

23PO-am261

肥満制御におけるロイコトリエン C₄の機能解明

黒田 恭平¹, 前原 都有子¹, ○藤森 功¹ (¹大阪薬大・病態生化学)

【背景】ロイコトリエン (leukotriene: LT) はエイコサノイドの一つであり、肥大化した脂肪組織からも産生されるが、脂肪組織におけるLTの産生調節やその機能については分かっていない。本研究では、脂肪細胞におけるLTC₄合成酵素 (LTC4S) の発現とLTC₄の機能について解析した。

【方法】肥満マウスの脂肪組織におけるLTC4Sの発現レベルの変化を調べた。マウス前駆脂肪細胞3T3-L1細胞を脂肪細胞へと分化させ、また、マウスマクロファージRAW264.7細胞をLPSとIL-4によりM1型とM2型に分化させ、LTC4SとLTC₄の受容体であるCysLTの発現を調べた。さらに、LTC4S遺伝子のプロモーター領域の解析を行った。

【結果・考察】マウスの脂肪組織ではLTC4Sが発現しており、肥満によりその発現レベルは上昇した。3T3-L1細胞では分化の進展およびPPAR γ のアゴニストであるtroglitazoneによりLTC4Sの発現は上昇し、LTC₄の産生量も増加した。LTC₄の受容体であるCysLT1およびCysLT2は、脂肪細胞ではほとんど発現していなかったが、M1型およびM2型のマクロファージでは両受容体が発現していた。LTC4S遺伝子のプロモーター領域にはPPAR-response element (PPRE)が存在し、クロマチン免疫沈降法による解析から、LTC4SのプロモーターのPPREにPPAR γ が結合し、その結合レベルは脂肪細胞への分化およびtroglitazoneにより上昇した。以上の結果から、脂肪細胞の分化過程において、LTC4S遺伝子の発現はPPAR γ によって活性化されることが分かった。また、LTC₄の受容体は脂肪細胞には発現していなかったが、マクロファージで発現していたことから、脂肪細胞で産生されたLTC₄は脂肪組織に浸潤したマクロファージに作用することが示唆された。