

内の細胞であっても、死ぬ運命の細胞と生き残る運命の細胞がどのように制御されているのかについては理解が進んでいない。MTによる局所的なROSの蓄積制御が、このような皮層細胞の生死を決めているのかもしれない。今後、従来の生理学的、形態学的な研究と連携した分子生物学的な解析によって、細胞レベルでのPCDの制御機構の理解が包括的に進むことを期待する。

謝辞

本稿で紹介した研究は、(独)農研機構・生研センターのイノベーション創出基礎的研究推進事業の助成により推進された。また、貴重なご意見を頂いた高橋宏和博士(名古屋大学大学院生命農学研究科)に深謝いたします。

- 1) De Pinto, M.C., Locato, V., & De Gara, L. (2012) *Plant Cell Environ.*, **35**, 234-244.
- 2) Evans, D.E. (2003) *New Phytol.*, **161**, 35-49.
- 3) Nakazono, M., Qiu, F., Borsuk, L.A., & Schnable, P.S. (2003) *Plant Cell*, **15**, 583-596.
- 4) Rajhi, I., Yamauchi, T., Takahashi, H., Nishiuchi, S., Shiono, K., Watanabe, R., Mliki, A., Nagamura, Y., Tsutsumi, N., Nishizawa, N.K., & Nakazono, M. (2011) *New Phytol.*, **190**, 351-368.
- 5) Nishiuchi, S., Yamauchi, T., Takahashi, H., Kotula, L., & Nakazono, M. (2012) *Rice*, **5**, 2.
- 6) Shiono, K., Ogawa, S., Yamazaki, S., Isoda, H., Fujimura, T., Nakazono, M., & Colmer, T.D. (2011) *Ann. Bot.*, **107**, 89-99.
- 7) Shiono, K., Takahashi, H., Colmer, T.D., & Nakazono, M. (2008) *Plant Sci.*, **175**, 52-58.
- 8) He, C.J., Morgan, P.W., & Drew, M.C. (1996) *Plant Physiol.*, **112**, 463-472.
- 9) Suzuki, N., Miller, G., Morales, J., Shulaev, V., Torres, M.A., & Mittler, R. (2011) *Curr. Opin. Plant Biol.*, **14**, 691-699.
- 10) Yamauchi, T., Rajhi, I., & Nakazono, M. (2011) *Plant Signal. Behav.*, **6**, 759-761.
- 11) Freisinger, E. (2011) *J. Biol. Inorg. Chem.*, **16**, 1035-1045.
- 12) Wong, H.L., Sakamoto, T., Kawasaki, T., Umemura, K., & Shimamoto, K. (2004) *Plant Physiol.*, **135**, 1447-1456.
- 13) Xue, T., Li, X., Zhu, W., Wu, C., Yang, G., & Zheng, C. (2009) *J. Exp. Bot.*, **60**, 339-349.
- 14) Steffens, B. & Sauter, M. (2009) *Plant Cell*, **21**, 184-196.
- 15) Yang, Z., Wu, Y., Li, Y., Ling, H.Q., & Chu, C. (2009) *Plant Mol. Biol.*, **70**, 219-229.

山内 卓樹, 西内 俊策, 中園 幹生
(名古屋大学大学院生命農学研究科)

Tissue specific expression of *Metallothionein* gene during aerenchyma formation

Takaki Yamauchi, Shunsaku Nishiuchi and Mikio Nakazono
(Graduate School of Bioagricultural Sciences, Nagoya University, Furo-cho, Chikusa, Nagoya 464-8601, Japan)

統合失調症の発症における不飽和脂肪酸および脂肪酸結合タンパク質の役割

1. はじめに

脂肪酸はカルボキシ基 (-COOH) 1個をもつカルボン酸のうち、直鎖状構造をとるものである。ヒト体内では主に偶数個の炭素原子を持つ脂肪酸が存在し、炭素数が12個以上のものは長鎖脂肪酸と呼ばれている。また、二重結合(不飽和結合)を持たないものは飽和脂肪酸、二重結合を持つものは不飽和脂肪酸と呼ばれ、不飽和脂肪酸の中で、二重結合が一つのもは一価不飽和脂肪酸(monounsaturated fatty acid: MUFA)、二つ以上のもは多価不飽和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid: PUFA)と呼ばれている。これらの脂肪酸は生体にとって必要不可欠であり、1) 生体膜の構成成分、2) エネルギー源、3) 脂質メディエーターの前駆体、などとして様々な生命現象に関与する。特に多価不飽和脂肪酸は必須脂肪酸として知られており、リノール酸(linoleic acid: LA, ω -6系必須脂肪酸の出発点)、リノレン酸(linolenic acid: LNA, ω -3系必須脂肪酸の出発点)が不足すると皮膚障害や不妊、免疫力の低下など、様々な障害を引き起こす。また、多価不飽和脂肪酸は精神疾患にも関連すると考えられており、1) ドコサヘキサエン酸(docosahexaenoic acid: DHA, ω -3系必須脂肪酸の最終点)やエイコサペンタエン酸(eicosapentaenoic acid: EPA, ω -3系必須脂肪酸の中間点)を精神疾患患者に向精神薬とともに投与すると症状緩和の増強効果が認められること¹⁾、2) 統合失調症では赤血球膜や死後脳で多価不飽和脂肪酸が低下していること^{2,3)}、3) 気分障害では血中の ω -3系多価不飽和脂肪酸が低い患者ほど自殺の危険性が増すこと⁴⁾、4) 精神疾患の前駆症状を示した若年者に ω -3系多価不飽和脂肪酸を投与すると精神疾患発症率が減少し症状が改善すること⁵⁾、などの報告がなされている。しかし、こ

のような多価不飽和脂肪酸の欠乏と精神疾患との関係を説明する「分子」や「介在する生物機構」の手がかりはこれまでで長らく不明であった。

2. 脂肪酸結合タンパク質 FABP (ヒト) / Fabp (ヒト以外の生物種)

精神疾患と多価不飽和脂肪酸をつなぐ「分子」として最近注目されているのが脂肪酸結合タンパク質 FABP/Fabp (fatty acid binding protein) である。FABP/Fabp は、14~15 kDa の低分子量タンパク質で、主に細胞質に存在し、脂肪酸の取り込みや輸送、核内受容体と複合体を形成して他の遺伝子の発現調節に関わると言われている (図 1)。哺乳類では 9 種類の FABP が知られており (表 1)、一般には脂肪酸の代謝活性が高い組織、心筋、骨格筋、腸、肝臓、脂肪細胞などに FABP が豊富に存在する。FABP は最初に単離された組織あるいは細胞の名称を冠して、心臓型 (H-)、脳型 (B-)、肝臓型 (L-)、腸型 (I-) などと命名されているが、各 FABP は多様な組織や細胞に発現することから、最近では FABP3 (H-FABP)、FABP5 (E-FABP)、FABP7 (B-FABP) など番号で示されることが多くなっている。こ

れらの 9 種類の FABP は、共通する作用を持つほか、それぞれに特徴的な機能を持つことが知られている。

3. FABP/Fabp の遺伝学的解析

我々が FABP/Fabp に注目するに至った理由は以下の通りである。健常者では通常周囲の不必要な雑音などを意識に上がらないようにシャットアウトする感覚フィルター機能が正常に機能しているが、精神疾患ではこのフィルター機能が弱まる現象が観察される。この感覚フィルター機能は、驚愕音への反応を弱めるプレパルス抑制 (prepulse inhibition: PPI) 検査で評価できる。プレパルス抑制検査は、マウスでもヒトと同様のパラダイムで計測できるため、精神疾患モデル動物の指標として頻用されている。我々のグループでは、精神疾患の原因遺伝子解明の手がかりにするため、マウスを用いてプレパルス抑制を制御している遺伝子を探索した。具体的にはプレパルス抑制の値に極端に差のある 2 系統のマウス (C56BL/6N マウスと C3H/HeN マウス) を用いて量的形質遺伝子座 (quantitative trait loci: QTL) 解析を行った (図 2)。その結果、マウス染色体 10 番にプレパルス抑制に関わる遺伝子の存在を示す大きな

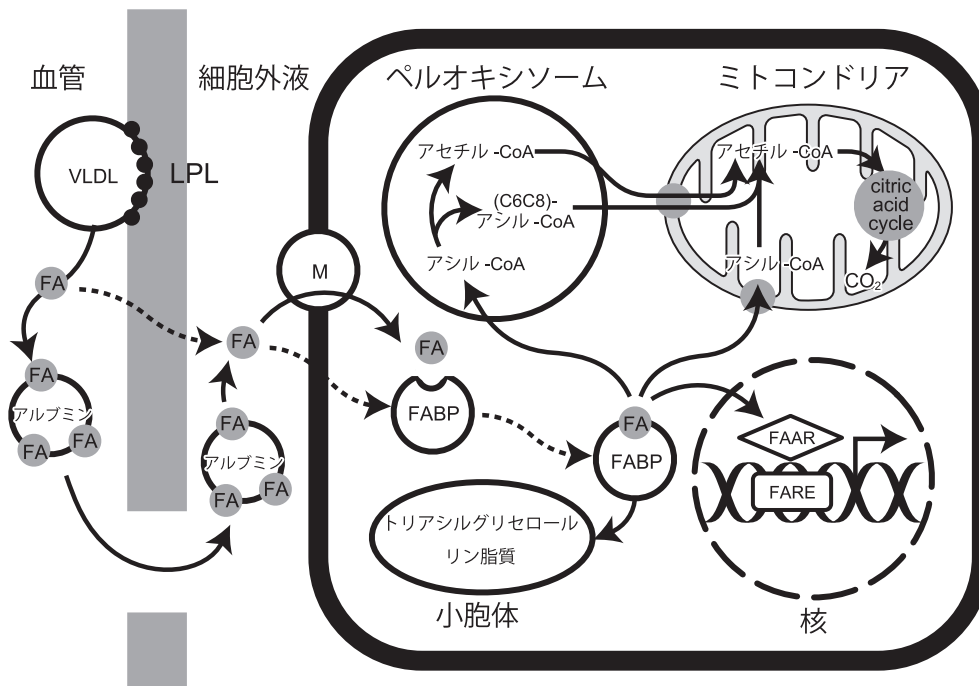


図 1 FABP/Fabp (脂肪酸結合タンパク質) の機能

FABP/Fabp は細胞質に存在すると言われている。FABP/Fabp タンパク質は、脂肪酸のシャペロン分子として働くが、脂肪酸をミトコンドリアに運びエネルギー生産に関わる、脂肪酸を核内受容体に手渡して他の遺伝子の発現調節に使用する、などの役割を担うと考えられている。

FA: fatty acid, FAAR: fatty acid activated receptor, FARE: fatty acid response element

表1 FABP/Fabpの種類と発現部位

FABP/Fabp	別名	主な発現部位
FABP1/Fabp1	L-FABP/Fabp (肝臓型)	肝臓, 小腸, 膵臓, 腎臓, 肺, 胃
FABP2/Fabp2	I-FABP/Fabp (腸型)	小腸, 肝臓
FABP3/Fabp3	H-FABP/Fabp (心臓型)	心筋, 骨格筋, 脳, 乳腺組織, 腎臓, 副腎, 卵巣, 精巣, 胎盤, 肺, 胃, 褐色細胞
FABP4/Fabp4	A-FABP/Fabp (脂肪細胞型)	脂肪細胞, マクロファージ, 樹状細胞
FABP5/Fabp5	K(E)-FABP/Fabp (表皮型)	表皮, 脂肪細胞, マクロファージ, 樹状細胞, 乳腺組織, 舌, 精巣, 肝臓, 肺, 脳, 心筋, 骨格筋, 網膜, レンズ, 腎臓, 小腸, 脾臓
FABP6/Fabp6	II-FABP/Fabp (回腸型)	回腸, 卵巣, 副腎, 胃
FABP7/Fabp7	B-FABP/Fabp (脳型)	中枢神経系, 網膜, 乳腺
FABP8/Fabp8	M-FABP/Fabp (ミエリン型)	末梢神経, シュワン細胞
FABP9/Fabp9	T-FABP/Fabp (精巣型)	精巣, 唾液腺, 乳腺

Furuhashi, M. & Hotamisligil, G.S. (2008) *Nat. Rev. Drug Discov.*, 7, 489-503. を改変.

ピークが得られた。このピークをさらに詳細に解析すると、責任遺伝子の候補として *Fabp7* 遺伝子が浮上した。さらに *Fabp7* ノックアウトマウスのプレパルス抑制を測定したところ、その低下が確認された⁶⁾。また我々は、日本人統合失調症患者においてアミノ酸変化を伴う SNP (single nucleotide polymorphism: 一塩基多型) を含む *FABP7* 遺伝子の領域が関連していることを見いだした。FABP7 タンパク質の中でアミノ酸が変化する場所は、多価不飽和脂肪酸が結合する部位の近傍にあり、アミノ酸変化によって多価不飽和脂肪酸に対する結合能が変わる可能性が示唆された。この結果は、日本人統合失調症患者では FABP7 タンパク質の多価不飽和脂肪酸親和性の強さの違いが疾患感受性に影響を与える可能性があることを示唆している⁶⁾。更に我々は最近遺伝学的解析により、*FABP7* 遺伝子が気分障害にも関連があること⁷⁾、脳に発現する別の FABP である *FABP5*, 3 遺伝子も統合失調症に関連があること (一部未発表)、*FABP7*, 5 遺伝子は自閉症にも関連があること⁸⁾、も見いだしている。

4. 脳発達と脂肪酸および FABP/Fabp の関連

精神疾患は、脳の発達期におけるさまざまな侵襲が発症脆弱性の基盤になっている可能性が考えられている (“神経発達障害仮説”)。侵襲の一つとして栄養不足が考えられているが、この説は大規模な飢饉の際、母親の胎内にいた子供が思春期に達したとき、子供の統合失調症の発症率は約2倍になったという報告による^{9,10)}。飢饉では様々な栄

養素が不足するが、我々は脂肪酸および FABP/Fabp が脳の発達に関与する可能性を動物モデルを用いて検討している。FABP7/Fabp7 は、胎生期から生後の脳に多く発現しているが、我々は齧歯類を用いた実験で、*Fabp7* は胎生期の神経幹細胞や生後神経新生の場として知られる海馬歯状回の神経系前駆細胞に発現し、神経幹細胞/神経系前駆細胞の増殖の制御に関わることを見いだした^{6,11)}。また、我々は野生型ラットに生後2日目から4週間にわたって多価不飽和脂肪酸 (特にアラキドン酸) を多く含む餌の経口投与実験を行い、アラキドン酸摂取群では BrdU 標識細胞数 (分裂する細胞 DNA を標識する) が約 1.3 倍に増加するとともに、神経系前駆細胞のマーカーである GFAP (glial fibrillary acidic protein: グリア細胞線維性酸性タンパク質) や PSA-NCAM (polysialic acid-neural cell adhesion molecule: ポリシアル化神経細胞接着分子) の発現が増加することを見いだした。更に、遺伝的にプレパルス抑制が低下しているラット (*Pax6* 変異ヘテロラット) に対して、発達期にアラキドン酸投与を行うと、神経新生が促進されると同時に、この動物 (発達期にアラキドン酸投与を行った *Pax6* 変異ヘテロラット) のプレパルス抑制の低下が部分的に改善することも確認している¹²⁾。最近では、*in vitro* の系でも多価不飽和脂肪酸 (アラキドン酸およびドコサヘキサエン酸) による神経新生促進効果が認められること¹³⁾、グリア細胞においても FABP7/Fabp7 および多価不飽和脂肪酸が細胞の増殖に関与していること¹⁴⁾、が明らかにされている。また、*FABP3* ノックアウトマウスを用いた解析

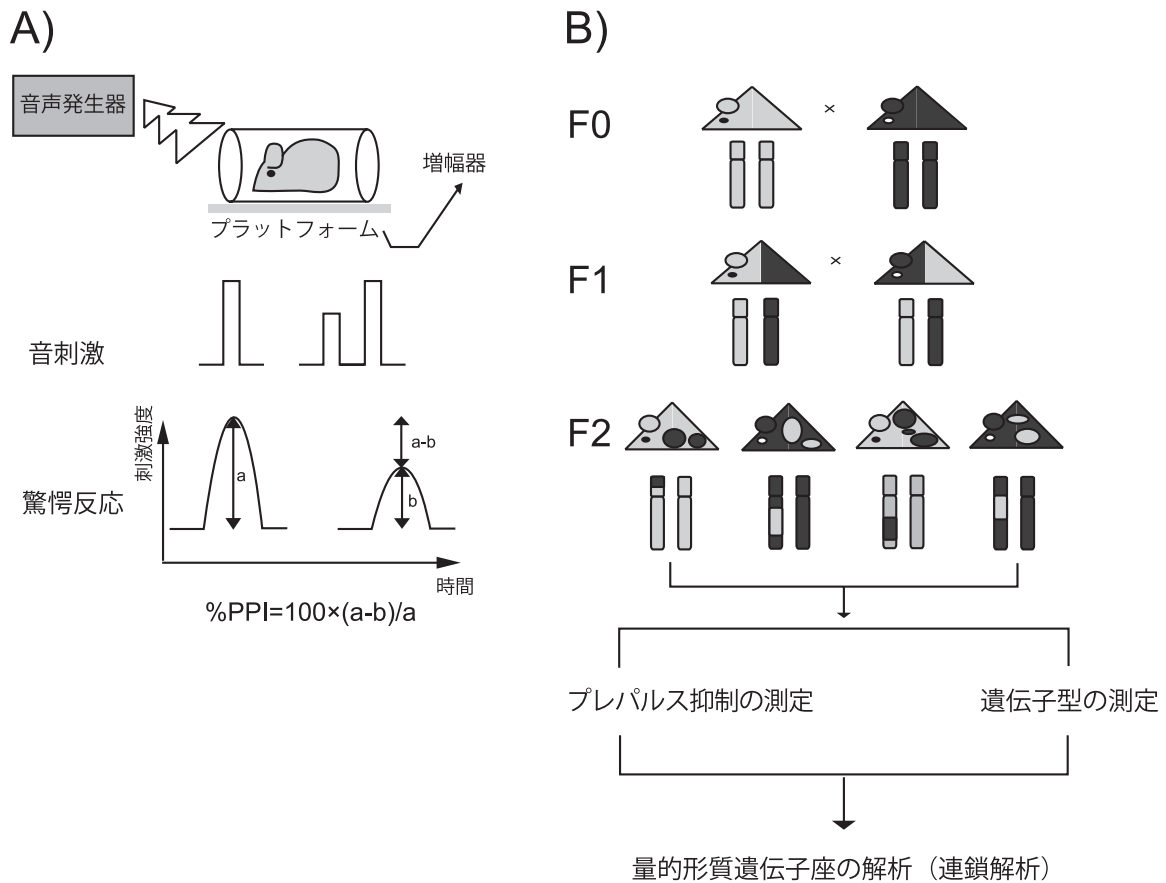


図2 プレパルス抑制制御遺伝子の同定

(A) 突然の音刺激に対する驚愕反応は、その直前に同種の弱い刺激（驚愕を引き起こさない程度）を差し挟むことにより抑制される。この現象をプレパルス抑制と呼ぶ。プレパルス抑制は感覚運動情報制御機能を反映する指標の一つと考えられている。(B) QTL解析の手順としては、最初に標的表現型に関してなるべく両極端の性質を示す系統（F0世代）を選択することが望ましい。それらの系統を掛け合わせると、F1世代ではF0世代の両系統の遺伝情報を半分ずつ受け継ぎ全ての個体で遺伝子型が同一となる。F1世代の兄妹交配によりF2世代を作製すると、各個体によりF0世代の二つの系統から受け継ぐ遺伝情報の割合にばらつきが生じる。F2世代の個体について、表現型の計測と遺伝子型の決定を行い、両者を対応させ連鎖解析を行うことにより、表現型を制御している遺伝子座を求めることができる。

において情動機能の異常や神経可塑性関連タンパク質の活性が低下すること¹⁵⁾も報告されている。以上の結果から、脳発達期においてFABP/Fabpが、多価不飽和脂肪酸の取り込み・輸送を行うことにより脳発達の制御を行う可能性、精神疾患関連行動に対して影響を与える可能性が考えられた。

おわりに

近年、思春期頃に起こる精神疾患前駆状態（ハイリスク状態）がトピックとなっている。これは、精神疾患の明確な出現に先立つ早期徴候、症状、機能低下を指している

が、思春期頃に起こるハイリスク状態の出現から顕在発症に至る分子基盤が解明されれば、臨床の現場においてハイリスク状態をより早い段階で同定して精神疾患への移行の予防や治療に結びつけることも可能になると期待される。しかし、現状ではその分子メカニズムには不明な点が多いため、臨床応用への道は遠い。我々は、これまで行ってきた解析から、FABP7, 5, 3/Fabp7, 5, 3遺伝子に変異を持つヒトおよび動物では、脳の発生・発達期においてこれらFABP/Fabpタンパク質の質的あるいは量的変化が起こり、その結果多価不飽和脂肪酸代謝不全が引き起こされ、脳発達の微細な障害が起こると考えている。現在我々

は、「胎児期の必須脂肪酸欠乏—統合失調症の発症基盤形成」という図式を想定し、多価不飽和脂肪酸欠乏食投与マウスを作製して具体的な分子メカニズムまで踏み込んだ研究を行うことにより、思春期頃に起こる前駆状態の出現から顕在発症に至る分子基盤の解明を目指している。脂質研究と統合失調症およびそのハイリスク状態の研究をエビデンスティック変化も含めて、多角的アプローチをもって研究を進めていきたいと考えている。

謝辞

本研究にご協力・ご指導いただきました、東北大学大隅典子教授、山口大学大和田祐二教授、富山大学浜崎景先生、理化学研究所分子精神科学研究チーム吉川武男チームリーダーおよび関係者の皆様方にこの場をお借りして心より感謝申し上げます。

- Freeman, M.P., Hibbeln, J.R., Wisner, K.L., Davis, J.M., Mischoulon, D., Peet, M., Keck, P.E., Jr., Marangell, L.B., Richardson, A.J., Lake, J., & Stoll, A.L. (2006) *J. Clin Psychiatry*, 67, 1954–1967.
- Peet, M., Shah, S., Selvam, K., & Ramchand, C.N. (2004) *World J. Biol. Psychiatry*, 5, 92–99.
- Reddy, R.D., Keshavan, M.S., & Yao, J.K. (2004) *Schizophr. Bull.*, 30, 901–911.
- Sublette, M.E., Bosetti, F., DeMar, J.C., Ma, K., Bell, J.M., Fagin-Jones, S., Russ, M.J., & Rapoport, S.I. (2007) *Bipolar Disord.*, 9, 759–765.
- Amminger, G.P., Schafer, M.R., Papageorgiou, K., Klier, C.M., Cotton, S.M., Harrigan, S.M., Mackinnon, A., McGorry, P.D., & Berger, G.E. (2010) *Arch. Gen. Psychiatry*, 67, 146–154.
- Watanabe, A., Toyota, T., Owada, Y., Hayashi, T., Iwayama, Y., Matsumata, M., Ishitsuka, Y., Nakaya, A., Maekawa, M., Ohnishi, T., Arai, R., Sakurai, K., Yamada, K., Kondo, H., Hashimoto, K., Osumi, N., & Yoshikawa, T. (2007) *PLoS Biol.*, 5, e297.
- Iwayama, Y., Hattori, E., Maekawa, M., Yamada, K., Toyota, T., Ohnishi, T., Iwata, Y., Tsuchiya, K.J., Sugihara, G., Kikuchi, M., Hashimoto, K., Iyo, M., Inada, T., Kunugi, H., Ozaki, N., Iwata, N., Nanko, S., Iwamoto, K., Okazaki, Y., Kato, T., & Yoshikawa, T. (2010) *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.*, 153B, 484–493.
- Maekawa, M., Iwayama, Y., Arai, R., Nakamura, K., Ohnishi, T., Toyota, T., Tsujii, M., Okazaki, Y., Osumi, N., Owada, Y., Mori, N., & Yoshikawa, T. (2010) *J. Hum. Genet.*, 55, 127–130.
- Susser, E., Neugebauer, R., Hoek, H.W., Brown, A.S., Lin, S., Labovitz, D., & Gorman, J.M. (1996) *Arch. Gen. Psychiatry*, 53, 25–31.
- St Clair, D., Xu, M., Wang, P., Yu, Y., Fang, Y., Zhang, F., Zheng, X., Gu, N., Feng, G., Sham, P., & He, L. (2005) *JAMA*, 294, 557–562.

- Arai, Y., Funatsu, N., Numayama-Tsuruta, K., Nomura, T., Nakamura, S., & Osumi, N. (2005) *J. Neurosci.*, 25, 9752–9761.
- Maekawa, M., Takashima, N., Matsumata, M., Ikegami, S., Kontani, M., Hara, Y., Kawashima, H., Owada, Y., Kiso, Y., Yoshikawa, T., Inokuchi, K., & Osumi, N. (2009) *PLoS One*, 4, e5085.
- Sakayori, N., Maekawa, M., Numayama-Tsuruta, K., Katura, T., Moriya, T., & Osumi, N. (2011) *Genes Cells*, 16, 778–790.
- Sharifi, K., Morihito, Y., Maekawa, M., Yasumoto, Y., Hoshi, H., Adachi, Y., Sawada, T., Tokuda, N., Kondo, H., Yoshikawa, T., Suzuki, M., & Owada, Y. (2011) *Histochem. Cell Biol.*, 136, 501–513.
- Shioda, N., Yamamoto, Y., Watanabe, M., Binas, B., Owada, Y., & Fukunaga, K. (2010) *J. Neurosci.*, 30, 3146–3155.

前川 素子*, 島本 知英***

(*理化学研究所脳科学総合研究センター

分子精神科学研究チーム,

**お茶の水女子大学大学院人間文化創成科学研究科

ライフサイエンス専攻生命科学コース

細胞生化学研究室)

The role of fatty acids and fatty acid binding proteins in the development of schizophrenia

Motoko Maekawa* and Chie Shimamoto*** (*Laboratory for Molecular Psychiatry, RIKEN Brain Science Institute, 2-1 Hirosawa, Wako, Saitama 351-0198, Japan; **Laboratory for Cell Biochemistry, Humanities and Sciences, Department of Life Science, Ochanomizu University, 2-1-1 Ohtsuka, Bunkyo-ku, Tokyo 112-8610, Japan)

鎮痛ペプチドを介した好中球の新しい生理機能：性周期の維持と痛みの制御

1. 序

好中球はヒト末梢血白血球の約60%、マウス末梢血白血球の約10%を占め、一般に感染や虚血再灌流に伴って局所に浸潤し、殺菌や組織傷害をもたらすと考えられている。しかし好中球は、生理的条件下であっても、性周期のうち発情後期に腔腔に排出される。この現象は実はかなり古くから知られており、その発見は、腔腔上皮細胞の形状が性周期において周期的に変化する現象が1917年 Stockard と Papanicolaou によってモルモットで初めて見いだされたあと、1922年 Long と Evans がラットの性周期を腔腔スメアによって決定する方法を発表したことにさかのぼ