

研究助成 2015—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <概要>

所 属	群馬大学 先端科学研究指導者育成ユニット
氏 名	河野 大輔
研究テーマ	FTO によるエネルギー恒常性制御機構の解明

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は 1 ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

Fto 遺伝子は、肥満に関連する一塩基多型(SNP)を含む複数の SNP を含む遺伝子で、これらの SNP は、Fto 遺伝子や近傍の遺伝子の発現レベルに影響を与えている。FTO タンパクは、N6 メチルアデノシ(m⁶A) RNA の脱メチル化酵素として機能し、RNA の安定性などに影響を与えている。Fto の全身性や中枢特異的な欠損マウスや全身性の過剰発現マウスが、SNP を介さずに、痩せや肥満の表現型を呈することから、おもに脳における Fto の発現が、体重の調節を担っていると考えられている。一方で、FTO が体重調節を担う脳の領域は、いまだ不明である。そこで本研究では、視床下部摂食代謝中枢に分布する FTO に焦点を当て、分布の詳細や体重や代謝の調節における役割を調べた。

Fto-lacZ マウスを使い検討したところ、Fto は、NPY/AgRP ニューロンの 85%に発現しており、視床下部摂食代謝中枢の中でも NPY/AgRP ニューロンに、特に豊富に発現していることが明らかになった。視床下部摂食代謝中枢を構成する各神経核やニューロン群特異的 Fto 欠損マウスを作成し、体重を測定することにより Fto が体重調節を担う視床下部領域を調べた。AgRP ニューロン特異的 FTO 欠損マウスのオスが体重減少を示すのに対し、視床下部摂食代謝中枢を構成する他の領域特異的な FTO 欠損マウスは体重の変化を示さなかった。したがって、視床下部摂食代謝中枢の中でも NPY/AgRP ニューロンの FTO が体重調節を担うことが明らかになった。

そこで、AgRP ニューロン特異的 FTO 欠損マウスの表現型の詳細を解析した。AgRP ニューロン特異的 Fto 欠損マウスは、オスでは普通食において 5 週齢から有意な体重減少を示すのに対し、メスでは高脂肪高シヨ糖条件下において、食事誘導性肥満に対する抵抗性を示した。オスにおける普通食条件下、および、メスにおける高脂肪高シヨ糖食条件下において、摂食量の減少も認められ、摂食量の減少が体重減少の原因であると考えられる。また、酸素消費量には違いがなかったが、呼吸商が顕著に低下しており、エネルギー消費における脂質利用の割合の増加が示唆された。さらに、血清中の遊離脂肪酸やケトン体が低下することや、脂肪組織中のホルモン感受性リパーゼや肝臓の CPT1A の発現が変化していないことなどから、脂肪の分解の促進ではなく、血液中の脂質の利用が増加していると考えられた。このことは、メスにおける呼吸商の変化が、食事の栄養構成依存的に起こることとも整合性が取れていた。一般に、食事から摂取した栄養素のうち、糖が脂肪より優先して利用されることが知られているが、NPY/AgRP ニューロンの FTO は、このような糖の優先利用に必須の役割をしており、脂質を効率的に蓄積することを可能にさせていると考えられる。

分子機序の検討のため、FTO により脱メチル化される m⁶A の網羅的解析(m⁶A-seq)を行った。FTO は AgRP ニューロンにおいて、選択的スプライシングなどの Pre-mRNA の調節、神経成長に関わる RNA の m⁶A を主な標的にすることが明らかになった。その結果として、遺伝子発現調節に関わる遺伝子群の発現が変化することや、NPY/AgRP ニューロンの神経線維の成長や、NPY、AgRP の遺伝子発現が変化することが明らかになった。

これらの結果から、FTO は視床下部摂食代謝中枢において、特に NPY/AgRP ニューロンに豊富に発現しており、NPY/AgRP ニューロンにおいて体重調節を担っていることが明らかになった。そして、NPY/AgRP ニューロンの FTO は、栄養分配を介して、脂肪を効率的に蓄えるために必須の働きをしていることが明らかになった。また、これらの機序に m⁶A の脱メチル化を介した pre-mRNA の調節による遺伝子発現制御、神経成長の制御などが関わっていることが明らかになった。これらの FTO による調節機構は、肥満や生活習慣病の発症において重要な役割を担っている可能性がある。

様式 4-2②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ・ 国内外を問わない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2016年10月8日	第37回日本肥満学会、河野大輔、SusantiVinaYanti、小池美帆、北村忠弘、視床下部FTOによる体重調節機構
2	2016年7月23日	第6回日本DOHaD学会学術集会、河野大輔、視床下部FTOによる体重調節機構
3	2016年7月1日	第15回生体機能研究会、河野大輔、SusantiVinaYanti、小池美帆、北村忠弘、視床下部FTOによる体重調節機構
4	2016年6月22日	The 8th congress of Asia and Oceania Society for Comparative Endocrinology、Kohno D, Susanti VY, Koike M, Kitamura T、The role of epigenetics in the control of energy homeostasis
5	2016年6月3日	第2回群馬代謝研究会、河野大輔、肥満発症における視床下部エピジェネティクスの役割
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2017年12月頃の投稿予定	Nature、Nature Medicine、Cell、Cell Metabolism 等を検討中。
2		
3		
4		