

令和 4 年 6 月 16 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K11641

研究課題名(和文) トロンビン受容体を標的とした新たなインスリン抵抗性改善策の開発

研究課題名(英文) Novel development of Improvement Insulin Resistance by Thrombin Receptors

研究代表者

橋本 剛 (Hashimoto, Takeshi)

香川大学・医学部・助教

研究者番号：80380153

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：トロンビン受容体PAR1欠損マウスは野生型マウスに比べて、雌雄ともに体重増加が抑制されるが、体内埋込式運動計測装置を用いて自発活動量を解析すると、野生型マウスとPAR1欠損マウスの間に有意な差は認められなかった。体重に差がある高齢期(50週齢)におけるインスリン感受性は、雌雄ともに、野生型マウスよりもPAR1欠損マウスが高いことが示された。一方、若齢期(8週齢)のマウスに高脂肪食を16週間負荷すると、野生型マウスもPAR1欠損マウスも、肥満を呈するとともにインスリン抵抗性が惹起された。PAR1は加齢に伴う糖代謝障害に特異的に影響を及ぼし得ると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

プロテイナーゼ活性化型受容体1(PAR1)欠損マウスを用いて、主に生体レベルでの解析を行った。若齢期(8週齢)から高齢期(80週齢)に至るまで幅広い週齢において、PAR1欠損マウスと野生型マウスを解析し、さらに野生型マウスに対するPAR1拮抗薬による治療介入効果を検証することで、PAR1が加齢性糖代謝障害に関与していることを明らかにした。生活習慣病とは異なる対策の必要性が提唱されている高齢者の糖代謝障害に対して、特異的な改善策を解明しようとする足掛かり的な研究成果という点において社会的意義が大きいものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Although thrombin receptor PAR1 deficient (PAR1KO) mice have reduced body weight gain compared to wild-type (WT) mice in both sexes, analysis of locomotor activity showed no significant difference between WT and PAR1KO mice. Insulin sensitivity at old age (50 weeks old) with body weight difference was higher in PAR1KO mice than in WT mice, both in males and females. On the other hand, 16 weeks of high-fat diet in young (8-week-old) mice induced obesity and insulin resistance in both WT and PAR1KO mice, suggesting that PAR1 may specifically affect age-related impaired glucose metabolism.

研究分野：加齢性糖代謝

キーワード：トロンビン受容体 血液凝固因子 糖尿病 インスリン抵抗性 自発活動量 肥満 脂肪肝

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肥満は、脂肪細胞の機能異常をもたらし、慢性炎症を惹起して、インスリン抵抗性を引き起こす重大な要因の一つである。肥満症患者において、血液凝固能の亢進が報告されている(Banerjee RN. et al., *Thromb Diath Haemorrh.* 30(1):123-32, 1973)。凝固因子は、トロンビン受容体 PAR1 を含むプロテイナーゼ活性化型受容体ファミリーを活性化して、炎症性サイトカインの分泌や活性酸素種の生成を引き起こすなど、炎症の惹起に関わる。

プロテイナーゼ活性化型受容体 (PAR) には 4 種類のサブタイプが同定されており、1991 年にはじめて同定された PAR1 は、蛋白質分解酵素であるトロンピンをアゴニストとして機能を有する受容体である。PAR1 は全身の様々な臓器組織に発現していると報告されているが、脂肪組織における発現やその生理機能に関する報告はない (Macfarlane SR. et al., *Pharmacol Rev* 53 (2): 245-282, 2001)。一方、PAR1 拮抗薬である Vorapaxar は心筋梗塞再発予防の治験において、型糖尿病の有病者が非有病者に比べてその有用性が高いとの報告 (Moschonas IC. et al., *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 22(2):133-141, 2017) があり、PAR1 と糖尿病との関連性が示唆されている。さらに、肥満において認められる肥大脂肪細胞の生理的機能障害により、肥満の脂肪組織では凝固亢進と炎症を惹起するとともに、肥満症を発症する基盤となることが報告されている。凝固因子は、PAR1 などを介して炎症の惹起に関与するとの報告があり (Hollenberg MD. et al, *Br J Pharmacol* 172 (13): 3196-3211, 2015) 肥満の脂肪組織において、凝固系の亢進 / PAR1 の活性化 / 炎症の惹起に至る経路が肥満の病態形成に重要な役割を果たすことが示唆される。しかしながら、PAR1 と肥満の関係については、PAR1 欠損マウスにおいて高脂肪食負荷による脂肪肝が軽減したとする報告が 1 報 (Kassel KM. et al., *Am J Pathol* 179 (5): 2278-2289, 2011) 認められるにとどまり、未だ不明な点が多い。脂肪細胞における PAR1 の発現自体明らかではない。

2. 研究の目的

公表を一定期間見合わせる必要があるため、記載不可

3. 研究の方法

公表を一定期間見合わせる必要があるため、記載不可

4. 研究成果

公表を一定期間見合わせる必要があるため、記載不可

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 橋本 剛、平野勝也
2. 発表標題 糖質コルチコイド受容体拮抗薬ミフェプリストン単独の脂肪細胞分化促進作用
3. 学会等名 第72 回日本生理学会中国四国地方会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 橋本 剛、山下哲生、平野勝也
2. 発表標題 3軸加速度センサー方式埋込型活動量測定装置を用いたマウス自発活動量の非拘束下同時多数連続観察
3. 学会等名 第71回日本生理学会中国四国地方会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------