

視床下部におけるFTOとm6A修飾の役割

メタデータ	言語: jpn 出版者: 日本DOHaD研究会 公開日: 2019-01-31 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 河野, 大輔, 川端, 麗香, 西山, 正彦, 北村, 忠弘 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003495

視床下部における FTO と m⁶A 修飾の役割
The role of FTO and m⁶A in the hypothalamus

河野 大輔¹、川端 麗香²、西山 正彦²、北村 忠弘¹

Daisuke Kohno¹, Reika Kawabata-Iwakawa², Masahiko Nishiyama², Tadahiro Kitamura¹

1. 群馬大学 生体調節研究所 代謝シグナル解析分野、
2. 群馬大学 医学系研究科 病態腫瘍薬理学講座

1. Metabolic Signal Research Center, Institute for Molecular and Cellular Regulation, Gunma University,
2. Department of Molecular Pharmacology and Oncology, Gunma University Graduate School of Medicine

【背景・目的】

RNA のメチル化修飾の一つである N⁶-メチルアデノシン (m⁶A) 修飾は、翻訳効率などに影響してタンパク発現を調節する因子である。また、m⁶A 修飾は、環境要因により大きく変化することが報告されている。m⁶A の脱メチル化酵素の FTO は、過剰発現マウスが肥満を呈することから、体重の調節に関与していることが知られている。そこで我々は、視床下部摂食代謝中枢の中心的な摂食亢進ニューロンである AgRP ニューロンに存在する FTO に注目し、m⁶A 修飾調節を介した FTO の作用の役割を調べた。

【対象・方法】

FTO-flox マウスと AgRP-Cre マウスを掛け合わせて、AgRP ニューロン特異的 FTO 欠損マウスを作成し、体重などの表現型を調べた。さらにこのマウスの組織から抽出した RNA をサンプルとして、抗 m⁶A 抗体を用いた免疫沈降を行った。その後、次世代シーケンサーを用いて、m⁶A 修飾の変化を網羅的に調べた (m⁶A-seq)。

【結果】

AgRP ニューロン特異的 FTO 欠損マウスは、体重の減少を呈した。また、m⁶A-seq により、FTO は、神経成長に関わる遺伝子群や選択的スプライシングに関与する遺伝子群を標的としていることが明らかになった。また、同時に行った RNA-seq の結果をパスウェイ解析したところ、軸索伸長に関わる経路が最も重複していた。そこで AgRP ニューロン特異的 FTO 欠損マウスの組織学的解析をしたところ、AgRP ニューロンの神経線維密度が低下していた。

【結論】

FTO は、AgRP ニューロンにおいて m⁶A の脱メチル化を介して神経線維の伸長を促進することにより、体重を増加させる役割を持つことが示唆された。AgRP ニューロンの神経線維の伸長は乳児期に活発に起こるため、FTO による m⁶A 修飾調節が、乳児期の環境要因と神経線維伸長をつなぐ役割をしている可能性がある。