

【目的】 プロスタシン (prostasin : PRSS8) は分子量 40 kDa の細胞膜に局在するセリンプロテアーゼであり、膜蛋白の切断を介した機能調節を担う。本研究では、肝細胞特異的 PRSS8 過剰発現マウス (LTg マウス) およびテトラサイクリン発現誘導性 PRSS8 過剰発現 HepG2 細胞株 (ヒト肝癌由来細胞株) を用いて肝 PRSS8 の基質の網羅的解析を行い、新規基質蛋白を同定する。加えて、新規に同定した基質蛋白やその下流分子・メカニズムについて *in vitro*、*in vivo* における検討で明らかにし、肝臓における新たな糖・脂質代謝調節機構の解明を目指す。

【方法】 高脂肪食給餌野生型及び LTg マウスの体重、摂餌量、随時血糖値を経時的に測定し、糖、インスリンおよびピルビン酸負荷試験を施行した。高脂肪食給餌 8 週目の絶食後に血液、肝臓、白色・褐色脂肪組織、骨格筋を採取した。また、テトラサイクリン発現誘導性 PRSS8 過剰発現 HepG2 細胞株を樹立した。

【結果】 LTg マウスにおいて高脂肪食負荷にて体重非依存的にインスリン抵抗性が軽減し、血清 LDL-C コレステロール値及び肝中性脂肪蓄積が減少していた。また、LTg マウスの肝臓では脂肪酸トランスポーター CD36 の蛋白発現が減少しており、HepG2 細胞株に PRSS8 を過剰発現させることにより CD36 の蛋白発現が同様に減少した。加えて、LTg マウスの血清において可溶性 PRSS8 濃度が増加していた。今後、LTg マウス由来初代培養肝細胞の培養上清と細胞をショットガン解析に供するとともに、テトラサイクリン発現誘導性 PRSS8 過剰発現 HepG2 細胞株を用いた SILAC (Stable Isotope Labeling using Amino Acids in Cell Culture) 法による定量比較により蛋白レベルでの網羅的解析を推進する。また、可溶性 PRSS8 を大量精製し、外因的投与による糖・脂質代謝への影響を検討する。

肝細胞特異的プロスタシン (PRSS8) 新過剰発現マウス (LTg マウス) をモデルとした
肝 PRSS8 を起点とした新たな糖・脂質代謝の調節機構の解明

