

# 脂肪酸結合タンパク質アイソフォームの 定量的発現プロファイル解析と個々の役割

山本 篤司

鈴鹿医療科学大学 薬学部 薬学科

## 総 説

脂肪酸結合タンパク質アイソフォームの  
定量的発現プロファイル解析と個々の役割

山本 篤司

鈴鹿医療科学大学 薬学部 薬学科

キーワード： 脂肪酸結合タンパク質 (FABP), アイソフォーム, 細胞内輸送, 疎水性薬物

## 要 旨

脂肪酸結合タンパク質 fatty acid-binding protein (FABP) は約 15 kDa の小型の可溶性タンパク質であり、脂肪酸などの疎水性小分子の細胞内輸送を担う。FABP には別々の遺伝子にコードされた 10 種のアイソフォームが存在し (FABP1 ~9, 12), 個々のアイソフォームは特徴的な発現分布を示す。また、多くの組織において複数の FABP アイソフォームが共存することが知られていたが、アイソフォーム間の量的関係は長らく不明であった。そこで、試験管内合成した mRNA をスタンダードとして用いた Northern blot 解析を行うことにより、様々な組織における FABP アイソフォームの絶対量が明らかとなり、アイソフォーム間の量的関係が明瞭となった。本稿では個々の FABP の役割について、これまでの知見および個々のアイソフォームの発現プロファイルを踏まえて概説する。さらに、近年注目されつつある FABP による疎水性薬物の細胞内輸送について創薬研究の観点から紹介する。

## 1. はじめに

脂肪酸は細胞内のミトコンドリアにおいて分解され、細胞活動に必須の ATP 産生に用いられる。また、脂肪酸は生体膜の構成成分となるほか、細胞内のシグナル伝達にも関与するため生体にとって必要不可欠な存在である<sup>1,2)</sup>。しかしながら、細胞内は基本的に親水性環境であるため、疎水性の高い脂肪酸は細胞内を単独では自由に移動することができない。また、脂肪酸は生体膜を可溶化する界面活性作用を有するため、遊離の脂肪酸は細胞毒性を示すことが知られている。そのため、脂肪酸結合タンパク質 (fatty acid-binding protein, FABP) は、細胞内の遊離脂肪酸と結合し、その細胞内輸送を担っていると考えられている。その後の研究から、FABP は脂肪酸のみならずエイコサノイドや胆汁酸、ヘムなど様々な疎水性分子とも結合し、幅広い基質認識性を有することが明らかとなった<sup>3,4)</sup>。

## 2. 脂肪酸結合タンパク質

1969 年に最初の FABP がラットの肝臓において発見された後<sup>5)</sup>、構造が類似した FABP が様々な組織において見出された。これらの FABP は、もとは一つの遺伝子が

進化の過程でコピーされて生まれたアイソフォームであることがわかり、発見された組織に由来した様々な名称がつけられてきた。しかしながら、個々の FABP アイソフォームの発現プロファイルを詳細に解析すると、多くのアイソフォームが複数の組織で発現していることから、組織名に由来した命名法は“その組織にしか発現しない”という誤解を生むことが危惧された。そこで現在では、これらの FABP アイソフォームは番号で呼ばれるようになり、哺乳類では FABP1~9、12 の 10 種のアイソフォームが確認されている<sup>6,7)</sup> (図 1)。

哺乳類の FABP は、アミノ酸レベルで 14~67% と幅広い相同性を示すにもかかわらず、それらの高次構造は高く保存されている。すなわち、10 種の FABP アイソフォームはいずれも約 130 アミノ酸からなる 15 kDa 程度の小型の可溶性タンパク質であり、図 2 に示すように 10 本の  $\beta$ -ストランドからなる  $\beta$ -バレル構造および、N 末端側に 2 本の  $\alpha$ -ヘリックス構造を有する。そして、リガンドとなる脂肪酸は  $\beta$ -バレルの中に取り込まれる。また、全ての FABP アイソフォームには 120 アミノ酸付近にアルギニン残基が保存されており (図 1)、このアミノ酸の正荷電が脂肪酸のカルボキシル基の負電荷との相互作用に重要であると考えられている。

FABP1	-MSFS-----GKYQLSQENFEAFM--KAIGLPEELIQKGDIKGVSEIVQNGKHFKFTITAGSKVI	59
FABP2	-MCDAFV-----GTWKLVSSENFDDYM--KEVGVGFATRQVAGMAKPNMIISVNGDVITIKSESTFKNT	61
FABP3	-MVD AFL-----GTWKLVD SKNFDDYM--KSLGVGFATRQVAMTKPTTIEKNGDILTLKTHSTFKNT	61
FABP4	-MCDAFV-----GTWKLVSSENFDDYM--KEVGVGFATRQVAGMAKPNMIISVNGDVITIKSESTFKNT	61
FABP5	-MATVQQL E----GRWRLVDSKGFDEYM--KELGVGIALRRKMGAMAKPDCIITCDGKNLTIKTESLTKTT	63
FABP6	MAFTGKFEMSEKNYDEFMKLLGIISSDVIEKARNFKIVTEVQQDQDFWTSQHYSGG-----HTMTNK	63
FABP7	-MVEAFC-----ATWKL TNSQNFDEYM--KALGVGFATRQVGNVTKPTVVIISQEGDKVVIRTLSSTFKNT	61
FABP8	-MSNKFL-----GTWKLVSSENFDDYM--KALGVGLATRKLGNLAKPTVVIISKKGDIITIRTESSTFKNT	61
FABP9	-MVEPFL-----GTWKLVSSENFDDYM--KELGVNFAARNMAGLVKPTVTIISVDGKMMTIRTESSTFKNT	61
FABP12	-MIDQLQ-----GTWKSISCENSEDYM--KELGIGRASRRLGR LAKPTVTIISTDGDVITIKTKSIFKNN	61
	*	*
FABP1	QNEFTVGE ECELETMTGEKVTVVQLEGDNKLVTTFKNIKSVTELNGLDIITNT----MTLGDIVFKRISKRI-----	127
FABP2	EISFILGQEFDEVTADD-RKVKSTITLDGGVLVHVQKWDGKSTTIKRRKREDDKLVVECVMGVSTTRVYERA-----	132
FABP3	EISFKLGVEFDETTADD-RKVKSVITLDGGKLVHLQKWDGQETTLLVRELIDGKLLTLTHGTA VCTR TYEKEA-----	133
FABP4	EISFILGQEFDEVTADD-RKVKSTITLDGGVLVHVQKWDGKSTTIKRRKREDDKLVVECVMGVSTTRVYERA-----	132
FABP5	QFSC TLGKFEETTADG-RKTQTVCNFTD GALVQHQEW D GKESTITRKLKDGKLVVECVMMNVTC TRIYEKVE-----	135
FABP6	FTVGKES---NIQTMGG----KTFKATVQMEGGKLVVNF PNYHQ TSEIVGDKLVEVSTIGGVTYERVSKRLA-----	128
FABP7	EISFQLGEEFDETTADD-RNCKSVVSLDGDKLVHVIQKWDGKRETNFVREIKDGKVMVTLTFGDVVA VRHYEKA-----	132
FABP8	EISFKLGQEFDETTADN-RKTKSVITLQRGSLNQQVQRWDGKETTIIKRLVNGK MVAECKMKG VVCTRIYEKV-----	132
FABP9	KISFKLGEEFDETTADN-RKVKSTITLENGSMIHVQKWL GKETTIIKRLVDEK M VVECKMNNI VSTR IYEKV-----	132
FABP12	EISFKLGEEFEEITPGG-HKTKSKVTLDKESLIQVQDWDGKETTITRKLVDGK M VVESTVNSVICTR IYEKVSNSVSN S	140
	*	*

図 1 The amino acid sequence of human FABP isoforms  
ヒト FABP アイソフォームのアミノ酸配列

\*は全ての FABP アイソフォームで保存されたアミノ酸を示し、特に 120 アミノ酸付近の Arg は脂肪酸のカルボキシル基との相互作用に重要と考えられている。



図2 X-ray crystal structure of human FABP1 (Protein Data Bank ID entry 3VG7) ヒト FABP1 の X 線結晶構造

### 3. FABP アイソフォームの発現プロファイル

個々の FABP アイソフォームは特徴的な発現分布を示すことから、多くの組織において1つの組織内に複数のアイソフォームが共存している。従来の遺伝子発現の解析方法では、個々の FABP アイソフォームの発現レベルを組織間で比較することは容易であったが、アイソフォーム間で発現レベルを比較することは困難であった。そのため、1つの組織に複数の FABP アイソフォームが共存

している場合、どのアイソフォームが優位に発現しているのかは不明であった。そこで筆者は、個々の FABP アイソフォームをコードする mRNA を試験管内で合成し、これらをスタンダードとして用いた Northern blotting を行うことで、様々な組織に発現している FABP の絶対量を算出した(図3)。解析の結果、一つの組織に優位かつ高度に発現している FABP アイソフォームや、一つの組織に複数のアイソフォームが高レベルで発現していることなどを明らかにすることができた。さらに、個々の FABP アイソフォームの発現様式に着目して、10種のアイソフォームを①特定の組織に特異的かつ高レベルに発現するアイソフォーム、②複数の組織に比較的高度に発現するアイソフォーム、③生体内では発現レベルが低いアイソフォームに分類する方法を提案した。また、解析に供した組織についても①1つの FABP アイソフォームが優位にかつ高レベルに発現する組織、②複数のアイソフォームが比較的高レベルで共存する組織、③ FABP がほとんど発現しない組織に分類できると考えた。このように遺伝子の発現プロファイルに応じて、多くのアイソフォームを分類整理する新たな分類法を提唱した<sup>8)</sup>。

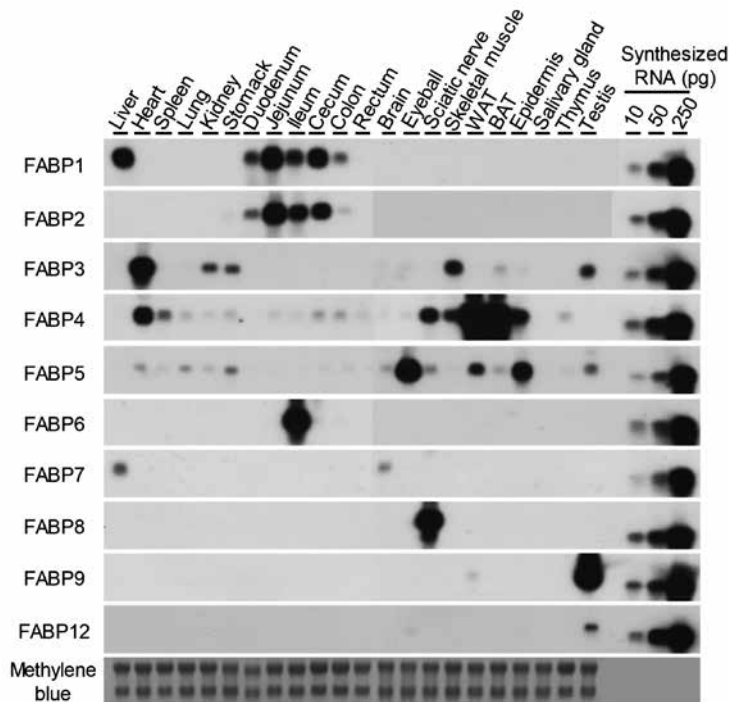


図3 Quantitative gene expression profiles of FABP isoforms in various rat tissues ラットの種々の組織における FABP アイソフォームの定量的発現プロファイル

#### 4. 個々の FABP アイソフォームの特徴および生体内での役割

##### ・ FABP1

FABP1 は最初に発見された FABP アイソフォームであり、当初はプロテイン X と命名され、現在では肝臓型 FABP (L-FABP) とも呼ばれている<sup>9)</sup>。FABP1 は肝臓と小腸で高度に発現しており、細胞内タンパク質の 2~5% を占める<sup>9,10)</sup>。FABP1 は他のアイソフォームよりも大きな基質ポケットを有するため、FABP1 だけが 2 つの脂肪酸分子を内包することができる<sup>11)</sup>。この大きな基質ポケットの存在により、FABP1 は他のアイソフォームよりも幅広い基質認識性を有すると考えられている。また、FABP1 は転写因子の一つである peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ) と相互作用し、その転写活性を変化させることが報告されている<sup>12)</sup>。すなわち、FABP1 は脂肪酸などのリガンドを核内に輸送し、様々な遺伝子の発現調節にも関わっていると考えられている。

##### ・ FABP2

腸型 FABP とも呼ばれる FABP2 は小腸と大腸の上位部位でのみ発現し、FABP1 と同程度の発現レベルを示す。FABP2 はパルミチン酸やステアリン酸などの飽和脂肪酸に対しては FABP1 と同程度の親和性を示すが、オレイン酸やリノール酸などの不飽和脂肪酸に対しては FABP1 よりも親和性が低い<sup>13,14)</sup>。従って、FABP1 と 2 が共存する小腸組織内では各々が役割分担しながら協調的に脂質分子を細胞内輸送していると考えられる。

##### ・ FABP3

心筋型 FABP とも呼ばれる FABP3 は心臓や骨格筋などに高レベルで存在するが、腎臓や脳など様々な組織において低いレベルで幅広く発現している。FABP3 をノックアウトしたマウスは強い運動負荷に耐えられない<sup>15)</sup>。さらに、通常的心筋細胞ではミトコンドリアを介したエネルギー産生が主であるが、FABP3 KO マウスの心筋細胞ではミトコンドリアを介さない解糖系からのエネルギー供給が亢進していることから、FABP3 はミトコンドリアへの脂

肪酸供給を担うことが示唆される。

一方、褐色脂肪組織はミトコンドリアで脂肪酸を燃焼し、熱を産生するユニークな組織である。褐色脂肪組織での熱産生が亢進する寒冷条件下では、FABP3 の発現レベルが劇的に上昇することから<sup>16)</sup>、FABP3 とミトコンドリアとの間には強い繋がりがあることが推察される。

##### ・ FABP4

FABP4 は脂肪細胞型 FABP (A-FABP) や aP2 と呼ばれてきた。FABP4 は脂肪細胞の分化に伴い、その発現レベルが大きく上昇することから脂肪細胞の分化マーカーとしても用いられている<sup>17)</sup>。さらに、Furuhashi らは FABP4 特異的阻害剤 BMS309403 を開発し、これを投与したマウスではアテローム性動脈硬化およびインスリン抵抗性が改善したことから、FABP4 は新規の糖尿病治療薬の標的として期待されている<sup>18)</sup>。

FABP4 は核内転写因子 PPAR $\gamma$  と特異的に相互作用し、その転写活性を亢進させることが知られている<sup>19)</sup>。また、FABP4 の  $\alpha$  ヘリックスに存在する 3 つのアミノ酸残基 (Lys22, Arg31, Lys32) および、 $\beta$  バレルに存在する 3 つのアミノ酸残基 (Leu67, Leu87, Leu92) はそれぞれ核内移行シグナルおよび核外排出シグナルであり、これらのアミノ酸残基を介して FABP4 は核内とサイトゾルとを行き来していることが示されている<sup>20)</sup>。これらのアミノ酸配列は他のいくつかの FABP アイソフォームにも保存されており、同様のメカニズムにより核内へと行き来していると考えられる。

##### ・ FABP5

皮膚型 FABP とも呼ばれる FABP5 は表皮および眼球にて高度に発現する一方、低レベルではあるが様々な組織において幅広く発現している。FABP5 は、皮膚の異常増殖を示す乾癬患者の表皮で発現が亢進する<sup>21)</sup>、PPAR $\beta/\delta$  と相互作用し細胞増殖を促す<sup>22)</sup>、様々ながん組織で高発現している<sup>23,24)</sup> などの報告から、FABP5 と細胞増殖には密接な繋がりがあると考えられる。また、FABP5 には 6 個のシステイン残基が存在し (他のアイソフォームは 0~2 個)、これらのアミノ酸残基が抗酸化作用を発

揮することで、FABP5 が細胞を酸化ストレスから保護しているという報告もなされている<sup>25)</sup>。

#### • FABP6

回腸に特異的かつ高レベルに発現する FABP6 は、FABP1 と同様に他のアイソフォームよりも基質結合ポケットが大きい。その結果、FABP6 はコール酸やタウロコール酸など脂肪酸よりも大きな胆汁酸と高い親和性を示す<sup>26)</sup>。胆汁酸は、摂取した食物の中から脂質を効率よく吸収するため胆管から十二指腸内に分泌され、回腸で主に回収される。従って、FABP6 の主な役割は分泌された胆汁酸を回腸組織で効果的に回収することであると考えられる。Hendrick らは、FABP6 による胆汁酸回収システムに着目し、FABP6 特異的な阻害剤を創生することで新規の糖尿病治療薬の開発を試みている<sup>27)</sup>。

#### • FABP7

脳型 FABP とも呼ばれる FABP7 は中枢神経系の神経細胞に特異的に発現する。FABP7 の発現レベルは加齢とともに低下し、成獣ラットの脳では新生児ラットの 10 分の 1 まで低下する<sup>28)</sup>。従って、FABP7 は新生児期の脳の発達に寄与していると考えられており、FABP7 をノックアウトしたマウスでは神経幹細胞の分裂が減少することが報告されている<sup>29)</sup>。

#### • FABP8

FABP8 は末梢神経組織に特異的かつ高レベルに発現する。末梢神経細胞の軸索はミエリンと呼ばれる脂質に富んだ構造体に覆われており、これにより神経細胞の電気信号伝達を効率よく行う跳躍伝導を可能としている。ミエリンには多価不飽和脂肪酸であるスフィンゴミエリンが豊富に存在し、FABP8 はスフィンゴミエリンとの親和性が高い。従って、FABP8 は末梢神経においてミエリンの脂質恒常性に寄与していると考えられている<sup>30)</sup>。

#### • FABP9

FABP9 は精巣の生殖細胞に高発現する。精子形成の過程において、生殖細胞内の脂肪酸組成が劇的に変化

することが知られており、FABP9 は生殖細胞での脂肪酸代謝に寄与していると考えられている。また、FABP9 を過剰発現させた生殖細胞では、多核化が認められ細胞死を引き起こすことが報告されている<sup>31)</sup>。

#### • FABP10, 11

FABP10, 11 は既に魚類と鳥類で同定されていたが、哺乳類ではこれらに対応するオースログが存在しないため、FABP10 および FABP11 は欠番となっている。

#### • FABP12

2008 年に Liu らによるゲノム解析の結果、FABP4, 5, 8, 9 の遺伝子配列の近傍に新たな FABP 遺伝子が見いだされ、FABP12 と命名された<sup>32)</sup>。FABP12 は網膜および精巣で発現が認められたが、筆者らの研究によりその発現レベルは極めて低いことが判明している (図 3)。また、精巣には FABP9 が高発現しているが、Liu らの免疫組織学的解析では FABP9 と FABP12 の局在が異なるため両者はそれぞれ別々の役割を担っていると考えられる。

## 5. 最近の研究

最後に、FABP の薬物輸送担体としての役割について述べる。多くの薬物は水に溶けにくい性質を有するため、生体内では基本的にタンパク質に結合して運搬されている。血液中では、血清アルブミンや  $\alpha$  酸性糖タンパク質と呼ばれるタンパク質が豊富に存在し、これらのタンパク質が様々な薬物と結合し全身に運搬している<sup>33)</sup>。一般に、タンパク質に結合していない“遊離型薬物”が薬理効果や副作用発現に関与する。そのため、例えば同じタンパク質に結合する 2 種の薬物を併用した場合、競合反応が起こることで片方の薬物の遊離型薬物濃度が上昇し、副作用の発現を誘発する。故に、創薬研究において血清タンパク質との結合解析が極めて重要とされている。一方で、細胞内における薬物結合解析は血液中ほど進んでいない。1995 年に、FABP1 が高脂血症薬ベザフィブラートと結合することが報告されて以来<sup>34)</sup>、非ステロイド性抗炎症薬やホルモン剤など様々な薬物が FABP と結合する

ことが報告されてきた<sup>35~37)</sup>。特に、服用した薬物の体内移行の場である小腸では FABP1 および 2 が、体内に取り込まれた薬物の代謝の要である肝臓では FABP1 が高発現しているため、これらのアイソフォームに関する薬物結合解析が集中している。しかしながら、薬物によっては筋肉や脂肪に作用するものも存在するため、他の FABP アイソフォームについても薬物結合解析を行う必要がある。今後は、薬物治療をより適切にかつ安全に行う上で FABP を介した“細胞内の”薬物の挙動についても研究することが、重要な課題となると考えられる。

## 参考文献

- 1) Funk CD: Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science*. **294**, 1871-1875, 2001.
- 2) McArthur MJ, Atshaves BP, Frolov A et al.: Cellular uptake and intracellular trafficking of long chain fatty acids. *J Lipid Res*. **40**, 1371-1383, 1999.
- 3) Stewart JM: The cytoplasmic fatty-acid-binding proteins: thirty years and counting. *Cell Mol Life Sci*. **57**, 1345-1359, 2000.
- 4) Haunerland NH, Spener F: Fatty acid-binding proteins-insights from genetic manipulations. *Prog Lipid Res*. **43**, 328-349, 2004.
- 5) Levi AJ, Gatmaitan Z, Arias IM: Two hepatic cytoplasmic protein fractions, Y and Z, and their possible role in the hepatic uptake of bilirubin, sulfobromophthalein, and other anions. *J Clin Invest*. **48**, 2156-2167, 1969.
- 6) Hertzler AV, Bernlohr DA: The mammalian fatty acid-binding protein multigene family: molecular and genetic insights into function. *Trends Endocrinol Metab*. **11**, 175-180, 2000.
- 7) Chmurzyńska A: The multigene family of fatty acid-binding proteins (FABPs): function, structure and polymorphism. *J Appl Genet*. **47**, 39-48, 2006.
- 8) Yamamoto T, Yamamoto A, Watanabe M et al.: Classification of FABP isoforms and tissues based on quantitative evaluation of transcript levels of these isoforms in various rat tissues. *Biotechnol Lett*. **31**, 1695-1701, 2009.
- 9) Ockner RK, Manning JA, Kane JP: Fatty acid binding protein. Isolation from rat liver, characterization, and immunochemical quantification. *J Biol Chem*. **257**, 7872-7878, 1982.
- 10) Bass NM, Manning JA, Ockner RK: Regulation of the biosynthesis of two distinct fatty acid-binding proteins in rat liver and intestine. Influences of sex difference and of clofibrate. *J Biol Chem*. **260**, 1432-1436, 1985.
- 11) Thompson J, Winter N, Terwey D et al.: The crystal structure of the liver fatty acid-binding protein. A complex with two bound oleates. *J Biol Chem*. **272**, 7140-7150, 1997.
- 12) Wolfrum C, Borrmann CM, Borchers Borchers T et al.: Fatty acids and hypolipidemic drugs regulate peroxisome proliferator-activated receptors  $\alpha$ - and  $\gamma$ -mediated gene expression via liver fatty acid binding protein: a signaling path to the nucleus. *Proc Natl Acad Sci*. **98**, 2323-2328, 2001.
- 13) Richieri GV, Ogata RT, Kleinfeld AM: Equilibrium constants for the binding of fatty acids with fatty acid-binding proteins from adipocyte, intestine, heart, and liver measured with the fluorescent probe ADIFAB. *J Biol Chem*. **269**, 23918-23930, 1994.
- 14) Richieri GV, Ogata RT, Zimmerman AW et al.: Fatty acid binding proteins from different tissues show distinct patterns of fatty acid interactions. *Biochemistry*. **39**, 7197-204, 2000.
- 15) Binas B, Danneberg H, McWhir J et al.: Requirement for the heart-type fatty acid binding protein in cardiac fatty acid utilization. *FASEB J*. **13**, 805-812, 1999.
- 16) Yamamoto T, Yamamoto A, Watanabe M et al.: Quantitative evaluation of the effects of cold exposure of rats on the expression levels of ten FABP isoforms in brown adipose tissue. *Biotechnol Lett*. **33**, 237-242, 2011.
- 17) Ikeda Y, Hama S, Kajimoto K et al.: Quantitative comparison of adipocytokine gene expression during

- adipocyte maturation in non-obese and obese rats. *Biol Pharm Bull.* **34**, 865-870, 2011.
- 18) Furuhashi M, Tuncman G, Görgün CZ et al.: Treatment of diabetes and atherosclerosis by inhibiting fatty-acid-binding protein aP2. *Nature.* **447**, 959-965, 2007.
  - 19) Tan NS, Shaw NS, Vinckenbosch N et al.: Selective cooperation between fatty acid binding proteins and peroxisome proliferator-activated receptors in regulating transcription. *Mol Cell Biol.* **22**, 5114-5127, 2002.
  - 20) Ayers SD, Nedrow KL, Gillilan RE et al.: Continuous nucleocytoplasmic shuttling underlies transcriptional activation of PPARgamma by FABP4. *Biochemistry.* **46**, 6744-6752, 2007.
  - 21) Madsen P, Rasmussen HH, Leffers H et al.: Molecular cloning and expression of a novel keratinocyte protein (psoriasis-associated fatty acid-binding protein [PA-FABP]) that is highly up-regulated in psoriatic skin and that shares similarity to fatty acid-binding proteins. *J Invest Dermatol.* **99**, 299-305, 1992.
  - 22) Schug TT, Berry DC, Shaw NS et al.: Opposing effects of retinoic acid on cell growth result from alternate activation of two different nuclear receptors. *Cell.* **129**, 723-733, 2007.
  - 23) Jeong CY, Hah YS, Cho BI et al.: Fatty acid-binding protein 5 promotes cell proliferation and invasion in human intrahepatic cholangiocarcinoma. *Oncol Rep.* **28**, 1283-1292, 2012.
  - 24) Ohata T, Yokoo H, Kamiyama T et al.: Fatty acid-binding protein 5 function in hepatocellular carcinoma through induction of epithelial-mesenchymal transition. *Cancer Med.* **6**, 1049-1061, 2017.
  - 25) Bennaars-Eiden A, Higgins L, Hertz AV et al.: Covalent modification of epithelial fatty acid-binding protein by 4-hydroxynonenal in vitro and in vivo. Evidence for a role in antioxidant biology. *J Biol Chem.* **277**, 50693-50702, 2002.
  - 26) Gong YZ, Everett ET, Schwartz DA et al.: Molecular cloning, tissue distribution, and expression of a 14-kDa bile acid-binding protein from rat ileal cytosol. *Proc Natl Acad Sci.* **91**, 4741-4745, 1994.
  - 27) Hendrick AG, Müller I, Willems H et al.: Identification and Investigation of Novel Binding Fragments in the Fatty Acid Binding Protein 6 (FABP6). *J Med Chem.* **59**, 8094-8102, 2016.
  - 28) Bennett E, Stenvers KL, Lund PK et al.: Cloning and characterization of a cDNA encoding a novel fatty acid binding protein from rat brain. *J Neurochem.* **63**, 1616-1624, 1994.
  - 29) Watanabe A, Toyota T, Owada Y et al.: Fabp7 maps to a quantitative trait locus for a schizophrenia endophenotype. *PLoS Biol.* **5**, e297, 2007.
  - 30) Kursula P: Structural properties of proteins specific to the myelin sheath. *Amino Acids.* **34**, 175-185, 2008.
  - 31) Kido T, Arata S, Suzuki R et al.: The testicular fatty acid binding protein PERF15 regulates the fate of germ cells in PERF15 transgenic mice. *Dev Growth Differ.* **47**, 15-24, 2005.
  - 32) Liu RZ, Li X, Godbout R: A novel fatty acid-binding protein (FABP) gene resulting from tandem gene duplication in mammals: transcription in rat retina and testis. *Genomics.* **92**, 436-445, 2008.
  - 33) di Masi A, Trezza V, Leboffe L et al.: Human plasma lipocalins and serum albumin: Plasma alternative carriers? *J Control Release.* **228**, 191-205, 2016.
  - 34) Rolf B, Oudenampsen-Krüger E, Borchers T et al.: Analysis of the ligand binding properties of recombinant bovine liver-type fatty acid binding protein. *Biochim Biophys Acta.* **1259**, 245-253, 1995.
  - 35) Chuang S, Velkov T, Horne J et al.: Characterization of the drug binding specificity of rat liver fatty acid binding protein. *J Med Chem.* **51**, 3755-3764, 2008.
  - 36) Rowland A, Knights KM, Mackenzie PI et al.: Characterization of the binding of drugs to human intestinal fatty acid binding protein (IFABP): potential role of IFABP as an alternative to albumin for in vitro-in vivo extrapolation of drug kinetic parameters. *Drug*



Metab Dispos. **37**, 1395-403, 2009.

37) Lee GS, Kappler K, Porter CJ et al.: Fatty Acid Binding  
Proteins Expressed at the Human Blood-Brain Barrier

Bind Drugs in an Isoform-Specific Manner. Pharm Res.  
**32**, 3432-3446, 2015.

# Quantitative analysis of gene expression profile of fatty acid-binding protein isoforms and their individual roles

Atsushi YAMAMOTO

Faculty of Pharmaceutical Sciences,  
Suzuka University of Medical Science

**Key words:** fatty acid-binding protein (FABP), isoform, intercellular transport, hydrophobic drug

---

## Abstract

Fatty acid-binding proteins (FABPs) are small (15 kDa) cytosolic proteins that bind hydrophobic molecules such as fatty acids. To date, ten FABP isoforms have been identified in mammals, each showing a characteristic distribution in tissue. In many cases, multiple FABP isoforms are expressed in a particular type of tissue, but the quantitative relationship of FABP isoforms have been unclear. Therefore, we quantitatively examined the mRNA levels of ten FABP isoforms in various tissues using synthesized RNA as an external standard.

This review shows the role of each FABP isoform in terms of the expression profile of the isoform. In addition, this paper introduces the intracellular transport of hydrophobic drugs by FABPs in terms of innovative drug development.

## 略 歴

**山本 篤司** (博士 [薬学]) 鈴鹿医療科学大学 薬学部 薬学科 薬剤製剤学分野 助手

## 学 歴 :

平成19年 徳島大学 薬学部 薬学科卒業  
21年 徳島大学大学院 薬科学教育部 博士前期課程 修了  
24年 徳島大学大学院 薬科学教育部 博士後期課程 修了

## 職 歴 :

平成24年 鈴鹿医療科学大学 薬学部 薬学科 薬剤製剤学分野 助手

## 学会活動 :

日本薬学会 (正会員)  
日本薬剤学会 (正会員)  
日本分子生物学会 (正会員)  
日本生化学会 (正会員)

## 研究内容 :

脂肪酸結合タンパク質の細胞内薬物輸送に関する研究  
ミトコンドリアを介した薬物副作用発現メカニズムに関する研究  
ボンクレキン酸アナログの研究開発 (九州大学, 徳島大学との共同研究)