

(様式3号)

## 学位論文の要旨

氏名 Kazem Sharifi

### 〔題名〕

Expression and biological roles of FABPs in macroglia: implications for molecular and regenerative medicine

(グリア細胞における脂肪酸結合タンパク質の発現と機能：分子再生医学への応用について)

### 〔要旨〕

Fatty acid binding proteins (FABPs) are a multigene family of intracellular lipid chaperones with distinct expression patterns, which regulate cellular functions through controlling lipid homeostasis. An increasing body of research, some of which are reviewed in the first chapter, have shown therapeutic and diagnostic potentials of FABPs, making them as important targets in cellular and molecular medicine and addressing the importance of studying on these molecules. Several evidences support the association of FABPs and their ligands especially polyunsaturated fatty acids (PUFAs) with the normal development of the brain and pathophysiology of major CNS diseases including neuropsychiatric and neurodegenerative disorders and cancers. However, still expression pattern and biological significance of FABPs in the brain are poorly understood. FABP7, the most specific FABP of the brain, is abundantly expressed in neural stem cells and radial glia of the developing brain and is involved in neurogenesis. In the second chapter, we examine the expression pattern of FABP7 in the adult brain and its involvement in the reactive astrogliosis, a component of brain's regenerative program and a common hallmark of CNS pathologies, using cortical stab injury model in wild type (WT) and FABP7-knockout (KO) mice. We immunohistochemically show that FABP7 is expressed in the astrocytes and oligodendrocyte progenitor cells (OPCs) in the normal cortex; is upregulated in reactive astrocytes of the injured cortex; and positively regulates the proliferation of reactive astrocytes. In addition, by using primary culture of astrocytes from WT and FABP7-KO mice, we show that FABP7 promotes the proliferation and n-3 PUFA uptake in astrocytes. In the third chapter, we examine the involvement of FABPs in oligodendrogenesis, another component of brain's regenerative program. By immunohistochemical evaluation, we show the in vivo and in vitro reciprocal expression of FABP7 and FABP5 in mouse OPCs and oligodendrocytes respectively. Furthermore, using embryonic stem cell derived culture of oligodendrocyte lineage from WT and FABP-KO mice, we show that FABP7 regulates the proliferation of OPCs and their differentiation to oligodendrocytes and FABP5 regulates the maturation of oligodendrocytes. Our novel findings highlight the biological roles of FABPs in macroglia and provide new hypotheses regarding the significance of FABPs in brain regeneration and their diagnostic and therapeutic potentials in CNS diseases.

(様式9号)

学位論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1341 号	氏 名	Kazem Sharifi
論文審査担当者	主査教授	池田 桑 二	
	副査教授	鈴木 倫 保	
	副査教授	大和 拓 二	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Expression and biological roles of FABPs in macroglia: implications for molecular and regenerative medicine (グリア細胞における脂肪酸結合タンパク質の発現と機能：分子再生医学への応用について)			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
FABP7 expression in normal and stab-injured brain cortex and its role in astrocyte proliferation. (正常および損傷大脳皮質における FABP7 の発現とアストロサイト分裂への関与)			
掲載雑誌名 Histochem Cell Biol 第 136 号 P. 501-513 (2011年9月掲載)			
Differential expression and regulatory roles of FABP5 and FABP7 in oligodendrocyte lineage cells. (オリゴデンドロサイト系細胞におけるFABP5とFABP7の発現と機能)			
掲載雑誌名 Cell Tissue Res 第 354 号 P.683-695 (2013年11月掲載)			
(論文審査の要旨)			
<p>脂肪酸結合タンパク質(FABP)は、細胞内脂質代謝を調節することによって、様々な細胞機能発現に関与する。近年、FABP 分子ファミリーの中でも、神経系に発現する FABP5 および FABP7 の精神疾患や神経変性疾患における機能が注目されつつあるが、正常および疾患脳における機能的意義については未だ不明な点が多い。</p> <p>本研究では大脳皮質損傷モデルを作成し、FABP7 の発現局在を免疫組織化学法を用いて検討するとともに、FABP7 ノックアウト(ko)マウスを用いた表現型解析を施行した。正常脳では FABP7 は NG2-オリゴ前駆細胞(OPC)や GFAP+アストロサイト(AC)に発現し、損傷脳では FABP7+AC の数は有意に増加した。FABP7 ko マウスでは、野生型に比べて損傷脳での GFAP+細胞数は有意に減少し、損傷 7 日目脳での BrDU+AC の細胞数も減少していた。ko 由来 AC 初代培養細胞では、分裂低下とともに、n-3 系脂肪酸の細胞内取り込み低下が観察された。以上の結果から、FABP7 が n-3 系脂肪酸代謝を介して AC の分裂を制御することが示された。</p> <p>次にオリゴデンドロサイト (OC) 系細胞での FABP5 および 7 の局在解析を施行した。正常脳において FABP 7 が NG2 +OPC に局在するのに対して、FABP5 は CC1+OC に発現し、両者が OC の分化プロセスで異なる発現様式を示した。こうした FABP5 と 7 の発現様式の違いは、培養系の OC 分化系でも確認された。そこで FABP5 および 7 ko マウス由来の培養 OC 分化系を樹立し表現型解析を行ったところ、FABP5 ko では野生型に比べて OPC の分裂には異常が認められないものの、成熟型 OC の数が有意に減少していた。一方、FABP7ko では OPC の分裂低下とともに、成熟型 OC の数も有意に低下していた。以上の結果から、FABP5 は OC 系細胞の後期分化制御に、FABP7 は OPC の分裂や初期分化制御に関与していることが示された。</p> <p>本解析結果は、AC や OC の分裂・分化や機能発現との関連が示されているグリオーマ、精神疾患、多発性硬化症などの神経変性疾患に対する新しい診断・治療戦略を考える上での、FABP 分子の重要性を示している。学位論文に十分値するものと判断した。</p>			
備考 審査の要旨は800字以内とすること。			