

## 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

学位申請者	島本 知英 【ライフサイエンス専攻 平成23年度生】	要 旨
論文題目	Roles of brain-expressed fatty acid binding proteins in pathogenesis of schizophrenia and autism spectrum disorder (統合失調症と自閉症スペクトラム障害の病因と脂肪酸結合タンパク質の異常)	<p>近年、統合失調症や自閉症スペクトラム障害 (ASD) と脂肪酸との関連性が示唆されているが、具体的な分子メカニズムは不明である。脳内の主要成分である脂肪酸は、脳の発達においても重要な物質である。脂肪酸分子は疎水性であるため、目的の場所でその機能を発揮するには、脂肪酸を運搬する働きを担う脂肪酸結合タンパク質 (FABP) がシャペロン分子として不可欠である。本研究では脳に発現する三種類の FABP3/5/7 が、統合失調症や ASD の病態生理にどのように関わっているかを包括的に理解するために、ヒト臨床サンプルや培養細胞を用いた分子生物学的解析、生化学的解析、及びマウス行動実験を行い、新しい知見を得た。</p> <p>本論文は、基本的に以下の6つの章より構成されている。</p> <p>序章：本研究課題の背景や目的について、まとめた。</p> <p>第2章：統合失調症患者の死後脳、患者末梢血リンパ球での FABP 発現量について解析し、死後脳では FABP5 と 7 の発現が上昇する一方で、末梢血リンパ球では FABP5 発現量が低下することを見出した。</p> <p>第3章：日本人の統合失調症・ASD 患者サンプルを用いて FABP3/5/7 の特徴的な変異を同定した。タンパク質のアミノ酸配列変化による機能障害程度を <i>in silico</i> 解析にて予測し、計6種類の変異に研究対象を絞った。</p> <p>第4章：FABP 変異遺伝子を培養神経細胞に発現させて、細胞内局在を観察した結果、4種類の変異体は野生型と同様に細胞質と核に均一分布していた。一方で、フレームシフト変異の2種は、細胞内で凝集体構造を形成し、プロテアソーム系で積極的に分解されることが示された。また、変異体の脂肪酸結合特異性の解析から、ある種の変異はその特異性を消失していることを見出した。</p> <p>第5章：Fabp3/5/7 KO マウスを用いた各種行動実験の解析結果から、Fabp3 KO マウスは社会的動機付け/新規探索傾向の低下を示した。また Fabp7 KO マウスは、不安傾向や過活動性、社会性の障害を示すことがわかった。</p> <p>第6章 (総合考察)：論文全体にわたっての結果について、過去の知見を考慮しながら総合的に考察し、今後の研究展開の可能性についても展望した。</p>
審査委員	(主査) 教授 小林 哲幸	
	准教授 宮本 泰則	
	教授 小川 温子	
	准教授 相川 京子	
	理化学研究所脳科学総合研究センター シニアチームリーダー 吉川 武男	