

論 文 内 容 要 旨

題目 The Role of Heparin Cofactor II in the Regulation of Insulin Sensitivity and Maintenance of Glucose Homeostasis in Humans and Mice

(ヒトおよびマウスのインスリン感受性と血糖恒常性維持におけるヘパリンコファクターIIの役割)

著者 Kiyoe Kurahashi, Seika Inoue, Sumiko Yoshida, Yasumasa Ikeda, Kana Morimoto, Ryoko Uemoto, Kazue Ishikawa, Takeshi Kondo, Tomoyuki Yuasa, Itsuro Endo, Masato Miyake, Seiichi Oyadomari, Toshio Matsumoto, Masahiro Abe, Hiroshi Sakaue, Ken-ichi Aihara

平成 29 年 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis に掲載  
予定

内容要旨

凝固因子トロンビンの活性亢進はインスリン抵抗性の惹起に関連するが、我々はこれまでに、トロンビンが脂肪組織において MCP-1 の発現増強を介し Akt のリン酸化を阻害することによりインスリン抵抗性を引き起こすこと、またトロンビン阻害薬アルガトロバンの投与により 2 型糖尿病モデルである db/db マウスの耐糖能を改善することを報告した。従って、トロンビン活性を抑制すると糖尿病患者の糖代謝の改善とインスリン感受性の回復に繋がる可能性が示唆される。ヘパリンコファクター II (HC II) は、デルマタン硫酸プロテオグリカンと結合することにより組織内で活性化し強力なトロンビン抑制活性を発揮する。この HC II のトロンビン活性化抑制作用が血糖の恒常性維持に関わる可能性が考えられるが、その実態は不明なままである。そこで、HC II 活性と糖代謝およびインスリン感受性との関連を明らかにするために以下の検討を行った。

徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会の承認のもと、生活習慣病をもつ患者を対象に、今回新たに 130 例をエントリーし、我々が報告した 2 つの臨床試験と併合解析した。血漿 HC II 活性は、多変量解析によって年齢、性別および既知の糖尿病発症リスク因子で調整した後も、HbA1c ( $p=0.014$ )、空腹時血糖 ( $p=0.007$ ) および HOMA-IR ( $p=0.041$ ) の間に負の相関が見られた。さらに、HC II 活性の血糖恒常性の維持やインスリン感受性への影響を明らかにするために、

## 様式(8)

高脂肪食摂餌下で 25 週齢まで飼育した野生型マウスと *HCII* へテロ欠損マウス (*HCII*<sup>+/-</sup>) を比較検討した。高脂肪食を摂餌した *HCII*<sup>+/-</sup> マウスでは野生型マウスに比べ空腹時血糖が高く、高インスリン血症を認めた。内蔵脂肪組織の解析では、高脂肪食摂餌 *HCII*<sup>+/-</sup> マウスでは脂肪細胞径が増大し F4/80 陽性浸潤マクロファージ数が増加しており、MCP-1 や TNF- $\alpha$  の有意な発現亢進とともにインスリンの下流シグナル伝達媒介因子の Akt や AMPK のリン酸化の抑制と AMPK 活性化に関わる ciliary neurotrophic factor receptor (*Cntfr*) 遺伝子の発現低下が認められた。また、高脂肪食摂餌 *HCII*<sup>+/-</sup> マウスの肝臓では糖新生の律速酵素である phosphoenolpyruvate carboxykinase (*Pck1*) と glucose-6-phosphatase (*G6pc*) 遺伝子の発現が亢進していた。

以上の結果から、*HCII* は脂肪組織でのトロニンによる MCP-1 や TNF $\alpha$  の発現誘導を抑制するが、*HCII* 活性が低下すると高脂肪食により脂肪組織に MCP-1 や TNF $\alpha$  が発現しマクロファージ浸潤を惹起し、慢性炎症を引き起こすことが示唆された。脂肪組織へのマクロファージ浸潤はインスリンのシグナル伝達を抑制することから、*HCII* 活性の低下はインスリン抵抗性を惹起する機序の一つと考えられる。また、*HCII* 活性の低下は肝臓の糖新生を亢進させ、血糖の恒常性を破綻させることも明らかとなった。従って、*HCII* 活性を増強することが 2 型糖尿病治療の新たな治療戦略になる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 <b>1347</b> 号	氏名	倉橋 清衛
審査委員	主査 玉置 俊晃 副査 赤池 雅史 副査 松久 宗英		

題目 The Role of Heparin Cofactor II in the Regulation of Insulin Sensitivity and Maintenance of Glucose Homeostasis in Humans and Mice

(ヒトおよびマウスのインスリン感受性と血糖恒常性維持におけるヘパリンコファクターIIの役割)

著者 Kiyoe Kurahashi, Seika Inoue, Sumiko Yoshida, Yasumasa Ikeda, Kana Morimoto, Ryoko Uemoto, Kazue Ishikawa, Takeshi Kondo, Tomoyuki Yuasa, Itsuro Endo, Masato Miyake, Seiichi Oyadomari, Toshio Matsumoto, Masahiro Abe, Hiroshi Sakaue, Ken-ichi Aihara  
 平成 29 年発行 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis に掲載予定  
 (主任教授 安倍正博)

要旨 ヘパリンコファクターII (HCII) は、デルマタン硫酸プロテオグリカンと結合することにより組織内で活性化し、強力なトロンビン抑制作用を発揮する。トロンビンの活性亢進はインスリン抵抗性を惹起することより、HCII のトロンビン活性化抑制作用が血糖の恒常性維持に関わる可能性が考えられるが、その実態は不明なままである。そこで、HCII 活性と糖代謝およびインスリン感受性との関連を明らかにするために、徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会の承認のもと、生活習慣病をもつ患者 130 例を対象に血漿 HC

HC II 活性と糖代謝関連因子との関連を解析した。さらに、*HC II*ヘテロ欠損 (*HC II*<sup>+/-</sup>) マウスと野生型 (WT) マウスを高脂肪食摂餌下で25週齢まで飼育し、内蔵脂肪組織の変化や肝臓での糖新生を比較検討した。得られた結果は以下の通りである。

- 1) 血漿 HC II 活性は、多変量解析によって年齢、性別および既知の糖尿病発症リスク因子で調整した後も、HbA1c ( $p=0.014$ )、空腹時血糖 ( $p=0.007$ ) および HOMA-IR ( $p=0.041$ ) との間に負の相関がみられた。
- 2) 高脂肪食負荷 *HC II*<sup>+/-</sup> マウスでは、WT マウスに比べ空腹時血糖が高く、高インスリン血症を認めた。
- 3) *HC II*<sup>+/-</sup> マウスでは、内蔵脂肪組織の脂肪細胞径が増大し、MCP-1 や TNF- $\alpha$  の発現が亢進し、F4/80 陽性マクロファージの浸潤が増加していた。また、インスリンの下流シグナル伝達媒介因子の Akt や AMPK のリン酸化の抑制および AMPK の活性化に関わる ciliary neurotrophic factor receptor の発現低下を認めた。
- 4) *HC II*<sup>+/-</sup> マウスでは、肝臓での phosphoenol pyruvate carboxykinase と glucose-6-phosphatase の発現が増加し、糖新生の亢進が示唆された。

以上の結果より、HC II 活性が低下すると高脂肪食により脂肪組織にマクロファージの浸潤が増強されインスリンのシグナル伝達が抑制されることが示された。また、HC II 活性の低下により肝臓の糖新生が亢進する可能性が明らかとなった。本研究は、HC II が血糖の恒常性維持に重要な役割を演じることを見出したものであり、その学術的意義は大きく、学位授与に値すると判定した。