

分泌性ホスホリパーゼ A₂ (sPLA₂) と生活習慣病との関連

○磯貝 有紀^{1,2}, 佐藤 弘泰^{2,3}, 山本 圭², 武富 芳隆⁴, 池田 和貴⁶, 田口 良⁶, 工藤 一郎³, 小林 哲幸¹, 村上 誠^{2,5} (1お茶大院 人間文化, 2都臨床研 細胞膜情報伝達プロジェクト, 3昭和薬業 衛生化学, 4昭和大学 共同施設 組換え DNA, 5JST さきがけ, 6東大院 メタボローム)

【目的】グリセロリン脂質から脂肪酸とリゾリン脂質を産生する酵素 PLA₂のうち、細胞外に分泌される sPLA₂ 群は約 10 種類の分子種を含む。本研究では、Ⅲ型 sPLA₂ のトランスジェニック (Tg) マウスおよび欠損 (KO) マウスの表現型の解析を行った。【方法・結果】Tg マウスに高脂肪食を与えると、肥満が増悪する傾向が観察され、内臓脂肪組織では脂肪細胞の肥大化、間質へのマクロファージの浸潤の増加、炎症性サイトカインの発現増加が認められた。肝臓では脂肪変性が進行し、脂肪酸・コレステロール合成系遺伝子群の一括的な発現上昇が認められた。血中では血糖値やインスリン、レプチン、総コレステロール、LPC 濃度が増加していた。一方、高脂肪食を負荷した KO マウスでは、体重増加の緩和、白色・褐色脂肪サイズの減少、脂肪肝の抑制、ならびに血糖値、血中レプチン、総コレステロール、LPC 濃度の低下が認められ、Tg マウスと逆の表現型を示した。また KO マウスでは耐糖能とインスリン感受性の改善が認められた。更に、種々の臓器のうち脂肪組織において特異的に LPC が Tg では増加し、KO では減少していた。野生型マウスにおいて、内在性のⅢ型 sPLA₂ は脂肪組織の間質に高発現していた。

【考察】Ⅲ型 sPLA₂ の作用によるリポタンパク質の分解が、生活習慣病の進行に影響を与えていると考えている。