

令和元年6月25日現在

機関番号：24701

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2017～2018

課題番号：17K19924

研究課題名（和文）運動・摂食・老化関連における視床下部のFGF23/Klothoシステムの新機能

研究課題名（英文）Functional roles of FGF23/alpha-Klotho system in the regulation of food intake.

研究代表者

小森 忠祐（Komori, Tadasuke）

和歌山県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：90433359

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：視床下部におけるFGF23の作用を検討するために、FGF23を脳室内投与したところ、FGF23投与群において摂食量の増加、及び視床下部におけるNPYやAgRPなど摂食促進ニューロペプチドの発現増加が認められた。また、Klothoヘテロ欠損マウスの体温を絶食条件において測定したところ、野生型マウスで認められた絶食時の体温低下がKlothoヘテロ欠損マウスでは抑制されていた。さらに、寒冷暴露下において、視床下部におけるKlotho遺伝子の発現が増加傾向を示した。以上の結果より、FGF23/Klotho系は、視床下部において、摂食調節や体温調節を担っている可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

健康寿命（健康上の問題で日常生活が制限されることなく生活できる期間）延伸の鍵は適切な食事と運動にあると考えられおり、食事や運動が個体の老化に及ぼす影響の分子機序が注目されている。抗老化遺伝子であるKlothoの発見により様々な個体の老化メカニズムが明らかとなってきたが、FGF23/Klothoシステムと摂食や運動との関連性は不明のままであった。本研究では、KlothoとそのリガンドであるFGF23が視床下部において摂食・エネルギー代謝を制御する新たな因子であることを発見した。これらの結果は、中枢神経系を介した個体の老化メカニズムの解明へと繋がることが期待される。

研究成果の概要（英文）：To investigate the functional roles of FGF23 in the hypothalamus, we injected FGF23 intracerebroventricularly into fasted mice. Intracerebroventricular injection of FGF23 induced the expression of Egr1 in the hypothalamus. In addition, amount of 2-hour food intake was increased by FGF23. FGF23 induced the gene expression of NPY and AgRP in the hypothalamus. These results suggest that FGF23 is a novel important regulator of food intake during fasting. Next, we analyzed the body temperature in Klotho-deficient mice in both fed and fasted conditions. As homozygous Klotho-deficient mice show severe physical abnormalities like human premature aging, we used heterozygous Klotho-deficient (Klotho+/-) mice. There were no differences in the body temperature between WT and Klotho+/- mice in the fed condition. However, the fasting-induced decrease in body temperature observed in WT mice was less severe in Klotho+/- mice.

研究分野：代謝学

キーワード：視床下部 FGF23 Klotho 摂食調節

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

1997年に発見された α Klothoは、その遺伝子欠損マウスが多彩な老化症状を示すことから、“抗老化遺伝子”として注目を集めている。1型膜蛋白質である α Klothoは、これまでに、線維芽細胞増殖因子（fibroblast growth factor; FGF）23の受容体サブユニットとしてカルシウム・リン代謝を調節することや、細胞膜から切断された分泌型 α KlothoとしてIGF-1やWntのシグナルを抑制することなどが知られている。その中でも、FGF23遺伝子欠損マウスが α Klotho遺伝子欠損マウスと同様の病的老化症状を示すことから、FGF23/ α Klothoシステムが病的老化に重要であると考えられている。

2. 研究の目的

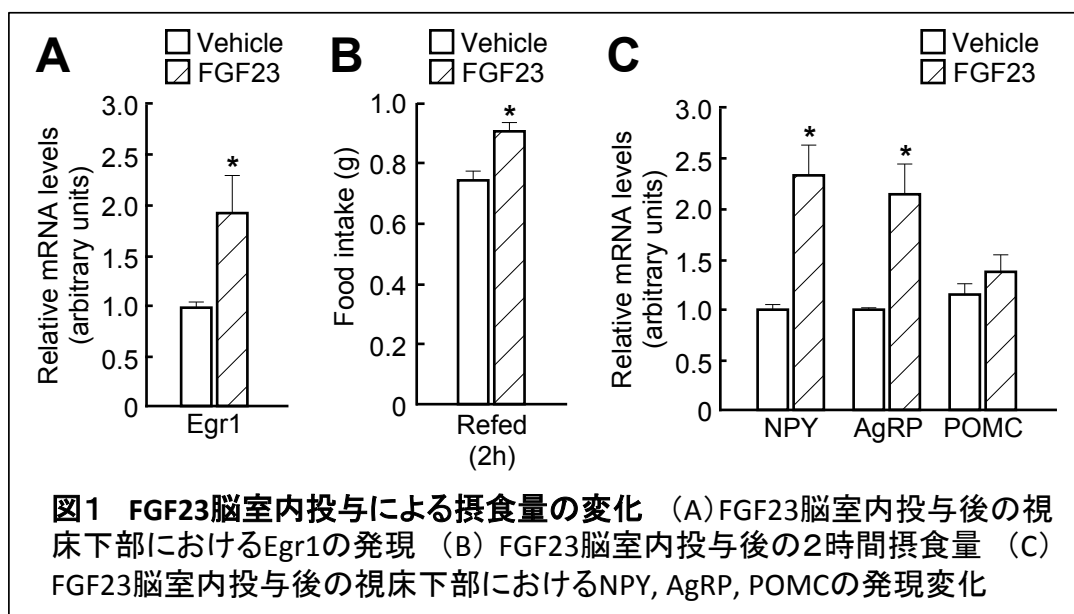
申請者らはこれまで視床下部における摂食調節機構に着目し、研究を進めてきた（Ueyama E et al., *Neurosci Lett*, 2004; Morikawa Y et al., *J Neuroendocrinol*, 2004; Komori T et al., *Neuroscience*, 2006; *J Biol Chem*, 2010; *J Biol Chem*, 2011）。さらに、絶食により視床下部において誘導される遺伝子をcDNAマイクロアレイにより網羅的に検討したところ、 α Klothoの発現が絶食により増加していた。また、 α Klothoヘテロ欠損マウスは、野生型マウスと比較して絶食後の再摂食量が有意に減少していたことから、 α Klothoは視床下部において摂食促進作用を有する可能性が示唆された。 α Klothoに加え、そのリガンドであるFGF23の血中濃度と視床下部における発現が絶食により増加していたことから、申請者らは α Klothoの摂食促進作用はFGF23によるものと考えている。本研究の目的は、視床下部における摂食・エネルギー代謝調節機構に関与する新規調節因子として、抗老化作用を有するFGF23/ α Klothoシステムに着目し、抗老化に対して重要な役割を担う摂食や運動と視床下部におけるFGF23/ α Klothoシステムとの関連性を明らかにすることで、視床下部を介した運動-摂食-老化関連の分子メカニズムを解明することである。

3. 研究の方法

- ①FGF23を脳室内に投与し、リアルタイムPCR法を用いて視床下部におけるEgr1の発現を検討した（図1A）。
- ②FGF23を脳室内に投与した時の2時間摂食量を測定した（図1B）。
- ③FGF23を脳室内に投与した時の視床下部における摂食調節ニューロペプチド(NPY, AgRP, POMC)の発現を、リアルタイムPCR法を用いて検討した（図1C）。
- ④絶食時の野生型マウスの骨、骨格筋、及び視床におけるFGF23の発現を、リアルタイムPCR法を用いて検討した。
- ⑤ α Klothoヘテロ欠損マウスにおける絶食時の体温変化を、体内埋め込み式体温測定装置（nano tag; キッセイコムテック社製）を用いて検討した（図2）。
- ⑥小動物用温度調整機能付チャンバー（シンファクトリー社製）を用いて野生型マウスを寒冷環境下におき、視床下部における α Klothoの発現変化をリアルタイムPCR法により検討した。

4. 研究成果

視床下部におけるFGF23の作用を検討するために、FGF23を脳室内に投与し、摂食量の検討を行った。まず、絶食時の視床下部において直接的にFGF23が作用している事を確認するために、視床下部におけるFGF23シグナルの活性化（Egr1の発現）を検討した。その結果、視床下部において、FGF23投与によりEgr1の発現増加が認められた（図1A）。FGF23を脳室内投与し、1時



間後に摂食量を2時間測定したところ、FGF23投与群において摂食量の増加が認められた(図1B)。また、摂食促進作用を有するニューロペプチドY (NPY) やアグーチ関連蛋白 (AgRP) の視床下部における発現変化を検討したところ、FGF23の脳室内投与により、NPYやAgRPの発現増加が認められた(図1C)。しかし、摂食抑制作用を有する α -メラノサイト刺激ホルモン (α -MSH) をコードする遺伝子であるプロオピオメラノコルチン (POMC) の発現に変化は認められなかった(図1C)。

絶食48時間後に血中、及び視床下部において増加するFGF23がいかなる臓器において産生されているのかを検討した。FGF23は、骨や骨格筋において発現していることが報告されているため、それらの組織における絶食によるFGF23の発現変化を検討したが、絶食48時間後の骨や骨格筋において、FGF23の遺伝子発現の増加は認められなかった。また、中枢神経系では視床においてFGF23の発現が認められるとの報告もあるため、視床におけるFGF23の遺伝子発現変化を検討したが、FGF23の発現は認められなかった。今後は、絶食により遺伝子発現が変化する代謝系の他の臓器(肝臓、膵臓、脂肪など)における発現の検討が必要である。

α Klothoヘテロ欠損マウスの自由摂食下と絶食条件において、体温、及び血糖値を測定した。その結果、自由摂食下では野生型マウスと α Klothoヘテロ欠損マウスの体温に差は認められなかった(図2)。野生型マウスは、絶食下において体温が低下することが知られているが、 α Klothoヘテロ欠損マウスでは野生型マウスと比較して絶食時の体温低下が有意に抑制されていた(図2)。

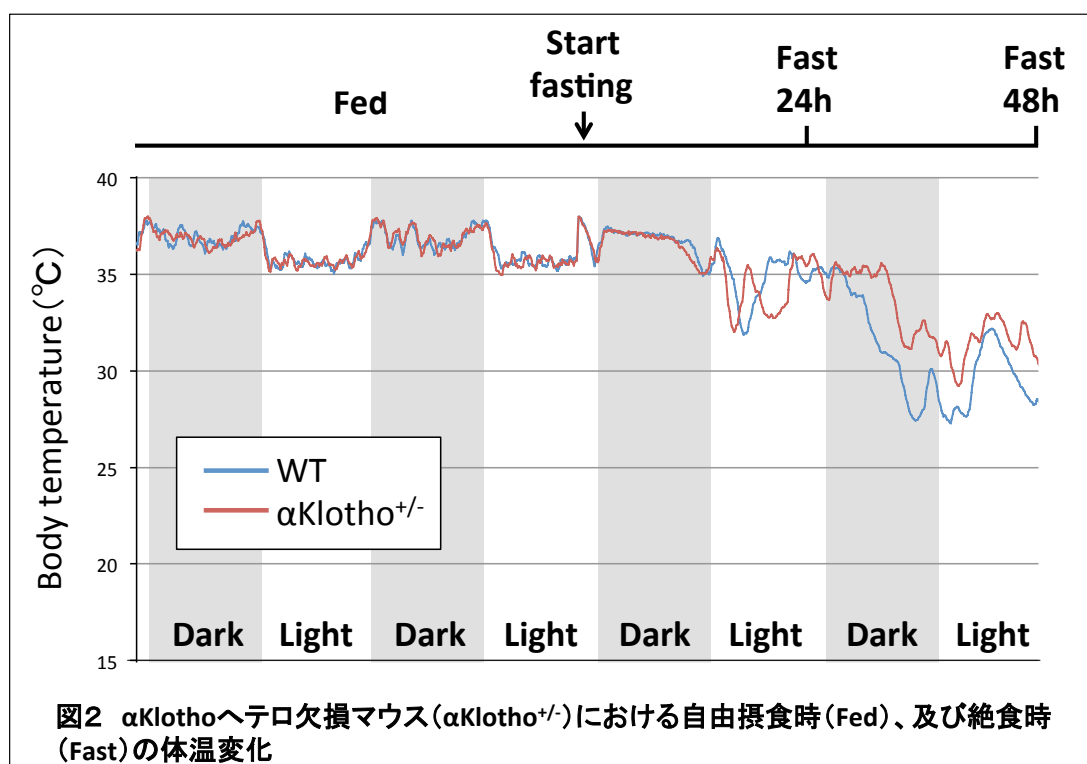


図2 α Klothoヘテロ欠損マウス(α Klotho^{+/-})における自由摂食時(Fed)、及び絶食時(Fast)の体温変化

血糖値に関しては、自由摂食下と絶食下のいずれにおいても野生型マウスと α Klothoヘテロ欠損マウスとの間に差は認められなかった。以上の結果より、 α Klothoは、絶食時の視床下部において、摂食調節に加えて体温調節を担っている可能性が示唆された。 α Klothoと体温調節の関連性を詳細に検討するために、小動物用温度調整機能付チャンバー(HC-100;シンファクトリー社製)を用いて野生型マウスを寒冷条件下に置き、視床下部における α Klothoの発現を検討した。4°Cの寒冷条件下に7日間暴露することにより、視床下部における α Klotho遺伝子の発現が増加傾向を示した。以上の結果より、 α Klothoは、視床下部において、絶食時に加えて寒冷環境下においても何らかの重要な作用を有する可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 4 件)

発表者名: 小森忠祐

発表標題: Functional roles of FGF23- α Klotho system in the regulation of food intake and body temperature in the hypothalamus

学会名: A Keystone Symposium [Functional Neurocircuitry of Feeding and Feeding Disorders]

発表年：2019

発表者名：小森忠祐

発表標題：Functional roles of FGF23- α Klotho axis in the regulation of food intake during fasting

学会名：A Keystone Symposium [Organ Crosstalk in Obesity and NAFLD]

発表年：2018

発表者名：小森忠祐

発表標題：絶食時の視床下部摂食調節機構における FGF23/ α Klotho 系の機能

学会名：第 1 2 3 回日本解剖学会総会・全国学術集会

発表年：2018

発表者名：小森忠祐

発表標題：絶食時の視床下部における FGF23 の摂食調節作用

学会名：第 4 0 回日本生物学的精神医学会・第 6 1 回日本神経化学会大会合同年会

発表年：2018

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等：なし

6. 研究組織

(1)研究分担者：なし

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。