

視床下部FTOによる体重調節機構

¹群馬大学 先端科学研究指導者育成ユニット、²群馬大学 生体調節研究所 代謝シグナル解析分野

河野 大輔¹、Vina Yanti Susanti²、小池 美帆¹、北村 忠弘²

【背景・目的】

FTOはN6-メチルアデノシンの脱メチル化酵素であり、遺伝子の発現をエピジェネティックに制御している。FTOを全身や中枢特異的に欠損させると痩せになり、過剰発現させると体重が増加することから、FTOは脳で働いて体重を増加させる働きをしていると考えられている。一方で、FTOの脳における作用領域は、いまだ不明である。視床下部摂食代謝中枢は、食欲や熱産生を制御することにより全身のエネルギーバランスの調節を行う領域である。そこで我々は、視床下部摂食代謝中枢におけるFTOの分布と役割を検討した。

【対象・方法】

マウスを用いて、*in situ*ハイブリダイゼーション、免疫組織化学、X-gal染色を行った。また、AgRP-CreマウスとFTO floxマウスを掛け合わせて、AgRPニューロン特異的FTO欠損マウスを作製した。

【結果】

FTOは、視床下部に広く分布していたが、特にNPY/AgRPニューロンに高い割合で発現していた。AgRPニューロン特異的FTO欠損マウスは、オスでは普通食条件下において体重や体脂肪率の減少を呈した。一方、メスでは普通食条件下では体重の変化は示さなかったが、高脂肪高ショ糖食（脂肪55%、炭水化物28%、タンパク17%）条件下で食事誘導性肥満に対する抵抗性を呈した。また、摂食量や呼吸商の有意な低下が認められた。

【結論】 これらのことからFTOは、NPY/AgRPニューロンにおいて体重調節に重要な働きをしていることが明らかになった。NPY/AgRPニューロンにおいてFTOによって行われるエピジェネティックな制御が、肥満の発症に関与している可能性がある。