

2025年7月10日

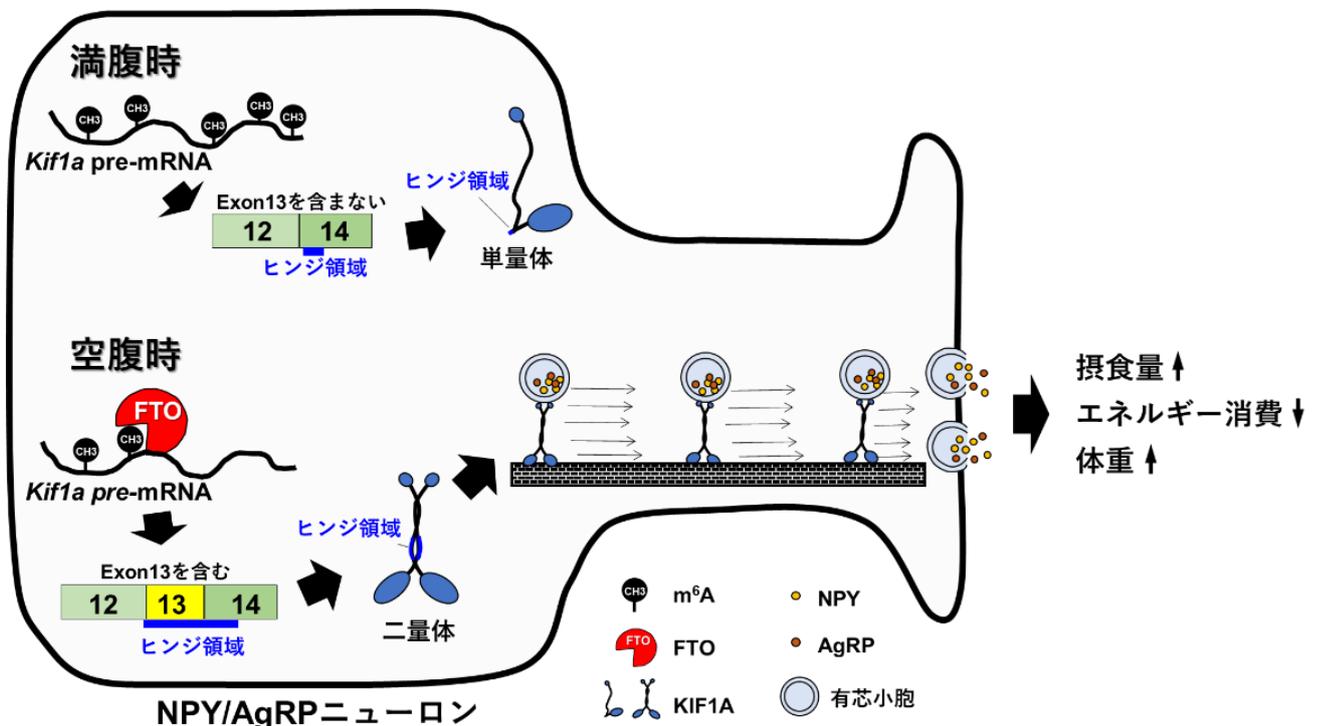
報道関係者 各位

## 神経伝達物質の輸送促進による体重増加機構の発見 —摂食中枢AgRPニューロンにおけるFTOを介した新たな体重調節メカニズム—

群馬大学生体調節研究所（群馬県前橋市）の河野大輔（この だいすけ）助教らの研究グループは、群馬大学医学系研究科、慶應義塾大学、京都大学、大阪大学、岐阜大学との共同研究により、脳の**摂食中枢**<sup>※1</sup>で神経伝達物質の輸送を促進し、体重増加を引き起こす神経メカニズムを明らかにしました。本成果は、肥満の発症メカニズムの解明に貢献するものです。

RNA脱メチル化酵素の**FTO**<sup>※2</sup>（エフティーオー）は、これまで肥満との関連が知られていましたが、摂食中枢での役割は不明でした。今回の研究では、摂食中枢に存在する**AgRPニューロン**<sup>※3</sup>において、FTOが体重増加に関わることを発見しました。FTOは、mRNAの脱メチル化により、神経伝達物質の輸送を担う**KIF1A**<sup>※4</sup>タンパクの**選択的スプライシング**<sup>※5</sup>を調節し、KIF1Aを活性化型の二量体へと誘導します。その結果、AgRPなどの神経伝達物質を含む有芯小胞の輸送が促進されることを明らかにしました。

本研究は、国際学術誌『The EMBO Journal』オンライン版（日本時間7月10日午前0時）に掲載されました。



## (研究の背景)

近年、世界の多くの地域で肥満人口が急増しており、その背景には食生活の変化や運動不足といった環境要因の関与が指摘されています。最近の研究から、遺伝子にメチル基などの修飾を加えることで、環境に応じて遺伝子の使われやすさが後天的に調節される仕組み（エピジェネティック制御）が、こうした環境応答の一部を担っていることが明らかになってきました。

RNAにも「[m<sup>6</sup>A修飾](#)」と呼ばれるメチル化修飾が存在し、これはRNAの様々な側面に影響することが知られています。m<sup>6</sup>A修飾の脱メチル化酵素のひとつに「**FTO**」というタンパクがあり、多くの細胞に存在しています。FTOが体重のコントロールに関わることは知られていましたが、FTOがどのようにして体重を調節しているかは十分には明らかになっていませんでした。

脳の「[視床下部](#)」には、食欲や熱産生を調節する「**摂食中枢**」が存在し、エネルギー摂取と消費のバランスを制御しています。摂食中枢の機能異常は、肥満ややせといったエネルギー代謝の異常を引き起こします。そこで本研究では、FTOが視床下部の摂食中枢でどのように働き、体重調節に関わるのかを明らかにすることを目的として研究を行いました。

## (研究成果)

視床下部摂食中枢の特定のニューロン群（AgRPニューロン、POMCニューロン、室傍核、腹内側核）に特異的な*Fto*欠損マウスを作成しました。これらのマウスの体重を測定したところ、AgRPニューロン特異的*Fto*欠損マウスがコントロールマウスと比較して体重が低下していました（図1A）。そこでAgRPニューロン特異的*Fto*過剰発現マウスを作成しました。AgRPニューロン特異的*Fto*過剰発現は、肥満になりました（図1B）。したがって、AgRPニューロンにあるFTOが、体重増加に寄与していることが明らかとなりました。

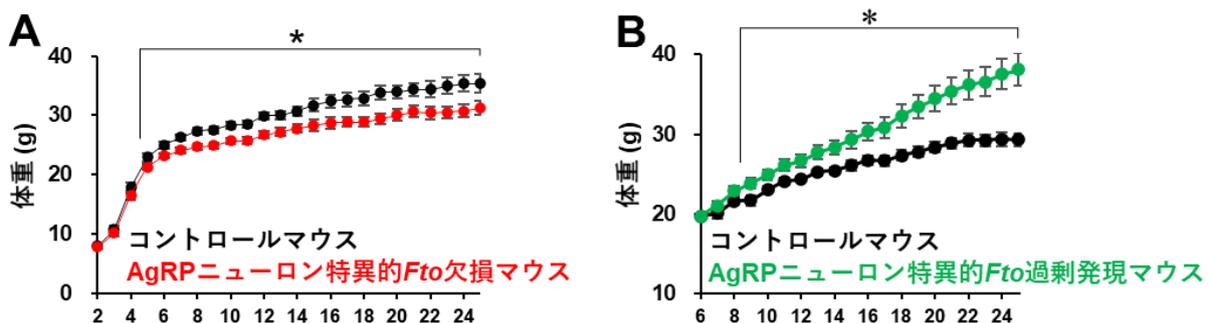


図2 AgRPニューロン特異的な*Fto*欠損マウスおよび*Fto*過剰発現マウスの体重

次に、分子メカニズムを明らかにするため、AgRPニューロン特異的*Fto*欠損マウスの弓状核から抽出したRNAを用いて、m<sup>6</sup>A免疫沈降とそれに続くRNA-Seq（m<sup>6</sup>A-Seq）を行いました。その結果、FTOは主にPre-mRNAのエクソンやイントロン領域のm<sup>6</sup>Aの脱メチル化をしており、特に、選択的スプライシングに関わる遺伝子で脱メチル化が多いことが明らかになりました。また、キネシンなどの輸送関連遺伝子のmRNAにも多くのm<sup>6</sup>A脱メチル化が認められました。

さらに、神経細胞特異的*Fto*欠損マウス (*Fto/Tau-Cre*) の視床下部組織から抽出したRNAを用いてRNA-Seqを行い、その後、アイソフォーム解析を行うことで網羅的な選択的スプライシングの解析を行いました。その結果、*Fto*欠損マウスでは、*Kif1a*のエクソン13含有率が大幅に低下しており、FTOは*Kif1a*のエクソン13を含ませるようにスプライシングを制御していることが示唆されました (図2)。

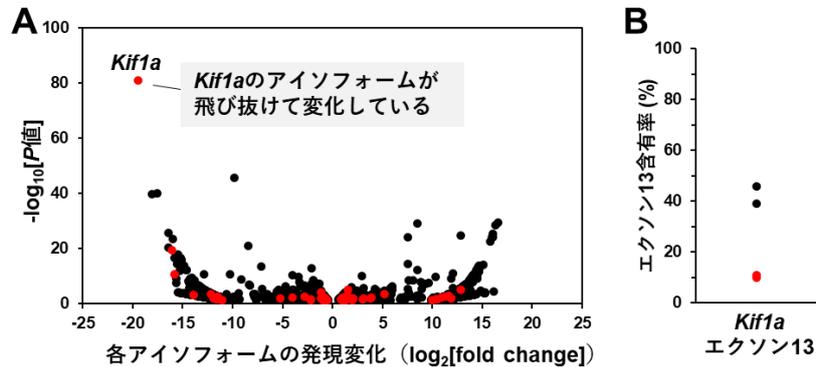


図2 選択的スプライシングの解析

- A. 神経特異的*Fto*欠損マウスの視床下部組織サンプルを用いた選択的スプライシングの網羅的解析 (アイソフォーム解析) により、*Kif1a*の選択的スプライシングが飛び抜けて変化していることが示された。  
 B. *Fto*の欠損により、*Kif1a*のエクソン13含有率が低下した。

KIF1Aは、有芯小胞やシナプス小胞などの軸索輸送<sup>※8</sup>に重要な役割を担っています。そこで、AgRPニューロン特異的な*Fto*欠損マウスおよび過剰発現マウスの組織学的解析を行いました。その結果、有芯小胞のマーカであるSecretogranin IIの免疫陽性密度は、*Fto*欠損マウスで低下し、*Fto*過剰発現マウスで増加していました。さらに、脳スライスからのAgRPの分泌量も、*Fto*欠損マウスで低下し、*Fto*過剰発現マウスで増加していました。

次に、KIF1Aのエクソン13がコードする領域について調べました。AlphaFold2による立体構造予測の結果、エクソン13を含むことでヒンジ領域<sup>※9</sup>を大幅に長くなり、Coiled-coil1aとNeck coilの結合が妨げられることが予測されました。

エクソン13の有無による機能の違いを明らかにするため、エクソン13を含む/含まない2種類のリコンビナントKIF1Aタンパクを合成し解析しました。その結果、エクソン13を含むことで、二量体形成が促進され (図3A)、さらに微小管依存的ATPase活性も増加していました。また、微小管上や軸索内でのKIF1Aの移動速度もエクソン13を含むことで向上していました (図3B)。これらの結果から、KIF1Aはエクソン13を含むことにより機能が向上することが明らかになりました。

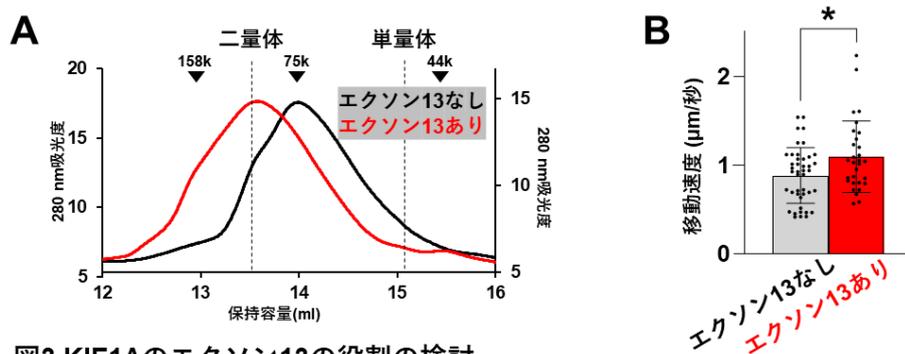


図3 KIF1Aのエクソン13の役割の検討

- A. エクソン13領域を含む、または、含まないKIF1Aタンパクを合成し、サイズ排除クロマトグラフィーでタンパクサイズを調べると、エクソン13を含むKIF1Aは、二量体のサイズに近く、主に二量体で存在していることが示唆された。  
 B. 軸索内においてKIF1Aは、エクソン13を含むことで移動速度が速くなった。

生理状態との関係を調べたところ、AgRPニューロンでは空腹時に*Fto*の発現が増加しており、さらに、弓状核から抽出したRNAサンプルの解析では、空腹時に*Kif1a*のエクソン13を含む選択的スプライシングが増えることが確認されました。また、AgRPニューロン特異的に*Fto*を過剰発現させたマウスで生じる肥満は、AgRPニューロンにおける*Kif1a*をノックダウンさせることで抑制されることが分かりました。

これらの結果から、FTOによる*Kif1a*活性化は空腹時に働き、体重調節に関与していることが示唆されました。

まとめると、FTOはAgRPニューロンにおいて*Kif1a*の選択的スプライシングを介してその機能を高め、軸索輸送を促進し、体重増加に寄与することが示されました。

### (今後の展望)

本研究により、空腹時に働き体重増加に寄与する脳の新しいメカニズムが明らかになりました。今後、このメカニズムを標的とした新しい肥満症治療法の開発が期待されます。

### 用語解説：

- ※<sup>1</sup> 摂食中枢：視床下部に存在し、食欲や熱産生を調節することにより、体内のエネルギーのバランスを保つ役割を担っている。
- ※<sup>2</sup> FTO：RNAのメチル化修飾の一つであるm<sup>6</sup>A修飾のメチル基を除去する酵素。
- ※<sup>3</sup> AgRPニューロン：摂食中枢に存在する中心的なニューロンの一つで食欲を増やす働きをしている。視床下部弓状核に分布している。
- ※<sup>4</sup> KIF1A：神経伝達物質などの輸送を担うタンパクの一つ
- ※<sup>5</sup> 選択的スプライシング：mRNAを作る段階でpre-mRNAから特定のエクソンを選択的に含めたり除いたりすること。
- ※<sup>6</sup> m<sup>6</sup>A修飾：RNAのアデニンにメチル基がつけられた状態で、RNAの様々な機能に影響する。
- ※<sup>7</sup> 視床下部：脳の中央部、間脳の一部に位置し、食欲などの生命維持に関わる機能を担う領域。
- ※<sup>8</sup> 軸索輸送：神経細胞の軸索内を神経伝達物質などが運ばれること。
- ※<sup>9</sup> ヒンジ領域：KIF1Aの一部で折れ曲がった構造をしている。

## 論文詳細

掲載誌 : The EMBO Journal

論文名 : FTO promotes weight gain via altering *Kif1a* splicing and axonal vesicle trafficking in AgRP neurons

(FTOはAgRPニューロンにおいて*Kif1a*のスプライシングと軸索小胞輸送を変化させ、体重増加を促進する)

DOI : <https://doi.org/10.1038/s44318-025-00503-3>

公開日 : 2025年7月10日 午前0時

論文著者 :

河野大輔<sup>1\*</sup>, 川端麗香<sup>2</sup>, 一ノ瀬聡太郎<sup>3</sup>, 須山成朝<sup>4,5</sup>, 大橋一登<sup>6</sup>, Winda Ariyani<sup>1</sup>, 定方哲史<sup>7</sup>, 橋本博美<sup>1</sup>, 小林 良祐<sup>8</sup>, 堀居拓郎<sup>8</sup>, Vina Yanti Susanti<sup>1,9</sup>, 今野歩<sup>10,11</sup>, 常岡明加<sup>1</sup>, 吉川千遥<sup>1</sup>, 松居翔<sup>12</sup>, 原田 彰宏<sup>13</sup>, 矢田俊彦<sup>5,14,15,16</sup>, 畑田出穂<sup>8,11</sup>, 平井 宏和<sup>10,11</sup>, 西山正彦<sup>17</sup>, 佐々木努<sup>12</sup>, 北村忠弘<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> 群馬大学生体調節研究所代謝シグナル解析分野

<sup>2</sup> 群馬大学未来先端研究機構統合腫瘍学研究部門

<sup>3</sup> 群馬大学大学院 医学系研究科 機能形態学

<sup>4</sup> 慶應義塾大学 医学部生理学

<sup>5</sup> 自治医科大学 医学部生理学講座統合生理学部門

<sup>6</sup> 群馬大学生体調節研究所

<sup>7</sup> 群馬大学大学院医学系研究科 教育研究支援センター

<sup>8</sup> 群馬大学生体調節研究所ゲノム科学リソース分野

<sup>9</sup> ガジャ・マダ大学医学部内科

<sup>10</sup> 群馬大学大学院医学系研究科脳神経再生医学分野

<sup>11</sup> 群馬大学未来先端研究機構 ウイルスベクター開発研究センター

<sup>12</sup> 京都大学大学院農学研究科 食品生物科学専攻 栄養化学分野

<sup>13</sup> 大阪大学医学系研究科細胞生物学教室

<sup>14</sup> 関西電力医学研究所統合生理学研究センター 統合生理学研究部

<sup>15</sup> 岐阜大学大学院医学系研究科 糖尿病・内分泌代謝内科学

<sup>16</sup> 岐阜大学高等研究院One Medicineトランスレーションリサーチセンター

<sup>17</sup> 群馬大学名誉教授

\*責任著者

【本件に関するお問合せ先】

群馬大学 生体調節研究所 助教 河野大輔

Tel: 027-220-8847

E-MAIL : [daisuke.kohno@gunma-u.ac.jp](mailto:daisuke.kohno@gunma-u.ac.jp)

群馬大学 昭和地区事務部総務課研究所庶務係 係長 溝田哲也

Tel: 027-220-8822

E-MAIL : [kk-msomu4@ml.gunma-u.ac.jp](mailto:kk-msomu4@ml.gunma-u.ac.jp)