

29R-am10

β -ヒドロキシ- β -メチル酪酸による肝性リパーゼの分泌に対する mTOR の関与
○丸谷 有香¹, 井手 健太¹, 桑田 佑子¹, 中村 徹也¹, 森田 哲生¹(¹福山大薬生化学)

[目的] 肝性リパーゼ (HTGL) は、肝由来の分泌タンパク質で血管内皮に存在し、カイロミクロン等のトリアシルグリセロールを加水分解し、より高比重のリポタンパク質と遊離脂肪酸を生成することで脂質代謝に重要な役割を担っている。最近、本研究室では HTGL の分泌がロイシンの代謝産物である β -ヒドロキシ- β -メチル酪酸 (HMB) によって、促進されることを見出した。そこで今回、HMB の HTGL 分泌促進作用に対する mTOR (mammalian Target of Rapamycin) の関与について検討した。

[方法] 24 時間絶食した Wistar 系雄性ラットを麻酔下で開腹し、門脈を介したコラゲナーゼ灌流法及び遠心法にて遊離肝実質細胞を得た。これをウシ胎児血清、アプロチニン、インスリンを含む Williams' Medium E 液で、37°C、5%CO₂ 下、24 時間培養した。得られた初代培養細胞の培養液を交換後、HMB など各種薬剤存在下、培養を継続し、その反応液の遠心上清を分泌された HTGL の粗酵素標品とし、[¹⁴C]Oleate を基質として、ラジオアイソトープ法で活性を測定した。

[結果・考察] 肝細胞からの HTGL の分泌が HMB との温置時間の経過と濃度の増加によって促進される際、HMB による HTGL 分泌促進作用は mTOR 阻害剤の Rapamycin の共存下、著しく抑制された。一方、HMB による HTGL の分泌は PI3 kinase 阻害薬の Wortmannin によっても減弱された。また HTGL に対する HMB の効果は、ERK 経路阻害剤である PD98059 で抑制されたが、ERK1 及び ERK2 阻害薬の FR180204 の共存下では十分その効果が保持された。

これらの結果より、HMB による HTGL 分泌促進作用は PIP3 を介する mTOR の活性化をしつつ、MAP kinase、なかでも MEK5-ERK5 を活性化する系によって作用を発現しており、これらによってリポタンパク質代謝が促進されることが示唆された。