

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月20日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21590215

研究課題名（和文） FABP分子群の細胞内シグナル伝達制御機構の解析

研究課題名（英文） Mechanism by which fatty acid binding proteins regulate the cellular signal transduction.

研究代表者

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

研究成果の概要（和文）：

本申請では、FABP遺伝子ノックアウトマウスおよび各種培養細胞への強制発現系を用いて、FABP分子群の細胞内シグナル伝達系の制御の分子メカニズムについて、脂肪酸代謝に焦点を当てながら検証を加えた。その結果、①表皮型FABP分子が、マウス表皮細胞においてリノール酸の代謝制御を介して、早期分化過程に関与していることが判明した(Ogawa et al., J Invest Dermatol 2011)。②脳型FABPが、アストロサイトの増殖制御にn-3系不飽和脂肪酸代謝の制御を介して関与していることが判明した(Sharifi et al., Histochem Cell Biol 2011)。

研究成果の概要（英文）：

In this study, we examined the role of fatty acid binding proteins in the regulation of cellular signal transduction, mainly by using FABP-deficient mice. The following results have been so far obtained: ① epidermal-type FABP (FABP5) is involved in the early differentiation process of mouse keratinocytes though the regulation of linoleic acid metabolism (Ogawa et al., J Invest Dermatol, 2011). ② brain-type FABP (FABP7) is involved in the proliferation of astrocytes through the regulation of omega-3 polyunsaturated fatty acid metabolism (Sharifi et al., Histochem Cell Biol, 2011).

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：神経科学 組織細胞学

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：脂肪酸結合タンパク質、表皮細胞、リンパ節、胸腺

1. 研究開始当初の背景

脂肪酸結合タンパク質(FABP)は、リガンドである脂肪酸や脂肪酸代謝物の細胞内取り込み・輸送・代謝の調節を介して様々な細胞機

能に関わっている。すなわち外来（食餌・循環血液）あるいは細胞自身（細胞膜）に由来する水に不溶性の脂肪酸がさまざまな細胞機能を発揮するための制御分子である、と考

えられている。これまでに申請者は形態学的手法により、12種におよぶ FABP 分子群が生体組織・細胞に広く多様に分布していることを明らかにしてきた。また申請者らによる3種の FABP 遺伝子ノックアウトマウスの研究から、FABP 分子の生体機能は、長鎖脂肪酸や脂肪酸代謝物（プロスタノイドなど）の広範な作用と密接にかかわっていることが明らかになってきた。すなわち FABP 分子の機能は、古くから知られていたミトコンドリアの脂肪酸酸化によるエネルギー産生や細胞膜のリン脂質膜構成などの細胞の基本的機能にとどまらず、免疫応答や神経可塑性調節などにまで及ぶことが判明した。しかしながら FABP 分子の作用機構の詳細、特に細胞内シグナル伝達系への関与については不明であった。

2. 研究の目的

組織発現の多様性を示す FABP 分子に着目し、以下の点について主に脂質代謝とシグナル分子の発現および活性の観点から検証することを目的とした。

- (1) アストロサイトおよび免疫系支持細胞において、FABP 7は核内受容体 PPAR の活性化に関与するの否か、また生体機能は何か。
- (2) 表皮細胞において、FABP5 は cPLA2 や LOx の活性調節を介して、表皮細胞の分化に重要な役割を持つ NFκB の活性化制御に関与するの否か。

3. 研究の方法

各種 FABP ノックアウトマウスおよび各種培養細胞株への強制発現系を用いた検討を加えた。

4. 研究成果

(1) 神経外傷に伴うアストロサイトの分裂によって形成されるグリア瘢痕は、中枢神経系の損傷や変性疾患の病態に深く関与する。脂肪酸結合タンパク質の一つである FABP7 は、神経幹細胞やアストロサイトに発現することが知られていたが、その機能の詳細については不明であった。本研究の結果、免疫組織化学法を用いて FABP7 が大脳皮質のアストロサイトのみならず、大脳皮質のグリア系幹細胞として注目されているオリゴデンドロサイト前駆細胞にも発現することを明らかにした。次に、FABP7 ノックアウトマウスに対して、グリア系細胞の分裂（グリア瘢痕形成）を促す皮質損傷モデルを作成し、アストロサイトの数・分裂能を評価したところ、ノックアウトマウスでは野生型に比べて有意に低下していることが明らかになった。さらにノックアウトマウス由来の初代培養アストロ

サイトでは、分裂能の低下のみならず、オメガ3系脂肪酸の取り込みが低下していることが判明した。

(2) 表皮細胞内・外の脂質環境は、表皮細胞の分化誘導や水バリアなどの機能発現において、重要な役割を担っている。本研究では、長鎖不飽和脂肪酸の細胞内シャペロンの1つである表皮型脂肪酸結合タンパク質 (FABP5) が、n-6系必須脂肪酸であるリノール酸の表皮細胞への取り込みと、リノール酸代謝産物 13-HODE による NFκB シグナル制御を介して、表皮細胞分化に関与していることを明らかにした。

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)

- ① Sugawara, T. *, Nemoto, K. *, Tokuda, N., Adachi, Y., Yamano, N., Muto, M., Okuyama, R., Sakai, S. and Owada, Y. (2012). Reduced size of sebaceous gland and altered sebum lipid composition in mice deficient in the fatty acid-binding protein 5 gene. *Exp Dermatol*, in press (* equally contributed) 査読有
- ② Kizuka, F., Tokuda, N., Takagi, K., Adachi, Y., Lee, L., Tamura, I., Maekawa, R., Taketani, T., Tamura, H., Suzuki, T., Owada, Y. and Sugino, N. (2012). Involvement of bone marrow-derived vascular progenitor cells in neovascularization during the corpus luteum formation in mice. *Biol Reprod*, in press. 査読有
- ③ Adachi, Y. *, Hiramatsu, S. *, Tokuda, N., Sharifi, K., Ebrahimi, M., Islam, A., Kagawa, Y., Koshy, LV., Sawada, T., Hamano, K. and Owada, Y. (2012). Fatty acid-binding protein 4 (FABP4) and FABP5 modulate cytokine production in the mouse thymic epithelial cells. *Histochem Cell Biol*, in press (* equally contributed) 査読有
- ④ Matsumata, M., Sakayori, N., Maekawa, M., Owada, Y., Yoshikawa, T. and Osumi, N. (2012). The effects of Fabp7 and Fabp5 on postnatal hippocampal neurogenesis in the mouse. *Stem Cells*, in press. 査読有
- ⑤ Sharifi, K., Morihiro, Y., Maekawa, M., Yasumoto, Y., Hoshi, H., Adachi, Y., Sawada, T., Tokuda, N., Kondo, H., Yoshikawa, T., Suzuki, M. and Owada, Y. (2011). FABP7 expression in normal

- and stab injured brain cortex and its role in astrocyte proliferation. *Histochem Cell Biol* 136, 501-13. 査読有
- ⑥ Maekawa, 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
- ⑦ Ogawa, E. *, Owada, Y. *, Ikawa, S., Adachi, Y., Egawa, T., Nemoto, K., Suzuki, K., Hishinuma, T., Kawashima, H., Kondo, H., Muto, M., Aiba, S. and Okuyama, R. (2011). Epidermal FABP (FABP5) regulates keratinocyte differentiation via 13(S)-HODE mediated activation of the NF-κB signaling pathway. *J Invest Dermatol* 131, 604-612. (* equally contributed) 査読有
- ⑧ Kamada, 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. and 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
- ⑨ 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
- ⑩ 塩田倫史、山本由似、大和田祐二、福永浩司 (2011). 脂肪酸結合蛋白質の新しい標的分子としてのドパミンD2受容体 *日本神経精神薬学雑誌* 31,125-130 査読有
- ⑪ Tokuda, N., Adachi, T., Adachi, Y., Higashi, M., Sharifi, K., Tuerxun, T., Sawada, T., Kondo, H. and Owada, Y. (2010). Identification of FABP7 in fibroblastic reticular cells of mouse lymph nodes. *Histochem Cell Biol* 134, 445-452. 査読有
- ⑫ Saino-Saito, S., Suzuki, R., Tokuda, N., Abe, H., Kondo, H. and Owada, Y. (2010). Localization of fatty acid binding proteins (FABPs) in the cochlea of mice. *Ann Anat* 192, 210-214. 査読有
- ⑬ 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
- ⑭ 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
- ⑮ 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. 査読なし
- ⑯ 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
- ⑰ 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
- ⑱ 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
- ⑲ 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
- ⑳ 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、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*、2009、129巻、191-195頁 査読有
- ㉑ 徳田信子、安達泰弘、澤田知夫、大和田祐二、免疫系細胞による FABP 分子群の発現と機能、*時間学研究*、2009、3

[学会発表] (計 36 件)

- ① 大和田 祐二、脂肪酸結合タンパク質による脳の脂質代謝制御とヒト精神疾患との関連、第 89 回日本生理学会大会、2012. 3. 30、信州大学 (松本)
- ② 山野 希、徳田 信子、堀 啓一、根本 圭、安達 泰弘、澤田 知夫、大和田 祐二、皮脂腺における脂肪酸結合タンパク質 (FABP5) の局在と機能、第 117 回日本解剖学会総会・全国学術集会、2012. 3. 28、山梨大学 (甲府)
- ③ Islam, A., Tokuda, N., Adachi, Y., Sawada, T., and Owada, Y. Localization of fatty acid binding protein in mouse placenta and its possible role of fatty acid transport through trophoblasts. 第 117 回日本解剖学会総会・全国学術集会、2012. 3. 28、山梨大学 (甲府)
- ④ Ebrahimi, M., Kagawa, Y., Sharifi, K., Adachi, Y., Sawada, T., Tokuda, N., and Owada, Y. FABP7 in astrocytes is involved in control of neuronal dendritic formation. 第 117 回日本解剖学会総会・全国学術集会、2012. 3. 27、山梨大学 (甲府)
- ⑤ 宮崎 啓史、澤田 知夫、原田 美紀、清平 美和、徳田 信子、安達 泰弘、大和田 祐二、肝クッパー細胞における脂肪酸結合蛋白質 (FABP7) の発現とサイトカイン産生への関与、第 117 回日本解剖学会総会・全国学術集会、2012. 3. 27、山梨大学 (甲府)
- ⑥ 大和田 祐二、脂肪酸結合タンパク質による神経機能の制御、第 117 回日本解剖学会総会・全国学術集会、2012. 3. 26、山梨大学 (甲府)
- ⑦ 宮崎 啓史、澤田 知夫、清平 美和、徳田 信子、安達 泰弘、大和田 祐二、脂肪酸結合蛋白質 (FABP7) は肝クッパー細胞の機能を修飾する、第 40 回日本免疫学会学術集会、2011. 11. 28、幕張メッセ (千葉)
- ⑧ Ebrahimi, M., Kagawa, Y., Sharifi, K., Nawata, T., Adachi, Y., Sawada, T., Tokuda, N., and Owada, Y. Altered morphology of neurons in FABP7-deficient mixed cortical culture. 第 66 回日本解剖学会中国・四国支部学術集会、2011. 11. 12、徳島大学 (徳島)
- ⑨ Islam, A., Tokuda, N., Adachi, Y., Sawada, T., and Owada, Y. Localization of fatty acid binding proteins in mouse placenta. 第 66 回日本解剖学会中国・四国支部学術集会、2011. 11. 12、徳島大学 (徳島)
- ⑩ Sharifi, K., Morihiro, Y., Yasumoto, Y., Maekawa, M., Ebrahim, M., Tokuda, N., Yoshikawa, T., and Owada, Y. Expression of FABP7 in normal and injured brain cortex and its role in astrocyte proliferation. 第 34 回日本神経科学会、2011. 9. 16、パシフィコ横浜 (横浜)
- ⑪ 宮崎 啓史、澤田 知夫、清平 美和、徳田 信子、安達 泰弘、大和田 祐二、脂肪酸結合蛋白質 FABP7 によるクッパー細胞のサイトカイン産生制御、第 23 回日本比較免疫学会学術集会、2011. 8. 21、独立行政法人海洋研究開発機構 (横浜)
- ⑫ 清平美和、宮崎啓史、澤田知夫、原田美紀、安達泰弘、徳田信子、大和田祐二、脂肪酸結合タンパク質 (FABP7) は肝クッパー細胞 (KC) の機能制御を介して肝傷害過程に関わる、第 116 回山口大学医学会学術講演会、2011. 7. 16、山口大学 (宇部)
- ⑬ Adachi, Y., Okuyama, R., and Owada, Y. FABP5 regulates karatinocyte differentiation by 13(S)-HODE-mediated activation of the NF- κ B pathway. 第 30 回内藤コンファレンス、2011. 6. 28、シャトラーゼ ガトーキングダム サッポロ (札幌)
- ⑭ 大和田祐二、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、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. 3. 28、パシフィコ横浜 (横浜)、(誌上開催)
- ⑮ 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、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、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. 3. 28、パシフィコ横浜 (横浜)、(誌上開催)
- ⑯ 安達泰弘、根本圭、徳田信子、澤田知夫、奥山隆平、大和田祐二、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、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. 3. 28、パシフィコ横浜 (横浜)、(誌上開催)
- ⑰ Kazem Sharifi, Yuki Yasumoto, Yasuhiro Adachi, Tuerhong Tuerxun, Ariful Islam, ,Majid Ebrahimi, Tomoo Sawada, Nobuko Tokuda, Yuji

- Owada. FABP7 expression in injured brain cortex and its role in astrocyte proliferation. 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、2011.3.28、パシフィコ横浜（横浜）、（誌上開催）
- ⑱ 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、脂肪酸結合タンパク質（FABP7）はクッパー細胞の食能を介して肝傷害過程に関わる、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、2011.3.28、パシフィコ横浜（横浜）、（誌上開催）
- ⑲ 大和田祐二、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～、第7回九州・山口脳循環代謝フォーラム、2010.12.17、ホテルオークラ（福岡）
- ⑳ 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、Quanta3D・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、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、山口大学（山口）
- ㉑ 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、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、第65回日本解剖学会中国・四国支部学術集会、2010.10.10、広島国際大学（呉）
- ㉒ 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、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、第22回日本比較免疫学会学術集会、2010.8.4、九州大学（福岡）
- ㉓ 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、リンパ節内の脂肪酸結合蛋白質（FABP）サブタイプの局在解析、第115回日本解剖学会総会、2010.3.30、岩手県民会館（盛岡）
- ㉔ 安達泰弘、平松澄恵、徳田信子、澤田知夫、大和田祐二、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、第115回日本解剖学会総会、2010.3.29、岩手県民会館（盛岡）
- ㉕ 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、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、第115回日本解剖学会総会、2010.3.29、岩手県民会館（盛岡）
- ㉖ 大和田祐二、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～、日本解剖学会第64回中国・四国支部学術集会、2009.10.25、高知大学（南国）
- ⑳ 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、FABP7の肝傷害過程における発現の意義、日本解剖学会第64回中国・四国支部学術集会、2009.10.25、高知大学（南国）
- ㉑ 安達泰弘、根本圭、徳田信子、澤田知夫、大和田祐二、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、日本解剖学会第64回中国・四国支部学術集会、2009.10.25、高知大学（南国）
- ㉒ 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、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、日本比較免疫学会 第21回学術集会、2009.8.3-5、日本大学（藤沢）
- ㉓ 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、FABP7の肝傷害過程における時間的発現変化の意義、日本時間学会第1回大会、2009.6.13、山口大学（山口）
- 〔その他〕
ホームページ等
<http://ds.cc.yamaguchi-u.ac.jp/~org-ana t/>
6. 研究組織
(1) 研究代表者
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
- (2) 研究分担者
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