

23PO-am259

肝性リパーゼの分泌に対するメトホルミンの効果

○大久保 友貴¹, 田邊 静香¹, 岡田 彩香¹, 高路 和明¹, 田場 典仁¹, 橋元 美和¹, 藤井 朋保¹, 上敷領 淳¹, 森田 哲生¹ (¹福山大薬生化)

【目的】糖尿病(DM)はインスリン分泌の不全やインスリン受容体等の作用不全によって、糖質、脂質、タンパク質等の代謝異常を生じ、例えば高トリアシルグリセロール(TG)血症を惹起することがある。その治療薬の内、ビッグアニド系メトホルミンは特に肥満のある患者への適用が勧められている。事実、メトホルミンの投与による TG や LDL の低下も報告されているが、その作用発現の詳細は不明なため、今回、健常マウスの肝組織を用い、リポタンパク質代謝において重要な役割を果たす分泌型酵素の肝性リパーゼ (HTGL) の挙動に着目し検討した。

【方法】24 時間絶食した ddY 系雄性マウス (4 週令) から肝臓を摘出し、細切 (200mg) し、これを 2%BSA/5mMGlucose/Krebs-Ringer 緩衝液中 37°C で温置した。その反応液の遠心上清をし、これを分泌された HTGL の粗酵素標品として、比色法により活性を求めた。また肝切片については破碎後、その遠心上清を解析標品とした。

【結果・考察】肝切片をメトホルミンと温置すると、反応液中への HTGL の分泌の促進が認められた。その際、肝組織内の HTGL 活性の低下が見られた。本研究室では必須アミノ酸ロイシンの中間代謝物の 3-Hydroxy-3-methylbutyrate (HMB) による HTGL の分泌促進作用を見出しており、そこで HMB とメトホルミンとを共存・温置すると、HTGL の相加的分泌促進が認められた。さらにメトホルミンの効果への MAPK 系の関与を検討すると、p42 及び p44MAPK のリン酸化の亢進が認められた。すなわち、メトホルミンは肝臓からの HTGL の分泌を促進し、これは高 TG 血症の改善に大きく寄与しており、その効果の発現には MAPK 系の関与も示唆された。

【謝辞】本研究の施行に当たり、多大な御協力頂いた教育医学研究所 (広島市) 並びに安浦病院 (呉市) 理事長 西本 慶次 先生に深謝致します。