

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 香川 慶輝

〔題名〕脳型脂肪酸結合蛋白質(FABP7)はcaveolin-1の発現を介して脂質ラフト機能を制御する

〔要旨〕脂肪酸結合蛋白質 (fatty acid-binding proteins: FABPs) は長鎖不飽和脂肪酸と結合し可溶化することで細胞内脂質動態を調節している。FABP7は発達期の脳でアストロサイトに強く発現し、アストロサイトの脂質恒常性制御に関与していると考えられる。細胞膜上に存在する脂質ラフトは細胞外刺激に反応した受容体が集積する場で、それに伴う細胞内シグナル伝達の開始点として重要な役割を果たす。本研究では、アストロサイトの細胞膜における脂質ラフトの形成及び機能発現にFABP7がどのように関与しているかに着目した。野生型に比べ、FABP7遺伝子欠失 (FABP7-KO) アストロサイトではLPS刺激後のTLR4の脂質ラフトへの移行とそれに続く細胞内シグナリング (MAPKs、NF- κ B) 及びTNF- α の産生が低下していた。またFABP7-KOアストロサイトではGDNF添加によるGFR α 1の脂質ラフトへの集積も減少していた。そこでFABP7-KOアストロサイトにおける脂質ラフト関連蛋白質の発現を転写及び蛋白質合成レベルで検討した結果、caveolin-1の発現低下が認められた。またFABP7-KOアストロサイトでは脂質ラフト分画におけるコレステロール量が顕著に低下し、カベオソーム形成を示すcaveolin-1と初期エンドソームマーカーEEA-1の共局在にも減少が認められた。さらに、これらFABP7-KOアストロサイトに見られた変化はcaveolin-1の過剰発現を誘導することで改善した。以上の結果より、FABP7がcaveolin-1の発現を介して脂質ラフト機能に影響を及ぼし、アストロサイトの外部刺激応答を調節していることが明らかになった。本研究結果はFABP7および脂肪酸代謝が関与する中枢神経性疾患や癌の病態理解や新たな治療法開発に貢献するものと考えられる。

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 1394 号	氏 名	香川 慶輝
論文審査担当者	主査教授	池田 栄二	
	副査教授	小林 誠	
	副査教授	大和用 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。)			
脂質制御脂肪酸結合蛋白質 (FABP7) は caveolin-1 の発現を介して脂質ラフト機能を制御する			
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 7 Regulates Function of Caveolae in Astrocytes through Expression of Caveolin-1 (脂質制御脂肪酸結合蛋白質 (FABP7) は caveolin-1 の発現を介して脂質ラフト機能を制御する)			
掲載雑誌名 Glia (2015年2月掲載予定)			
(論文審査の要旨)			
<p>脂肪酸結合蛋白質 (FABPs) は長鎖不飽和脂肪酸と結合し可溶化することで細胞内脂質動態を調節している。FABP7 は発達期の脳でアストロサイトに強く発現し、アストロサイトの脂質恒常性制御に関与していると考えられる。細胞膜上に存在する脂質ラフトは細胞外刺激に反応した受容体が集積する場で、それに伴う細胞内シグナル伝達の開始点として重要な役割を果たす。本研究では、アストロサイトの細胞膜における脂質ラフトの形成及び機能発現に FABP7 がどのように関与しているかについて検討を加えた。</p> <p>野生型に比べ、FABP7 遺伝子欠失 (FABP7-KO) アストロサイトでは lipopolysaccharide (LPS) 刺激後の toll-like receptor 4 (TLR4) の脂質ラフトへの移行とそれに続く細胞内シグナリング (mitogen-activated protein kinases (MAPKs)、nuclear factor-kappa B (NF-κB)) 及び tumor necrosis factor-α (TNF-α) の産生が低下していた。また FABP7-KO アストロサイトでは glial cell-line derived neurotrophic factor (GDNF) 添加による GDNF family receptor α-1 (GFRα1) の脂質ラフトへの集積も減少していた。</p> <p>そこで FABP7-KO アストロサイトにおける脂質ラフト関連蛋白質の発現を転写及び蛋白質合成レベルで検討した結果、caveolin-1 の発現低下が認められた。また FABP7-KO アストロサイトでは脂質ラフト分画におけるコレステロール量が顕著に低下し、カベオソーム形成を示す caveolin-1 と初期エンドソームマーカー early endosome antigen-1 (EEA-1) の共局在にも減少が認められた。さらに、これら FABP7-KO アストロサイトに見られた変化は caveolin-1 の過剰発現を誘導することで改善した。</p> <p>以上の結果より、FABP7 が caveolin-1 の発現を介して脂質ラフト機能に影響を及ぼし、アストロサイトの外部刺激応答を調節していることが明らかになった。本研究結果は FABP7 および脂肪酸代謝が関与する中枢神経性疾患や癌の病態理解や新たな治療法開発に貢献するものと考えられる。</p> <p>本論文は、FABP7 による脂質ラフトを介したアストロサイト機能の新たな調節機構を示した重要な成果である。よって学位論文に十分値するものと判断する。</p>			
備考 審査の要旨は800字以内とすること。			