

○渡邊 愛理¹, 和田 努¹, 小野木 康弘¹, 恒枝 宏史¹, 笹岡 利安¹

¹富山大院医薬 病態制御薬理学

内臓脂肪組織の蓄積は脂肪組織の肥大化を誘導し、糖尿病の基盤病態であるインスリン抵抗性の形成に深く関与する。脂肪組織の血管新生は脂肪組織の肥大化に重要であることが示されているが、その分子機構は不明である。我々は、肥満に伴い脂肪組織に浸潤するマクロファージによって産生される血小板由来増殖因子 (PDGF) B が血管内皮細胞からのペリサイトの脱離を促進し、血管新生を誘導することを報告してきた。また我々は肥満マウスの脂肪組織において、血管新生因子 間質細胞由来因子 1 (SDF1) が増加することを見出した。そこで、SDF1 および PDGF-B による脂肪組織血管新生制御機構を解析した。マウス内臓脂肪組織を器官培養し、ホールマウント蛍光免疫染色により内皮細胞からのペリサイトの脱離を観察した。SDF1 単独刺激はペリサイトの脱離を促進した。一方、SDF1 は PDGF-B によるペリサイト脱離を抑制した。この効果をマウスの生体内で確認するため、マウスの生体内における SDF1 の分解機構に着目した。PDGF-B が増加する肥満マウスに対し、SDF1 分解を抑制する DPP4 阻害剤を投与すると、高脂肪食負荷に伴う血管内皮細胞からのペリサイトの脱離が抑制され、高脂肪食負荷による脂肪組織の肥大化および脂肪蓄積が軽度であった。以上、脂肪組織血管に対する SDF1 の新規作用を明らかにした。本知見より、脂肪組織における SDF1 シグナルの増強は、肥満に伴う PDGF-B のペリサイト脱離を抑制し血管新生進展を阻害することで、脂肪組織肥大化を抑制すると考えられた。