

総説（教授就任記念講演）

生活習慣病患者における血管合併症予防を目指した基礎研究と臨床的実践

粟飯原 賢 一

徳島大学大学院医歯薬学研究部糖尿病・代謝疾患治療医学分野（寄附講座）

（平成30年3月15日受付）（平成30年3月19日受理）

はじめに

私は、平成3年に徳島大学医学部を卒業後、当時の旧第1内科に入局し、内科研修を開始した。翌年から関連病院での総合内科臨床研修を積んだ後に、東京大学分子細胞生物学研究所で遺伝子改変動物の作成と解析を通じた基礎研究の修練を行った。帰局後は診療科再編の流れの中で、内分泌・代謝内科学を専攻することとなり、診療と研究を続けてきたが、本稿では、私自身の研究の柱として取り組んできたヘパリン・コファクターIIに関する主な知見の紹介と、現在の所属である糖尿病・代謝疾患治療医学分野（寄附講座）での活動について述べたい。

1. 心血管・脂肪・腎の多臓器ネットワーク制御因子としてのヘパリンコファクターIIの意義

1-1. トロンビンとトロンビン受容体

トロンビンは、血液凝固カスケードの強力なイニシエーターとして作用するのみならず、トロンビン受容体を介して、血小板、血管内皮細胞、血管平滑筋細胞、単球-マクロファージ、線維芽細胞などのさまざまな細胞を活性化し、傷害血管での血栓形成、血管リモデリング促進や動脈硬化性病変の形成に、大きく寄与することが知られている。したがってトロンビン-トロンビン受容体系の制御は、心血管病の病態形成およびその予防において、非常に重要な標的となっている（図1）。

1-2. ヘパリンコファクターIIとは

ヘパリンコファクターII (Heparin Cofactor II : HC II) は分子量65.6kDの一本鎖糖タンパクであり、serine

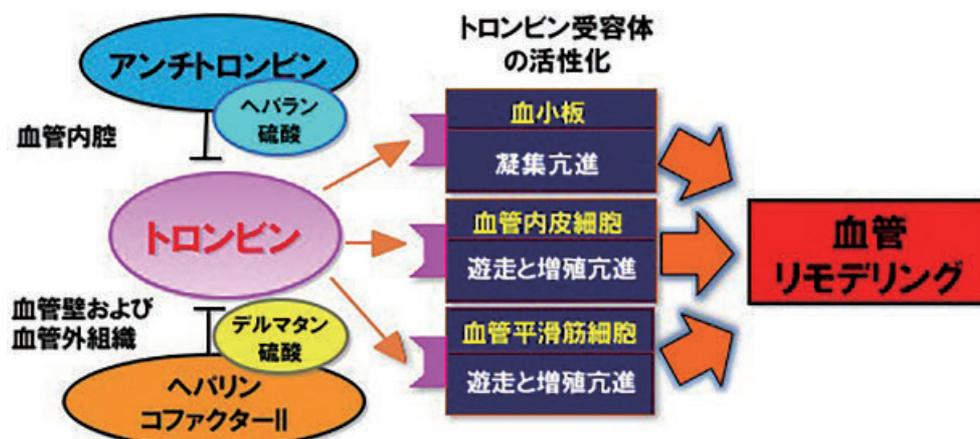


図1. トロンビン-トロンビン受容体系の制御システムと血管リモデリング

protease inhibitor (serpin) に分類される。HC II は肝臓で合成分泌され、流血中には $1\mu\text{M}$ の濃度で循環している¹⁾。HC II 同様 serpin であるアンチトロンビン (AT) は血管内の流血中において、トロンビンの他、IXa や Xa の活性を阻害するが、HC II は主に血管内皮下のいわゆる血管外組織において他の protease には作用せずに、トロンビンのみを特異的に阻害する^{2,3)}。HC II は血管平滑筋細胞や線維芽細胞にて産生・分泌されるデルマトン硫酸とトロンビンの三者で複合体を形成することで、トロンビン-トロンビン受容体経路の活性化を阻害する (図1)。トロンビンは、加齢や脂質・糖代謝異常、血圧異常などで傷害された血管内皮下の血管平滑筋細胞領域やマトリックスに容易に侵入するため、HC II はこの傷害血管壁におけるトロンビン作用を、効果的に阻害できる唯一の防御因子となる (図1)。

1-3. HC II 欠乏症例に見られた多彩な動脈硬化性病変

ヒトにおける完全な HC II 欠損症の報告例はこれまでにない。いわゆるヘテロ異常の HC II 欠乏症例は、静脈血栓症のリスクとなると報告されていたが^{4,5)}、われわれは HC II 欠乏症 (抗原44%, 活性41%: type 1 欠乏症) の66歳・女性例を経験した^{6,7)}。この女性患者は、冠動脈多枝病変、両側頸動脈狭窄症、右腎動脈狭窄症、腹部大動脈瘤と非常に多彩かつ進行性の動脈硬化症を呈していた^{6,7)}。このことから、われわれは高齢者における粥状動脈硬化症の進展過程に HC II が深く関与するという仮説を立てた。

1-4. 血漿 HC II 活性と臨床的動脈硬化症との関連

HC II が実際にヒトの動脈硬化症の進展に寄与するかどうかを明確にするために、われわれは冠動脈・頸動脈・末梢動脈硬化症に関わる3つの臨床研究を行った。

1-4-1. 冠動脈疾患と HC II

経皮的冠動脈形成術 (PCI) の対象となった患者166名を対象とし、治療前の血漿 HC II 活性を測定した。測定結果により、活性値の低いグループ (血漿 HC II 活性80%未満)、平均的な活性値のグループ (80%以上110%未満)、活性高値 (110%以上) の3グループに分類した。全例 PCI にて標的病変部の開大を得た後、6ヵ月にフォローアップの冠動脈造影検査を施行し、各グループにおける再狭窄率を検討した結果、有意に HC II 活性高値群

において PCI 後の再狭窄率が低かった (図2A)⁸⁾。多変量解析にて HC II の PCI 後再狭窄抑制効果の独立性を検証したところ、HC II は独立した唯一の PCI 後再狭窄防御因子であることが明らかとなった⁸⁾。

1-4-2. 頸動脈硬化症と HC II

次に心血管リスク因子を有する男女306名 (男性154名, 女性152名; 平均年齢68.9歳) の血漿 HC II 活性とエコー B モード法にて測定した最大頸動脈プラーク厚 (Max-IMT) との相関を検証した。その結果 HC II 活性と max-IMT の間には負の相関が見られ、血漿 HC II 活性が120%以上の患者では、狭窄病変を形成するような巨大なプラークは見られなかった (図2B)⁹⁾。HC II による頸動脈硬化症抑制効果の独立性有無の検証のために多変量解析を行った結果、HC II は独立した頸動脈硬化の抑制因子であり、その効果は確立された抗動脈硬化因子である HDL コレステロールよりも強力であった⁹⁾。

1-4-3. 末梢動脈閉塞性疾患と HC II

われわれは心血管リスク因子を有する高齢者494名の男女 (男性274名, 女性220名; 平均年齢67.0歳) の血漿 HC II 活性と ankle-brachial index (ABI) 測定を行い、ABIが0.9以上の正常群と0.9未満の末梢動脈閉塞性疾患 (PAD) 群における血漿 HC II 活性の違いについて検証した。その結果 PAD 群では非 PAD 群に比べ、有意に血漿 HC II 活性が低下していた ($87.5 \pm 19.7\%$ vs $94.6 \pm 17.8\%$)¹⁰⁾。また多変量解析の結果、HC II は独立した PAD 発症抑制因子であることが明らかになった (図2C)¹⁰⁾。

1-5. HC II 遺伝子改変マウスを用いた血管リモデリング解析

臨床研究の結果から HC II はヒトにおける抗動脈硬化因子であることが明らかとなったが、その分子機序については、不明な点が多い。そこで、われわれは gene targeting 法を用いて、HC II 欠損マウスの作成を行った。

1-5-1. HC II ホモ欠損マウスは胎生致死である

われわれは HC II ヘテロ変異マウスを交配させ、HC II ホモ欠損マウスの作成を試みたが、既報の結果¹¹⁾とは異なり胎生致死であった¹²⁾。Neomycin Cassette をプローブとしたサザンプロットや FISH 解析では targeting vector の異常組み替えはなく、HC II ゲノム周辺遺伝子の

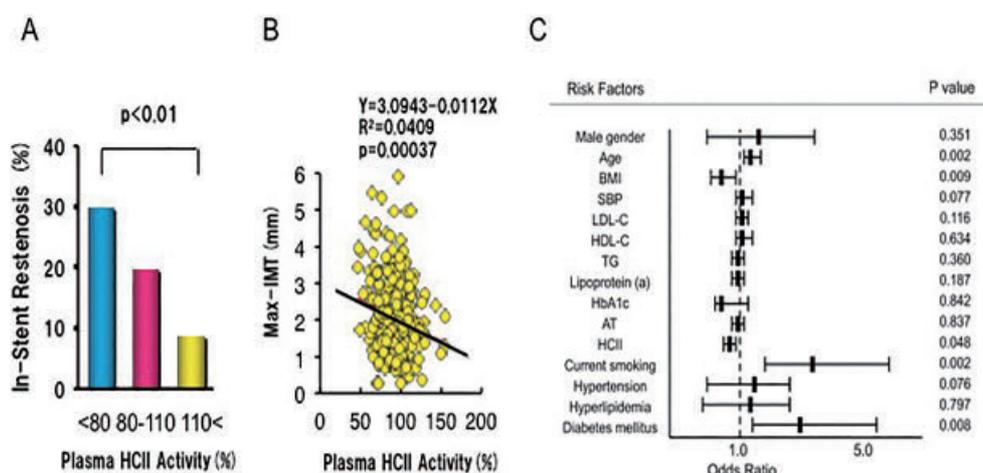


図2. 血漿 HCII 活性と臨床的動脈硬化症

- A. 冠動脈形成術後の冠動脈再狭窄率と血漿 HCII 活性の相関（文献8より改変引用）
 B. 最大頸動脈プラーク厚（Max-IMT）と血漿 HCII 活性の相関（文献9より改変引用）
 C. 末梢動脈閉塞性疾患の発症に影響を与える因子のロジスティック解析（文献10より引用）

RT-PCR による転写産物異常も認めなかったため、胎生致死は strain の違いに由来するものと推察した¹²⁾。

1-5-2. HCII ヘテロ変異マウスにおける血管リモデリング異常

16週齢の HCII 野生型マウスと HCII ヘテロ変異マウスを用いて大腿動脈のカフ傷害およびワイヤー傷害モデルを作成した。さらに ApoE 欠損マウスに HCII 野生型マウス、ヘテロ変異マウスを交配させ、25週齢の ApoE 単独欠損マウスおよび HCII ヘテロ+ApoE 欠損 2 重変異マウスにおける粥状硬化病変を評価した。その結果、HCII ヘテロマウスではカフ傷害およびワイヤー傷害の両者とも新生内膜肥厚が野生型マウスと比較して有意に増大していた（図3 A, B）。また HCII マウスのカフ傷害部の組織でトロンビン受容体の発現や炎症性サイトカインおよびケモカイン、血管平滑筋形質転換促進因子の遺伝子発現が亢進していた。これらの HCII ヘテロ変異マウスにおける血管リモデリング異常は、ヒト精製 HCII 蛋白の補充で抑制された。また ApoE 単独欠損マウスと HCII ヘテロ変異+ApoE 遺伝子欠損の 2 重変異マウスの病理組織解析では、動脈粥状硬化巣の増大、脂質沈着領域増加、病巣における活性酸素の増加が 2 重変異マウスで見られた¹²⁾。以上のことから HCII の欠乏状態が、トロンビン受容体の活性化とそれに伴う血管リモデリング促進因子や活性酸素産生を誘導し、粥状動脈硬化

や血管傷害後の再狭窄に密接に関与することが明らかとなった。

1-5-3. HCII ヘテロ変異マウスにおける虚血後血管新生異常

われわれは、臨床的に血漿 HCII 活性が、末梢動脈閉塞性疾患の発症率に関与することを示したが、末梢動脈虚血病態における血管新生にも HCII が関与するという仮説を立て、野生型マウスおよび HCII ヘテロ変異マウスの後肢虚血モデルを作成し、術後の血管新生過程を評価した。その結果、野生型マウスと比較して、HCII ヘテロ変異マウスでは、虚血肢の血流回復が遅延し（図4 A）、虚血組織における VEGF 蛋白の発現や、eNOS のリン酸化が低下していた¹³⁾。このことから、HCII は、虚血病変における血管新生促進因子として重要な役割を果たすことが明らかになった。

1-6. HCII と心筋リモデリング

高血圧心において見られる心肥大や、左室の弛緩障害は、重症化すると心不全を呈することから、心筋リモデリングに関わる因子の探索とその作用分子機構の解明は、心不全の予防診療に寄与するものと思われる。心筋には、トロンビン受容体の発現が認められ、病的心筋肥大にトロンビン受容体の活性化が関与していることが報告されている¹⁴⁾。したがって HCII が心筋においてトロンビン

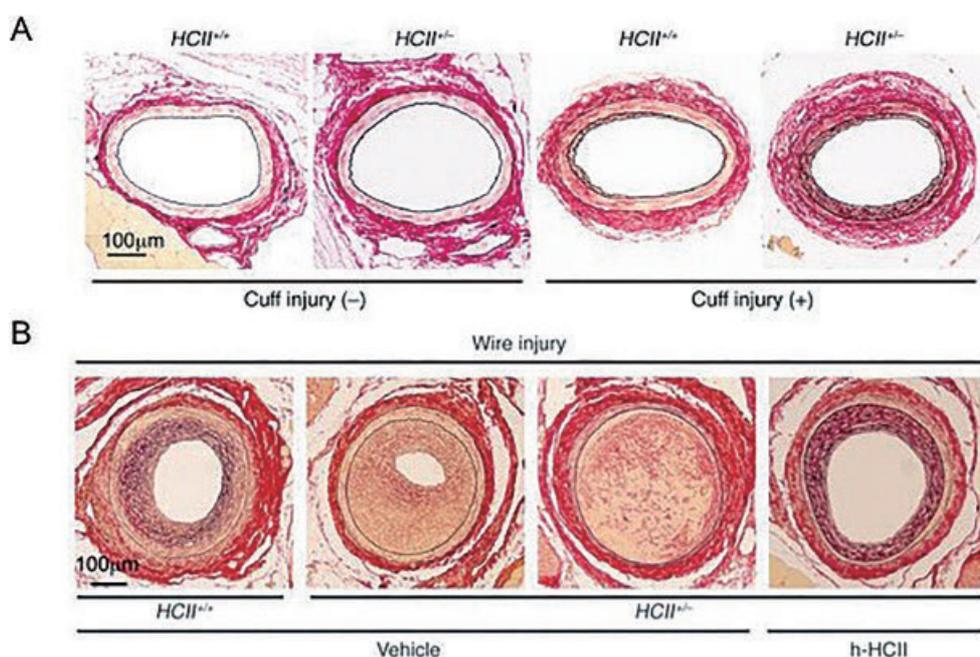


図3. HC IIヘテロ変異マウスで見られた血管リモデリング異常 (文献12より改変引用)
 A. マウス大腿動脈ビニルカフチューブ傷害モデル
 B. マウス大腿動脈ワイヤー傷害モデル

作用を阻害することで心筋リモデリングに抑制的に働く可能性がある。そこでわれわれは血漿 HC II 活性とし心エコー検査で得られた心筋形態指標および心機能指標について検証を行った。

1-6-1. 血漿 HC II 活性はヒト心房容積および左室弛緩障害に逆相関する

徳島大学病院にて、心エコー検査上、左室収縮能正常の成人患者304名(男性169名, 女性135名, 平均年齢65.4 ± 11.8歳)を対象に、一般臨床指標および血漿 HC II 活性を測定し、心エコー検査指標との相関に関して、統計学的に解析した。その結果、血漿 HC II 活性は、左房径・左房容積係数・左室相対壁厚および左室心筋コンプライアンス指標の E/e' といずれも有意な逆相関を示した¹⁵⁾。この結果は、HC II が、高血圧心に代表される左房および左室心筋の病的リモデリングを抑制することを示唆していた。

1-6-2. HC IIヘテロ変異マウスにおける心筋リモデリング異常

われわれはヒトで示唆された HC II の心筋リモデリン

グ抑制効果の分子機序解明のために、アンジオテンシン II 誘導高血圧心モデルを野生型マウスおよび HC IIヘテロ変異マウスにおいて作成した。心エコーでの所見は、ヒトでの結果を支持するように、HC IIヘテロ変異マウスの左房容積の増大と左室心筋の肥大および拡張能の低下が見られた。DHE 染色では、アンジオテンシン II の負荷が、野生型マウスに比較して、HC IIヘテロ変異マウス心筋において、活性酸素酸性的増強が見られ、心筋肥大や心筋間質の線維化の亢進が同時に観察された(図4B)¹⁶⁾。さらにわれわれは、野生型マウスに対して、ヒト HC II 蛋白の補充を行った場合、高血圧心の表現型が抑制されることを明らかにした(図4B)¹⁶⁾。

1-7. 糖代謝制御因子としての HC II

われわれは以前に、トロンビン作用の活性化は脂肪細胞や脂肪組織におけるインスリン抵抗性の増大に寄与することを報告した¹⁷⁾。そこで、内因性トロンビン阻害蛋白である HC II は、糖代謝にも影響を与えている可能性があると考え、ヒト血漿 HC II 活性と空腹時血糖、HbA1c、インスリン抵抗性指標の HOMA-R の相関について、解析したところ、いずれもが、負の相関関係にあった。

これらの相関は、その他の身体所見や代謝指標の交絡因子で調整した後も有意な相関を示しており、血漿 HCII 蛋白はヒトにおけるインスリン抵抗性抑制因子であることが示唆された¹⁸⁾。

次にその分子機序解明のために野生型マウスおよび HCII ヘテロ変異マウスに高脂肪食を与え、肥満・糖尿病状態のモデルを作成したところ、体重差はなかったが、野生型マウスに比して、HCII ヘテロ変異マウスは空腹時血糖およびインスリン値の上昇を示し、インスリン抵抗性が增大していた (図 5)¹⁸⁾。また脂肪細胞径が拡大

しており、脂肪組織でのマクロファージの浸潤が顕著で、炎症性のサイトカインである *Mcp1* や *Tnf* 遺伝子発現が亢進していた他、インスリンシグナル伝達に重要な kinase である AMPK α や Akt のリン酸化も抑制されていた¹⁸⁾。加えて、肝臓における糖新生促進遺伝子である *Pck1* や *G6pc* の発現亢進も見られ、HCII は、脂肪細胞におけるインスリン抵抗性と肝臓における糖新生を抑制することが示唆された¹⁸⁾。

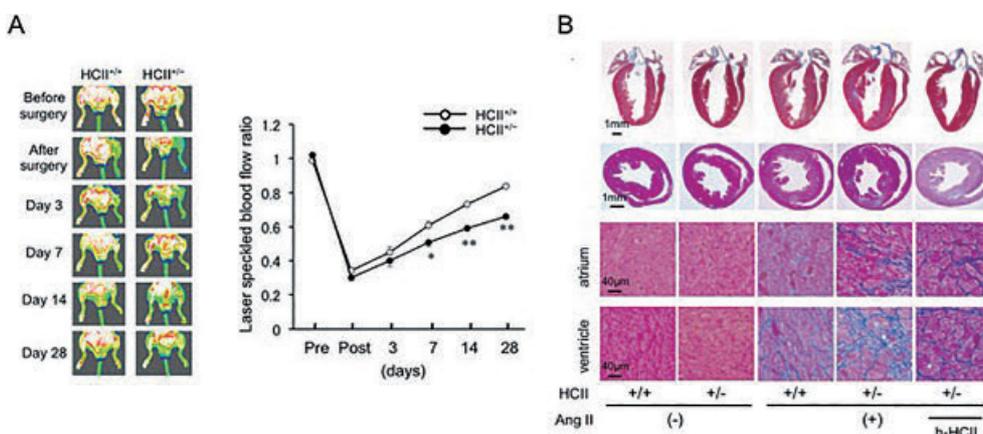


図 4. HCII ヘテロ変異マウスで見られた血管新生と心筋リモデリング異常
 A. マウス後肢虚血モデルにおける血流回復経過 (文献13より引用)
 B. アンジオテシン II 持続負荷モデルによる心筋肥大と心筋線維化 (文献16より引用)

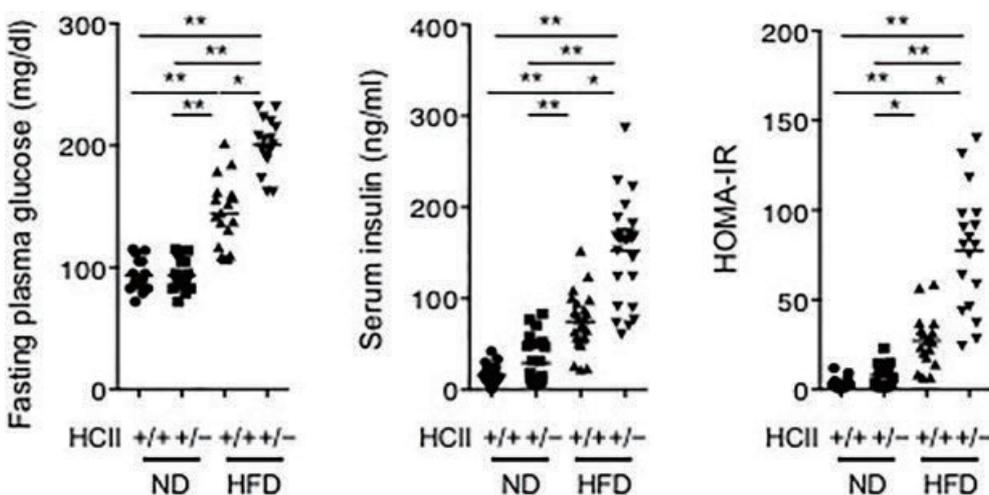


図 5. 空腹時の HCII ヘテロ変異マウスで見られた高血糖・高インスリン血症・インスリン抵抗性
 ND: normal diet
 HFD: high fat diet (文献18より引用)

1-8. 糖尿病性腎症の進展におけるHCⅡの意義

糖尿病性腎症による腎不全は、わが国における血液透析の原因疾患の第1位となっており、その重症化予防は重要な臨床課題である。そのためには、糖尿病性腎症の進展に関わる因子の同定およびそのバイオマーカーとしての臨床応用が望まれる。これまでの研究により、腎糸球体および尿管にはトロンビン受容体が広く存在することが知られており、またトロンビン受容体の活性化が糖尿病性腎症の進展に関与することも明らかになってきた。このことはHCⅡが、糖尿病性腎症の発症過程に影響を与えている可能性がある。われわれは現在HCⅡが、糖尿病性腎症の進展抑制因子であるか否かの検証を臨床研究およびHCⅡヘテロ変異マウスを用いた基礎研究を進めているところである。

2. 糖尿病・代謝疾患治療医学分野（寄附講座）における活動

2-1. 本寄附講座の概要

徳島大学大学院医歯薬学研究部 糖尿病・代謝疾患治

療医学分野（寄附講座）は、JA徳島厚生連阿南共栄病院とJA徳島厚生連阿南中央病院の2病院が統合され、JA徳島厚生連阿南医療センターに改組されることに鑑み、徳島大学と緊密に連携し、阿南地域医療の実践や研究活動を介した社会貢献、糖尿病・代謝疾患専門診療を担う人材育成および学生・研修医教育を行うことを目的として、2015年11月1日付けで創設された（図6）。構成員は、特任教授1名、特任准教授1名、特任助教1名、技術補佐員1名で活動中である。

2-2. 本講座の主要業務について

本講座の主要業務としては、以下の教育・研究・診療および社会貢献に分けられる。

2-2-1. 阿南地域における代謝糖尿病医学教育および人材育成

（卒前教育）

クリニカル・クラークシップにおける地域医療学実習として、徳島大学医学部学生を受け入れ、外来・病棟実習や、阿南共栄病院での選択実習における外来・病棟指

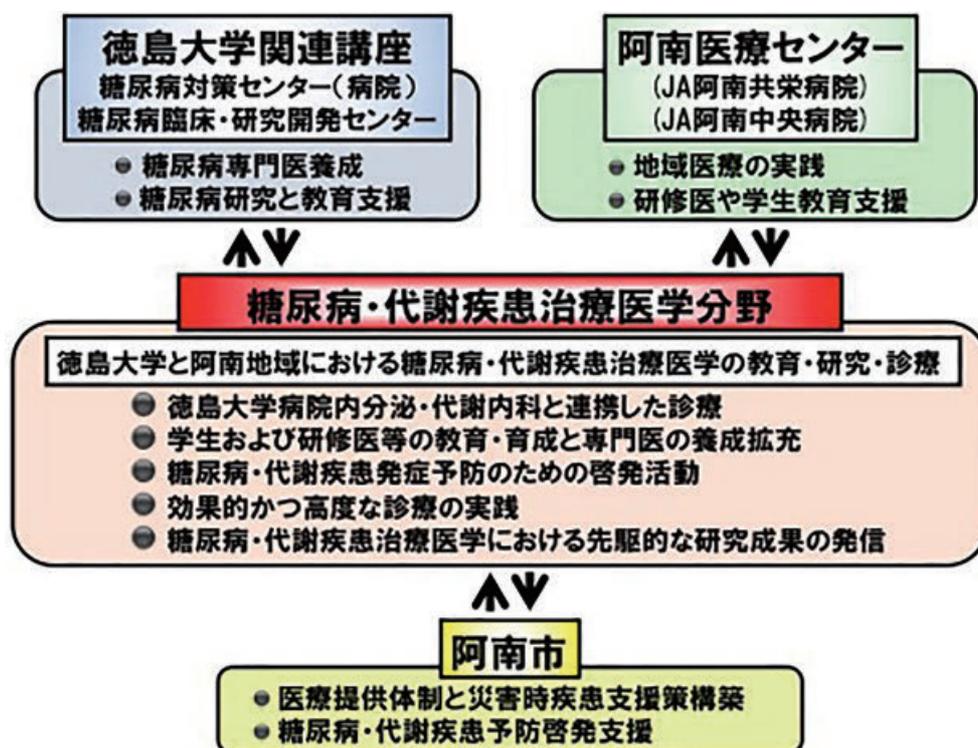


図6. 糖尿病・代謝疾患治療医学分野と関係機関の連携図

導の実施とサポートを行っている他、糖尿病・代謝疾患での基礎や臨床知識についてのレクチャーを行っている。

(卒後教育)

徳島大学病院卒後臨床研修センターおよび徳島大学大学院医歯薬学研究部血液・内分泌代謝内科学教室と連携し、初期研修医の糖尿病・代謝疾患領域の教育や臨床指導（薬物療法指導や腹部エコー・甲状腺エコー・頸動脈エコー検査等の実技指導）を大学病院および阿南医療センターにおいて実施している。また新専門医制度にも対応できる指導医体制の構築と糖尿病専門医不足医療機関における教育指導体制の構築を行う。

2-2-2. 臨床データの収集・分析と治療方法の研究開発

(糖尿病・代謝疾患病態および血管合併症の発症機序解明)

遺伝子改変動物を用いて、代謝・循環改善薬の介入による代謝変化や動脈硬化症の予防効果の検証・病態解明を行う他、受診患者の臨床サンプルや臨床データを解析することで、効果的な治療法の開発を目指す。われわれは独自の視点で新たな病態の同定とバイオマーカーとして、可溶性インスリン受容体の意義について検討中である。また血漿 HC II 活性と糖尿病性腎症の連関に関する研究目的で臨床サンプルの収集と解析を進めている。

(生活習慣病患者における早期動脈硬化病変の検出と治療介入の効果検証)

生活習慣病患者の早期動脈硬化症の病態検出目的と心血管合併症発症や予後予測の強力なエビデンスを有する血管内皮機能検査 (FMD) の積極的な導入を行い、FMD の正常化を目指した病態解析や治療法の開発を目指している。

2-2-3. 阿南中央病院および阿南共栄病院での診療

阿南共栄病院と阿南中央病院は、2019年に阿南中央病院の増改築が完了後に完全統合されて阿南医療センターとして診療を行うことになる (図7)。現在は2病院において、私を含めた3人のスタッフが分担して、糖尿病および内分泌代謝疾患の診療と検査に当たっている。これまでのところ、主として外来業務のみであるが、阿南医療センターに移転集約後は入院患者の診療にも従事する予定である。

糖尿病合併症予防対策としては、厚労省の重点施策である糖尿病性腎症の重症化予防対策にも阿南エリアの診療圏において、行政を含めた多職種連携を図りながら、その課題や実践に関する意見交換やミーティングも行っている (図8A)。



図7. 阿南医療センターの完成想像図

2-2-4. 阿南地域における災害発生時の糖尿病・代謝疾患患者への支援

南海トラフを震源とする地震の発生が予想される中で、糖尿病診療、特にインスリン治療を行っている患者に対するケアの準備対策を前もって行う必要がある。震災発生時は、阿南市医師会とも協力しながら、インスリン備蓄や、1型糖尿病患者数およびその所在の把握、被災時の高血圧症などの生活習慣病患者への治療継続の方策なども今後進めていく予定である（図8B）。

2-2-5. 社会貢献活動

糖尿病などの生活習慣病患者への市民公開講座開催（図8C）や、糖尿病患者会活動（ウォークラリー・患者会遠足（図8D）・調理実習指導）への参加・行事立案作業などに従事し、糖尿病などの疾患の病態やその治療に関する啓蒙活動の推進を行っている。

さいごに

徳島市およびその周辺エリア以外の阿南市を含めた県西部や県南部は、糖尿病・代謝疾患診療に従事する専門

医がほとんどいない状況であり、ここしばらくは、劇的に専門医が充足されることはないと予想される。したがって、われわれは限られた人員ではあるが、5年10年先を見据えた診療の継続性のために地道に後進の指導・人材育成を進め、地域住民に対する生活習慣病の1次予防対策に注力する必要がある。また効率的な診療のために、糖尿病および糖尿病性合併症の疾患バイオマーカーの探索とその臨床応用に今後も精力的に取り組んでいきたい。

文 献

- 1) Tollefsen, D.M., Pestka, C.A., Monafu, W.J.: Activation of heparin cofactor II by dermatan sulfate. *The J. Biol. chem.*, 258 : 6713-6, 1983
- 2) Parker, K.A., Tollefsen, D.M.: The protease specificity of heparin cofactor II. Inhibition of thrombin generated during coagulation. *J. Biol. Chem.*, 260 : 3501-5, 1985
- 3) Tollefsen, D.M.: Insight into the mechanism of action of heparin cofactor II. *Thromb. Haemost.*, 74 :



図8. 糖尿病・代謝疾患治療医学分野での活動例
 A. 糖尿病性腎症重症化予防のための多職種連携ミーティング
 B. 阿南エリアにおける災害医療講演会
 C. 市民公開講座
 D. 糖尿病患者会遠足

- 1209-14, 1995
- 4) Sie, P., Dupouy, D., Pichon, J., Boneu, B. : Constitutional heparin co-factor II deficiency associated with recurrent thrombosis. *Lancet*, 2 : 414-6, 1985
 - 5) Tran, T.H., Marbet, G.A., Duckert, F. : Association of hereditary heparin co-factor II deficiency with thrombosis. *Lancet*, 2 : 413-4, 1985
 - 6) Kanagawa, Y., Shigekiyo, T., Aihara, K., Akaike, M., Azuma, H., Matsumoto, T. : Molecular mechanism of type I congenital heparin cofactor (HC) II deficiency caused by a missense mutation at reactive P2 site : HC II Tokushima. *Thromb. Haemost.*, 85 : 101-7, 2001
 - 7) Aihara, K., Azuma, H., Akaike, M., Sata, M., Matsumoto, T. : Heparin cofactor II as a novel vascular protective factor against atherosclerosis. *J. Atheroscler. Thromb.*, 16 : 523-31, 2009
 - 8) Takamori, N., Azuma, H., Kato, M., Hashizume, S., Aihara, K., Akaike, M., Tamura, K., Matsumoto, T. : High plasma heparin cofactor II activity is associated with reduced incidence of in-stent restenosis after percutaneous coronary intervention. *Circulation*, 109 : 481-6, 2004
 - 9) Aihara, K., Azuma, H., Takamori, N., Kanagawa, Y., Akaike, M., Fujimura, M., Yoshida, T., Hashizume, S., Kato, M., Yamaguchi, H., Kato, S., Ikeda, Y., Arase, T., Kondo, A., Matsumoto, T. : Heparin cofactor II is a novel protective factor against carotid atherosclerosis in elderly individuals. *Circulation*, 109 : 2761-5, 2004
 - 10) Aihara, K., Azuma, H., Akaike, M., Kurobe, H., Takamori, N., Ikeda, Y., Sumitomo, Y., Yoshida, S., Yagi, S., Iwase, T., Ishikawa, K., Sata, M., Kitagawa, T., Matsumoto, T. : Heparin cofactor II is an independent protective factor against peripheral arterial disease in elderly subjects with cardiovascular risk factors. *J. Atheroscler. Thromb.*, 16 : 127-34, 2009
 - 11) He, L., Vicente, C.P., Westrick, R.J., Eitzman, D.T., Tollefsen, D.M. : Heparin cofactor II inhibits arterial thrombosis after endothelial injury. *J. Clin. Invest.*, 109 : 213-9, 2002
 - 12) Aihara, K., Azuma, H., Akaike, M., Ikeda, Y., Sata, M., Takamori, N., Yagi, S., Iwase, T., Sumitomo, Y., Kawano, H., Yamada, T., Fukuda, T., Matsumoto, T., Sekine, K., Sato, T., Nakamichi, Y., Yamamoto, Y., Yoshimura, K., Watanabe, T., Nakamura, T., Oomizu, A., Tsukada, M., Hayashi, H., Sudo, T., Kato, S., Matsumoto, T. : Strain-dependent embryonic lethality and exaggerated vascular remodeling in heparin cofactor II-deficient mice. *J. Clin. Invest.*, 117 : 1514-26, 2007
 - 13) Ikeda, Y., Aihara, K., Yoshida, S., Iwase, T., Tajima, S., Izawa-Ishizawa, Y., Kihira, Y., Ishizawa, K., Tomita, S., Tsuchiya, K., Sata, M., Akaike, M., Kato, S., Matsumoto, T., Tamaki, T., Heparin cofactor II, a serine protease inhibitor, promotes angiogenesis via activation of the AMP-activated protein kinase-endothelial nitric-oxide synthase signaling pathway. *J. Biol. Chem.*, 287 : 34256-63, 2012
 - 14) Pawlinski, R., Tencati, M., Hampton, C.R., Shishido, T., Bullard, T.A., Casey, L.M., Andrade-Gordon, P., Kotzsch, M., Spring, D., Luther, T., Abe, J., Pohlman, T.H., Verrier, E.D., Blaxall, B.C., Mackman, N. : Protease-activated receptor-1 contributes to cardiac remodeling and hypertrophy. *Circulation*, 116 : 2298-306, 2007
 - 15) Ise, T., Aihara, K., Sumitomo-Ueda, Y., Yoshida, S., Ikeda, Y., Yagi, S., Iwase, T., Yamada, H., Akaike, M., Sata, M., Matsumoto, T. : Plasma heparin cofactor II activity is inversely associated with left atrial volume and diastolic dysfunction in humans with cardiovascular risk factors. *Hypertens Res.*, 34 : 225-31, 2011
 - 16) Sumitomo-Ueda, Y., Aihara, K., Ise, T., Yoshida, S., Ikeda, Y., Uemoto, R., Yagi, S., Iwase, T., Ishikawa, K., Hirata, Y., Akaike, M., Sata, M., Kato, S., Matsumoto, T. : Heparin cofactor II protects against angiotensin II-induced cardiac remodeling via attenuation of oxidative stress in mice. *Hypertension*, 56 : 430-6, 2010
 - 17) Mihara, M., Aihara, K., Ikeda, Y., Yoshida, S., Kinouchi, M., Kurahashi, K., Fujinaka, Y., Akaike, M., Matsumoto, T. : Inhibition of thrombin action ameliorates insulin resistance in type 2 diabetic db/db mice. *Endocrinology*, 151 : 513-9, 2010
 - 18) Kurahashi, K., Inoue, S., Yoshida, S., Ikeda, Y., Morimoto, K., Uemoto, R., Ishikawa, K., Kondo, T.,

Yuasa, T., Endo, I., Miyake, M., Oyadomari, S.,
Matsumoto, T., Abe, M., Sakaue, H., Aihara, K.: The
Role of Heparin Cofactor in the Regulation of

Insulin Sensitivity and Maintenance of Glucose
Homeostasis in Humans and Mice. *J. Atheroscler.
Thromb.*, 24 : 1215-1230, 2017

Basic and Clinical Science, and Clinical Practice for Prevention of Lifestyle-related Diseases

Ken-ichi Aihara

Department of Community Medicine for Diabetes and Metabolic Disorders, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Kuramoto-cho Tokushima, Japan

SUMMARY

Heparin cofactor II (HC II), a serine protease inhibitor inactivates thrombin action via formation of complex with dermatan sulfate. Since accelerated thrombin action via activation of its receptor contributes development of cardiovascular diseases and insulin resistance, we studied and demonstrated that low plasma HC II activities were associated with exaggerated atherosclerosis, cardiovascular remodeling and hyperglycemia with insulin resistance in both of humans and mice. These results suggested that plasma HC II activity might be a predictive biomarker and novel therapeutic target for the prevention and treatment of lifestyle-related diseases.

Although metabolic disorders including diabetes, hypertension, dyslipidemia are thought to be major clinical problems in the public health, number of this clinical field specialist is not enough to treat those patients in local areas of Tokushima prefecture. In 2015, the Department of Community Medicine and Metabolic Disorders was established to practice patients-based medicine, to advance the cultivation of clinical human resources, to educate medical students and to make social contribution in Anan area of Tokushima prefecture. We are going to promote clinical support linkage between Tokushima University Hospital and Anan Clinical Center.

Key words : thrombin, heparin cofactor II, cardiovascular remodeling, diabetes, community medicine