

「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

H24 年度 実績報告
----------------

小室 一成

東京大学大学院医学系研究科・教授  
(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)「小室」グループ

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 /  
東京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

加齢に伴い慢性的な炎症反応が全身で惹起され、様々な老化関連疾患の原因となることで個体老化を引き起こすことが示唆されているが、加齢に伴う慢性炎症が老化関連疾患を引き起こす分子機構については不明な点が多い。我々は最近、補体分子 C1q が加齢に伴い血中で増加し、全身で Wnt シグナルを活性化すること、C1q による Wnt シグナル活性化が加齢に伴う骨格筋の再生能低下の原因となっていることを見出した。組織の再生能低下は個体老化に伴って種を超えて認められる現象であること、C1q は単球由来細胞から分泌される炎症性タンパクであることから、我々は C1q が慢性炎症と老化関連疾患をリンクする key molecule であると考えている。本研究では加齢に伴う慢性炎症および老化関連疾患の発症機構において C1q および Wnt シグナル活性化が果たす役割を明らかにすることで、加齢・慢性炎症・個体老化の 3 つをつなぐ分子機構を解明するとともに、個体老化に伴う慢性炎症および老化関連疾患発症に対する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出している。

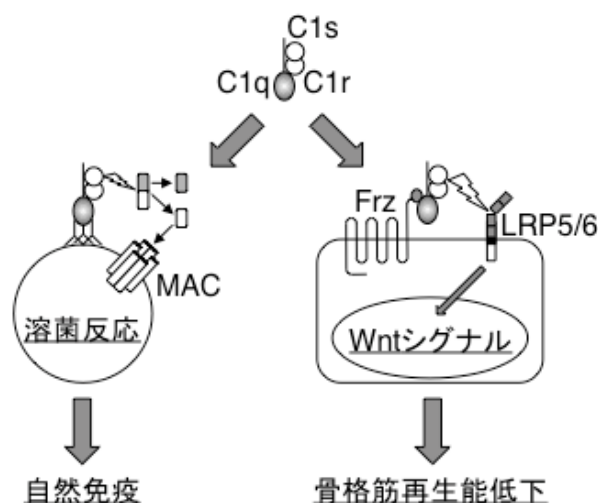


図1 補体分子 C1q による Wnt シグナル活性化

補体分子 C1q は C1r および 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

平成 24 年度には上記研究項目の「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」について検討を行った。

心不全、高血圧といった老化関連疾患において、心臓組織、脂肪組織、動脈組織で C1q の発現が上昇するが、クロドロン酸リポソームを用いて単球系細胞を除去することで C1q の発現上昇が著しく抑制された。また、単球系細胞株である Raw264.7 細胞にリポポリサッカライドおよびインターロイキン 4 刺激を行ったところ、後者で C1q の発現が著しく増加したことから、老化関連疾患における C1q 発現増加にはマクロファージの質的・量的変化が重要であることが示唆された。

心不全および高血圧に伴う動脈リモデリングにおける C1q-Wnt 経路の病態生理学的意義について C1q ノックアウトマウスを用いて検討したところ、C1q ノックアウトマウスでは大動脈縮窄術後の心不全発症およびアンジオテンシン II 持続注入後の動脈リモデリングが抑制されていた。さらに、beta-catenin 遺伝子の第 3 エクソンを挟む形で LoXP 配列がノックインされているマウス (Ctnnb1 CA マウス: Cre/LoXP 反応がおこると、beta-catenin の分解に必要な第 3 エクソンが flox されるため細胞質中の beta-catenin タンパクが増加し、Wnt シグナル活性化を模倣する)を用いて、心筋特異的 Cre マウス、動脈内皮特異的 Cre マウスと交配したところ、進行性の心機能低下が認められたことから (図 2)、心筋細胞および動脈内皮における Wnt シグナル活性化が心不全発症の原因になっている可能性が示唆された。

### Bmx-Cre/Ctnnb1 CA/+

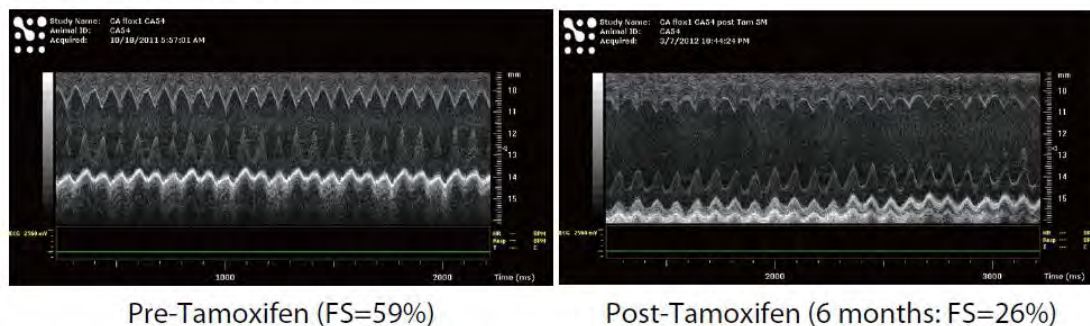


図 2 血管内皮における Wnt シグナル活性化は心機能低下をもたらす  
血管内皮特異的に CreER を発現するマウスと Ctnnb1 CA マウスを交配することで得られるマウスにタモキシフェンを投与し、血管内皮特異的に Wnt シグナルを活性化させたところタモキシフェン投与前 (左) と比べ、投与後 (右) には心機能が低下していた。

## ■ 今後の見通し

平成 25 年度には心筋細胞および血管内皮細胞における Wnt シグナル活性化が心機能低下を引き起すメカニズムを解析すると同時に、個体老化および老化関連疾患において単球系細胞で C1q 発現が上昇するメカニズムを解析することで、炎症の慢性化機構を解析するとともに C1q 発現を抑制することによる老化関連疾患予防・治療法開発を目指す。

### §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, Komuro I. Complement c1q activates canonical wnt signaling and promotes aging-related phenotypes. *Cell*. 2012;149:1298-1313
2. Naito AT, Komuro I. Aging and Bio-Motor function. Chronic inflammation and organismal aging. *Clin Calcium*. 2013;23: 51-58

#### (3-2) 知財出願

- ① 平成 24 年度特許出願件数(国内 0 件)
- ② CREST 研究期間累積件数(国内 0 件)