

講演番号：2C02p17

講演日時、会場：3月28日 16:54～ C校舎02会場

アミノ酸欠乏培地で培養した肝細胞ではインスリン受容体基質（IRS）-2量が増加し脂肪蓄積が起こる

Culturing liver cells under amino acid-free medium induces increases in insulin receptor substrate (IRS)-2 and lipid accumulation.

○森 友美¹、亀井 宏泰¹、赤西 成美¹、尾添 淳文¹、伯野 史彦¹、千田 和広¹、加藤 久典²、豊島 由香³、竹中 麻子⁴、高橋 伸一郎¹ (1東大・院・農生科、²東大・総括プロジェクト機構、³日本医大・老研、⁴明治大・農)

○Tomomi Mori¹, Hiroyasu Kamei¹, Narumi Akanishi¹, Atsufumi Ozoe¹, Fumihiko Hakuno¹, Kazuhiro Chida¹, Hisanori Kato², Yuka Toyoshima³, Asako Takenaka⁴, Shin-Ichiro Takahashi¹ (1Grad. Sch. Agric. Life Sci., Univ. Tokyo, ²Org. Interdisciplinary Res. Proj., Univ. Tokyo, ³Inst. Gerontology, Nippon Medical School, ⁴Sch. Agric., Meiji Univ.)

【目的】これまで我々は、「成長期のラットに低タンパク質を給餌すると、血中インスリン様成長因子（IGF）-I濃度が低下し、成長遅滞が起こる。同時に、血中インスリン濃度が低下する一方で、肝臓でインスリンシグナル伝達に重要な役割を果たしているインスリン受容体基質（IRS）-2のタンパク量や摂食依存的なチロシンリン酸化量が増加し、同時にトリグリセリド（TG）の蓄積が起こる」ことを報告してきた。そこで今回、培養肝細胞を用いて、①アミノ酸欠乏シグナルがIRS-2量およびTG量に及ぼす影響、②IRS-2量の増加がTG量の増加に果たす役割を検討することにした。

【方法】ヒト肝癌細胞HuH7細胞あるいはラット初代培養肝細胞をアミノ酸欠乏培地で24時間培養後、IRS-2タンパク量をimmunoblottingで、細胞内・培地中のTG量を化学的定量およびOil red O染色で調べた。また、IRS-2を過剰発現あるいはsiRNAを用いてIRS-2を発現抑制したHuH7細胞のTG量を解析した。

【結果】HuH7細胞をアミノ酸欠乏培地で24時間培養すると、IRS-2量が顕著に増加し、細胞中のTG量も有意に増加した。また、アミノ酸欠乏培地で培養したラット初代培養肝細胞においてもTG量の増加する傾向が観察された。一方、IRS-2を過剰発現したHuH7細胞では、アミノ酸欠乏培地で培養しなくても細胞中TG量の増加が確認され、IRS-2発現を抑制したHuH7細胞では、アミノ酸欠乏培地での培養に応答して起こるTG量の増加が抑制された。

【結論】一連の結果から、①肝臓細胞は培地中のアミノ酸欠乏を感知し、何らかの機構でIRS-2を増加させる、②肝臓細胞のIRS-2の増加はアミノ酸欠乏に応答したTG量の増加に重要な役割を果たしていると結論した。今回、細胞レベルで、アミノ酸欠乏シグナルとインスリンシグナルが相互作用し、脂肪肝が誘導される可能性を初めて示すことができた。本研究は、農林水産業・食品産業科学技術研究推進事業委託事業の成果である。

amino acids, IRS-2, fatty liver