

氏 名（本籍）	おお 大 和 だ 田 ゆう 祐 じ 二
学 位 の 種 類	博 士 （ 医 学 ）
学 位 記 番 号	医 博 第 1 3 7 6 号
学位授与年月日	平 成 9 年 3 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 （博士課程）外科学系専攻
学 位 論 文 題 目	脳における脂肪酸結合蛋白の発現に関する研究

（主 査）

論文審査委員	教授 吉 本 高 志	教授 渡 辺 建 彦
	教授 糸 山 泰 人	

論文内容要旨

研究目的

脳に特異的な脂肪酸結合蛋白の単離，および発達過程や各種病態下での発現解析を施行することにより，脂肪酸結合蛋白の生体脳での存在意義および機能を検証する。

研究結果

1) cDNA クローニングにより，脳に特異的に発現するラット脳型脂肪酸結合蛋白 (B-FABP) を単離した。構造解析の結果 B-FABP は，132 個のアミノ酸より構成される分子量約 14.5kD の蛋白であった。既知の心臓型脂肪酸結合蛋白 (H-FABP) とのアミノ酸配列の相同性は 62% であった。

2) ラット発達期脳における 5 種 (脳型，心臓型，皮膚型，腸型，肝型) の FABP の発現解析を施行した。

ノザンプロット解析では，腸型脂肪酸結合蛋白 (I-FABP) および肝型脂肪酸結合蛋白 (L-FABP) は，発達期を通して発現を認めなかった。一方，B-FABP と皮膚型脂肪酸結合蛋白 (S-FABP) は，胎生期および出生直後に強い発現を認めるものの，成熟期脳では微弱な発現を示した。これに対して H-FABP は，胎生期では発現を認めず，発達の進行に従って次第に増強する傾向を認めた。

遺伝子組織化学法を用いた解析では，ノザンプロット同様，I，L-FABP の脳における遺伝子発現はすべての発達期を通して観察されなかった。B-FABP は胎生期の脳室上衣層に非常に強い遺伝子発現を示し，次第に減弱するが，成熟期では嗅球の神経線維層，脳梁，海馬歯状回顆粒細胞層，小脳髄質，小脳プルキンエ細胞層などに微弱ないし中等度の発現を認めた。S-FABP は，胎生期の神経上衣層，外套層，および出生直後の小脳外顆粒細胞層に強い発現を示したが，成熟期では微弱ないし中等度の発現を大脳皮質，脳梁，視床および脳幹の神経細胞諸核，小脳髄質，小脳のプルキンエ細胞層などに認めた。これに対して H-FABP は，生後の嗅球の僧帽細胞層や大脳皮質，海馬の神経細胞層，視床諸核，小脳の顆粒細胞層，プルキンエ細胞層などに発現を認めた。これらの結果より，B-FABP は主に胎生期のグリア細胞に，S-FABP は主に胎生期および出生直後のグリア細胞と神経細胞の双方に，H-FABP は成熟期の神経細胞に発現することが明らかとなった。

3) カイニン酸投与後の前脳における 5 種の FABP の発現解析を施行した。

ノザンプロット解析ではコントロールに比べて，B-および S-FABP はカイニン酸投与後 24 時

間、48時間後に著明な遺伝子発現誘導が観察された。これに対して、H-, L-, I-FABP の遺伝子発現には変化が認められなかった。

遺伝子組織化学法を用いた解析では、カイニン酸投与後48時間でのB-およびS-FABPの遺伝子発現誘導は、海馬の分子層や多形層に分布する小型の細胞上で観察された。この細胞は、GFAPの発現様式との比較からアストロサイトであると考えられた。

4) 一側舌下神経挫滅後の舌下神経核における5種のFABPの発現解析を施行した。

舌下神経挫滅後3日目より、挫滅側舌下神経核の神経細胞においてS-FABPの遺伝子発現は著明に増強した。この遺伝子発現は挫滅後14日目まで増強を維持するものの、21日目ではコントロールレベルに復していた。S-FABP以外の4種のFABPの遺伝子発現は、観察した期間中全く認められなかった。

研究の意義・独創的な点

本研究では、細胞のエネルギー源をグルコースに依存している脳においても複数のFABPが存在することを明らかにした。さらにFABPの遺伝子発現が脳の発達過程や様々な病的環境下において時間的空間的に多様な変化を示すことも解明した。本研究によりFABPが、脳において単なるエネルギー代謝に際した脂肪酸の細胞内担体ではなく、細胞分化や細胞傷害過程に深く関与している可能性が初めて示唆された。

審 査 結 果 の 要 旨

本論文において著者は、脳の発達過程および種々の病態下の脂肪酸結合蛋白の発現変化を、主に in situ hybridization 法を用いて詳細に検討している。実験企画の発達は斬新かつ論理的であり、正確な実験手技に基づくデータから導かれた考察も的確である。

細胞活動のエネルギーを殆どグルコースに依存する脳において、脂肪酸の細胞輸送担体である脂肪酸結合蛋白分子が複数存在する結果は、注目に値し、さらにこれらが脳における細胞分化や細胞傷害機転に深く関与するという事実は、今後の脳の生理機能や病態に関する研究分野に大きな貢献をするものと考えられる。

本論文の持つオリジナリティー、および論文の完成度の高さに鑑み、学位論文に充分値するものとする。