

初代培養ラット肝細胞系におけるデキストラン硫酸による 肝性リパーゼの分泌促進

木下千恵美、虻川内理恵、森田哲生

医学と生物学, 153(5),157-164(2009)

Effects of Dextran Sulfate on Release of Hepatic Lipase from Primary Cultured Rat Hepatocytes

Chiemi Kinoshita, Rie Kerakawati, Tetsuo Morita

ABSTRACT: Hepatic lipase (HTGL) is primarily synthesized by hepatocytes, released on the luminal endothelial cell surface, and hydrolyzes triacylglyceride-rich lipoprotein. Dextran sulfate (DXS), which is a type of heparinoid, stimulates the release of HTGL from hepatocytes, however, the details remain under investigation.

In this study, we examined the effects of several DXS(s) (M.W.; 1.2kDa-10.6kDa) on the release of HTGL from the primary cultured rat hepatocytes. In particular the 7.7kDa DXS is found to stimulate markedly the release of the enzyme. This stimulatory effect of the 7.7kDa DXS was suppressed by tyrosine kinase inhibitors. In addition, the stimulated release of HTGL by 7.7kDa DXS was also reduced by various inhibitors of adenylate and guanylate cyclases, as well as cyclic AMP and cyclic GMP-dependent protein kinases (PKA and PKG). Moreover, the 7.7kDa DXS increased intracellular cyclic AMP contents as well as cyclic GMP contents. These findings suggest that the stimulatory release of HTGL is probably associated with an activation of tyrosine kinase in cell membrane, and with increases in PKA and PKG activation caused by the elevation of intracellular cAMP and cGMP contents, in part.

抄録 肝性リパーゼ (HTGL) は、血中のカイロミクロンレムナントなどに含まれるトリアシルグリセロールを加水分解する脂質代謝酵素である。本研究では、初代培養肝細胞からの HTGL の分泌に対するデキストラン硫酸 (DXS) の効果について検討した。肝細胞と種々の分子量 (MW: 1.2kDa-10.6kDa) の DXS とを温置すると、HTGL の分泌は分子量 7.7kDa の DXS によって最も強く促進された。この 7.7kDa DXS による HTGL の分泌促進作用に対する、チロシンキナーゼ (TK) の関与を検討するため、TK 阻害剤を共存させたところ、DXS による作用は強く抑制された。さらに、DXS による HTGL の分泌は、アデニル酸シクラーゼ阻害剤及びグアニル酸シクラーゼ阻害剤の共存によっても抑制された。これらの結果から、7.7kDa DXS によって促進された肝細胞からの HTGL の分泌には、TK の活性化に依存しており、さらに細胞内サイクリックアデノシンーリン酸 (cAMP) 及びサイクリックグアノシンーリン酸 (cGMP) の上

昇によるタンパク質リン酸化反応の関与が示唆された。そこで、DXS と肝細胞を温置させた際の細胞内 cAMP 及び cGMP 量を測定したところ、それぞれ著しい増加が認められた。また、本 DXS による HTGL の分泌には、cAMP 及び cGMP 依存性タンパク質リン酸化酵素 (PKA 及び PKG) 阻害剤によっても抑制された。これらの結果から、分子量 7.7kDa の DXS による肝細胞からの HTGL の分泌には、TK の関与とともに細胞内 cAMP 及び cGMP の上昇と、それに伴う PKA 及び PKG の活性化を含む多彩なタンパク質リン酸化反応が重要な一役を担っていることが示唆された。