ、通常食飼育下とは異なり、野生型マウスに比較し、脂肪分解の亢進やその結果生じる血中遊離脂肪酸の増加が観察された。従って、Fgf21 は絶食時では白色脂肪細胞における脂肪分解を抑制し、血中の遊離脂肪酸濃度を抑制するものと考えられた。以上の結果より、Fgf21 は個体の代謝の状態に応じて、白色脂肪細胞の脂肪分解を調節する因子であることが明らかとなった。

続いて、Fgf21 について、ノックアウトマウスを用い、肥満症における生理的意義を検討した。野生型マウス、ノックアウトマウスに高脂肪食を摂取させ比較したが、ノックアウトマウスの体重変化、糖代謝、脂質代謝は野生型マウスとほぼ同じであった。従って、Fgf21 は、肥満症の発症、また肥満症により惹起される糖、脂質代謝異常の発症に大きな役割を持たないことが明らかとなった。一方、Fgf21 は高脂肪低炭水化物食 (ケトン食) の摂取によっても、肝臓で誘導されることが示されている。ケトン食負荷時では、全身のエネルギーが糖質主体から、脂質主体へと切り替わることが知られており、Fgf21 も、この糖から脂質への変換に重要な役割を果たすことが示唆されている。そこで、Fgf21 ノックアウトマウスをケトン食で 6 日間飼育し、同条件の野生型マウスと比較した。その結果、ケトン食により飼育した Fgf21 ノックアウトマウスでは同条件の野生型マウスに

比較して、おそらく白色脂肪組織 Lpl の発現上昇による血中トリグリセリドの減少と、インスリン感受性の増加が認められた。この結果により、Fgf21 はケトン食による糖質主体から脂質主体へのエネルギーの変化において、インスリン感受性を低下させ、トリグリセリドの白色脂肪組織への取込みを抑制することが示された。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 6 件)

1. Murata Y, Konishi M, Itoh N.

*J. Nutr. Metab.*, **2011**, 981351.

“FGF21 as an Endocrine Regulator in Lipid Metabolism: From Molecular Evolution to Physiology and Pathophysiology.”

2. Oishi K., Sakamoto K., Konishi M., Murata Y., Itoh N., Sei H.

*Neuro. Endocrinol. Lett.* **2010**, 31, 198-202.

“FGF21 is dispensable for hypothermia induced by fasting in mice.”

3. Masuda Y., Ito K., Konishi M., Nanba H. *Cancer Immun. Immunother.* **2010**, 59, 1531-1541.

“A polysaccharide extracted from *Grifola frondosa* enhances the anti-tumor activity of bone marrow-derived dendritic cell-based immunotherapy against murine colon cancer.”

4. Miyake A., Takahashi Y., Miwa H., Shimada A., Konishi M., Itoh N.

*Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2009**, 390, 1051-5.

“Neucrin is a novel neural-specific secreted antagonist to canonical Wnt signaling.”

5. Miwa H., Miyake A., Kouta Y., Shimada A., Yamashita Y., Nakayama Y., Yamauchi H., Konishi M., Itoh N.

*FEBS Lett.* **2009**, 583, 3643-8.

“A novel neural-specific BMP antagonist, Brorin-like, of the Chordin family.”

6. Hotta Y., Nakamura H., Konishi M., Murata Y., Takagi H., Matsumura S., Inoue K., Fushiki T., Itoh N.

*Endocrinology* **2009**, 150, 4625-33.

“Fibroblast growth factor 21 regulates lipolysis in white adipose tissue but is not

required for ketogenesis and triglyceride clearance in liver.”

[学会発表] (計 2 件)

太田紘矢、椎野円、山上雅人、小西守周、木村郁夫、伊藤信行

BMB2010, 2010 年 12 月 7 日

「白色脂肪組織における新規分泌性タンパク質 Neudesin の役割」

小西 守周, 伊藤 信行

第 30 回日本肥満学会学術大会、2009 年 10 月 9 日

「白色脂肪細胞における FGF21 シグナルによる脂質代謝調節」

[図書] (計 1 件)

小西 守周, 伊藤 信行

日本臨床増刊メタボリックシンドローム (第 2 版) -基礎・臨床の最新知見-, 日本臨床社 2010 年 計 5 ページ

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年月日 :

国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年月日 :

国内外の別 :

[その他]

ホームページ等

#### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

小西 守周 (KONISHI MORICHIKA)

神戸薬科大学・薬学部・微生物化学研究室

研究者番号 : 00322165

(2) 連携研究者

伊藤 信行 (ITOHI NOBUYUKI)  
京都大学・薬学研究科・遺伝子薬学分野  
研究者番号：10110610