

29T-am06S

HDAC 阻害薬による NF- κ B 活性増加を介した前脂肪細胞での炎症性蛋白質発現増強作用

○佐藤 大樹¹, 平澤 典保¹(¹東北大院薬)

【目的】抗悪性腫瘍薬である histone deacetylase (HDAC) 阻害薬は、副作用として頻繁に高血糖を誘発することが問題となっている。また、lipopolysaccharide (LPS) や飽和脂肪酸は toll-like receptor 4 (TLR4) を介して脂肪組織より炎症性蛋白質を産生し、これは糖恒常性の破綻と密接に関連している。これまでに我々は、前脂肪細胞における TLR4 を介した炎症性蛋白質の産生が、HDAC 阻害薬により増強されることを見出しており、今回その詳細な機序の解明を目的とした。

【方法】HDAC 阻害薬である trichostatin A (TSA) で前処理した OP9 前脂肪細胞を LPS で刺激した。その際の TLR4 mRNA 発現量を real-time PCR により、NF- κ B 依存的な転写活性をレポータージーンアッセイによりそれぞれ解析した。さらに、ウェスタンブロットにより mitogen-activated protein kinase (MAPK) のリン酸化および NF- κ B p65 サブユニットのアセチル化を、免疫染色により NF- κ B p65 の核内移行をそれぞれ解析し、これらに対する TSA の効果を検討した。

【結果】TLR4 mRNA 発現量および LPS 刺激による MAPK のリン酸化はいずれも TSA の影響を受けなかった。一方、LPS 刺激による NF- κ B の転写活性増加は TSA により増強した。さらに、TSA は NF- κ B p65 の転写活性亢進に関与する Lys310 残基のアセチル化レベルを増加させること、加えて、LPS 刺激による NF- κ B p65 の核内移行持続時間を延長させることが確認された。

【考察】前脂肪細胞において HDAC 阻害薬は種々の炎症性蛋白質の発現を増強することを明らかにした。さらにその主な機序として、NF- κ B p65 の Lys310 残基のアセチル化亢進、および核内移行の持続化を介して、NF- κ B 依存的な転写活性が増強されることが示唆された。