

# オカダ酸はマウス脂肪組織中のレプチン含量を減少させる

三石浩子、吉田亜矢、本屋敷敏雄、森田哲生、植木 寛

*Biol. Pharm. Bull.*, 26(1), 235-241 (2003)

## Okadaic acid decreases the leptin content in isolated mouse fat pads

Hiroko Mitsuishi, Aya Yoshida, Toshio Motoyashiki,  
Tetsuo Morita, and Hiroshi Ueki

**ABSTRACT** : Okadaic acid (OA) decreased the leptin content in isolated mouse fat pads in a time and dose-dependent manner. MG-132, a membrane-permeable proteasome inhibitor, prevented the decrease by OA, suggesting the involvement of proteasome in the OA action. No significant decrease in the incorporation of [<sup>3</sup>H]leucine into leptin was observed with a 4-h incubation, although the amino acid incorporation was stimulated by insulin and decreased by cycloheximide. These results suggest that the OA action is independent of the decrease in protein synthesis. The proteasome fraction, which had been separated from the fat pads pretreated with OA, enhanced the proteolytic degradation of exogenous [<sup>125</sup>I]leptin in the presence of an ATP-regenerating system together with an ubiquitination system. No enhancement of hydrolytic activity against Suc-Leu-Leu-Val-Tyr-AMC was detected in the OA-treated proteasome fraction, suggesting that the activation of proteasome is not involved in the OA action. The OA-treated proteasome fraction had decreased phosphatase activity against p-nitrophenyl phosphate, suggesting that OA entering the cells may exert its action by preventing dephosphorylation of key molecules. OA may reduce the intracellular leptin content through the increased ubiquitination and proteolytic turnover of leptin by the proteasome, based on the decreased phosphatase activity.

抄録 オカダ酸は、マウス脂肪組織中のレプチン含量を時間および濃度依存的に減少させた。膜透過性のプロテアソーム阻害剤であるMG-132が、オカダ酸の減少作用を抑制したことから、この作用の発現にはプロテアソームの関与が示唆された。脂肪組織への[<sup>3</sup>H]leucineの取り込み量は、インスリンによって増加し、またシクロヘキシミドによっては低下したが、オカダ酸による明確な低下は見られなかった。これはオカダ酸の作用がタンパク合成の抑制によるものではないことを示している。オカダ酸を作用させた脂肪組織から得たプロテアソーム画分に<sup>125</sup>Iでラベルしたleptinを、ATP-regenerating systemおよびユビキチン存在下反応させると、レプチンの分解が見られた。プロテアソームの基質としてSuc-Leu-Leu-Val-Tyr-AMCを用い、オカダ酸処理して得られたプロテアソーム画分を作用させても分解が見られないので、オカダ酸の作用はプロテアソームの活性化ではないこと

が示唆された。オカダ酸処理して得られたプロテアソーム画分は、脱リン酸化を抑制することから、ATPに依存するレプチンのユビキチン化を促進し、プロテアソームによる分解を介して、組織中のレプチン含量を減少させるものと思われる。