

初代培養ラット肝細胞からの肝性リパーゼの 分泌に対する低分子量ヘパリンの効果

森田哲生、川添 彩、木下千恵美、虻川内理恵

医学と生物学, 152(9), 368-373 (2008)

Effects of Low Molecular Weight Heparin on Release of Hepatic Lipase from Primary Cultured Rat Hepatocytes

Tetsuo Morita, Aya Kawazoe, Chiemi Kinoshita, Rie Kerakawati

Summary

Hepatic lipase (HTGL) is known to be a lipolytic enzyme primarily synthesized by, and released from, hepatocytes. Heparin, which is usually applied in medicine as the high molecular weight (ca. 15 kDa) heparin, stimulates the release of HTGL from hepatocytes. However, effects of the low molecular weight heparin on the enzyme release has yet to be established. In this study, we investigated the effects of 5.4 kDa heparin, a low molecular weight heparin, on the enzyme release from primary cultured rat hepatocytes. The 5.4 kDa heparin stimulated the release of HTGL from the hepatocytes in a dose-dependent manner. This stimulatory effect of the 5.4 kDa heparin is more marked than the 15.6 kDa heparin, the usual high-molecular-weight heparin. In addition, the 5.4 kDa heparin-stimulated release of HTGL was suppressed by inhibitors of calmodulin and calmodulin-dependent protein kinase-II (CaMK-II). Moreover, it was observed that CaMK-II activity in the hepatocytes incubated with the 5.4 kDa heparin was increased. These results show that a low molecular weight heparin stimulates the release of HTGL from the hepatocytes, and the stimulatory effect associates in part with CaMK-II activity.

抄録 肝性リパーゼ (HTGL) は、カイロミクロンレムナントなどを加水分解する脂質代謝酵素である。本研究では、本酵素の初代培養肝細胞からの分泌に対する低分子量ヘパリンの効果について検討した。肝細胞と4種の異なる分子量のヘパリンとを保温すると、低分子量の5.4kDaヘパリンによって、より強い本酵素活性の分泌促進作用を示した。この5.4kDaヘパリンの作用は、カルモジュリンおよびカルモジュリン依存性プロテインキナーゼII型 (CaMK-II) の各阻害剤共存下、減少した。5.4kDaヘパリンと保温した肝細胞中のCaMK-II活性は、保温時間の経過およびその濃度の増加に伴い上昇した。これらの結果からHTGLは低分子量のヘパリンによっても分泌の促進が認められ、これには肝細胞中のCaMK-IIの活性化が重要な役割を担っていることが明らかとなった。