

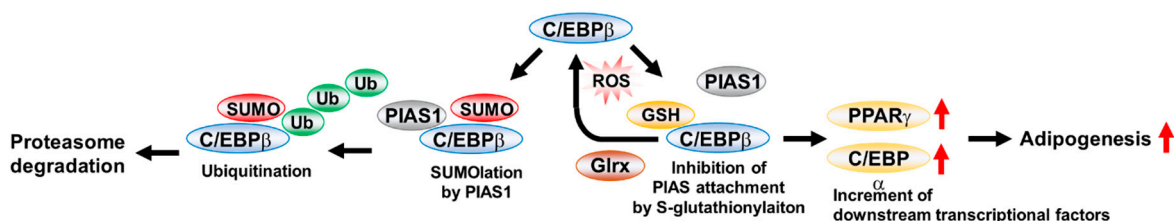
212 肥満における酸化修飾S-グルタチオン化の役割	渡邊 陽介
----------------------------	-------

**【目的】** 肥満になると脂肪組織中で活性酸素が増加する。さらに活性酸素は脂肪細胞の分化に関わっており、活性酸素による細胞内シグナル伝達が脂肪細胞の分化を促進することが予想される。しかしながらその分子メカニズムは十分には解明されていない。蛋白質 S-グルタチオン化は比較的安定で可逆的な酸化修飾で活性酸素によるシグナル伝達を媒介するが、既報の S-グルタチオン化される蛋白では肥満や脂肪細胞の分化に関わるものは報告されていない。未知の S-グルタチオン化蛋白の関与が考えられるため、これを探索しその機能を解明する。

**【方法】** 脂肪細胞に分化する 3T3-L1 細胞において CRISPR/Cas9 システムを用いて脱グルタチオン化酵素であるグルタレドキシシン (*Glrx*) をノックアウトした。*Glrx* KO 3T3-L1 細胞を用いて S-グルタチオン化が脂肪合成およびその細胞内シグナリングに与える影響を検討した。

**【結果】** 3T3-L1 細胞において *Glrx* をノックアウトするとコントロール細胞に比べ脂肪細胞分化誘導後に S-グルタチオン化が増加することが分かった。脂肪細胞分化誘導は活性酸素を増加させるが、活性酸素はコントロール細胞と *Glrx* KO 3T3-L1 細胞間で差はなかった。脂肪合成分化誘導後の脂肪含有量は *Glrx* KO 3T3-L1 細胞で優位に増加した。この効果は還元剤である Tempol 投与でなくなることを確認できた。*Glrx* KO 3T3-L1 細胞では PPAR $\gamma$ 、C/EBP $\alpha$ 、C/EBP $\beta$  の発現の増加が認められ、特に、C/EBP $\beta$  については蛋白レベルで発現が制御されていることが示唆された。また C/EBP $\beta$  は S-グルタチオン化される蛋白であることが分かった。C/EBP $\beta$  は SUMO 化後にユビキチン化を受けプロテアソームで分解される蛋白であるが、S-グルタチオン化されることにより SUMO E3 Ligase である PIAS1 の結合が低下することが分かった。

C/EBP $\beta$  の S-グルタチオン化による安定化と脂肪合成



ROS: 活性酸素、GSH: グルタチオン、Ub: ユビキチン