

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		血液凝固第 Xa 因子による全身の代謝不全発症機序の解明			
研究テーマ (欧文) AZ		FactorXa inhibits brown adipose tissue function and induces systemic metabolic dysfunction in obesity.			
研究氏 代表 者	カタカナ CC	姓)シミズ	名)イッペイ	研究期間 B	2015～ 2017年
	漢字 CB	清水	逸平	報告年度 YR	2016年
	ローマ字 CZ	Shimizu	Ippei	研究機関名	新潟大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		新潟大学大学院医歯学総合研究科 循環器内科学 先進老化制御学講座・特任准教授			
概要 EA (600字～800字程度にまとめてください。)					
<p>本研究において、血液凝固第Xa因子(FXa)により全身の代謝不全が生じる機序の解明に挑んだ。</p> <p>肥満モデルマウスを用いて行った検討の結果、血液凝固第X因子(FX)が褐色脂肪組織に発現し、代謝ストレスにより組織因子(TF)と血液凝固第VII因子(FVII)、FXaの発現レベルが褐色脂肪組織で上昇することを見出した。また、FXaの受容体であるProteinase-activated receptor(PAR)-1が褐色脂肪組織で多く存在し、肥満により発現レベルが上昇することがわかった。FXa-PAR1シグナルをFXa阻害薬で抑制すると、褐色脂肪不全と全身の代謝異常を抑制することができた。肥満ストレスに伴う褐色脂肪の白色化はFXa阻害薬により抑制され、電子顕微鏡を用いた検討の結果、褐色脂肪細胞におけるミトコンドリアの減少が改善することがわかった。分化した褐色脂肪細胞を用いた検討の結果、FXaのリコンビナントタンパクを添加することでミトコンドリアの活性酸素レベルが上昇し、ミトコンドリアの膜電位が低下することがわかった。また、これらの変化はPAR-1阻害薬によりいずれも抑制された。PAR1アゴニストを用いても同様の変化が生じた。FXa、PAR-1アゴニストによるこれらの変化は、いずれもERK阻害薬により抑制されるため、ERKを介したシグナルによりミトコンドリアの活性酸素レベルが上昇すると考えられる。さらに我々は、代謝ストレス下でFVII、FXa、TFが上昇するメカニズムを検討することとし、現在低酸素シグナルの役割を検討しているところである。また、現在Crispr/Cas9の系を用いて全身PAR-1ノックアウトモデルマウスを作製し、動物実験室で繁殖中である。さらに我々はFloxed PAR-1マウスを作製し、動物実験室で繁殖中である。UCP-1 Creマウスと交配し、褐色脂肪特異的PAR-1ノックアウトを作製し解析する予定である。以上の結果より、肥満ストレス時には、FXa/PAR-1/ERKシグナルにより褐色脂肪不全が生じることが明らかとなった。</p>					
キーワード FA	褐色脂肪	血液凝固第 Xa 因子	PAR-1	肥満	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要 EZ

Brown adipose tissue (BAT) is a highly vascularized organ abundant with mitochondria, and studies suggest a potential role of BAT in the maintenance of metabolic health in rodents and humans. Metabolic stress causes BAT dysfunction, but the underlying mechanisms are yet to be defined. Coagulation factor Xa (FXa) is critically involved in the coagulation cascade, and it is also known to mediate biological effects by the activation of protease-activated receptor(PAR)-signaling. Here we show the previously unknown role of FXa-PAR signaling in promoting BAT dysfunction and systemic metabolic disorder in a murine dietary obese model.

Imposing a high fat diet (HFD) on C57BL/6NCR mice led to a marked increase in tissue factor(TF), coagulation factor VII and FXa in BAT. TF-FVIIa(activated form of FVII)-FXa complex is known to activate proteinase-activated receptor1 (PAR1), and we found a significant increase in PAR1 expression in BAT upon metabolic stress. Administration of FXa inhibitor ameliorated the whitening of BAT, improved thermogenic response and glucose intolerance upon dietary obesity. In differentiated brown adipocytes, FXa markedly increased mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and reduced mitochondrial membrane potential. The inhibition of PAR1 ameliorated FXa-induced mitochondrial ROS production and reduction in membrane potential. We also found that circulating FXa level does not increase in obese mice as well as obese humans. These results suggest the previously unknown role of coagulation systems in BAT in promoting the dysfunction of this organ leading to systemic metabolic disorders. The maintenance of BAT homeostasis through the suppression of FXa-PAR1 signaling would become a new therapeutic target for obesity and diabetes.