

1. 中性脂肪代謝の分子機構と臓器障害

2. 脂肪酸輸送と臓器障害—脂肪酸結合蛋白4 (FABP4)を中心に—

札幌医科大学循環器・腎臓・代謝内分泌内科学講座 講師
古橋 真人

[Summary]

脂質シャペロンファミリーのひとつである脂肪酸結合蛋白4 (FABP4/A-FABP/aP2) は、主に脂肪細胞とマクロファージに存在し、代謝および炎症反応の両側面からメタボリックシンドロームの成因に深くかかわる。われわれは糖尿病および動脈硬化に対してFABP4が新規の薬物治療ターゲットになりうることを示した。FABP4はシグナルペプチドを有さないものの脂肪細胞から脂肪分解とともに分泌され、アディポカインとして生理活性を有する。血中FABP4濃度は肥満、糖尿病、脂質異常症、高血圧、動脈硬化などさまざまなメタボリックシンドロームの病態と関連する。最近、血管内皮細胞の障害や老化によりFABP4が異所性に発現することが報告され、新たな治療ターゲットとしての可能性が示唆されている。

Key Words :

脂肪酸結合蛋白4 アディポカイン 脂肪分解
インスリン抵抗性 動脈硬化

はじめに

細胞内での脂肪酸輸送は非常に複雑かつダイナミックな過程をとり、細胞のさまざまな機能に影響を与える。脂肪酸の機能としては、細胞のエネルギー源としてのみならず、代謝・増殖・生存経路にかかわる遺伝子発現の調節や炎症・代謝反応にかかわるシグナルとして働くことが知られている。一方、脂質シャペロンのひとつとして知られる脂肪酸結合蛋白 (fatty acid-binding protein; FABP) は、細胞質内の蛋白質の約1~数%を占め、細胞内の脂肪酸輸送にかかわり、代謝や炎症反応などに関連することが示されている^{1,2)}。本稿では、FABPファミリーの種類、構造および機能について概説したのち、インスリン抵抗性および動脈硬化と関連が最も強いアイソフォームであるFABP4を中心に紹介する。

脂肪酸結合蛋白の種類 / 構造 / 機能

FABPは長鎖脂肪酸やエイコサノイドのような疎水性リガンドと結合する約130個のアミノ酸から構成される分子量約14~15kDaの蛋白質で、少なくともこれまでに9つのアイソフォームが報告されている^{1,2)}。ショウジョウバエや線虫からマウスやヒトまで種を超える非常に強い進化