

脂肪蓄積型心筋症における Adipose
Differentiation-Related Protein (ADRP) の機能-II

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2009-04-28 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 鈴木, 仁弥, 高橋, 貞夫, 小泉, 勤 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10098/2011

脂肪蓄積型心筋症における Adipose Differentiation-Related Protein (ADRP) の機能-II

研究代表者：鈴木 仁弥（医学部医学科、助教）

電話：0776-61-3111、メールアドレス：jinya@u-fukui.ac.jp

共同研究者：高橋 貞夫（医学部附属病院、講師）

小泉 勤（総合実験研究支援センター、准教授）

概 要	
	<p>脂肪蓄積型心筋症は心筋細胞内に脂肪が蓄積して脂肪毒性から機能障害に至る心疾患で、糖尿病や肥満症に合併する。脂肪滴関連蛋白：Adipose Differentiation-Related Protein (ADRP) は心筋にも発現するため、心筋特異的に ADRP を過剰発現するトランスジェニック (Tg) マウスを作製して解析した。野生型マウスに比して、Tg マウスの心筋内には多数のトリグリセリド(TAG)脂肪滴の蓄積を認め、脂肪蓄積型心筋症像を呈した。Tg マウスの心筋では TAG とコレステリルエステルを分解するホルモン感受性リパーゼ(HSL)活性が50%低下しており、心筋 HSL の過剰発現は ADRP による脂肪蓄積を完全に抑制した。以上より心筋 ADRP は HSL の機能を抑制して脂肪蓄積を誘導する可能性が示唆された。</p>
関連キーワード	脂肪毒性、Lipolysis、遊離脂肪酸、エネルギー代謝

研究の背景

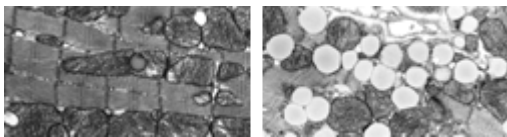
脂肪蓄積型心筋症は、心筋細胞内に脂肪が蓄積して脂肪毒性から機能障害をもたらす心疾患で、糖尿病や肥満症に代表される生活習慣病や遺伝性代謝異常症にしばしば合併する。

心筋細胞内の脂肪蓄積には脂質合成および分解酵素に加えて様々な調節分子が複雑

に関与している。**Adipose Differentiation-Related Protein (ADRP)** は未分化脂肪細胞から発見された脂肪滴関連蛋白で、脂肪細胞の分化に伴い発現が変化する。ADRP は心筋を含む様々な臓器や細胞に発現しているが、その生理的、病理的機能や発現調節機構は十分には解析されていない。

研究の目的

心筋 ADRP の生理的、病理的機能を解明するため、昨年度より心筋特異的に ADRP を過剰発現するトランスジェニック(Tg)マウスを作製して解析してきた。その結果 ADRP は下図に示す様に心筋細胞内に過剰な脂肪滴の蓄積を誘導することが判明した。



心筋電子顕微鏡写真：左, 野生型；右, ADRP-Tg.

しかしながら ADRP がどのような機序で脂肪蓄積をもたらすかは未だ解明されていない。従って本年度は以下の目的で実験を遂行する。

心筋 ADRP が脂肪蓄積を誘導するメカニズムを解明する。

本研究では ADRP-Tg マウスの心筋を生化学的、分子生物学的に解析し、**脂肪蓄積型心筋症**が発症するメカニズムを解明する。本研究により**脂肪蓄積型心筋症**の予防法、治療法の確立に貢献したいと考えている。

研究の成果

1. ADRPはホルモン感受性リパーゼ(HSL) 活性を抑制して脂肪蓄積をもたらす

心筋内脂質を分解する各種リパーゼ活性を検討した結果、Tg心筋ではTAGリパーゼ、コレステリルエステラーゼ(=HSL)活性とも野生型(Wt)の50%に低下していた(図1)。心筋HSLは両活性を担うため、ADRPはHSLの機能を抑制する可能性が示唆された。

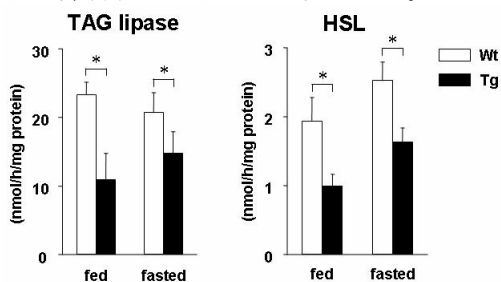


図1. Wt, Tg マウスの心筋リパーゼ活性.

2. 心筋HSL過剰発現はADRPによる脂肪蓄積を抑制した

HSL の過剰発現が ADRP による脂肪蓄積を rescue するかを検討するため、ADRP-Tg と心筋特異的 HSL 過剰発現マウス(HSL-Tg) とを交配して解析した。ダブル Tg マウス(A/H)の心筋で脂肪滴は消失した(図2)。

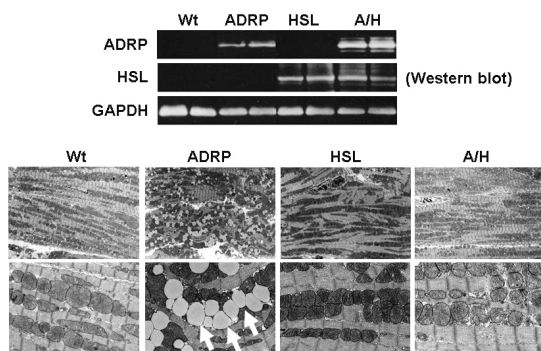


図2. マウス心筋の電子顕微鏡所見. (A/H, Double Tg).

3. ダブル Tg マウスの心筋脂質組成

ダブル Tg マウス(A/H)の心筋内 TAG 含量は Wt と同等であった(図3)。

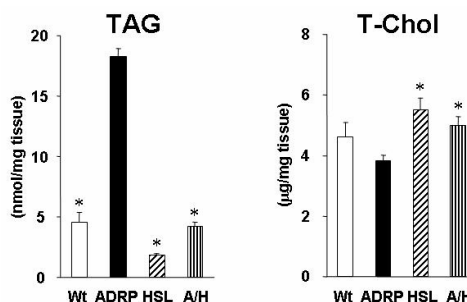


図3. マウス心筋の TAG, cholesterol 含量. * vs ADRP.

4. ADRP と共役する脂肪滴関連分子の同定

ADRP と共役する心筋の脂肪滴関連分子を探索するため、Affymetrix Mouse 430 Array により心筋の遺伝子発現を比較解析した。Tg での発現が Wt の 3 倍以上で、かつ発現シグナルが 100 point 以上の遺伝子を抽出した結果、31 個の既知および未知遺伝子が同定された。対 Wt 発現比で各々 Top 3 を下表に示す。

Symbol	Log2 ratio	Public ID	Function
G*n*	3.33	AX2*5*8	Actin binding
M*f*2	3.29	BX7*3*3	Ion binding
K*d*4	2.76	AX5*4*4	Ion channel
9*3Rik	3.54	AX2*3*6	Unknown
None	3.54	BX6*4*8	Unknown
None	3.42	BX6*2*0	Unknown

以上の成果は 2008 年度アメリカ糖尿病学会にて口演され、2009 年度日本糖尿病学会 President Poster Award を受賞した。

特記事項・発表論文など

学会発表

- Ueno M, Suzuki J *et al.* Cardiac overexpression of ADRP leads to myocardial steatosis with decreased lipase activities. ADA 68th. *Diabetes* 57: Suppl. 1, A21, 2008 (abstract), 他.

投稿論文

- Suzuki J, Ueno M, Takahashi S *et al.* Effects of HSL-disruption on cardiac energy metabolism in response to fasting and refeeding. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, under revision.

発表論文

- Ueno M, Suzuki J, Takahashi S *et al.* Cardiac overexpression of HSL inhibits myocardial steatosis and fibrosis in streptozotocin diabetic mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 294: E1109-1118, 2008.
- Zenimaru Y, Takahashi S, Suzuki J *et al.* Glucose deprivation accelerates VLDL receptor-mediated TG-rich lipoprotein uptake by AMPK activation in skeletal muscle cells. *BBRC* 368: 716-722, 2008, 他.