

「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

|                |
|----------------|
| H25 年度<br>実績報告 |
|----------------|

小室 一成

東京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(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

### (2)「李」グループ

- ① 研究代表者:李 鍾國(大阪大学大学院医学系研究科、准教授)
- ② 研究項目
  - III. C1q-Wnt 経路を抑制する新たな老化関連疾患治療法の開発

## § 2. 研究実施の概要

我々人間は加齢に伴い老化し、ガンや心不全、脳卒中、動脈硬化、糖尿病などの病気を発症する頻度が多くなることが知られています。老化に伴って発症してくる疾患は老化関連疾患と呼ばれますが、医学的にそれらがどのような分子メカニズムによって引き起こされるのか、その詳細については十分に明らかにされていません。近年の医学の発展により、加齢に伴って生じる老化現象にはいくつかの分子機構が関与していることが明らかになり、そのうちの一つとして Wnt/ $\beta$ -catenin シグナル経路の重要性が示唆されるようになってきました。また、老化に伴い不必要な炎症が持続・遷延すること(慢性炎症)が老化関連疾患を引き起こす一因になっていることが指摘されるようになってきています。そこで我々は Wnt シグナルと老化および慢性炎症の関係に注目した研究を行っています。

2005年にスタンフォード大学の研究チームが、若いマウスと老齢マウスの血液を循環させる手術を行い、若いマウスに流入した老齢マウスの血液が若いマウスの組織を老化させることから老齢マウスの血中には老化促進因子が存在することを示しました。さらに血中に存在する老化促進因子には Wnt/ $\beta$ -catenin シグナルを活性化させる作用があることを見出しました。そこで我々は、血中に存在し Wnt/ $\beta$ -catenin シグナルを活性化させる老化促進因子の同定を試みました。その結果、炎症反応において重要な役割を果たす補体成分の一種である補体分子 C1q が Wnt/ $\beta$ -catenin シグナルを活性化する老化促進因子であることを見出しました。さらに我々は、この C1q の作用は C1 複合体(C1q, C1r, C1s の結合体)が発揮するタンパク切断作用を介して Wnt の共役受容体 LRP6 を切断することにより Wnt/ $\beta$ -catenin シグナルを活性化させるという分子メカニズムの詳細を明らかにしました。また、マウスを用いた実験系を用いて C1q が老齢マウスの血中や臓器中で増加していることや、老化現象の一つとして知られる筋肉再生能の低下に C1q が関与していることを示すことで、哺乳類の成体において C1q による Wnt シグナル活性化が組織の老化現象に寄与していることを明らかにしてきました。

先にも述べた通り、老化によって炎症が持続・遷延し、様々な疾患の発症に関与することが知られています。補体分子 C1q は、炎症を引き起こすタンパク質として古くから知られていましたが、我々の発見により老化に関与する Wnt/ $\beta$ -catenin シグナルを活性化させる作用を持つことが明らかになったことで、老化と炎症をつなぐ重要な分子である可能性があります。そこで我々は、老化関連疾患を始めとした病的状態においてどのようにして C1q の発現が誘導されてくるのか、また老化関連疾患として知られ、臨床的にも重要な疾患である心不全や動脈硬化、糖尿病において C1q による Wnt/ $\beta$ -catenin シグナル活性化がどのような役割を果たすのか、について検討を進めています。最終的には C1q による Wnt/ $\beta$ -catenin シグナル活性化を特異的に抑制する手法を開発することで、新たな老化関連疾患の治療に結びつけたいと考えています。

### § 3. 成果発表等

#### (3-1) 原著論文発表

##### 論文詳細情報 (国際)

Oka T, Akazawa H, Naito AT, Komuro I, Angiogenesis and cardiac hypertrophy: maintenance of cardiac function and causative roles in heart failure., *Circ Res*.114(3):565-571,2014.(DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.300507)