

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20590191

研究課題名(和文) オメガ脂肪酸を介した炎症収束作用分子としてのB-FABP

研究課題名(英文) Analysis of B-FABP as an immunoregulatory factor by modulating omega-3 polyunsaturated fatty acid metabolism

研究代表者

徳田 信子 (TOKUDA NOBUKO)

山口大学・大学院医学系研究科・講師

研究者番号：70227578

研究成果の概要(和文):

脂肪酸の細胞内シャペロンの1つでオメガ3脂肪酸に親和性が高い脳型脂肪酸結合蛋白質(B-FABP/FABP7)の免疫臓器・免疫細胞における局在と機能を検討した。

B-FABPは末梢免疫臓器T細胞領域のconduit systemを形成しているfibroblastic reticular cellに局在し、KOマウスでは、CD4陽性T細胞の割合が有意に増加していた。また、肝臓のクッパー細胞にもB-FABPが局在し、KOマウスでは食能低下および炎症時の傷害部位への集積が低下していた。

研究成果の概要(英文):

The present study was undertaken to examine the detailed distribution and the function of brain-type fatty acid binding protein (B-FABP/FABP7), a strong binder of omega-3 fatty acids, in mouse peripheral immune organs and immune cells.

B-FABP was localized to the fibroblastic reticular cells, which construct the stromal reticula in the T cell areas of the peripheral lymph nodes and spleen. In B-FABP knockout (KO) mice, the percentage of CD4⁺ cells in the organs was significantly increased compared with that in wild-type mice.

In the liver, B-FABP was exclusively localized in Kupffer cells. Their phagocytic activity and accumulation to injured portion were significantly decreased in KO mice.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度	0	0	0
年度	0	0	0
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：解剖学

科研費の分科・細目：基礎医学・解剖学一般(含組織学・発生学)

キーワード：脂肪酸、脂肪酸結合タンパク質(FABP)、リンパ節、線維芽細胞、肝臓、クッパー細胞

1. 研究開始当初の背景

高度不飽和脂肪酸は、生体の恒常性維持のう

えで必須である。なかでもドコサヘキサエン酸(DHA)に代表されるオメガ3(ω 3)脂肪酸(メチル

基から3番目の炭素に2重結合が存在するものは、脳神経系の発達過程や、記憶・学習・情動などの神経可塑性調節に重要な栄養素である。また免疫系への作用として ω 3脂肪酸摂取に抗炎症・抗アレルギー効果があることが知られており、臨床応用されている。その一方で、 ω 3脂肪酸過剰摂取で感染症は憎悪する。 ω 3脂肪酸の直接あるいは脂質メデーエーターを介した炎症制御は、 ω 3脂肪酸の免疫収束作用として、大きな注目を集めている。しかし、その分子機構については未だ不明な点が多い。

脳型脂肪酸結合タンパク質(Brain-type Fatty Acid Binding Protein: B-FABP/FABP7)は、FABP分子ファミリーの1つで、高い ω 3脂肪酸への結合能を有し、水に不溶な ω 3脂肪酸を可溶化する細胞内キャリアーである。B-FABP/FABP7の細胞動態を調節することにより、脂肪酸代謝やシグナル伝達が制御されると考えられている。

申請者らは、B-FABPの非神経系組織、特に免疫系における組織発現解析を施行している。そして、これまで神経系に特異性が高いと信じられていたB-FABPが、末梢免疫臓器の支持細胞や肝臓のクッパー細胞や豊富に局在していることを突き止めた。そこで、免疫系細胞に発現し ω 3脂肪酸に高い結合能を示すB-FABPが、 ω 3脂肪酸の免疫収束作用の鍵を握る分子ではないのか?という着想に至った。

2. 研究の目的

ω 3脂肪酸が末梢免疫臓器や肝臓においてB-FABP/FABP7を介し免疫応答を制御していることを明らかにする。

3. 研究の方法

リンパ節と脾臓において、B-FABP/FABP7の局在を、共焦点レーザー顕微鏡や電子顕微鏡によって示した。また、野生型とB-FABP KOマウスのリンパ球分画の差異を、フローサイトメーターを用いて示した。

また、肝臓については、野生型とB-FABP KOマウスの差異について、食食能や炎症に対する反応の違いについて、免疫染色・共焦点レーザー顕微鏡・フローサイトメーターを用いて示した。

4. 研究成果

リンパ節・脾臓のT細胞領域の α SMA陽性細胞にB-FABPが局在し、その細胞はER-TR7陽性のframeworkに沿っていた。免疫電顕ではB-FABP陽性細胞がcollagen fiberをencloseしている像が見られ、collagen fiber・周囲の血管内皮・pericyteには局在が見られなかった。すなわち、B-FABPは末梢免疫臓器のconduit systemを形成している線維芽細胞(fibroblastic reticular cell)のみに局在していた。また、野生型と

B-FABP KOマウスのリンパ節と脾臓のリンパ球の表面抗原を解析したところ、KOマウスにおいてCD4陽性T細胞の割合が有意に増加していた。

また、肝臓においては、B-FABPが正常時および炎症時のクッパー細胞に局在していた。KOマウスではクッパー細胞の食食能が有意に低下しており、炎症時には傷害部位への集積が低下していた。

これらの結果から、 ω 3脂肪酸に高い結合能を示すB-FABPが末梢免疫臓器のT細胞や肝クッパー細胞の制御に寄与していることが示された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計21件)

①Maekawa, M., Owada, Y., and Yoshikawa, T. (2011). Role of polyunsaturated fatty acids and fatty acid binding protein in the pathogenesis of schizophrenia. *Curr Pharm Des* 17,168-175. 査読有

②*Ogawa, E., *Owada, Y., Ikawa, S., Adachi, Y., Egawa, T., Nemoto, K., Suzuki, K., Hishinuma, T., Kawashima, H., Kondo, H., Muto, M., Aiba, S., Okuyama, R. (2011). Epidermal FABP (FABP5) regulates keratinocyte differentiation via 13(S)-HODE mediated activation of the NF- κ B signaling pathway. *J Invest Dermatol* 131, 604-612. (*equally contributed) 査読有

③Kamada, F., Aoki, Y., Narisawa, A., Abe, Y., Komatsuzaki, S., Kikuchi, A., Kannno, J., Nihori, T., Ono, M., Ishii, N., Owada, Y., Fujimura, M., Mashimo, Y., Suzuki, Y., Hata, A., Tsuchiya, S., Tominaga, T., Matsubara, Y., Kure, S. (2011). A genome-wide association study identifies RNF213 as the first Moyamoya disease gene. *J Human Genetics* 56, 34-40. 査読有

④山本由似、塩田倫史、大和田祐二、福永浩司 (2011). 心臓型脂肪酸結合タンパク質による中枢ドパミン神経活動の調節 *薬学雑誌* 131, 497-502. 査読有

⑤Tokuda N., Adachi T., Adachi Y., Higashi M., Sharifi K., Tuerxun T., Sawada T., Kondo H., Owada Y. (2010). Identification of FABP7 in fibroblastic reticular cells of mouse lymph nodes. *Histochem Cell Biol* 134, 445-452. 査読有

⑥ Saino-Saito, S., Suzuki, R., Tokuda, N.,

Abe, H., Kondo, H., Owada, Y. (2010). Localization of fatty acid binding proteins (FABPs) in the cochlea of mice. *Ann Anat* 192, 210-214. 査読有

⑦ Shioda, N., Yamamoto, Y., Watanabe, M., Binas, B., Owada, Y. and Fukunaga, K. (2010). Heart-type fatty acid binding protein regulates dopamine D2 receptor functions in mouse brain. *J Neurosci* 30, 3146-3155. 査読有

⑧ Maekawa, M., Iwayama, Y., Arai, R., Nakamura, K., Ohnishi, T., Osumi, N., Owada, Y., Mori, N. and Yoshikawa, T. (2010). Polymorphism screening of brain-expressed FABPs7, 5 and 3 genes and association studies in autism and schizophrenia in Japanese subjects. *J Human Genetics* 55, 127-130. 査読有

⑨ 徳田信子, 安達泰弘, 澤田知夫, 大和田祐二 (2010) 脂肪酸結合蛋白質 日本臨床 68 巻増刊号 1 広範囲 血液・尿化学検査 免疫学的検査 - その数値をどう読むか - 第 7 版(2), 80-82. 査読無

⑩ Suzuki, R., Nourani, MR., Saino-Saito, S., Abe, H., Nochi, T., Kiyono, H., Spener, F., Kondo, H. and Owada, Y. (2009): Localization of fatty acid binding protein of epidermal type (E-FABP) common to dendritic cells and presumptive macrophage in Peyer's patches and epithelial M-cells of mouse intestine. *Histochem Cell Biol* 132, 577-584. 査読有

⑪ Saino-Saito, S., Nourani, MR., Iwasa, H., Kondo, H. and Owada, Y. (2009): Discrete localization of various fatty acid binding proteins in different cell populations of mouse retina. *Cell Tissue Res* 338, 191-201. 査読有

⑫ Maekawa, M., Takashima, N., Matsumata, M., Ikegami, S., Kontani, M., Hara, Y., Kawashima, H., Owada, Y., Kiso, Y., Yoshikawa, T., Inokuchi, K. and Osumi, N. (2009). Arachidonic acid drives postnatal neurogenesis and elicits a beneficial effect on prepulse inhibition, a biological trait of psychiatric illnesses. *PLoS ONE* 4, e5085. 査読有

⑬ Kaneko, I., Suzuki, K., Matsuo, K., Kumagai, H., Owada, Y., Noguchi, N., Hishinuma, T. and Ono, M. (2009). Cysteinyl leukotrienes enhance the degranulation of bone marrow-derived mast cells through the autocrine mechanism. *Tohoku J Exp Med* 217, 185-91. 査読有

⑭ 本橋慧樹, 山本由似, 塩田倫史, 近藤尚武,

大和田祐二, 福永浩司 (2009) 高次脳機能における心臓型脂肪酸結合タンパク質の役割 薬学雑誌 129, 191-195. 査読有

⑮ 徳田信子, 安達泰弘, 澤田知夫, 大和田祐二 (2009) 免疫系細胞による FABP 分子群の発現と機能 時間学研究 3, 49-57. 査読有

⑯ Tamai, K., Tanaka, N., Toyoshima, M., Yamamoto, N., Owada, Y., Kiyonari, H., Ueno, Y., Ono, M., Shimosegawa, T., Watanabe, M. and Sugamura, K. (2008). Loss of Hrs in the central nervous system causes accumulation of ubiquitinated proteins and neurodegeneration. *Am J Pathol* 173, 1806-1817. 査読有

⑰ Yamamoto, N., Kaneko, I., Motohashi, K., Sakagami, H., Adachi, Y., Tokuda, N., Sawada T., Furukawa, H., Ueyama, Y., Fukunaga, K., Ono, M., Kondo, H. and Owada, Y. (2008). Fatty acid binding protein regulates TNF-alpha production in mast cells. *Prost Leuko Ess Fatty Acids* 79, 21-26. 査読有

⑱ Zhang, M.I., Furukawa, H., Tokunaka, K., Saiga, K., Date, F., Owada, Y., Nose, M. and Ono, M. (2008). Mast cell hyperplasia in the skin of Dsg4 deficient hypertrichosis mice, which are long-living mutant of lupus-prone mice. *Immunogenetics* 60, 599-607. 査読有

⑲ Schachtrup, C., Malcharek, S., Haitsma, J.J., Lachmann, B., Owada, Y., Binas, B., Kondo, H., Rüstow, B., Galla, H.J. and Spener, F. (2008). Activation of PPAR gamma reverses a defect of surfactant synthesis in mice lacking two types of fatty acid binding protein (FABP). *Biochem Biophys Acta* 1781, 314-320. 査読有

⑳ Owada, Y. (2008). Fatty acid binding protein: localization and functional implication in the brain. *Tohoku J Exp Med* 214, 213-220. 査読有

㉑ Kaneko, I., Hishinuma, T., Suzuki, K., Owada, Y., Kitanaka, N., Kondo, H., Goto, J., Furukawa, H. and Ono, M. (2008). Prostaglandin F2 alpha regulates cytokine responses of mast cells through the receptors for prostaglandin E. *Biochem Biophys Res Commun* 367, 590-596. 査読有

[学会発表] (計 22 件)

① 脳の脂質恒常性維持における脂肪酸結合タンパク質の役割
大和田祐二

第 88 回日本生理学会大会 第 116 回日本解剖学会総会・全国学術集会 合同大会(2011, 東日本大震災のため誌上開催)

②リンパ内の fibroblastic reticular cell における脳型脂肪酸結合タンパク質 (FABP7) の局在解析

徳田信子、安達泰弘、安達利昭、東麻由美、Kazem Sharifi、Tuerhong Tuerxun、澤田知夫、大和田祐二

第 88 回日本生理学会大会 第 116 回日本解剖学会総会・全国学術集会 合同大会(2011, 東日本大震災のため誌上開催)

③脂肪酸結合タンパク質 (FABP5) は脂肪酸代謝産物 13(S)-HODE による NF- κ B シグナル伝達の調節を介して表皮細胞分化を制御する

安達泰弘、根本圭、徳田信子、澤田知夫、奥山隆平、大和田祐二

第 88 回日本生理学会大会 第 116 回日本解剖学会総会・全国学術集会 合同大会(2011, 東日本大震災のため誌上開催)

④FABP7 expression in injured brain cortex and its role in astrocyte proliferation

Kazem Sharifi, Yuki Yasumoto, Yasuhiro Adachi, Tuerhong Tuerxun, Ariful Islam, Majid Ebrahimi, Tomoo Sawda, Nobuko Tokuda, Yuji Owada

第 88 回日本生理学会大会 第 116 回日本解剖学会総会・全国学術集会 合同大会(2011, 東日本大震災のため誌上開催)

⑤脂肪酸タンパク質 (FABP7) はクッパー細胞の食食能を介して肝傷害過程に関わる

清平美和、澤田知夫、宮崎啓史、徳田信子、安達泰弘、大和田祐二

第 88 回日本生理学会大会 第 116 回日本解剖学会総会・全国学術集会 合同大会(2011, 東日本大震災のため誌上開催)

⑥脳の脂質恒常性と神経精神疾患～脂質結合タンパク質の役割～

大和田祐二

第 7 回九州・山口脳循環代謝フォーラム(2010.12.17, 福岡市 ホテルオークラ)

⑦Quanta3D・LSM510META・FC500 を用いたマウスリンパ節内の脂肪酸結合タンパク質 (FABP) サブタイプの局在解析

徳田信子、安達泰弘、安達利昭、東麻由美、澤田知夫、有働公一、大和田祐二

総合科学実験センター 平成 22 年度第 2 回研究発表会 (2010.12.14, 山口市 山口大学)

⑧クッパー細胞の活性制御における脂肪酸結合タンパク質 (FABP7) の関与

澤田知夫、清平美和、宮崎啓史、徳田信子、安達泰弘、大和田祐二

第 65 回日本解剖学会中国・四国支部学術集会(2010.10.10, 呉市 広島国際大学)

⑨クッパー細胞の活性制御における脂肪酸結合タンパク質 (FABP7) の関与

澤田知夫、清平美和、宮崎啓史、徳田信子、安達泰弘、大和田祐二

第 22 回日本比較免疫学会学術集会(2010.08.03, 福岡市 九州大学)

⑩温度と神経系構成細胞の反応について
大和田祐二

Thermal neuromodulation ブラッシュアップカンファレンス(2010.05.27, 宇部市 山口大学)

⑪リンパ節内の脂肪酸結合タンパク質 (FABP) サブタイプの局在解析

徳田信子、東麻由美、安達利昭、安達泰弘、澤田知夫、大和田祐二

第 115 回日本解剖学会総会(2010.03.30, 盛岡市 岩手県民会館)

⑫マウス胸腺上皮細胞での液性因子産生における脂肪細胞型脂肪酸結合タンパク質 (FABP4) の機能

安達泰弘、平松澄恵、徳田信子、澤田知夫、大和田祐二

第 115 回日本解剖学会総会(2010.03.29, 盛岡市 岩手県民会館)

⑬脳型脂肪酸結合タンパク質 (FABP7) のアストロサイトにおける機能

安本有希、Kazem Sharifi、森廣雄介、安達泰弘、徳田信子、澤田知夫、大和田祐二

第 115 回日本解剖学会総会(2010.03.29, 盛岡市 岩手県民会館)

⑭シンポジウム「解剖学の進歩－精神機能との関連」:

FABP 分子群の神経系における機能－精神疾患との関連について－

大和田祐二

日本解剖学会第 64 回中国・四国支部学術集会(2009.10.25, 南国市 高知大学)

⑮FABP7 の肝傷害過程における発現の意義

徳田信子、澤田知夫、中村啓二、中原有海、清平美和、安達泰弘、大和田祐二

日本解剖学会第 64 回中国・四国支部学術集会(2009.10.25, 南国市 高知大学)

⑯表皮細胞の分化における表皮型脂肪酸結合タンパク質 (FABP5) の関与

安達泰弘、根本圭、徳田信子、澤田知夫、大和田祐二

日本解剖学会第64回中国・四国支部学術集会
(2009.10.25, 南国市 高知大学)

⑰脂肪酸結合タンパク質(FABP7)のクッパー細胞における発現とその意義

澤田知夫、中村啓二、中原有海、清平美和、徳田信子、安達泰弘、大和田祐二

日本比較免疫学会 第21回学術集会
(2009.08.04, 藤沢市 日本大学)

⑱表皮細胞の分化における表皮型脂肪酸結合タンパク質の関与

根本圭、奥山隆平、安達泰弘、徳田信子、澤田知夫、大和田祐二、武藤正彦

第112回山口医学会学術講演会(2009.07.18, 宇部市 山口大学)

⑲アストロサイトの分裂における脳型脂肪酸結合タンパク質(FABP7)の関与

森廣雄介、安本有希、徳田信子、安達泰弘、澤田知夫、大和田祐二、鈴木倫保

第112回山口医学会学術講演会(2009.07.18, 宇部市 山口大学)

⑳FABP7の肝傷害過程における時間的発現変化の意義

徳田信子、澤田知夫、中村啓二、中原有海、清平美和、安達利昭、安達泰弘、大和田祐二

日本時間学会第1回大会(2009.06.14, 山口市 山口大学)

㉑神経・免疫系における脂肪酸結合蛋白質の機能

徳田信子

The 3rd Life Science Seminar in Yamaguchi
(2009.05.26, 宇部市 山口大学)

㉒FABP分子の神経系における機能調節機構の解析—精神疾患の病態への関与—

大和田祐二

宇部興産学術振興財団セミナー(2008.06.03, 宇部市 宇部興産)

[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

<http://ds.cc.yamaguchi-u.ac.jp/~org-anat/>

(1)研究代表者

徳田 信子(TOKUDA NOBUKO)

山口大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号:70227578

(2)研究分担者

大和田 祐二(OWADA YUJI)

山口大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号:20292211

(3)連携研究者

なし

6. 研究組織