

176 血液凝固因子を介した全身代謝制御機構の解明

吉田 陽子

肥満や糖尿病により動脈硬化性疾患が増加し全死亡率が上昇することから、肥満や糖尿病の病態を解明することは極めて重要である。褐色脂肪組織は今日では成人にも存在し、全身の代謝を制御する可能性を秘めた臓器であることがわかってきているが、肥満や糖尿病の病態における意義は殆どわかっていない。そこで本研究では凝固因子 A による生活習慣病、特に全身の代謝不全が生じる機序を解明することを目的として研究を行った。その結果、食餌誘導性肥満モデルマウスでは全身の糖代謝異常とともに褐色脂肪機能不全が生じ、また肥満ストレスにより褐色脂肪組織で凝固因子 A が活性化することを見出した。凝固因子 A は凝固因子 A 受容体に結合するが、褐色脂肪組織の凝固因子 A 受容体は肥満ストレスに伴い発現レベルが上昇することがわかった。凝固因子 A 阻害薬を投与し凝固因子 A-凝固因子 A 受容体 1 シグナルを抑制すると、全身の糖代謝異常とともに熱産生能などの褐色脂肪不全が抑制された。また凝固因子 A-凝固因子 A 受容体 1 シグナルの抑制により褐色脂肪細胞におけるミトコンドリアの減少や活性酸素の増加が抑制されたことから、凝固因子 A→凝固因子 A 受容体 1→ミトコンドリア活性酸素上昇→褐色脂肪不全という経路により糖尿病が発症、進展する可能性が高いと考えられた。

凝固因子 A-凝固因子 A 受容体 1 シグナルを介した褐色脂肪不全による新たな糖尿病発症機序

