

ヘパリンによるラット肝細胞からの肝性リパーゼ活性放出機構に、 Ca²⁺/カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ II が含まれる。

田頭尚士、虻川内理恵、本屋敷敏雄、森田哲生

Biol. Pharm. Bull., 28(3), 409-412 (2005)

Involvement of Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II in heparin-stimulated release of hepatic lipase activity from rat hepatocytes.

Hisashi Tagashira, Shinji Nakahigashi, Rie Kerakawati, Toshio Motoyashiki,
and Tetsuo Morita

ABSTRACT : The release of hepatic lipase (HTGL), which is responsible for the hydrolysis of lipoprotein triacylglyceride, produced by heparin from the isolated rat hepatocytes in primary culture has been examined. Tyrosine kinase (TK) inhibitors (ST-638 and biochanin A) inhibited the heparin-stimulated release of HTGL activity. The activity of partially purified TK preparation from the hepatocytes was found to be increased following incubation with heparin in a manner which was both time- and dose-dependent. An intracellular Ca²⁺-chelator (Quin2/AM), a calmodulin inhibitor (W-7) and a Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMK- II) inhibitor (KN-93) suppressed the release of HTGL activity by heparin. In addition, CaMK- II activity in the hepatocytes incubated with heparin was recognized to elevate in a time- and dose-dependent manner. The increase in CaMK- II activity by heparin was markedly reduced in the presence of the inhibitors of TK. These results suggest that the release of HTGL activity from the hepatocytes by heparin is, in part, caused through a pathway involving an activation of CaMK- II associated with an increase in membrane TK activity.

抄録 リポ蛋白質中のトリグリセリド水解酵素である肝性リパーゼ(HTGL)の、ヘパリンによる初代培養ラット肝細胞からの活性放出機構について検討した。ST-638やバイオカニンAなどのチロシンキナーゼ(TK)阻害剤は、ヘパリンによるHTGL活性の放出を阻害した。肝細胞から部分精製したTK画分の活性は、ヘパリンとの温置によって、時間・濃度依存的に増加した。細胞内Ca²⁺キレーターのQuin2/AM, カルモジュリン阻害剤のW-7やCa²⁺/カルモジュリン依存性プロテインキナーゼII阻害剤のKN-93によって、ヘパリンによるHTGL活性放出促進作用は抑制された。さらに、ヘパリンとの温置によって、肝細胞中のCaMK- II活性は、時間・濃度依存的な増加が認められた。このヘパリンによるCaMK- II活性の増加は、TK阻害剤によって抑制された。これらの結果から、ヘパリンによるHTGL活性の放出には、膜結合型TK活性の増加に伴うCaMK- II活性の上昇が、一役を担っていると示唆される。