

令和2年7月27日

報道機関 各位

血管新生因子 SDF1 による肥満抑制の新機構

概要

国立大学法人富山大学学術研究部(薬学・和漢系) 笹岡利安(ささおか としやす) 教授、和田努(わだつとむ) 講師、渡邊愛理(わたなべえり) 大学院生らは、「肥満病態における脂肪組織の肥大化機構」を検討し、その制御に間質細胞由来因子 1(SDF1) (※1) が重要な役割を果たすことを発見しました。内臓脂肪組織の蓄積は、メタボリックシンドロームや2型糖尿病などの様々な生活習慣病を引き起こします。脂肪組織は栄養状態によりその体積を10倍以上に拡大できますが、そのためには脂肪組織に酸素や栄養を供給する血管の発達が不可欠です。当研究グループは以前、この血管新生が血管新生因子 PDGF-B により開始する機序を解明しました。本研究では、この脂肪肥大化に関わる血管新生のブレーキ役として血管新生因子 SDF1 を見だし、新たな肥満の制御因子としての重要性を明らかにしました。

血糖低下に重要なインスリンが、食後速やかに分泌されるように働く腸管ホルモンのインクレチンは、蛋白分解酵素 DPP4 (※2) により分解されます。よって DPP4 阻害薬は、インクレチンの効果を高める抗糖尿病薬として、現在本邦で最も幅広く使用されています。インスリンやインスリン分泌を促進する多くの薬剤が長期投与により体重増加を来しやすいのに対し、DPP4 阻害剤は体重増加を起こしにくい、これまでその理由は不明でした。

SDF1 も通常、生体内では DPP4 により速やかに分解されます。マウスへの DPP4 阻害剤投与は SDF1 の分解を抑制し、内臓脂肪での血管新生を顕著に阻害して肥満を軽減しました。このように肥満病態では、増加する DPP4 が SDF1 を分解して脂肪組織の血管の発達を阻害できないため、さらに肥満が加速する新たな肥満の進展メカニズムを解明しました。以上、DPP4 作用阻害による SDF1 作用促進は肥満を改善することから、糖尿病をはじめとする、肥満に伴う様々な生活習慣病に対する新たな治療標的として、SDF1 の重要性が示されました。

今回の研究成果は、科学専門誌 Angiogenesis (アンジオジェネシス) 電子版において、掲載されました。

(別紙)

ポイント

- 高脂肪食を摂取した肥満マウスの脂肪組織では SDF1 と DPP4 が増加しました。
- SDF1 は脂肪組織の肥大化に重要な血管新生にブレーキをかけました。
- 抗糖尿病薬 DPP4 阻害剤のマウスへの投与は SDF1 分解を抑制した結果、高脂肪食を摂取しても脂肪での血管新生が進まず、肥満になりませんでした。
- 以上より、SDF1 の活性化と DPP4 の阻害は肥満を伴う生活習慣病に対する新たな治療戦略と考えられ、脂肪組織の血管新生を阻害する薬剤の開発が期待されます。

研究の背景

近代化によるライフスタイルの変化に伴い、内臓脂肪蓄積を背景とするメタボリックシンドロームや2型糖尿病患者の増加は社会問題となっています。これらの多くの病態は肥満抑制により改善するため、肥満の進展機序の解明に基づく効果的な治療法の開発は重要な研究課題となっています。

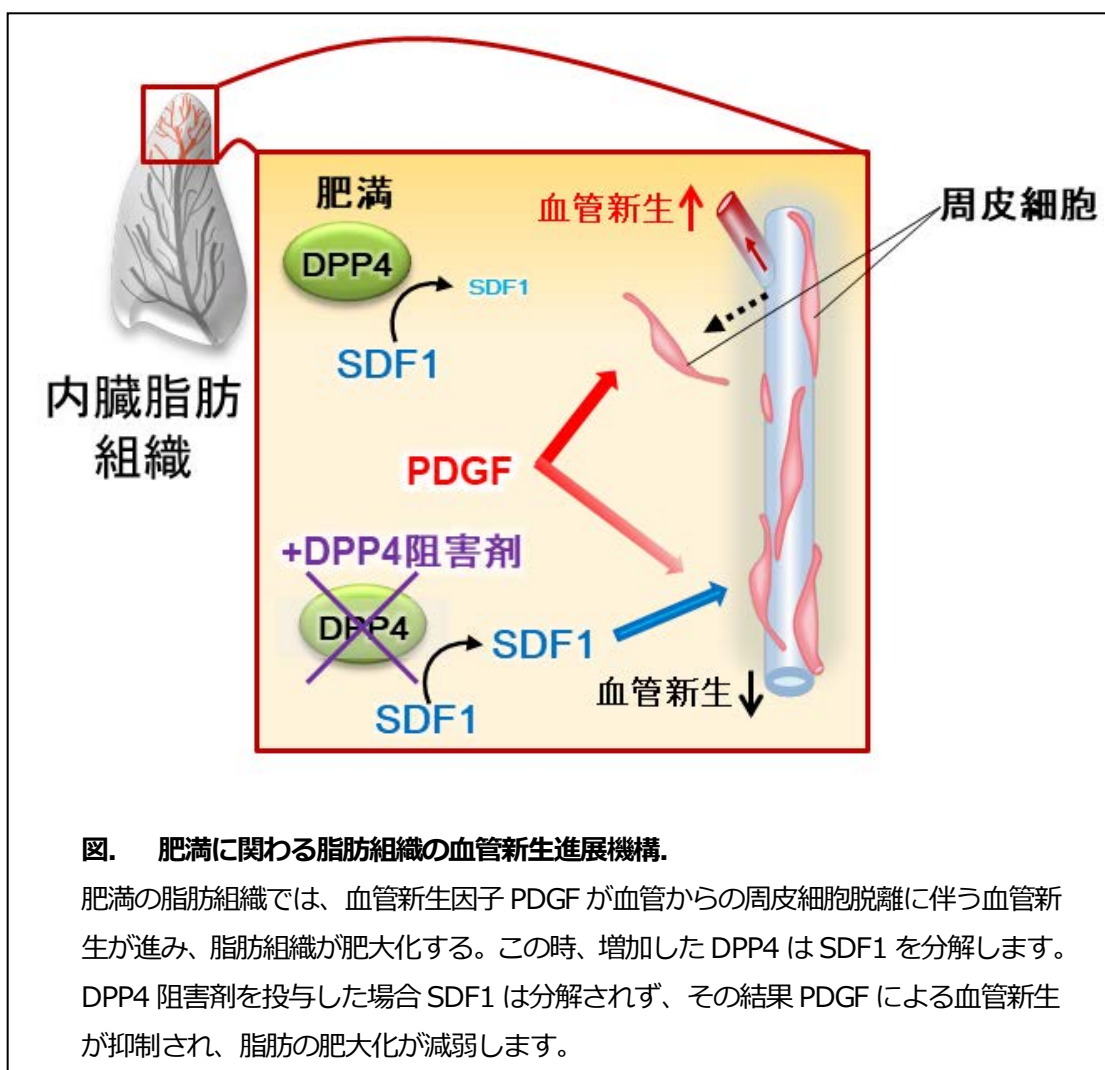
脂肪組織の肥大化には、大きくなった組織を維持するために血管も発達する必要があります。血管が新しく生まれる過程は血管新生と呼ばれ、当研究グループは血管新生因子 PDGF-B が、内臓脂肪での血管新生の引き金として重要な機能を示すことを明らかにしてきました。脂肪血管は周皮細胞と呼ばれる細胞に囲まれており、これらが血管を安定させています。しかし肥満状態ではこの周皮細胞が PDGF-B の作用で血管から剥がれてしまい、その結果血管が増殖して脂肪組織が大きくなります。しかし、PDGF-B による血管新生促進作用を制御する機構は、これまで全く不明でした。そこで痩せマウスと肥満マウスの全身の各組織の解析を行い、肥満の脂肪組織でのみ特徴的に増減する血管新生因子の探索を行いました。その結果、血管新生因子 SDF1 が肥満脂肪組織で特徴的に増加することを見出しました。

SDF1 は骨髄から血管の前駆細胞を、血管新生の必要な部位に送り届けるメッセンジャーとして機能する血管新生因子ですが、脂肪組織血管への作用は全く未知でした。そこで本研究では、脂肪組織の肥大化に関わる血管新生に果たす SDF1 の役割を、培養内臓脂肪組織、培養細胞、および肥満マウスを用いて研究しました。

研究の内容

<SDF1 は肥満に伴う血管からの周皮細胞の離脱を抑制することで、血管新生に伴う脂肪肥大化を促進する>

SDF1 が脂肪組織の血管におよぼす影響を、マウスの内臓脂肪を器官培養して詳細に解析しました。その結果、肥満状態を想定した PDGF-B 刺激による血管からの周皮細胞の脱離は、SDF1 により消失しました。すなわち SDF1 は血管新生を抑制して無秩序な脂肪組織肥大化を抑制する機能を有することが分かりました。また、マウスの解析から、肥満状態では脂肪組織の SDF1 が増加するが、ともに増加した DPP4 によって分解されてしまうことで、肥満状態での周皮細胞脱離と血管新生を止められない状態となっていました。そこで抗糖尿病薬の DPP4 阻害剤をマウスに経口投与したところ、SDF1 の分解は抑制され、脂肪組織での周皮細胞の脱離、血管新生と脂肪組織肥大化が抑制されました。マウスでの DPP4 阻害剤による血管への影響は、SDF1 受容体阻害剤の追加投与により消失したことから、DPP4 阻害剤による脂肪組織血管への効果は SDF1 の作用を介していると考えられます。



以上の結果をまとめると、図に示すような肥満の進展制御機構が考えられます。肥満の進展に伴って増加する PDGF-B は、血管から周皮細胞を脱離させることで血管が増殖し、脂肪

組織が肥大化します。また肥満状態では内臓脂肪で SDF1 も増加しますが、同時に増加した DPP4 により分解され、その機能を示しません。その一方で、DPP4 阻害剤投与を行うと SDF1 は分解されないため、SDF1 は PDGF-B による周皮細胞の脱離を抑制して血管新生を停止させ、脂肪組織の肥大化を進ませません。これらの成績は、糖尿病患者に DPP4 阻害剤を用いたときに体重増加を来しにくい理由と考えられます。また、DPP4 作用阻害による SDF1 作用促進は肥満病態を改善することから、SDF1 が糖尿病など肥満に伴う様々な生活習慣病に対する新たな治療標的であることが示されました。

今後の予定

「肥満に伴う内臓脂肪の血管新生制御メカニズム」の解明が進んだことに基づき、今後はその機序をさらに解明すると共に、脂肪組織での血管新生が脂肪細胞におよぼす影響に焦点を当ててその意義を深く研究し、肥満病態に対する安全でより効果的な治療法の開発を追究していきたいと考えています。

論文名

Eri Watanabe, Tsutomu Wada, Akira Okekawa, Fuka Kitamura, Go Komatsu, Yasuhiro Onogi, Seiji Yamamoto, Masakiyo Sasahara, Munehiro Kitada, Daisuke Koya, Hiroshi Tsuneki, Toshiyasu Sasaoka

Stromal cell-derived factor 1 (SDF1) attenuates platelet-derived growth factor-B (PDGF-B)-induced vascular remodeling for adipose tissue expansion in obesity
Angiogenesis, 2020 年 7 月 22 日号

用語説明

(※1) SDF1 (間質細胞由来因子 1) : 主な作用は血管が狭窄した虚血部位や癌病変などに、新しい血管の基となる前駆細胞を動員する血管新生因子であり、別名 CXCL12 とも呼ばれる。
(※2) DPP4 : 食後の潤滑なインスリン分泌に重要な腸管ホルモンのインクレチンなどの蛋白を分解する酵素。その阻害剤は糖尿病治療薬として広く使用されている。また SDF1 も DPP4 により分解される。

【本件に関する問い合わせ先】

笹岡利安 (ササオカ トシヤス)

富山大学 学術研究部 (薬学・和漢系) 教授

富山大学 病態制御薬理学研究室

TEL: 076-434-7550 FAX: 076-434-5067

E-mail: tsasaoka@pha.u-toyama.ac.jp