

「炎症の慢性化機構の解明と制御に向けた基盤技術の創出」  
平成23年度採択研究代表者

H23 年度 実績報告
----------------

小室 一成

大阪大学大学院医学系研究科・教授

老化関連疾患における慢性炎症の病態生理学的意義の解明

## §1. 研究実施体制

(1)大阪大学

①研究代表者:小室 一成(大阪大学大学院医学系研究科、教授)

②研究項目

- I. 病態における C1q 発現増加の分子機構
- II. 心不全、糖尿病、動脈硬化における C1q-Wnt 経路の病態生理学的意義
- III. C1q-Wnt 経路を抑制する新たな老化関連疾患治療法

## §2. 研究実施内容

(文中に番号がある場合は(3-1)に対応する)

### ■研究のねらい

個体老化が進行すると慢性的な炎症反応が惹起されることが知られている。このような老化に伴う慢性炎症が心不全・糖尿病・動脈硬化・骨格筋萎縮などの加齢とともに増加するいわゆる老化関連疾患の病態に関与することが示唆されているが、その分子機構は明らかではない。われわれは最近、補体分子 C1q が Wnt シグナルを活性化することにより骨格筋再生能低下を引き起こすことを明らかにした<sup>1)</sup>。組織の再性能低下は個体老化でみられる特徴的な所見であり、また、C1q は炎症性蛋白質であることから、この結果は C1q が慢性炎症と老化関連疾患をリンクする key molecule であることを強く示唆するものである。そこで本研究では老化関連疾患の病態における C1q-Wnt 経路の役割を明らかにし、慢性炎症が老化に伴う臓器機能不全をひきおこす分子機構の解明とその治療戦略の確立を目指す。

### ■これまでの研究の概要

我々は、老化に伴う骨格筋再生能低下をきたす血中分子の探索から、補体分子 C1q が加齢に伴い血中で増加し、骨格筋において Wnt シグナルを活性化することにより骨格筋再生能低下を引き起こすことを明らかにした(図1)<sup>1)</sup>。さらに、心不全・糖尿病・動脈硬化などの老化関連疾患モデルマウスにおいても、血中・組織中 C1q 濃度の増加と心臓・脂肪組織・血管平滑筋における C1q 依存性の Wnt シグナル活性化がみられることを見いだしている。

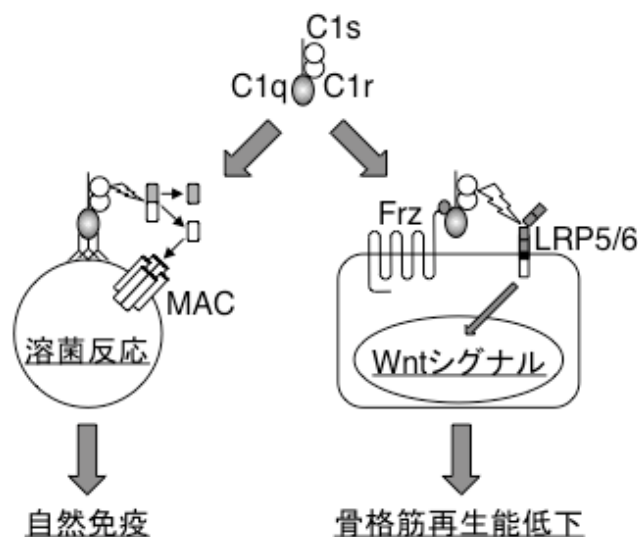


図1 補体分子 C1q による Wnt シグナル活性化

補体分子 C1q は C1r, C1s と C1 複合体を形成し、古典的補体経路を活性化すると同時に、Wnt シグナルを活性化して、加齢に伴う骨格筋再生能低下をきたす。

MAC: membrane attack complex

## ■研究進捗状況・研究成果

平成 23 年度は主に動脈硬化のモデルを用いて、上記研究項目の「I. 病態における C1q 発現増加の分子機構」「II. 心不全、糖尿病、動脈硬化における C1q-Wnt 経路の病態生理学的意義」について検討をおこなった。アンジオテンシン II 持続注入により血管リモデリングをおこすマウスモデルにおいては、アンジオテンシン II 持続開始早期に血管平滑筋の増殖がおこり、その後に血管リモデリングがおこる。しかしながらアンジオテンシン II は培養血管平滑筋細胞に対する直接的な増殖促進作用は有しておらず、アンジオテンシン II による平滑筋増殖は別のシグナル伝達系を介した二次的な作用であると考えられた。われわれは培養平滑筋細胞および組織における Wnt シグナル活性化を可視化できるトランスジェニックマウスを用いることにより、アンジオテンシン II 投与によって血管平滑筋で Wnt シグナルが活性化され、それが平滑筋の増殖をきたすことを見いだした。また、血管における Wnt シグナル活性化のメカニズムとして、血管壁周囲に M2 マクロファージが集積し、C1q を分泌することにより血管平滑筋で Wnt シグナルを活性化することを明らかにした。さらに、C1q ノックアウトマウスや内因性の C1 inhibitor を用いて C1q の作用を阻害することにより、アンジオテンシン II 持続注入時の血管平滑筋増殖が抑制されることを示した。以上の結果から、血管周囲マクロファージ由来の C1q による Wnt シグナルの活性化が、高血圧にともなう血管リモデリングの病態に関与していることが示唆された(図2)。

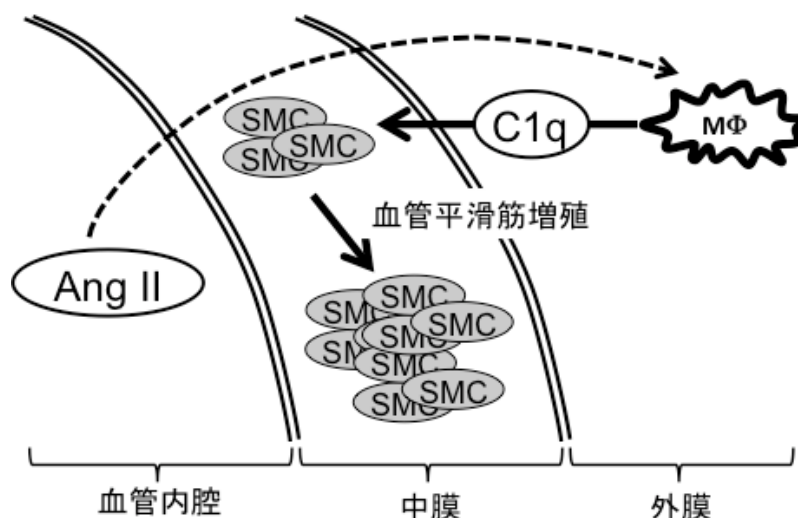


図2 アンジオテンシン II による血管リモデリング

アンジオテンシン II はマクロファージを血管外膜に集積させ、マクロファージ由来 C1q が血管平滑筋で Wnt シグナルを活性化することにより、血管平滑筋の増殖をきたす。

## ■今後の見通し

平成 24 年度以降は心不全・糖尿病など他の疾患においても C1q-Wnt 経路の病態生理学的意義を検討していく予定である。また、C1q-Wnt 経路の特異的な抑制法の開発のために、感度の高いアッセイ系を構築することも試みる。

### §3. 成果発表等

#### (3-1) 原著論文発表

##### ●論文詳細情報

1. Naito AT, Sumida T, Nomura S, Liu ML, Higo T, Nakagawa A, Okada K, Sakai T, Hashimoto A, Hara Y, Shimizu I, Zhu W, Toko H, Katada A, Akazawa H, Oka T, Lee JK, Minamino T, Nagai T, Walsh K, Kikuchi A, Matsumoto M, Botto M, Shiojima I, and Komuro I “Complement C1q activates canonical Wnt signaling and promotes aging-related phenotypes”. Cell 2012 (in press)