

28S-am02

インスリン抵抗性の肝臓においてTNF-alphaはAngptl4 mRNAを亢進させる
○鍋本 智子¹, 篁 俊成², 御簾 博文², 松澤 直人¹, 中村 誠二¹, 清水 暁子²,
竹下 有美枝², 栗田 征一郎², 金子 周一², 宮本 謙一¹ (1金沢大院薬 薬剤部,
²金沢大院医 恒常性制御学)

【目的】インスリン抵抗性状態において, 肝臓は分泌タンパクの産生を変えることで全身の病態を形成している可能性がある. このような肝由来インスリン抵抗性関連分泌タンパクを同定する目的で, 培養肝細胞を TNF- α で刺激し発現遺伝子プロファイルを cDNA microarray にて網羅的に解析した. 【方法と結果】(1)正常ヒト肝細胞由来 T5b 細胞を TNF- α (1 ng/mL) で処置し, cDNA microarray にて発現遺伝子を解析した結果, 約 10 倍発現誘導される分子として Angptl4 (angiopoietin like protein 4)を同定した. (2)Real-time PCR 法による検討では, T5b 細胞における Angptl4 遺伝子発現は TNF- α 刺激によって時間依存性, および濃度依存性に誘導された. (3)Real-time PCR 法による検討では, 肥満 2 型糖尿病モデルラット OLETF (33 週齢) の肝臓では, 正常対照ラット LETO と比較して Angptl4 遺伝子発現は約 1.5 倍に亢進していた($p=0.027$). さらに, OLETF では肝 TNF- α receptor 遺伝子の発現量は約 2, 1.3 倍に亢進していた($p=0.050, 0.049$). (4)ELISA 法による検討では, OLETF ラットの血中 TNF- α は LETO と比較して約 3 倍に増加していた($p=0.030$). 【考察】肝細胞で発現誘導される TNF- α 標的遺伝子に対する包括的解析から Angptl4 を同定した. 肥満 2 型糖尿病の肝臓では肝組織 TNF- α 遺伝子発現および血中 TNF- α 濃度が上昇し, その結果肝 Angptl4 遺伝子発現は高まると推測される. Angptl4 はインスリン感受性改善作用を有することが報告されており, インスリン抵抗性状態において, 肝臓は TNF- α の刺激によって Angptl4 遺伝子発現を亢進させることで, インスリン感受性を改善し全身のインスリン抵抗性を代償している可能性がある.