

(様式 3号)

## 学 位 論 文 の 要 旨

氏名 Majid Ebrahimi

〔題名〕 Regulatory Role of Astrocyte-Expressed Fatty Acid Binding Protein 7 (FABP7) on Morphology and Synaptic Plasticity of Cortical Neurons

(アストロサイトに発現する脂肪酸結合タンパク質 (FABP7) は、大脳皮質神経細胞の形態と神経可塑性調節に関与する)

〔要旨〕 Fatty acid binding protein 7 (FABP7) expressed by astrocytes in developing and mature brains is involved in uptake and transportation of fatty acids, signal transduction, and gene transcription. Fabp7 knockout (Fabp7 KO) mice show behavioral phenotypes reminiscent of human neuropsychiatric disorders such as schizophrenia. However, direct evidence showing how FABP7 deficiency in astrocytes leads to behavioral impairments is lacking.

Here, we examined neuronal dendritic morphology and synaptic plasticity in medial prefrontal cortex (mPFC) of Fabp7 KO mice and in primary cortical neuronal cultures. Golgi staining of cortical pyramidal neurons in Fabp7 KO mice revealed aberrant dendritic morphology and decreased spine density compared with those in wild-type (WT) mice. Aberrant dendritic morphology was also observed in primary cortical neurons co-cultured with FABP7-deficient astrocytes and neurons cultured in Fabp7 KO astrocyte-conditioned medium. Excitatory synapse number was decreased in the mPFC of Fabp7 KO mice and in neurons co-cultured with Fabp7 KO astrocytes. Accordingly, whole-cell voltage-clamp recording in brain slices from pyramidal cells in the mPFC showed that both amplitude and frequency of action potential-independent miniature excitatory postsynaptic currents (mEPSCs) were decreased in Fabp7 KO mice. Moreover, transplantation of WT astrocytes into the mPFC of Fabp7 KO mice partially attenuated behavioral impairments. To further explore the mechanistic roles of FABP7 on astrocyte function, the proteome of astrocytes cultured from Fabp7 KO mice was compared with WT counterparts by two-dimensional gel electrophoresis (2-DE), and selected spots were analyzed using liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) analysis. As a result, vimentin and PEA-15 were identified to be down-regulated in Fabp7 KO astrocytes.

### 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 1395 号	氏 名	Majid Ebrahimi
論文審査担当者	主査教授	鈴木 倫保	
	副査教授	美津島 大	
	副査教授	大和母 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。)			
Regulatory Role of Astrocyte-Expressed Fatty Acid Binding Protein 7 (FABP7) on Morphology and Synaptic Plasticity of Cortical Neurons (アストロサイトに発現する脂肪酸結合タンパク質 (FABP7) は、大脳皮質神経細胞の形態と神経可塑性調節に関与する)			
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。)			
Proteomic differential display analysis reveals decreased expression of PEA-15 and vimentin in FABP7-deficient astrocytes (脂肪酸結合タンパク質 (FABP7) 欠損アストロサイトにおける PEA-15 とビメンチンの発現低下について - プロテオーム解析による検討 -)			
掲載雑誌名 Journal of Proteomics and Bioinformatics Vol.8 No.1 P.9-14 (2015年1月掲載)			
(論文審査の要旨)			
脳型脂肪酸結合タンパク質 (FABP7) はアストロサイトに局在し、アストロサイトの脂肪酸取り込みや、シグナル伝達、遺伝子発現制御などに関わることが知られている。一方で、Fabp7 遺伝子欠失 (Fabp7-KO) マウスは、ヒト統合失調症のモデルとして、情動行動異常を示すことが知られているが、アストロサイトにおける FABP7 欠損がどのようなメカニズムで行動異常に影響を与えているのか、については未だ不明である。本研究では、統合失調症に関連が深い脳部位である内側前頭前野 (mPFC) 及び培養神経細胞を用いて、Fabp7-KO マウスの神経細胞樹状突起形態とシナプス可塑性について検討を加えた。			
Fabp7-KO マウス大脳皮質錐体細胞のゴルジ染色像では、野生型 (WT) に比べて、樹状突起やスパイン形態の異常が認められた。WT ニューロンと Fabp7-KO アストロサイトを共培養した場合、また WT ニューロンを Fabp7-KO アストロサイト由来の培養液中で培養した場合でも、樹状突起形成異常は観察された。また、Fabp7-KO マウス mPFC では WT に比べて、興奮性シナプス数の減少が認められた。ホールセルパッチクランプ法により、mPFC 錐体細胞の微小興奮性シナプス後電流の振幅と頻度の減少が観察された。さらに、Fabp7-KO マウス mPFC に WT アストロサイトを移植すると、Fabp7-KO マウスの行動異常が一部改善された。			
そこで Fabp7-KO と WT アストロサイト間で2次元電気泳動法 - 質量分析を用いたプロテオミクス解析を施行した結果、Fabp7-KO アストロサイトにおいて、PEA-15 と vimentin のタンパク質発現に有意な低下が認められた。			
以上の結果より、アストロサイトに発現する FABP7 は、大脳皮質神経細胞の樹状突起や、興奮性シナプス形成および伝達に関与していることが明らかになった。本研究結果は、FABP7 による脂質恒常性制御が関与する精神疾患の新たな治療法確立に寄与するものと考えられる。			
本論文は、アストロサイトの FABP7 による脂質代謝制御と精神疾患の病因メカニズムの関連性を示した重要な成果である。よって学位論文に十分に値するものと判断する。			