

平成 27 年 1 月 19 日

報道機関 各位

血管新生因子 PDGF が肥満を加速する 機序の解明

概要

国立大学法人富山大学大学院医学薬学研究部（薬学） 笹岡利安（ささおか としやす）教授、和田努（わだつとむ）講師、小野木康弘（おのぎやすひろ）大学院生らは、「肥満病態における脂肪組織の血管新生の意義」につきマウスを用いた実験で検討し、その制御に血小板由来増殖因子 B (PDGF-B) が中心的な役割を果たしていることを発見した。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す。内臓脂肪が肥大化するためには、同時に脂肪組織に酸素や栄養を供給する血管の発達が重要であることは知られているが、その詳しい制御機構は不明である。今回、肥満マウスの各組織における血管新生因子 PDGF-B とその受容体 PDGFR β の発現量を検討したところ、脂肪組織においてのみ増加していた。そこで、脂肪組織の血管におよぼす PDGF-B の作用を検討した結果、PDGF-B は肥大化脂肪組織において、新たな血管を作る司令塔の役割を果たしていることを見出した。PDGF-B の指令により脂肪組織では血管新生が促進され、過剰な栄養の蓄積を許容できるようになり、その結果、脂肪組織の肥大化が促進すると考えられた。さらに PDGF-B の作用を阻害すると、マウスは高脂肪食を摂取しても脂肪組織の肥大化は認めず、血糖値や血清脂質も上昇しないことが明らかとなった。このように本研究において、脂肪組織の PDGF-B が肥満に伴う血管新生のスイッチを入れ、肥満へと向かわせる新しい病態進展機構を明らかにした。また PDGF-B 作用の阻害は肥満病態を改善することから、PDGF-B は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であることが示された。

今回の研究成果は、米国の科学専門誌 Diabetes（ダイアベティス）電子版において、2017 年 1 月 AAA 日に掲載される。

下線は用語の説明参照

（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 PDGF 量が増加した。
- PDGF は脂肪組織の血管を新たに作る司令塔の働きをしていた。
- PDGF の作用できないマウスでは、高脂肪食を摂取しても肥満とならず、血糖値や血清脂質も上昇しなかった。
- 以上より、PDGF は肥満を伴う生活習慣病に対する新たな治療標的と考えられ、脂肪組織の PDGF を阻害する薬剤の開発が期待される。

研究の背景

近代化によるライフスタイルの変化に伴い肥満人口は増大しており、内臓脂肪蓄積を背景とするメタ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る。今まで全世界で、主に食欲を抑えることで肥満を改善する治療法が開発が試みられてきたが、安全で効果的な抗肥満薬の開発には至っていない。

近年の脂肪生物学の研究により、脂肪組織の肥大化には、同時に組織に栄養を供給する血管も発達する必要があることが示されてきた。肥満に際し、脂肪組織では血液の循環が悪くなり、低酸素状態となる。この低酸素が引き金となり、血管新生因子が産生され、新たな血管が形成される。このように、これまで低酸素状態が脂肪組織の血管新生を促進すると考えられてきたが、実際に低酸素状態がどの血管新生因子を動員し、どのように血管新生を誘導するかについては未知であった。一方、PDGF-B は主に胎生期において血管の成熟を促す血管新生因子であるが、肥満病態における PDGF-B の病態生理学的意義は不明であった。

肥満に伴う血管新生の制御機構が解明されれば、その機構を調節することで、肥満を抑制することができる可能性が考えられる。そこで肥満マウスの全身の各組織における PDGF-B の発現を検討したところ、脂肪組織においてのみ顕著な発現の増加を認めた。このことは、肥満病態下の脂肪組織において、PDGF-B が重要な作用を担っている可能性を示唆している。そこで本研究では、脂肪組織の肥大化を促進する脂肪組織血管の新生に着目し、PDGF-B の作用が阻害された PDGFR β 欠損マウスを用いて肥満病態の進展に関わる血管新生における PDGF-B の意義と作用機構を検討した。

研究の内容

<PDGF は血管から周皮細胞を離脱させて血管新生に伴う脂肪肥大化を促進する>



成熟血管では周皮細胞が血管を覆っており、この周皮細胞の接着により血管細胞の増殖が抑制され、新たな血管が無秩序にできないように制御されている。しかし今回マウスの脂肪組織を詳しく解析した結果、肥満マウスの内臓脂肪の血管では、周皮細胞が脱離している部位が多く、そこでは血管細胞の増殖活性が高いことを発見した。その機序として、PDGF-B が周皮細胞を血管から脱離させることを見出した。次に脂肪組織のどの細胞が PDGF-B を産生するかを、細胞種ごとに分離して解析したところ、肥満になると脂肪組織に集積する免疫脂肪である炎症性マクロファージにおいて、PDGF-B の遺伝子発現が著明に高いことを突き止めた。重要なことに、PDGF-B の作用を媒介する受容体 PDGFR β を欠損するマウスは、高脂肪食を摂取しても肥満にならず、また肥満に伴う高血糖や血清脂質高値などの異常も来たさなかった。その理由として、欠損マウスの脂肪血管では周皮細胞の血管壁からの離脱が認められず、新しい血管の発達が少ないことに起因する。興味深いことに、この遺伝子欠損マウスの基礎代謝は高く、エネルギーが脂肪に蓄積されずに代償的に消費されたと考えられた。

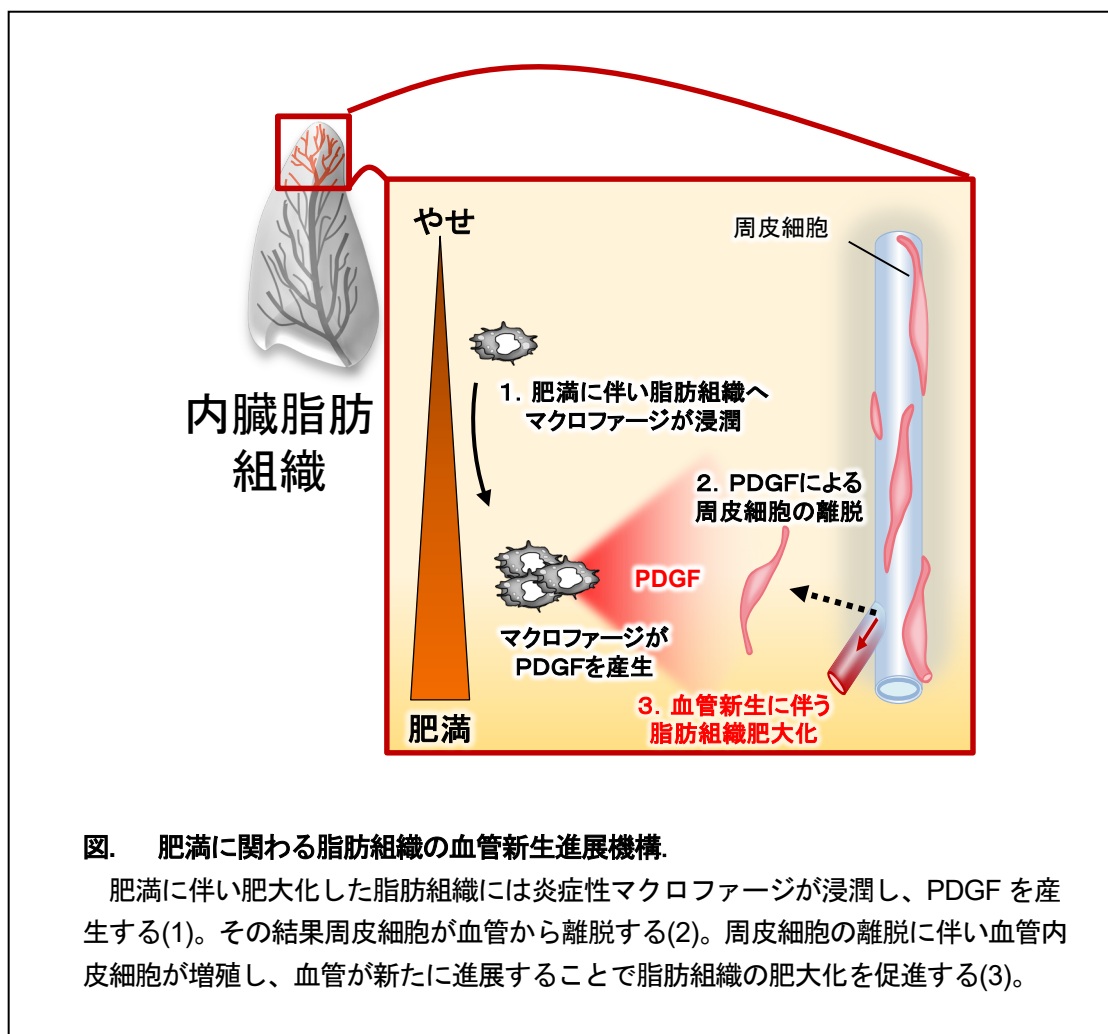


図. 肥満に関わる脂肪組織の血管新生進展機構.

肥満に伴い肥大化した脂肪組織には炎症性マクロファージが浸潤し、PDGFを産生する(1)。その結果周皮細胞が血管から離脱する(2)。周皮細胞の離脱に伴い血管内皮細胞が増殖し、血管が新たに進展することで脂肪組織の肥大化を促進する(3)。

以上の結果をまとめると、図に示すような肥満の進展機構が考えられる。内臓脂肪の肥大化過程において、脂肪組織に浸潤する炎症性マクロファージはPDGF-Bの産生能が高く、その結果、PDGF-Bに動員されて血管から周皮細胞が離脱する。離脱した部位の血管では血管内皮細胞の増殖抑制が解除され、新たな血管が増殖進展し、その結果脂肪組織の肥大化が促進される。PDGFR β 欠損マウスでは周皮細胞の血管からの離脱が認められず、高脂肪食負により肥満を呈さない。したがって、脂肪組織におけるPDGF-B作用の阻害は、肥満病態に対する新たな治療標的となりえる。

今後の予定

「PDGF-Bシグナルの阻害が肥満を抑制する」知見に基づき、摂取したエネルギーがどのように消費されるのか、などのメカニズムを解明し、PDGF-Bを標的とした肥満病態に対する治療法の可能性を追究していきたいと考えている。



論文名

Yasuhiro Onogi, Tsutomu Wada, Chie Kamiya, Kento Inata, Takatoshi Matsuzawa, Yuka Inaba, Kumi Kimura, Hiroshi Inoue, Seiji Yamamoto, Yoko Ishii, Daisuke Koya, Hiroshi Tsuneki, Masakiyo Sasahara, Toshiyasu Sasaoka

PDGFR β regulates adipose tissue expansion and glucose metabolism via vascular remodeling in diet-induced obesity

Diabetes, 2017 年 1 月 25 日号

用語説明

血小板由来増殖因子 B (PDGF-B) : 主に間葉系細胞に対し、増殖・遊走刺激活性を有する因子として血小板中から同定された。いくつかのアイソフォームが存在し、本研究で対象とした PDGF-B は主に胎生期の血管の成熟や悪性腫瘍の増殖に関わる血管の進展に重要な作用を示すことが知られている。

【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 大学院医学薬学研究部 (薬学) 教授

〒930-0194 富山県富山市杉谷 2630

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