

第100回東北医学会総会
平成27年5月14日

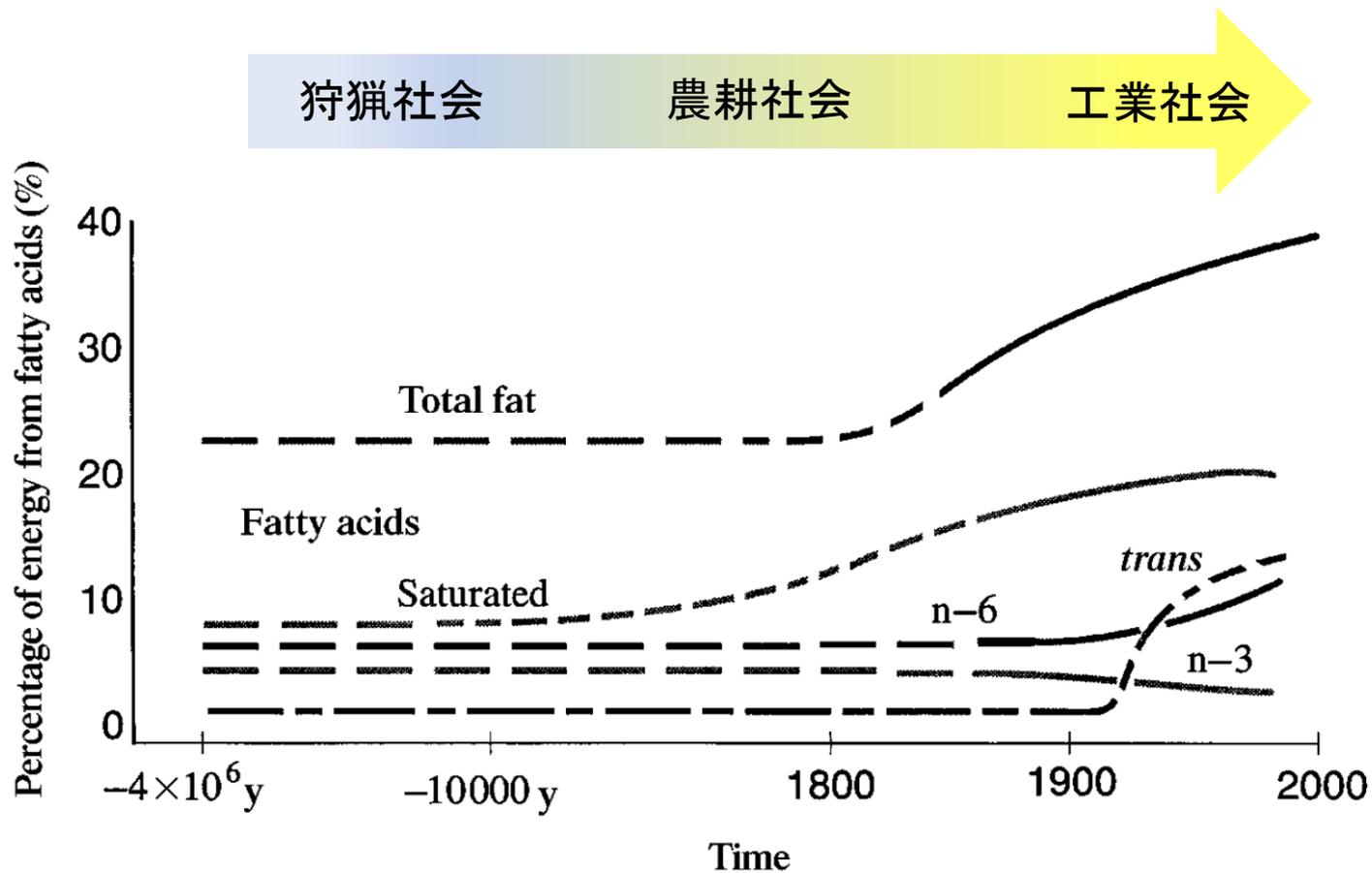


東北大学

脂肪酸結合蛋白質の研究から 疾患を理解する

東北大学医学系研究科 器官解剖学分野
大和田祐二

産業革命以降、栄養の脂質依存が劇的に上昇した



脂質 (lipid)とは

水に不溶で、有機溶媒に溶解する化合物

長鎖脂肪酸を持つ生物体内に存在あるいは生物由来の分子

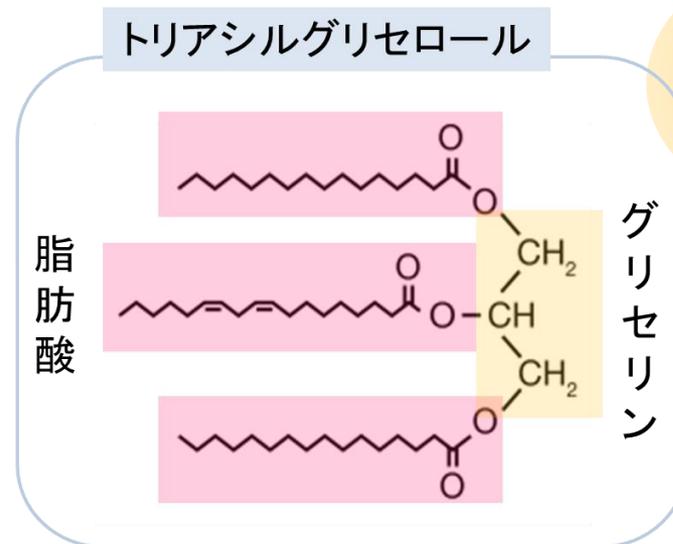
脂肪酸

中性脂肪

リン脂質

糖脂質

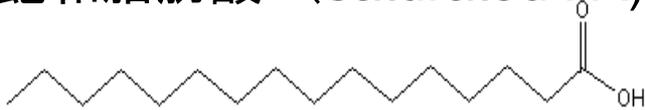
ステロール類



油脂

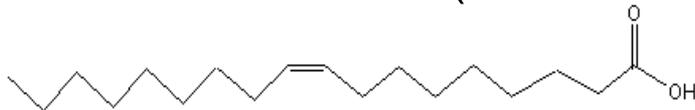
脂肪酸

飽和脂肪酸 (saturated FA)



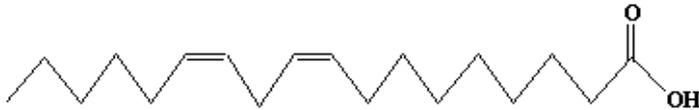
パルミチン酸

1価不飽和脂肪酸 (mono-unsaturated FA)

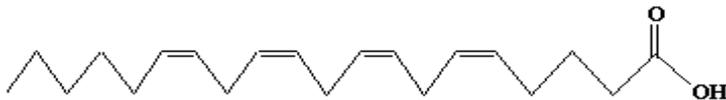


オレイン酸 (omega-9系)

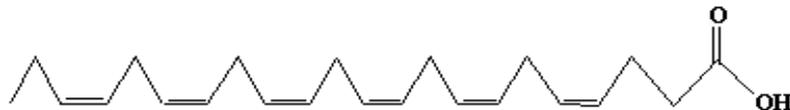
多価不飽和脂肪酸 (polyunsaturated FA: PUFA)



リノール酸 (omega-6系)



アラキドン酸 (omega-6系)



DHA (omega-3系)

トランス型脂肪酸

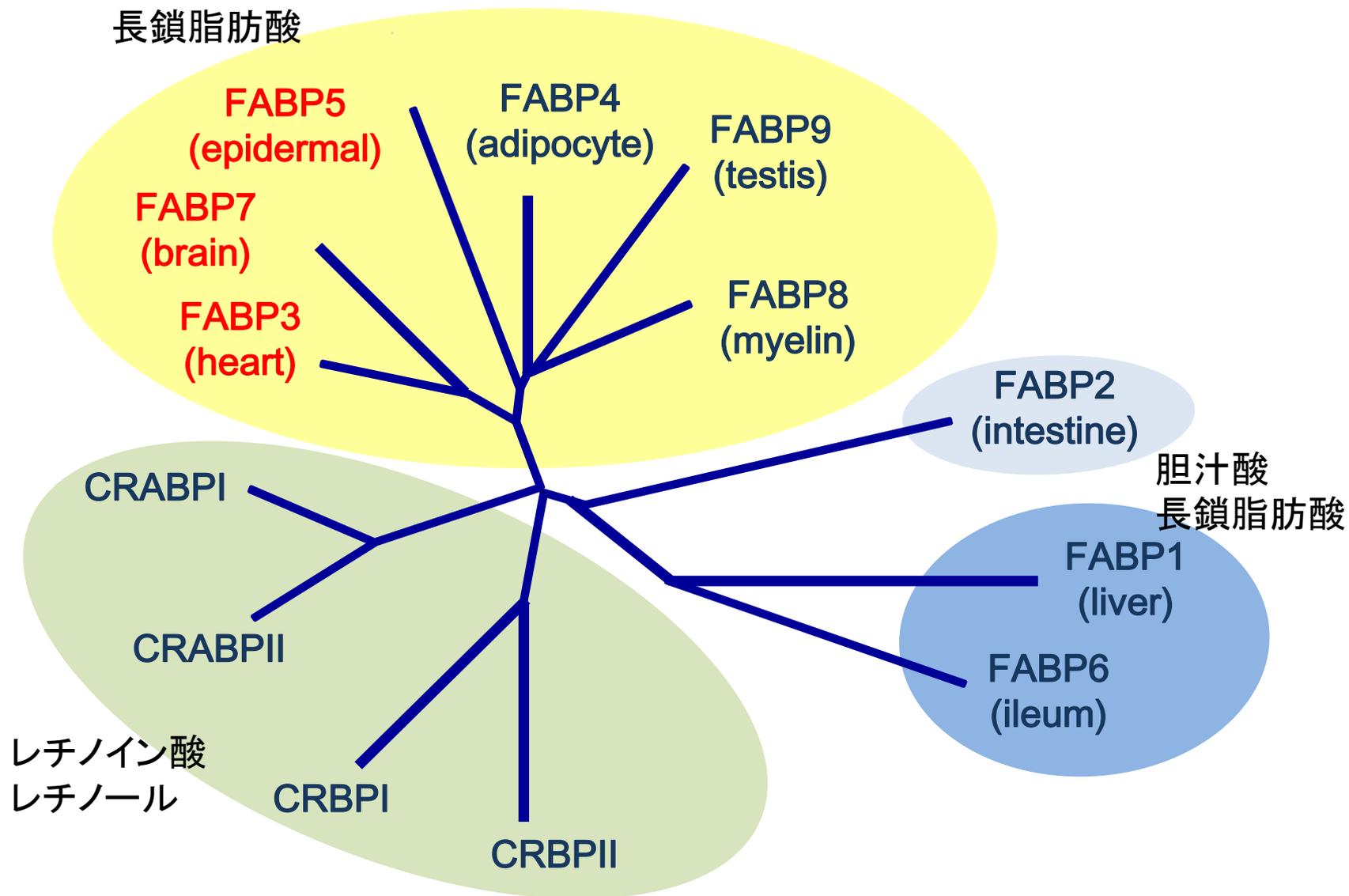


脂肪酸と疾患をつなぐ分子メカニズム

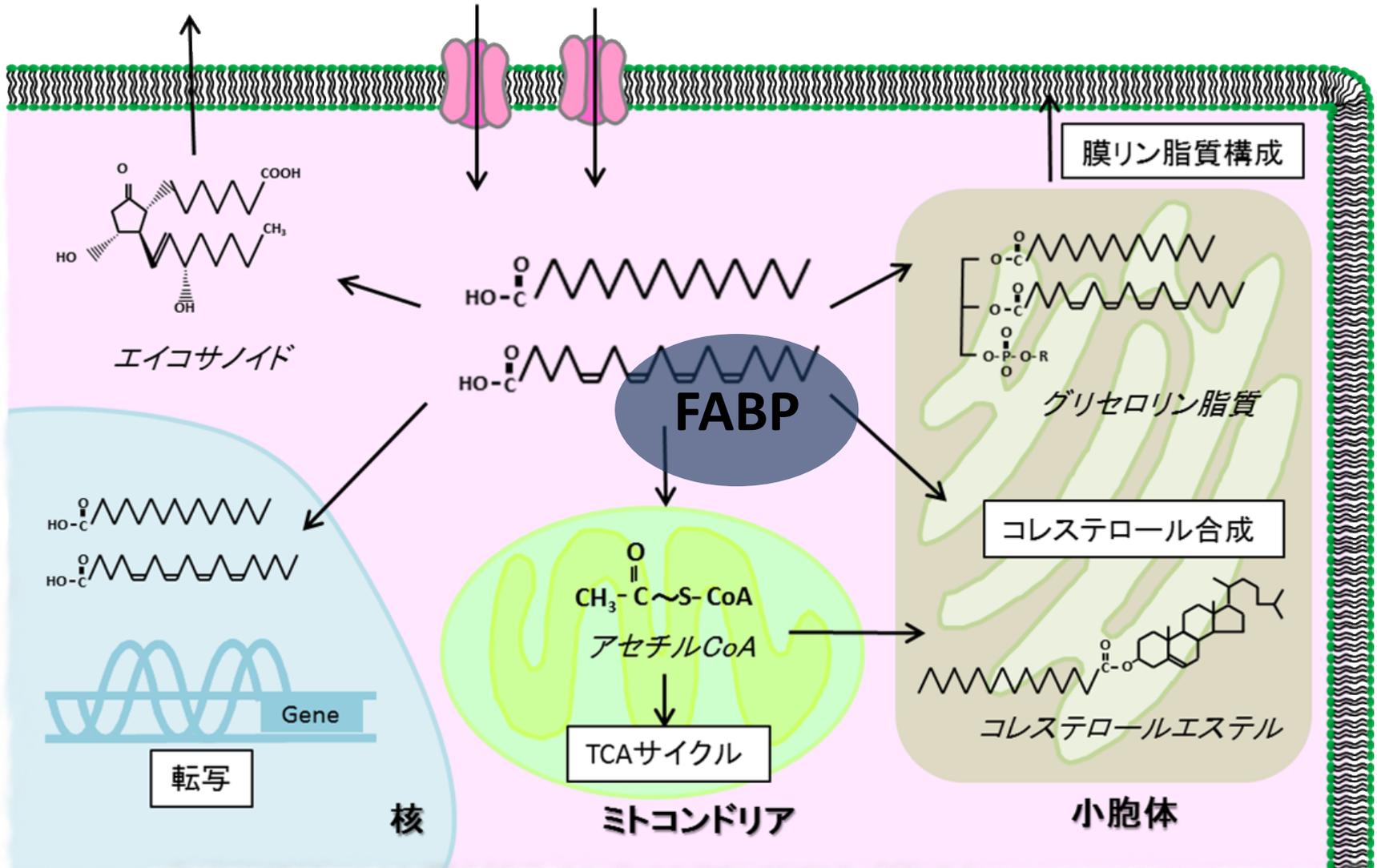


脂肪酸結合蛋白質FABPに
着目した精神疾患の理解

FABP分子ファミリー



脂肪酸結合蛋白質 (FABP) による脂肪酸恒常性維持



精神疾患とFABP7

脂肪酸と脳



飽和脂肪酸（例：パルミチン酸）

- ・摂取過剰で脳卒中リスク上昇。



一価不飽和脂肪酸（例：オレイン酸）

- ・脳卒中リスク軽減。



多価不飽和脂肪酸（例：アラキドン酸、DHA等）

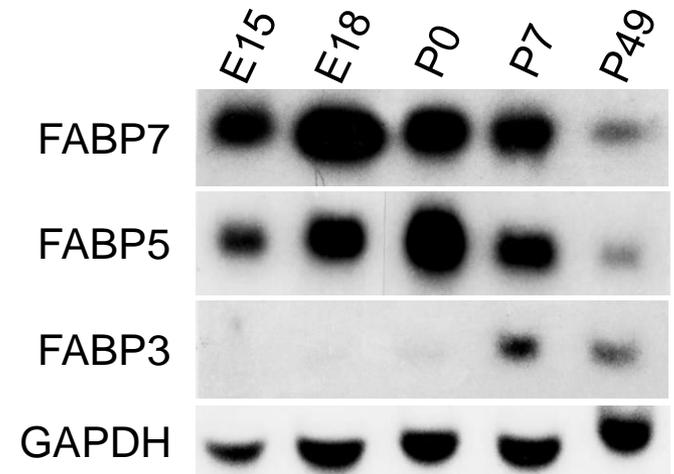
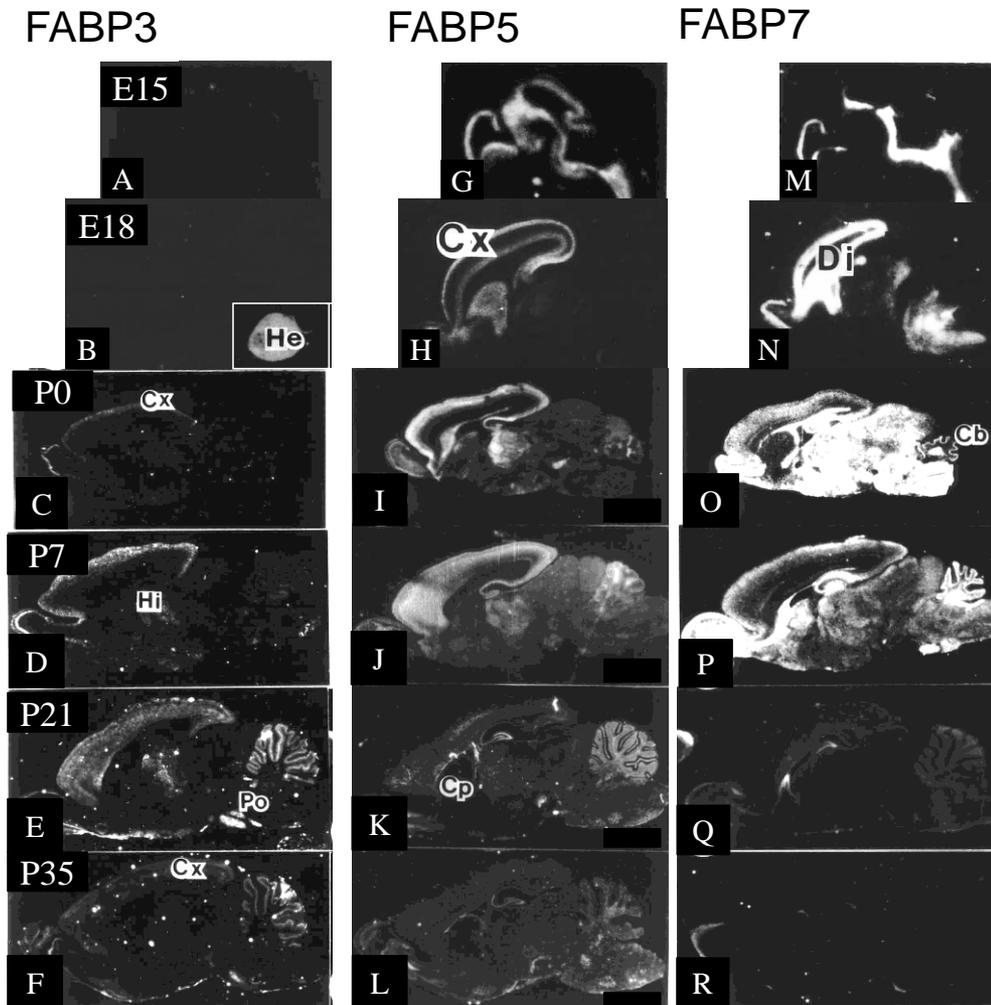
- ・記憶学習効果、抗うつ効果、シナプス伝達効率上昇、etc。



トランス脂肪酸（例：マーガリン、ショートニングなど）

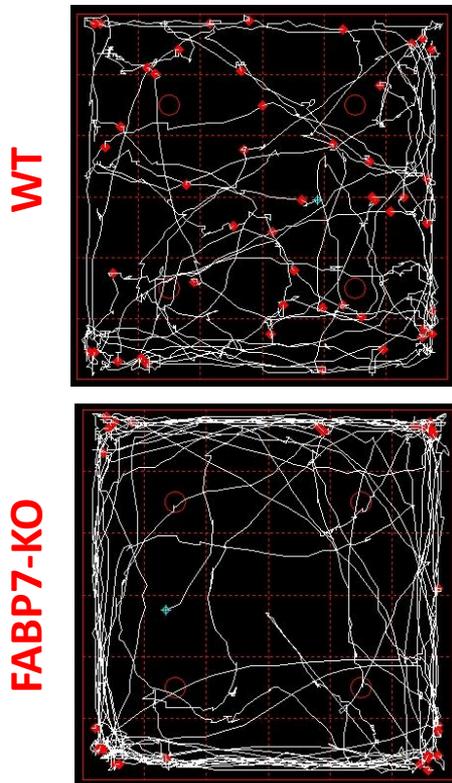
- ・脳卒中リスク増大

3種のFABPは脳の発達段階において 時空間的に多様な発現を示す

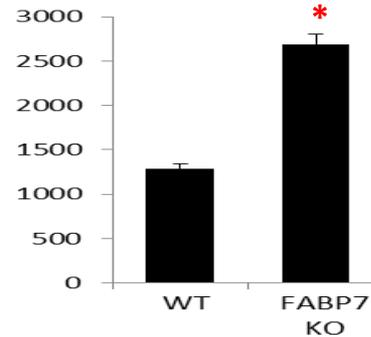


FABP7KOマウスは、多動・不安様行動を示す

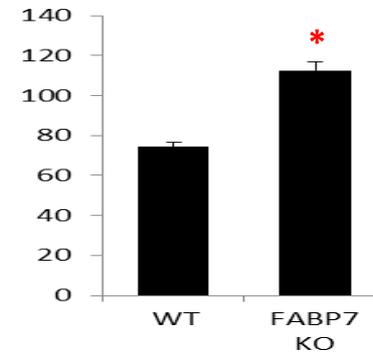
Open field test



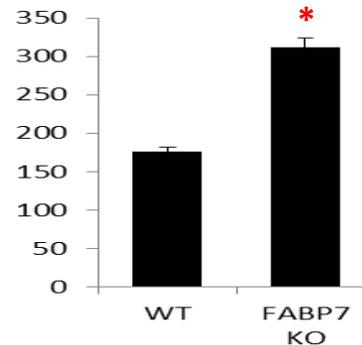
Total moving time (sec)



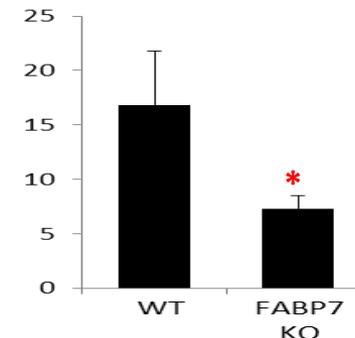
Total moving distance (cm)



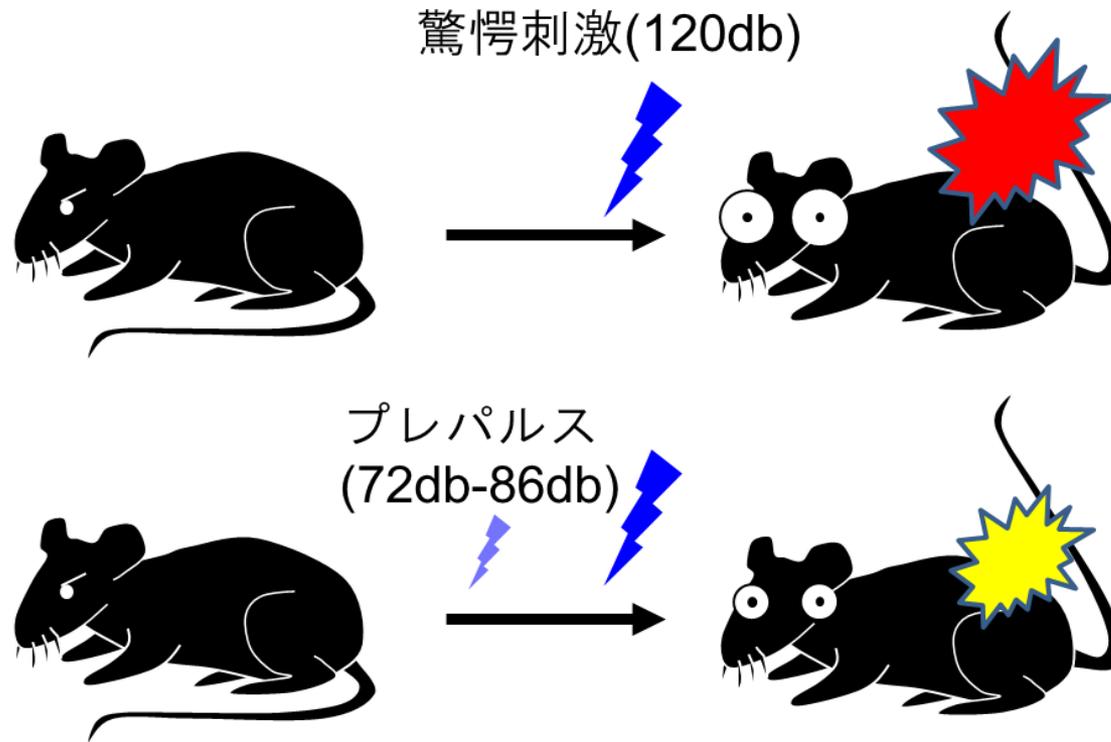
Number of moving



Center time (sec)

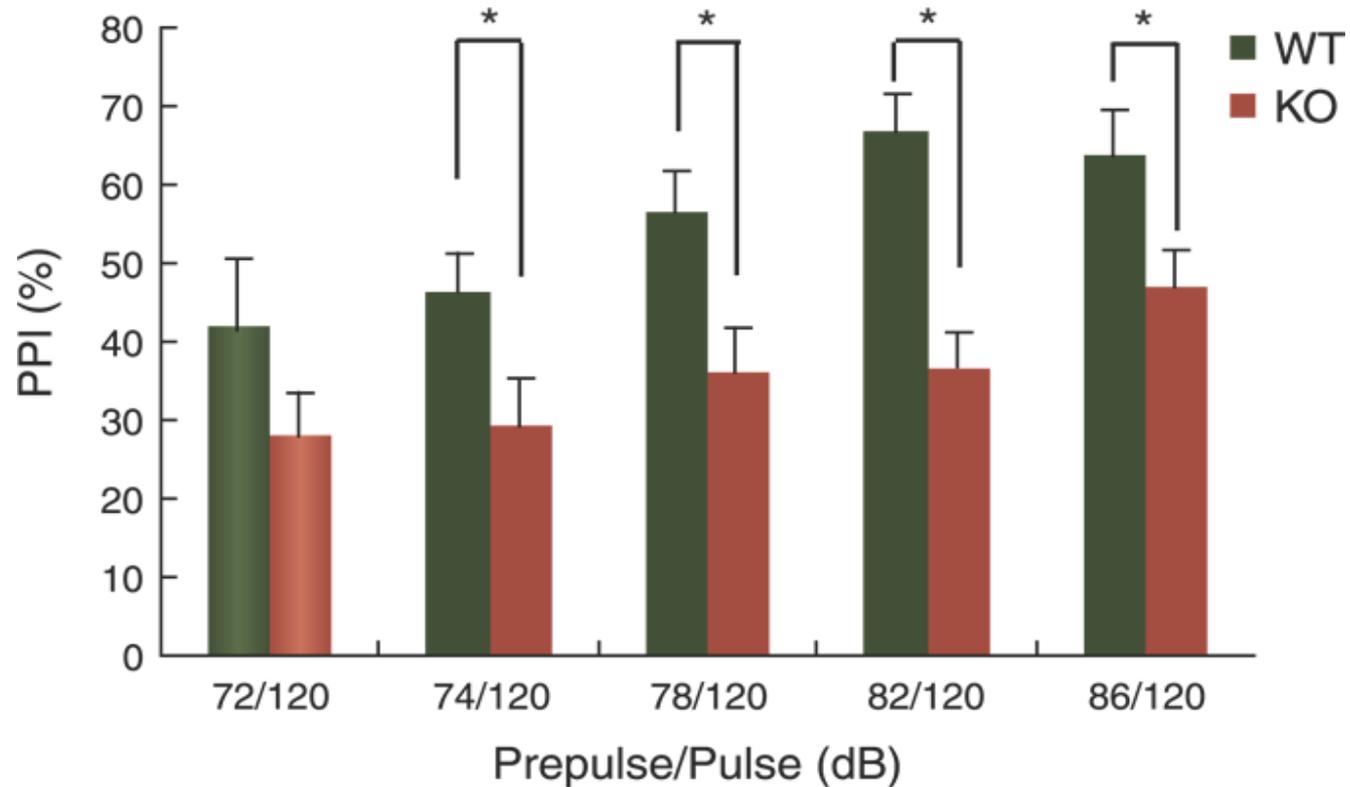


PPI (prepulse inhibition: プレパルス抑制)



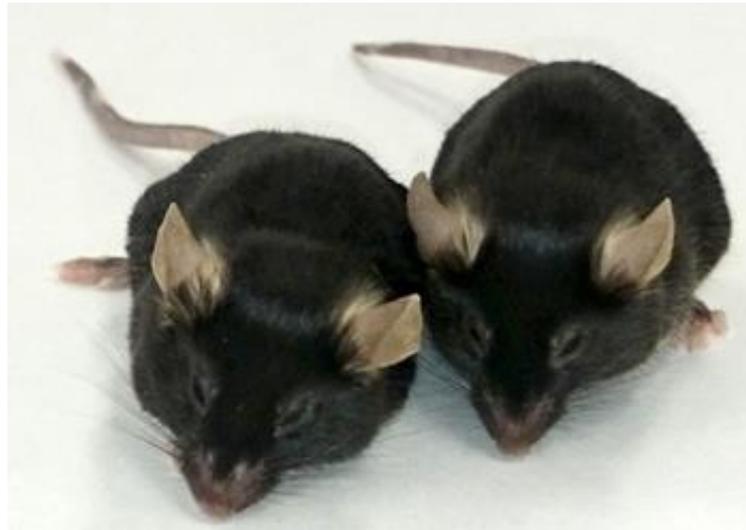
ヒトとげっ歯類とも共通のパラダイムで測定可能である。
統合失調症患者では、PPIの障害が認められる。

FABP7KOマウスは プレパルス抑制が障害されている



小括

FABP7 KO マウスは、統合失調症をはじめとする
ヒト精神疾患のモデルマウスとなる。



FABP7と統合失調症とのリンクは？

統合失調症

- 気分障害(うつ、躁うつ病)と並ぶ2大精神疾患
- 約1%で発症、思春期好発
- 妄想、幻聴、作為体験(陽性症状)
感情の平板化、引きこもり(陰性症状)
記憶力の低下、注意の低下(認知障害)
- 遺伝要因
一卵性双生児の一致率30-50%、患者の子供で発症率10倍
- 環境要因
発達期低栄養、妊娠期ウィルス感染、その他種々のストレス
サーに対する閾値の低下が関与？



Louis Wain
(1860-1937)

統合失調症の発症仮説

単一遺伝子で説明するのではなく、遺伝子個々の疾患貢献度の低い、複数の遺伝子多型が集積し、様々な環境ストレスが加わることでリスクが上がる。

遺伝要因

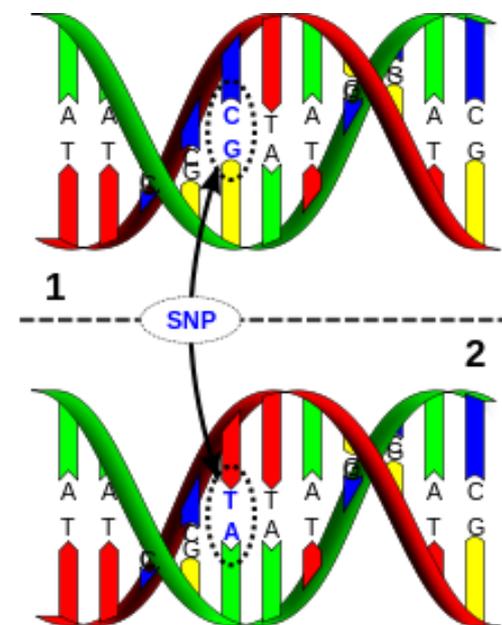
+

環境要因

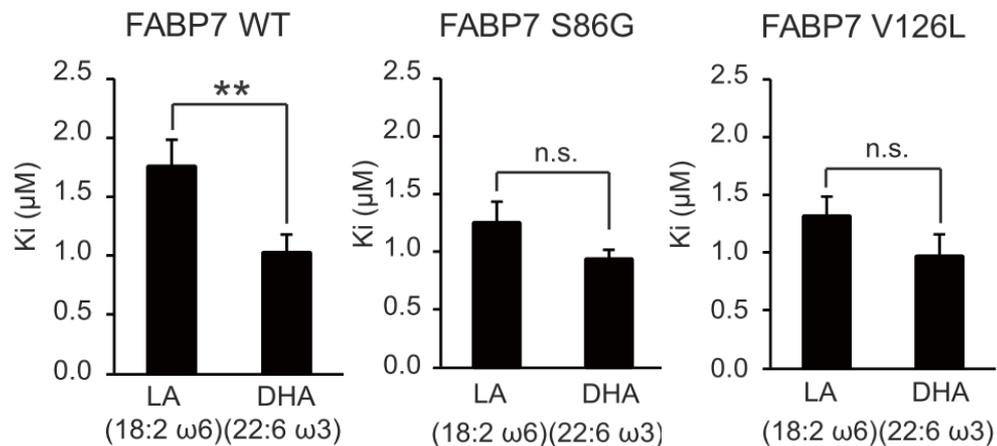
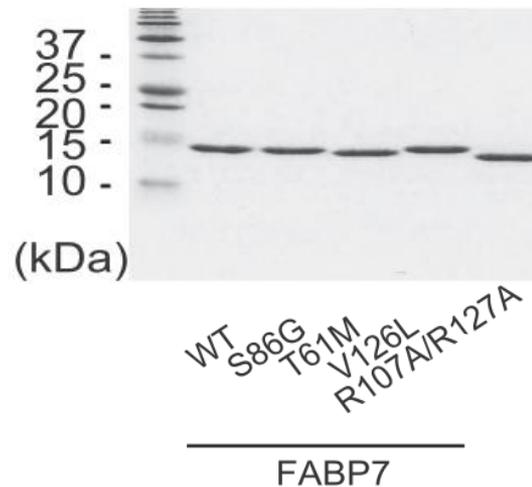
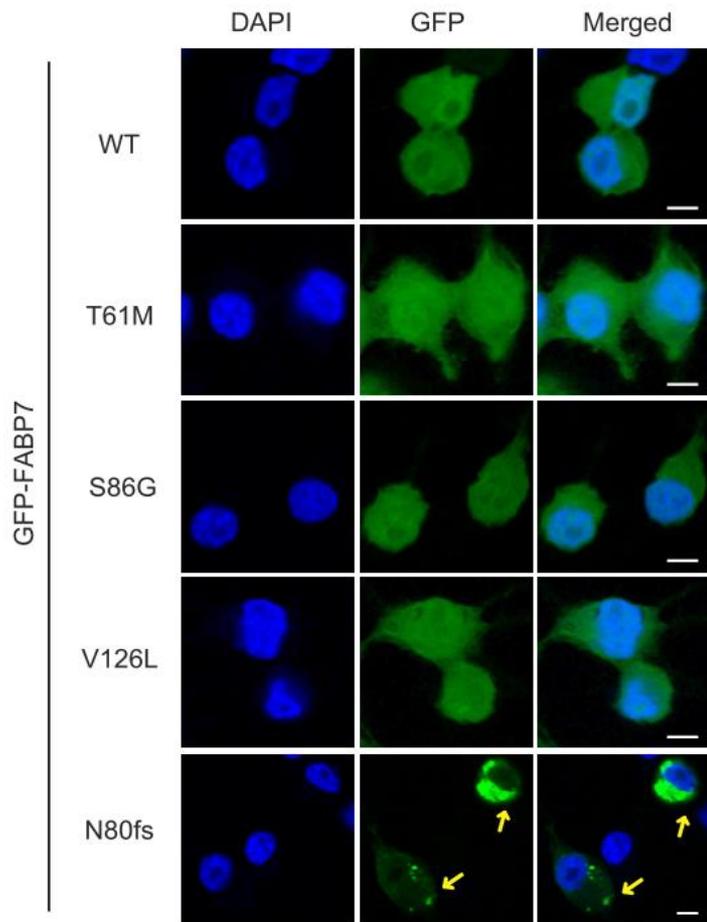
Single Nucleotide Polymorphism

「個体間においてゲノムDNA上の1塩基が異なる現象」

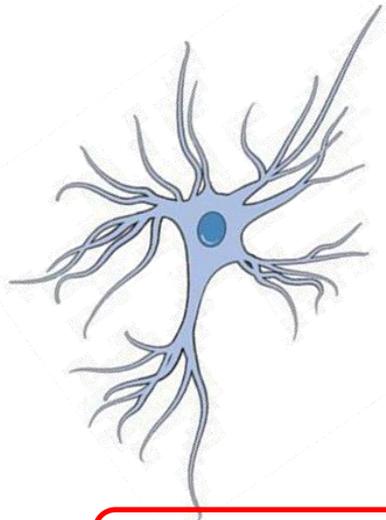
- SNPは300bp～1000bpに1個の割合で出現
- アルコールや薬剤の耐性・効果 密接に関連
- 各種疾患の病態への関与



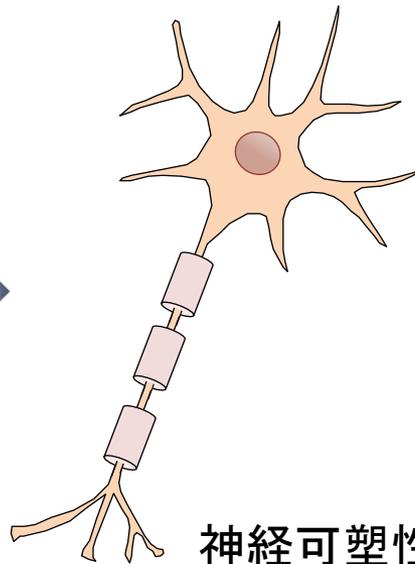
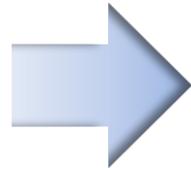
FABP7変異体は、脂肪酸との結合能に変化が認められる



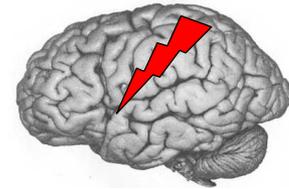
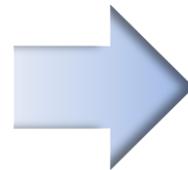
アストロサイトにおける FABP7の作用メカニズムは？



アストロサイト



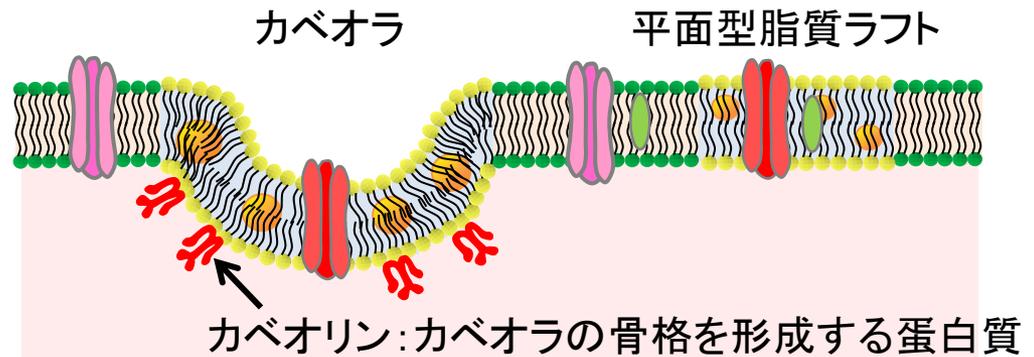
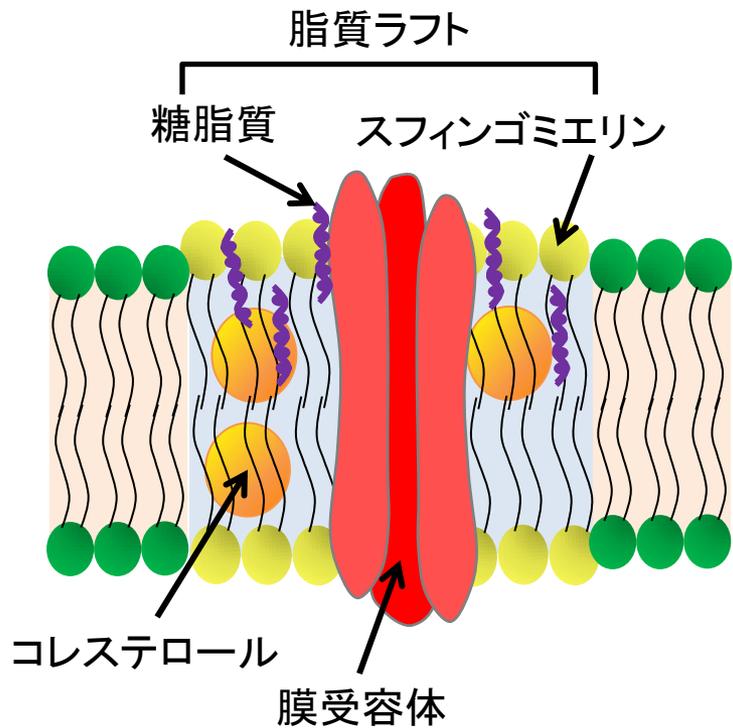
神経可塑性異常



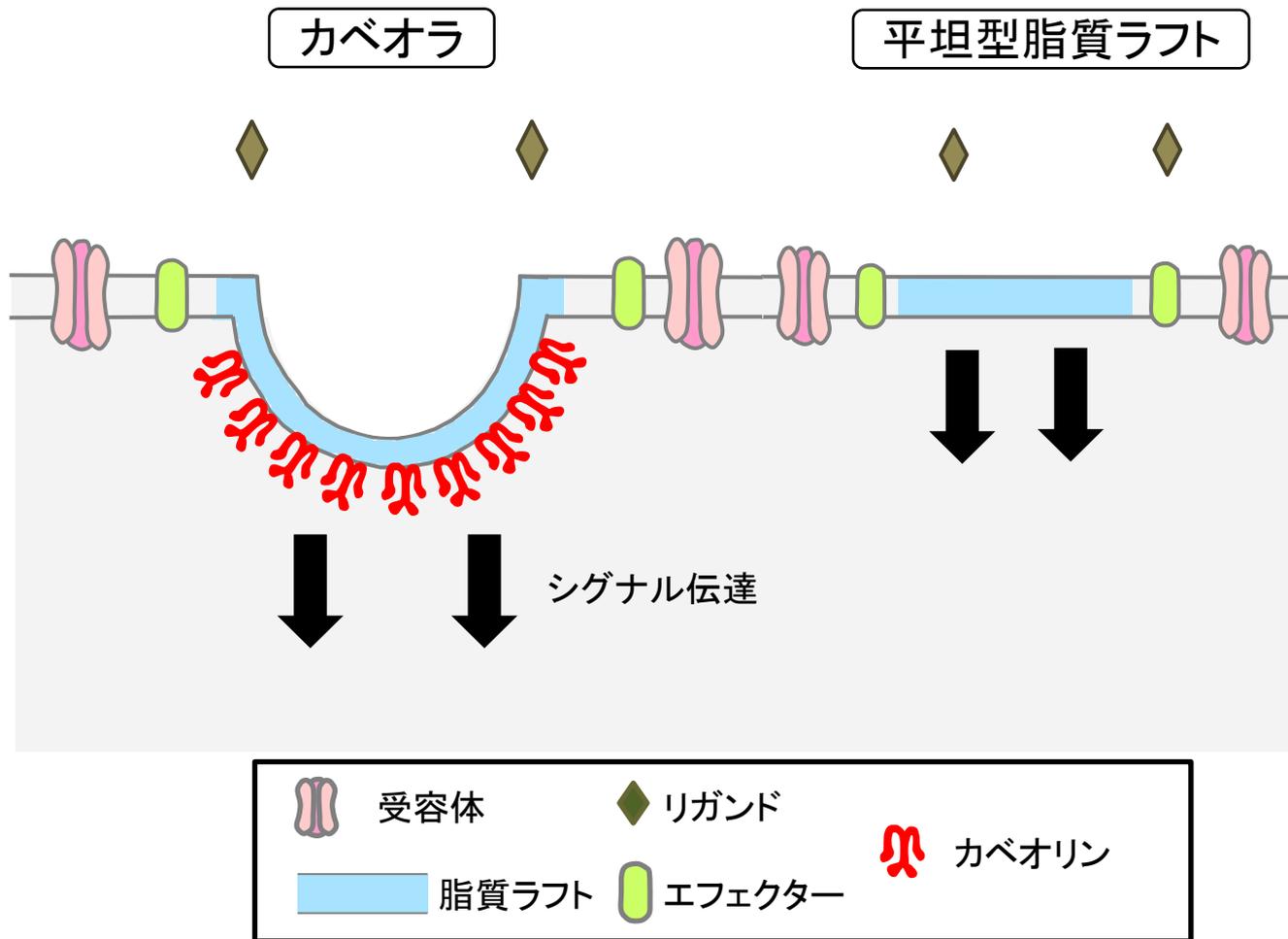
ヒト精神疾患

脂質ラフト(カベオラ)

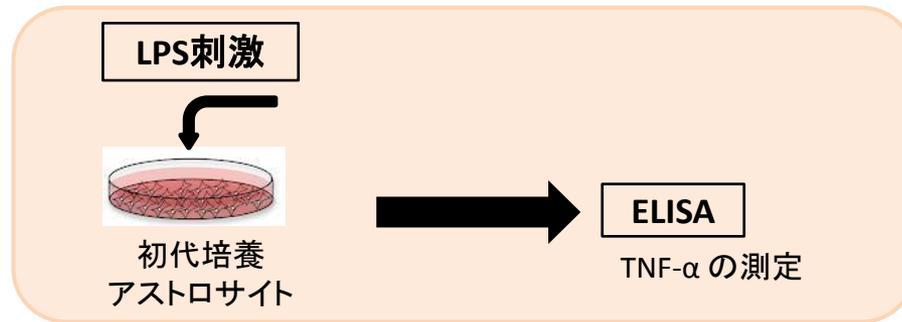
- スフィンゴミエリン、コレステロール、糖脂質に富んだ微小ドメイン
- 平面型とピット型ラフト(カベオラ)がある
- カベオリン、キャビン、フロチリンなどの構成タンパク質



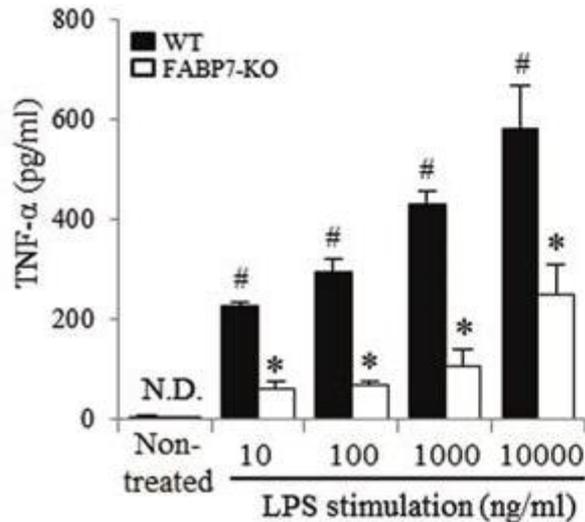
脂質ラフト：外部刺激応答を開始する膜ドメイン



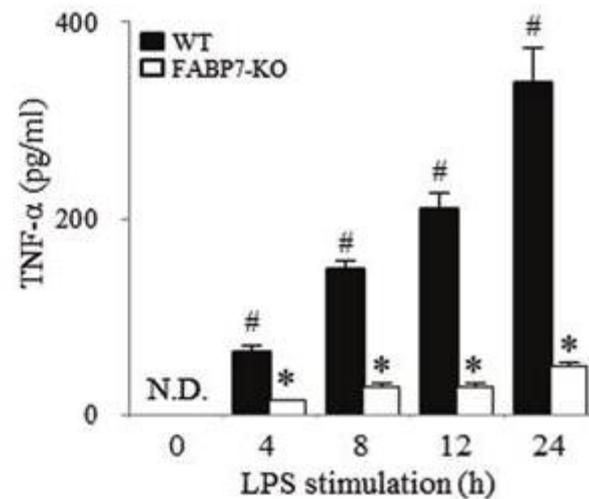
FABP7KOアストロサイトでは LPS刺激後のTNF- α の産生が減少している



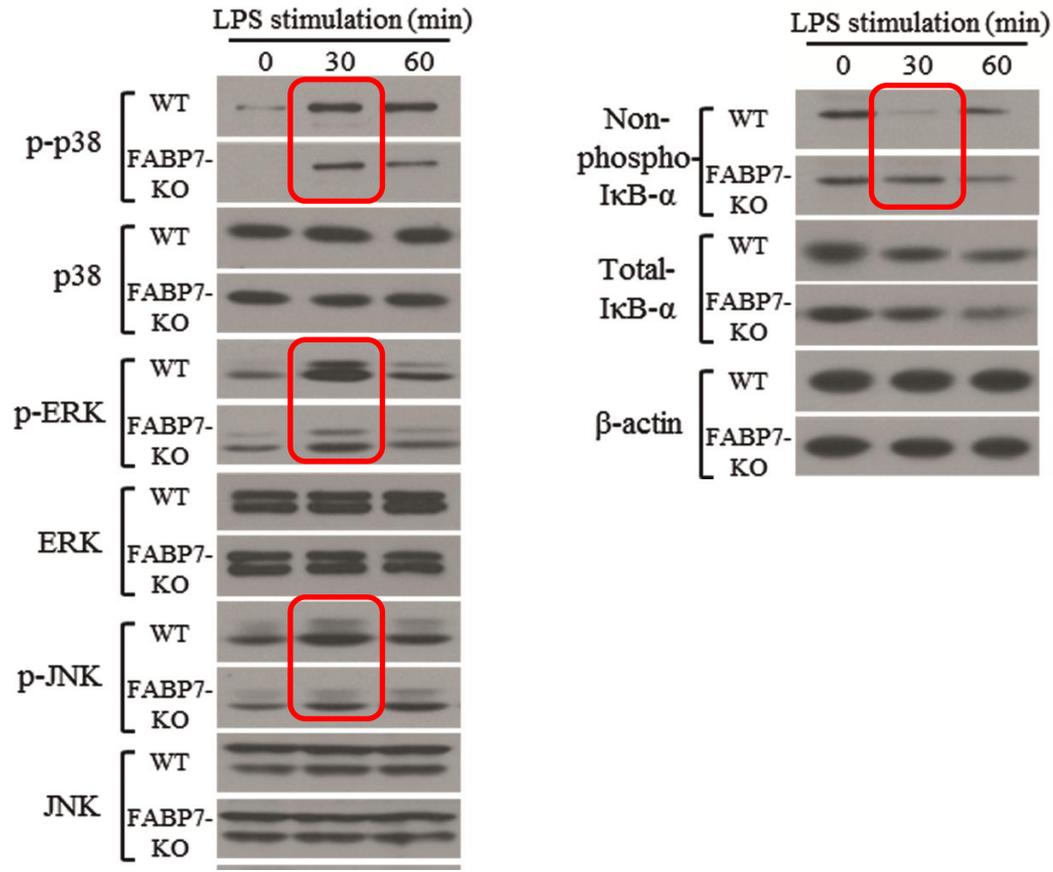
刺激時間: 24時間
LPS濃度: 0~10000 ng/ml



刺激時間: 0~24時間
LPS濃度: 1000 ng/ml

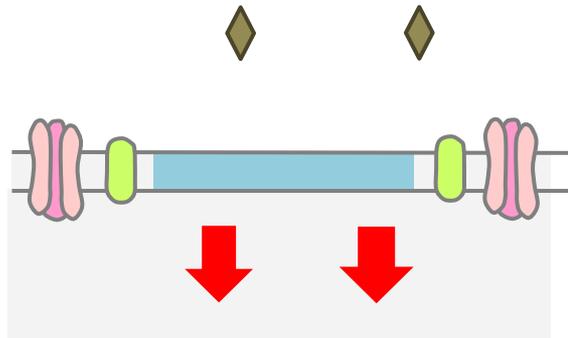


FABP7KOアストロサイトではLPS刺激後の細胞内シグナル(MAPKs, NF- κ B)の活性が低下している



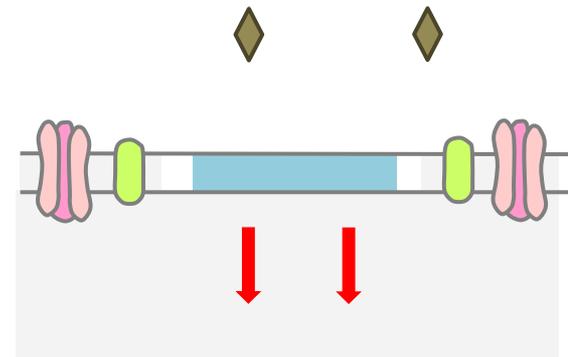
FABP7KOアストロサイトでは 受容体の脂質ラフト移行が障害されている？

野生型アストロサイト



細胞内シグナル+++

FABP7KOアストロサイト



細胞内シグナル+



非脂質ラフト上の受容体



リガンド

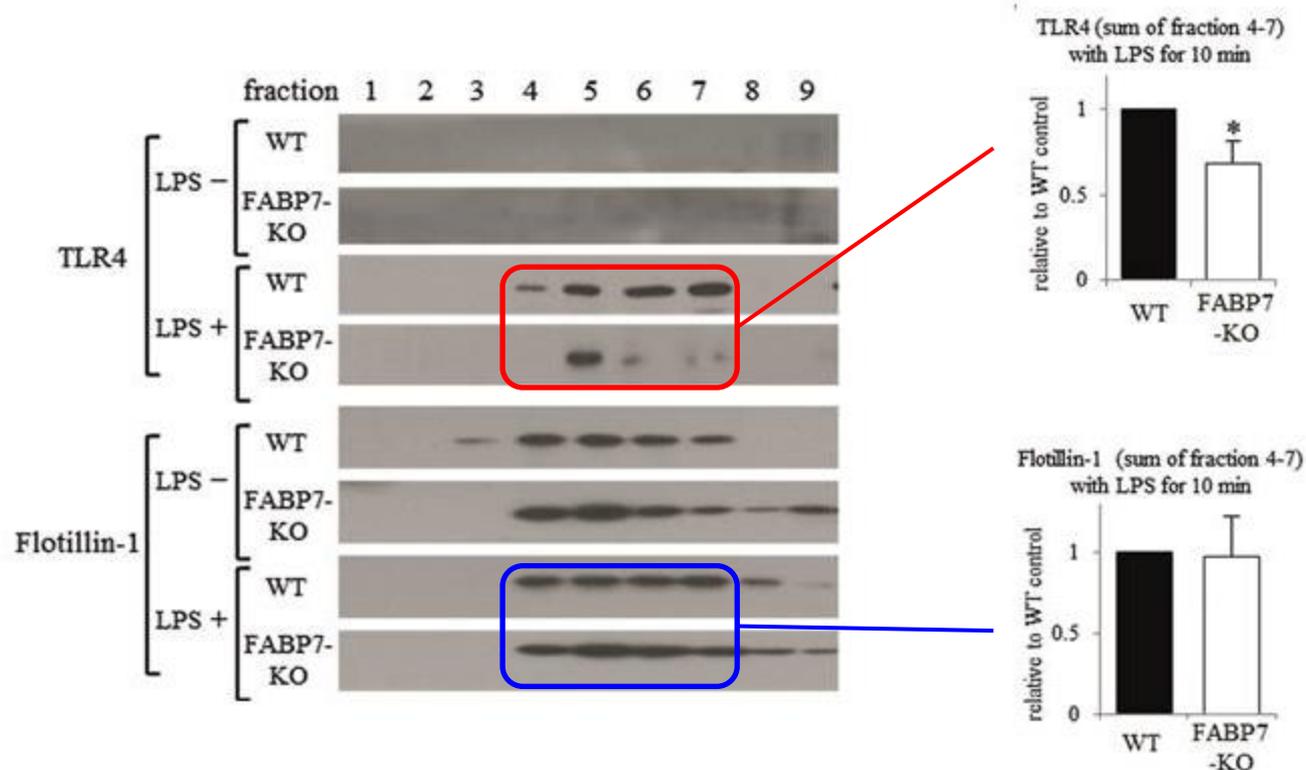
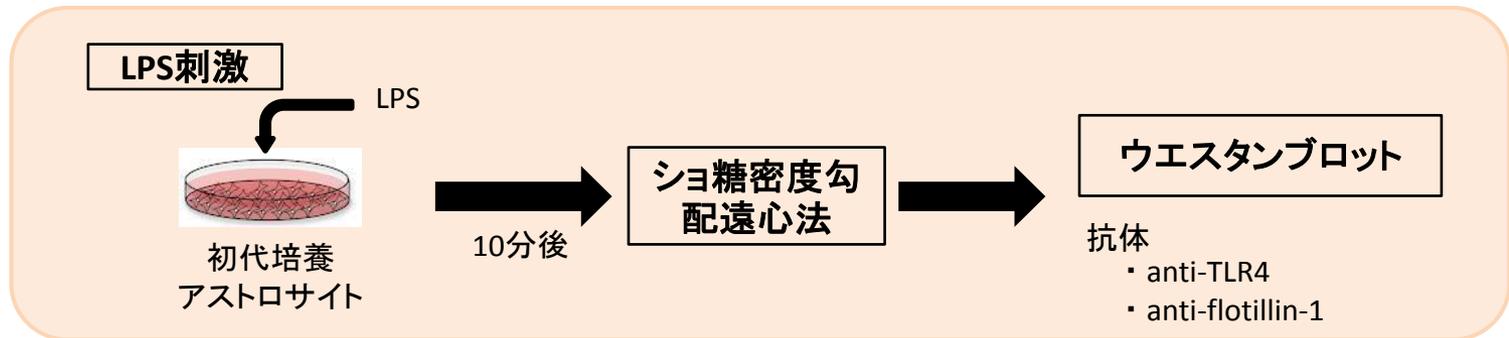


脂質ラフト

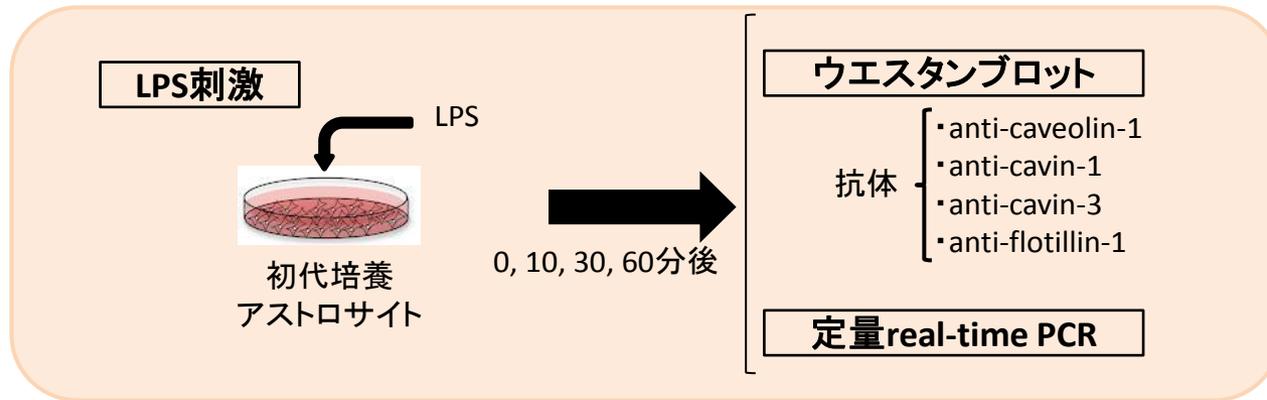


エフェクター

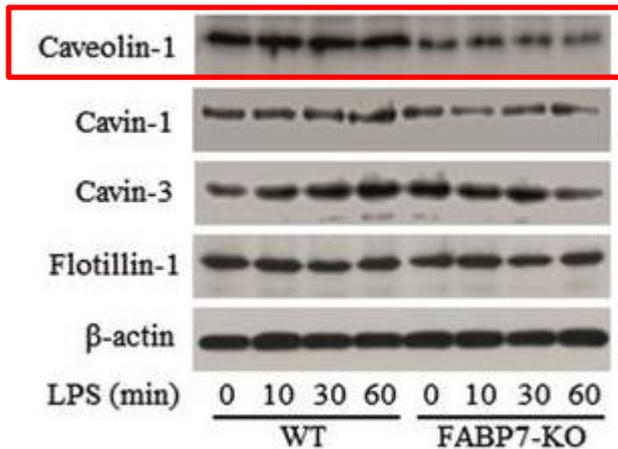
FABP7KOアストロサイトではLPS刺激後のTLR4の脂質ラフトへの集積が変化している



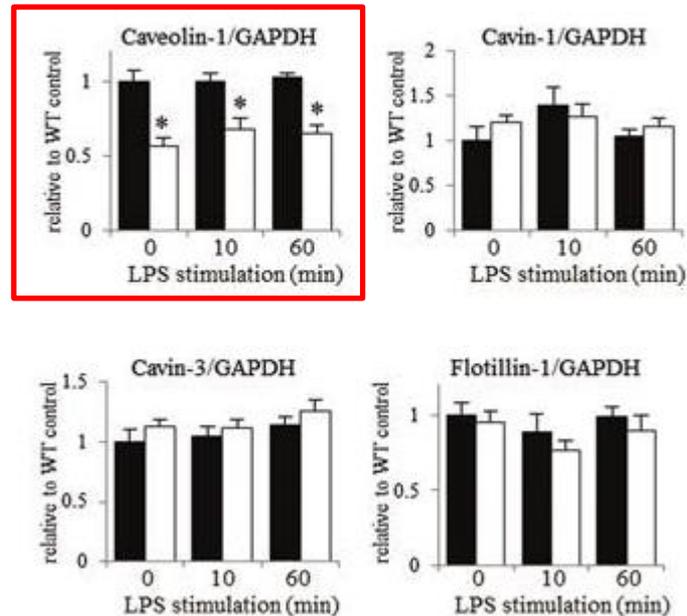
FABP7KOアストロサイトでは caveolin-1の遺伝子・タンパク質発現が低下している



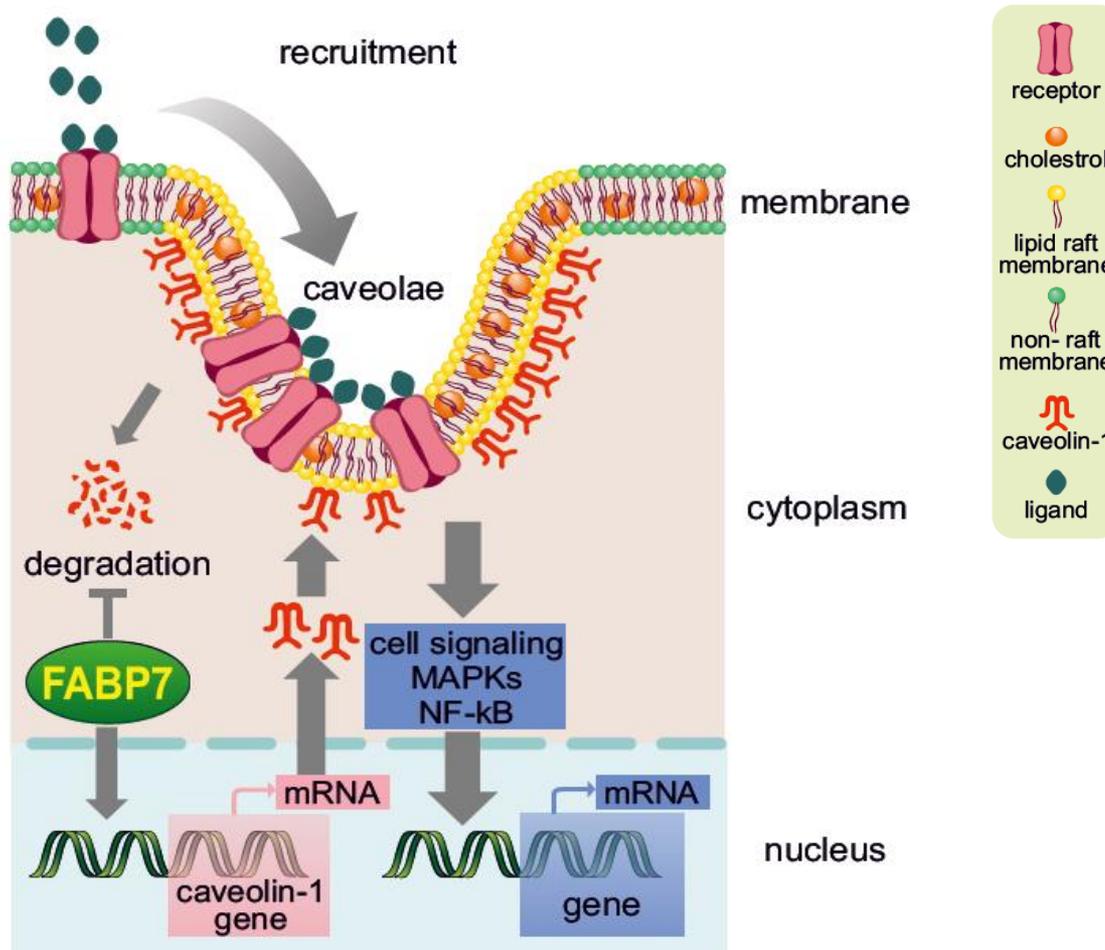
ウェスタンブロット



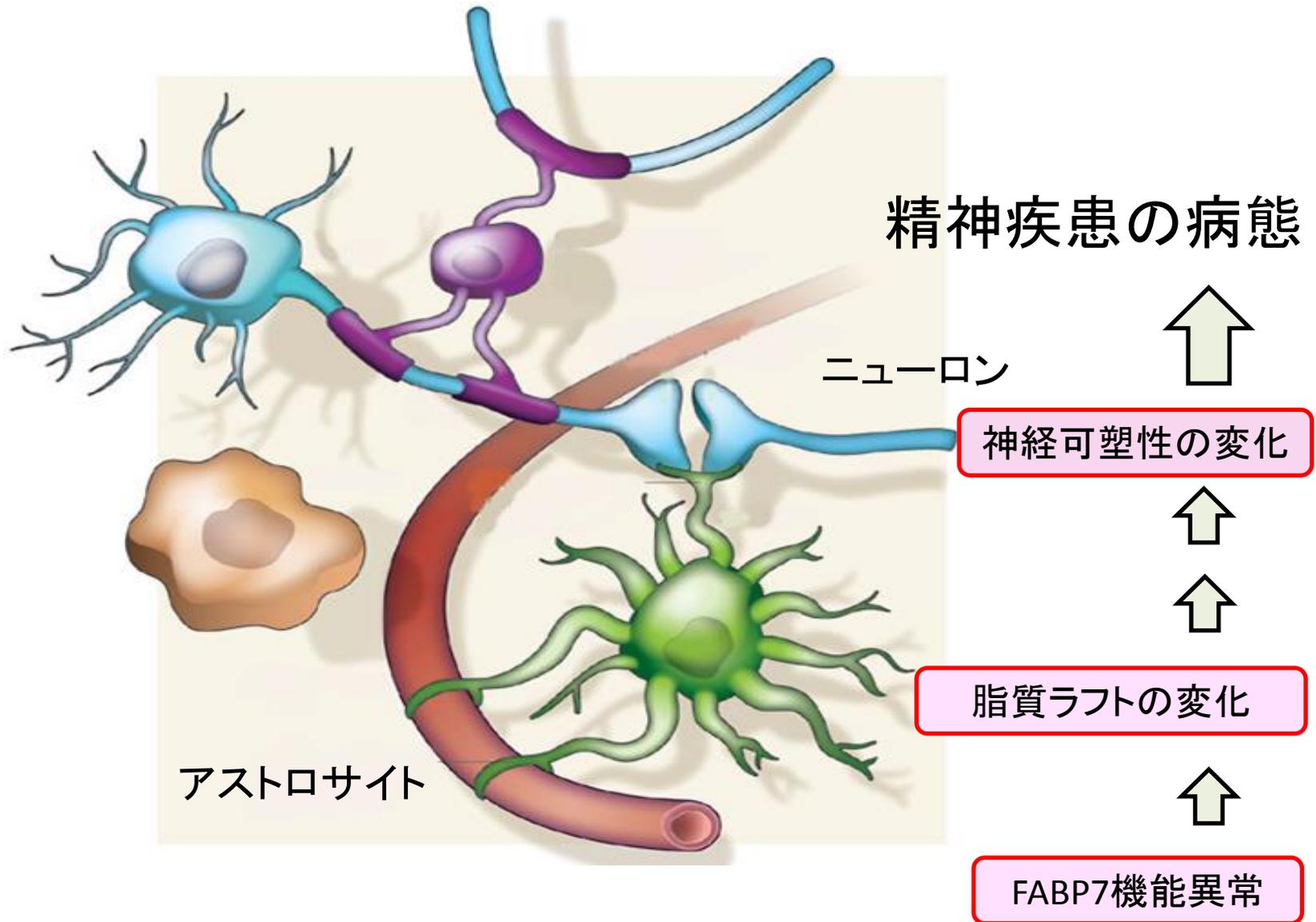
定量PCR



FABP7はカベオリンの転写を介して 脂質ラフト機能を制御している



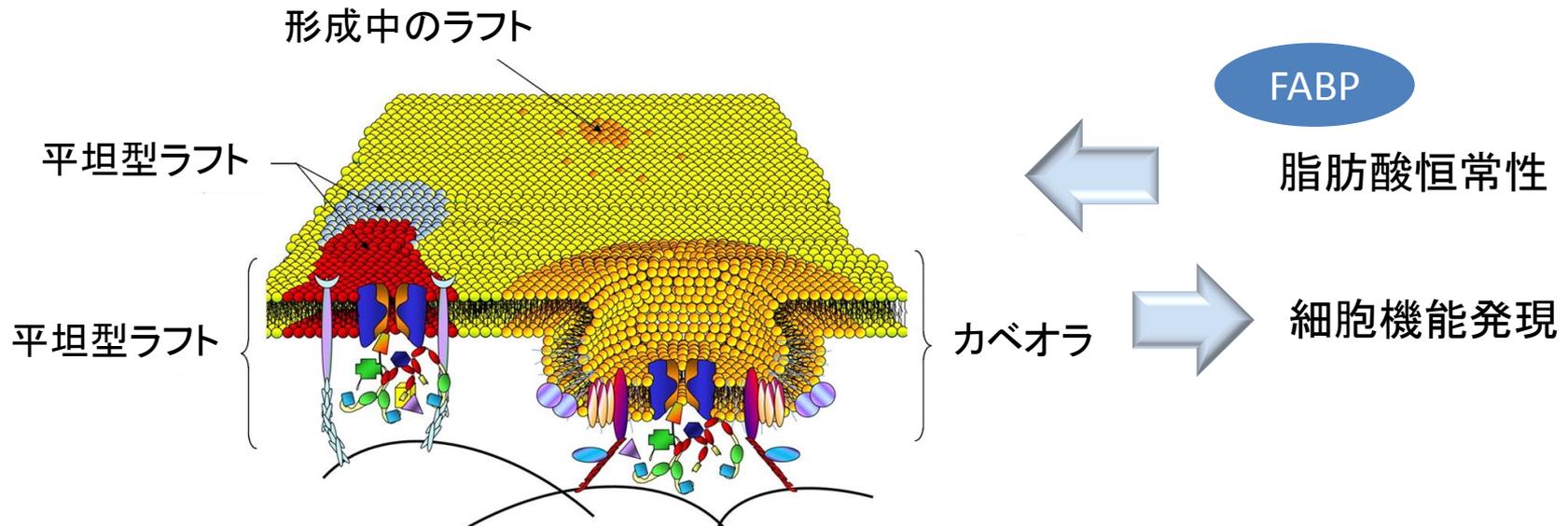
グリア細胞のFABP7からの精神疾患理解



脂質ラフトに着目した研究展開

FABP機能と脂質ラフトタンパク質の関連性？

分子種	機能	文献	ラフト関連タンパク質
FABP7	肝クッパー細胞の死細胞貪食	<i>Am J Pathol</i> , 2014	スカベンジャー受容体
FABP7	アストロサイトの分裂	<i>Cell Tissue Res</i> , 2013	成長因子受容体
FABP3	胎盤の不飽和脂肪酸通過	<i>J Nutrition</i> , 2014	脂肪酸輸送タンパク質
FABP5	表皮細胞分化	<i>J Invest Dermatol</i> , 2012	成長因子受容体



皮膚疾患とFABP5

脂肪酸と皮膚



飽和脂肪酸（例：バターのパルミチン酸）

- ・水バリア形成に関与。摂取過剰で皮膚炎（アトピーなど）増悪。



一価不飽和脂肪酸（例：オリーブ油のオレイン酸）

- ・皮脂の主成分。保湿効果。



多価不飽和脂肪酸（例：リノール酸、DHA等）

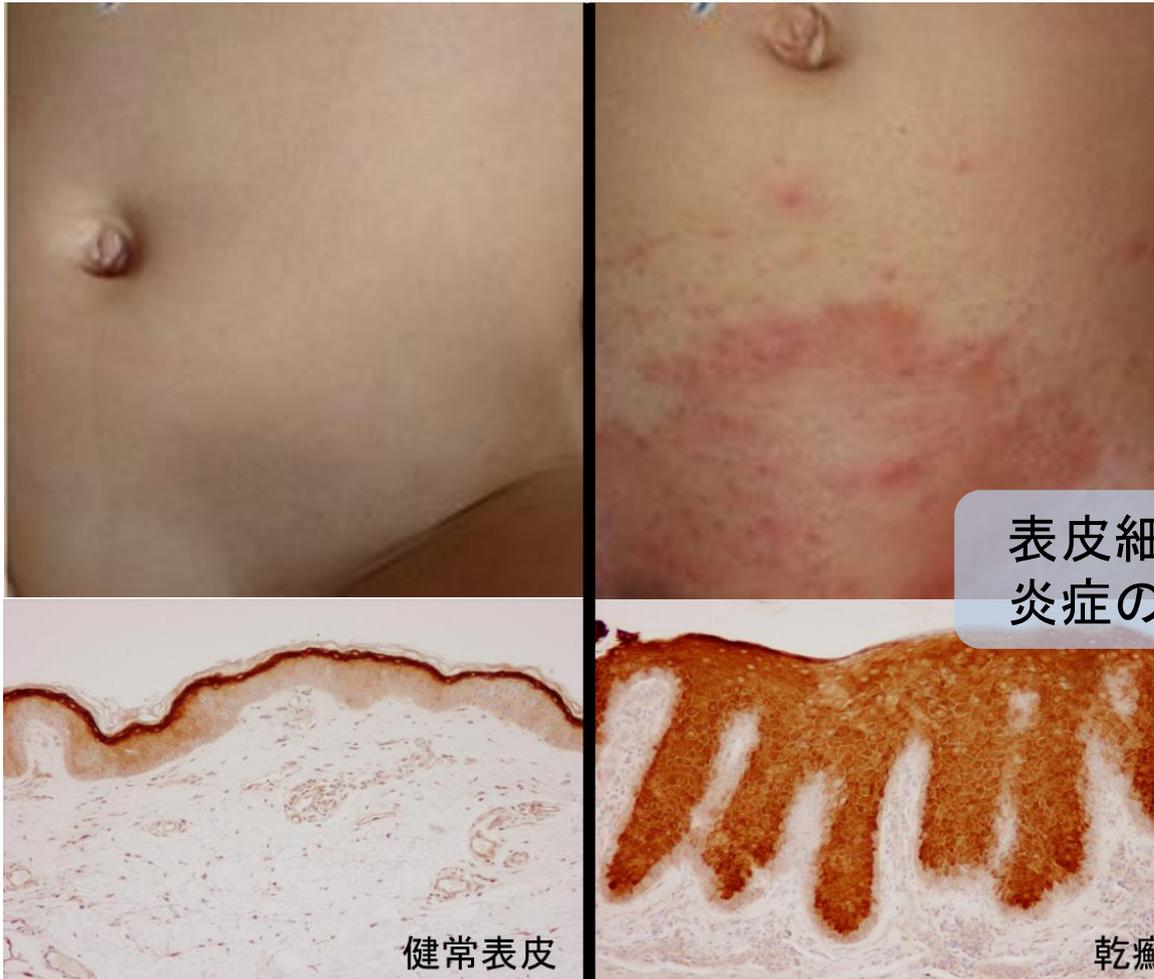
- ・リノール酸は、水バリア形成に必須。DHAは皮膚炎や感染予防効果。



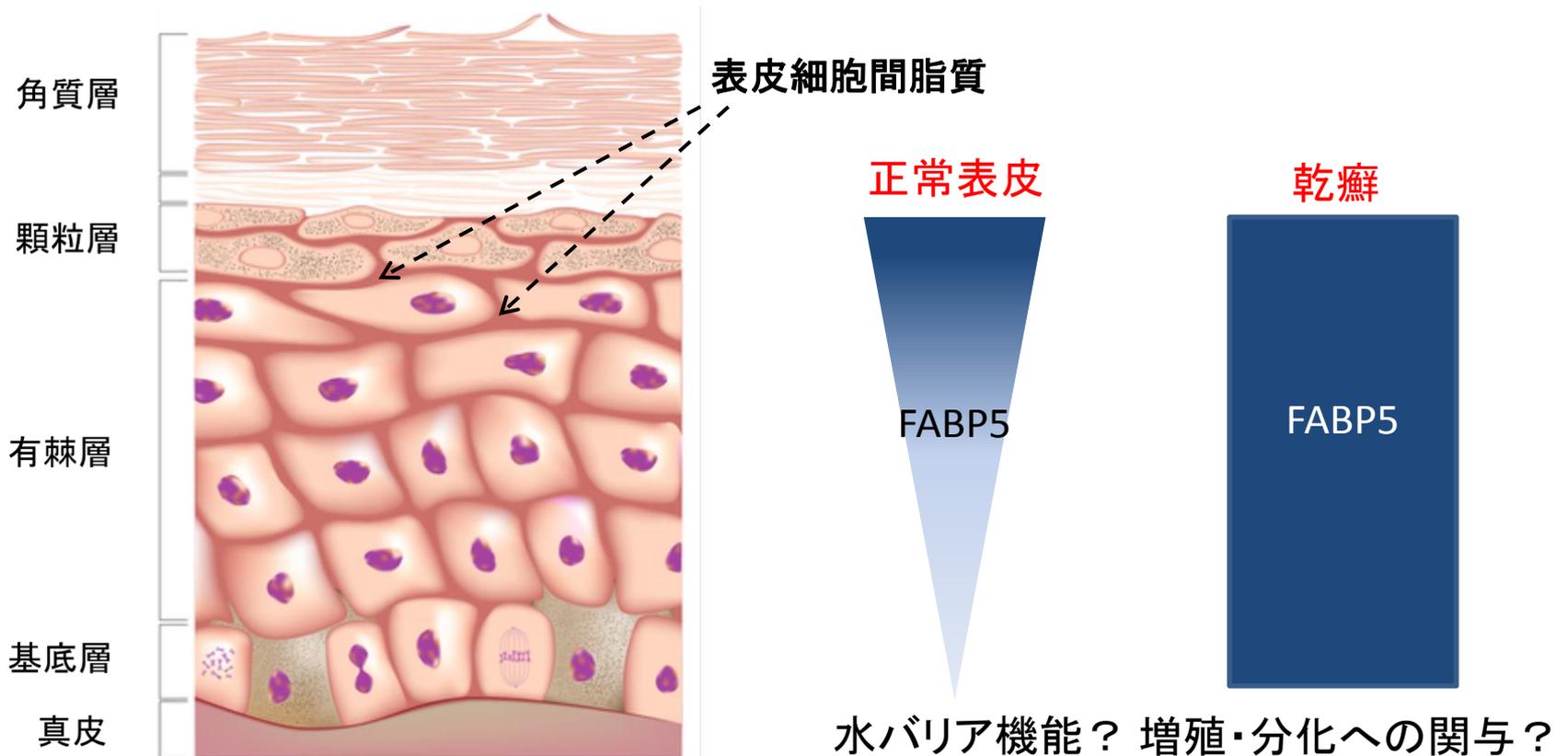
トランス脂肪酸（例：マーガリン、ショートニングなど）

- ・皮膚炎増悪

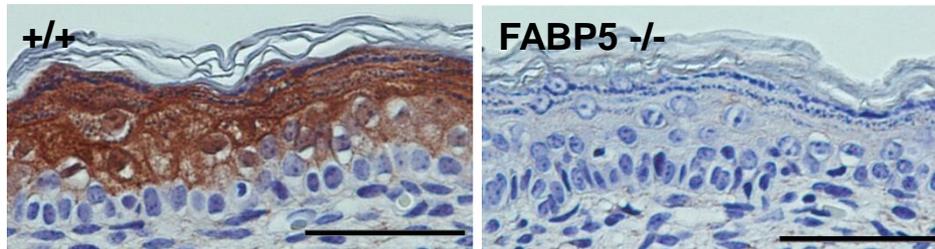
正常および乾癬におけるFABP5の発現



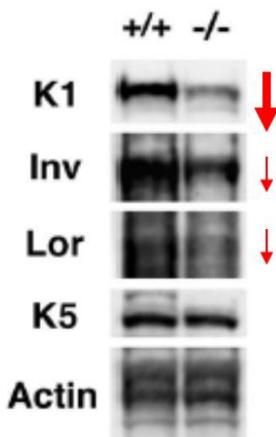
FABP5の表皮細胞機能と乾癬病態への関与は？



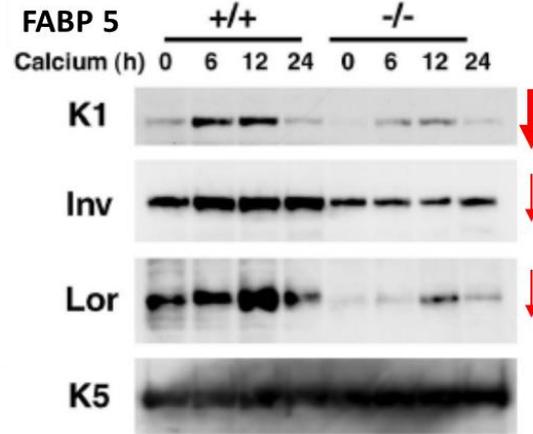
FABP5 KOマウスでは表皮細胞分化が障害されている



マウス皮膚



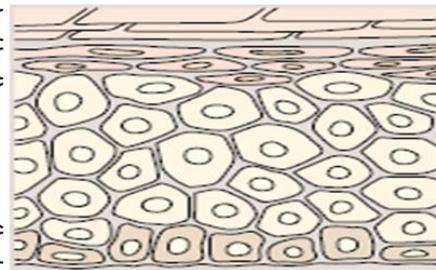
培養表皮細胞



角質
顆粒層

有棘層

基底層



Loricrin (Lor) ↓

Involucrin (Inv) ↓

Keratin 1 (K1) ↓

Keratin 5

脂質ラフト機能と疾患との関連

神経

脂質ラフトを介したセクレターゼシグナルがアルツハイマー病の進行を促進する。
(*Proc Natl Acad Sci USA*, 2003; *J Biol Chem*, 2005)

皮膚

脂質ラフトのシグナル抑制によりアトピー性皮膚炎の症状が緩和される。
(*J Dermatolog Treat*, 2013)

心臓

脂質ラフトへのLDL受容体集積とMAPKシグナルの活性化は心肥大を促す。
(*Int J Cardiol*, 2014)

脂質ラフトは、冠血管や脳血管の攣縮に関与する。
(*Circ Res*, 2006; *J Biol Chem*, 2005)

癌

caveolin-1やcavin-1は癌細胞の増殖、浸潤、極性を制御する。
(*PLoS One*, 2012)

FABPによる脂質ラフト機能制御に着目した疾患へのアプローチ