

(様式3号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 MD Ariful Islam

〔題名〕

Fatty Acid Binding Protein 3 (FABP3) Regulates n-3 and n-6 Polyunsaturated Fatty acids (PUFAs) Transportation in Mouse Trophoblast

(脂肪酸結合タンパク質はマウス胎盤栄養膜細胞の多価不飽和脂肪酸輸送を制御する)

〔要旨〕

Deficiency of placental fatty acid transport during the embryonic period has been suggested to result in fetal developmental disorders and in various adult metabolic diseases. In this study, we examined the localization and functional significance of fatty acid binding protein (FABP), a cellular chaperone of fatty acids, in mouse placenta. Four FABPs (FABP3, FABP4, FABP5 and FABP7) were expressed with spatial heterogeneity in placenta, and FABP3 was dominantly localized to the trophoblast cells. In placenta from *Fabp3* gene-ablated mice, the transportation coefficient for n-6 polyunsaturated fatty acids (PUFA) [n refers to polyunsaturated fatty acid] was reduced by 25 % ($P < 0.01$) and 44% ($P < 0.001$) at embryonic days 15.5 (E15.5) and E18.5 respectively, while that for n-3 PUFAs was reduced by 19 % ($P < 0.05$) and 17 % ($P < 0.05$) respectively. Accumulation of both n-3 and n-6 PUFAs in *Fabp3* gene-ablated fetus was also reduced on days E15.5 and E18.5. In contrast, saturated fatty acid transportation and accumulation was unaffected in gene-ablated mice. An *in vitro* study using a trophoblast cell line (BeWo) also demonstrated that incorporation of n-6 and n-3 PUFAs, but not saturated FAs, was significantly ($P < 0.01$) down-regulated in *FABP3* knock-down BeWo cells. Glucose transportation and utilization was significantly up-regulated in both the *in vivo* and *in vitro* studies. These findings suggest that FABP3 controls PUFA trafficking in trophoblast, strongly indicating that FABP3 is associated with pathophysiology of fetal developmental disorders and adult metabolic/psychiatric diseases.

作成要領

1. 要旨は、800字以内で、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること

学位論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1393 号	氏 名	MD Ariful Islam
論文審査担当者	主査教授	大賀 正一	
	副査教授	杉野 浩広	
	副査教授	大和田 祐二	
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。)			
Fatty Acid Binding Protein 3 (FABP3) Regulates n-3 and n-6 Polyunsaturated Fatty acids (PUFAs) Transportation in Mouse Trophoblast (脂肪酸結合タンパク質はマウス胎盤栄養膜細胞の多価不飽和脂肪酸輸送を制御する)			
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。)			
Fatty acid binding protein 3 is involved in n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acid transport in mouse trophoblasts. (脂肪酸結合タンパク質はマウス胎盤栄養膜細胞の多価不飽和脂肪酸輸送を制御する)			
掲載雑誌名 Journal of Nutrition 第144号 P.1509-1516 (2014年10月掲載)			
(論文審査の要旨)			
<p>妊娠期胎盤における脂肪酸輸送の異常は、発達期あるいは成人期の様々な疾患に関連することが最近示唆されている。本研究では、細胞内の長鎖脂肪酸シャペロンである脂肪酸結合タンパク質 (FABP) のマウス胎盤における局在と機能について検討を加えた。</p> <p>マウス胎盤では、PCR による解析で4種類の FABPs (FABP3, FABP4, FABP5 および FABP7) の遺伝子発現が観察された。免疫染色法による検討では、上記4つの FABP は空間的な多様性をもって胎盤内に異なる局在を示した。中でも、FABP3 は母体—胎児間の物質輸送に重要である栄養膜に強い局在が認められた。</p> <p>FABP3 が栄養膜の脂肪酸輸送に果たす役割を検証するために、FABP3 遺伝子欠損 (KO) 胎盤および胎児への各種脂肪酸集積を解析した。n-6 系長鎖不飽和脂肪酸 (n-6 PUFA) の胎児への輸送効率は、FABP3KO 胎盤において野生型 (WT) 胎盤に比べて、胎生 15.5 日で 25%、胎生 18.5 日で 44%低下していた。同様に n-3 系 PUFA に対しても、FABP3KO 胎盤では WT 胎盤に比べて、胎生 15.5 日で 19%、胎生 18.5 日で 17%低下していた。さらに胎盤への脂肪酸集積も FABP3KO 胎盤では、野生型に比べて有意に低下していた。一方で飽和脂肪酸については、輸送効率および集積ともに、有意な変化は認められなかった。</p> <p>さらに BeWo 細胞 (ヒト絨毛癌由来細胞株) において、siRNA により FABP3 発現をノックダウンし、脂肪酸の取り込みを解析すると、in vivo の結果と同様に、n-3 および n-6 系脂肪酸の取り込みが低下し、飽和脂肪酸については変化を認めなかった。</p> <p>以上の結果より、FABP3 は胎盤栄養膜細胞において PUFA の動態、すなわち母体から胎児への通過や細胞内代謝を制御することが明らかになった。胎盤における FABP3 は、発達期の脂肪酸栄養異常と関わりがあるとされている糖尿病などの代謝疾患や、統合失調症などの神経精神疾患の病態に深く関与する可能性が示唆された。</p>			
本論文は、母体—胎児間の栄養 (脂肪酸) 輸送に対する新たな分子基盤を提示する重要な成果である。よって学位論文に十分値するものと判断する。			
備考	審査の要旨は800字以内とすること。		