

「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

H26 年度 実績報告書

赤澤 宏

東京大学大学院医学系研究科
講師

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) 東大グループ

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)

赤澤 宏 (東京大学大学院医学系研究科、講師)

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) 阪大グループ

① 主たる共同研究者: 李 鍾國 (大阪大学大学院医学系研究科、寄附講座准教授)

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する。医学・医療が進んだ現代社会において、高齢者の比率が増加し、死因の多くはがんや心血管疾患などの加齢関連疾患が占めている。老化を制御することで加齢関連疾患の発症を抑制すべく、老化の制御機構が近年の医学研究の進展により徐々に解明され、多くの因子が老化の制御に関与することが知られるようになった。

Wnt/ β -catenin シグナル経路は器官発生や発癌などに深く寄与する事が知られているが、近年になり個体老化の促進においても重要な役割を果たすことが報告されている。一方、老化個体の細胞・組織で不適切な炎症反応が持続する状態、すなわち「慢性炎症」が生じることが、老化の促進と密接に関連していることが指摘される様になった。この様な背景を元に、我々は老化を制御する分子機序として Wnt シグナルと慢性炎症の繋がりに注目した研究を行っている。

Wnt/ β -catenin 経路と老化の関連は、スタンフォード大学の研究チームが併体結合と呼ばれる手法を用いることで、老齢マウスの血中には若年マウスの組織を老化させる因子が存在し、その因子は Wnt/ β -catenin 経路の活性化を介して老化を促進させるという報告により示された。その後、我々は血中に存在し Wnt/ β -catenin 経路を活性化させる老化促進因子の一つとして補体分子 C1q を同定し、補体分子 C1q は C1r、C1s と共に C1 複合体を形成し、Wnt の共役受容体である LRP5/6 を切断することにより Wnt シグナルを活性化させるという分子メカニズムを解明し報告した(Naito AT et al., Cell, 2012)。

古くから自然免疫を担う因子として知られていた補体分子 C1q が老化シグナルの一つである Wnt/ β -catenin 経路を活性化させるという我々の発見は、炎症を司る免疫システムと老化とを結ぶ新たな繋がりを見出すと共に、C1q が老化と炎症をつなぐ重要な分子である可能性を示唆するものである。そこで我々は老化関連疾患として知られ、臨床的に多くの患者が存在する心不全、動脈硬化などにおける C1q-Wnt 経路の関与の有無について検討すると共に、それらの病的な状態においてどの様にして C1q-Wnt 経路が活性化されるのかという詳細な分子メカニズムを明らかにすることにより、老化関連疾患の新たな治療法の開発につなげるべく研究を行っている。

平成26年度は高血圧に伴う動脈硬化の過程で C1q-Wnt 経路の活性化が生じ、その抑制が動脈リモデリングの進行を抑制することを示し、Nature Communications 誌に報告した(Sumida T, et al., Nature Commun., 2015)。一方で、心不全の発症過程においても C1q-Wnt 経路の活性化が生じ、その病態形成に寄与していることを示唆するデータを得ている。また、C1q 産生細胞であるマクロファージにおける C1q 産生制御機構の解明や老化に伴う C1q 発現増加の制御機構の解明にも取り組んでいる。最終的には C1q-Wnt 経路と慢性炎症の関係を明らかにし、その抑制を介した老化や老化関連疾患の治療薬の開発につなげていきたい。