

飽和脂肪酸は Src を介してインスリン抵抗性を引き起こす!?

千葉大学大学院医学薬学府 4 年博士課程 1 年 盛永敬郎

Saturated Fatty Acids Induce c-Src Clustering within Membrane Subdomains, Leading to JNK Activation

Ryan G. Holzer, Eek-Joong Park, Ning Li, Helen Tran, Monica Chen, Crystal Choi, Giovanni Solinas and Michael Karin

Cell 147, 173–184, 2011

1. Introduction

インスリン抵抗性とはインスリンシグナル伝達異常により引き起こされる病態で、二型糖尿病の原因となることが知られており、肥満においてみられる JNK の恒常的活性化との深い関わり合いが指摘されている。肥満とは体内の脂肪が通常より多く蓄積した状態を指すが、すべての脂肪が健康や代謝に同じように影響しているわけではないようである。ここでは動物性脂肪に多く含まれる飽和脂肪酸と植物性脂肪や魚油に多く含まれる不飽和脂肪酸について比較する。

JNK は紫外線や熱ストレス、Toll-like receptor などの受容体を介して活性化し、アポトーシスや細胞増殖、細胞運動などに関与する転写因子を活性化することが知られているが、インスリン受容体基質のセリン/スレオニン残基をリン酸化することで、インスリン受容体下でのシグナル伝達の下流調節に関与することも報告されている。実際、以前の筆者らの報告によれば JNK 欠損マウスは肥満によるインスリン抵抗性から守られているようである。

肥満における JNK の恒常的活性化のメカニズムについてはまだ明らかになっていない。しかしこれまでに、飽和脂肪酸が糖尿病誘発作用を持ち、JNK を恒常的に活性化することや、不飽和脂肪酸には、飽和脂肪酸の過剰摂取によるインスリン抵抗性を阻止する働きがあることが報告されている。そこで、筆者らは、このような脂肪酸が細胞膜の流動性に影響して、その結果細胞膜直下のキナーゼを介して JNK の活性化に関わっているのではないかという仮説のもと、特に細胞膜に係留される Src 型チロシンキナーゼに注目して研究を行っている。

2. Results

まず筆者らは、c-Src のノックアウト細胞及びノックダウン細胞においてはパルミチン酸やステアリン酸などの長鎖飽和脂肪酸による JNK の活性化の割合が低下しており、この現象は c-Src 再び発現させることで解消されることを示した。また、Src 型キナーゼ阻害剤を用いてもやはり JNK の活性は低下するという結果から、飽和脂肪酸による JNK 活性化には c-Src の活性化が必要であることを示している。

続いて、筆者らは飽和脂肪酸による Src の活性化に伴って、Src の細胞内分布様式が変化することを界面活性剤抵抗性膜画分 (DRM) の分画によって示している。この実験において、長鎖飽和脂肪酸の処理によって Src 及び JNK は DRM へと多く分布するように変化し、DRM 画分において Src の高い活性が認められる。

そこで次に、パルミチン酸の不飽和脂肪酸化体である POA を単独で細胞に処理するか、あるいはパルミチン酸処理の前に POA 処理したところ、パルミチン酸処理によってみられた Src や JNK の活性化や分子の分布変化は見られないことが分かった。このことから不飽和脂肪酸は飽和脂肪酸による Src や JNK の DRM への集積と活性化を阻害する働きがあることが示された。

不飽和脂肪酸と飽和脂肪酸の細胞膜への作用の違いを比較するために ^3H ラベルした脂肪酸の DRM 画分への取り込みを比較したところ、不飽和脂肪酸は DRM 画分とは異なる膜画分に多く取り込まれるのに対し、飽和脂肪酸は大部分が DRM 画分に取り込まれ、不飽和脂肪酸の前処理によって DRM 画分への取り込み量が減少することが明らかとなった。

最後に筆者らは高脂肪食をマウスに与えてその脂肪組織における膜分画と Src の活性評価を行った。すると高脂肪食を与えたマウスの脂肪組織において Src 及び JNK の DRM 画分への集積と Src の活性化がみられることが分かった。

以上の結果から、高脂肪食によって得られた飽和脂肪酸が脂肪細胞の DRM 膜に取り込まれ、Src のクラスターリングと活性化を介して JNK の活性化を導くことが、肥満にみられるインスリン抵抗性を引き起こしていると考えられる。

3. Comments

私はこの論文は Src 分子の構造と機能に関する議論が不十分であるように思う。脂質修飾を受けない Src(G2A) 変異体もパルミチン酸の添加により JNK を活性化していること、また複数の脂質修飾を受ける Src 型チロシンキナーゼである Yes や Fyn はあまり JNK の活性化に寄与しないことが示されている。このことは飽和脂肪酸による膜構造変化と Src のクラスターリングを結び付けるうえで議論の余地が残る。また、Src(Y527F) 変異体はほぼ恒常活性型 Src のように思われるが、パルミチン酸依存的に JNK を活性化していることも Src と JNK の間にもう一段階の制御機構があるように思える。

