

平成 27 年度 全体研究開発報告書

- 1. 研究開発領域：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
- 2. 研究開発課題名：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
- 3. 研究開発代表者： 赤澤 宏（東京大学大学院医学系研究科）
- 4. 研究開発の成果

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が、近年になり個体老化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ている。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た。

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 経路の活性化するという報告から、Wnt/ β -catenin 経路と老化の関連が示唆されていた。我々は Wnt/ β -catenin 経路を活性化させる血中に存在する老化促進因子の一つとして補体分子 C1q を同定し、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)。自然免疫を担う補体分子 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示すと共に、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った。

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ようにして 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展開した

赤澤グループ(東京大学)は、心不全および動脈硬化における C1q-Wnt 経路の病態生理学的意義について、遺伝子改変マウスや病態モデルマウスを用いた解析を行った。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た(Sumida T, *et al.*, Nat 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可能性がある。つまり、血管内皮細胞において Wnt 経路を活性化すると Neuregulin の産生が抑制されて心不全を発症することを見出し報告した(Nakagawa A, *et al.*, Sci Rep., 2016)。さらに、心不全では C1q-Wnt 経路の活性化が FoxO シグナルの活性化を介して骨格筋傷害を促進していることを報告した(Okada K, *et al.*, Circ Heart Fail., 2015)。レニン・アンジオテンシン系は組織傷害因子として老化関連疾患の様々な病態に深く関与していることが明らかになりつつあるが、凍結傷害による骨格筋傷害モデルにおいて、アンジオテンシン II タイプ 1 (AT₁) 受容体の阻害によって補体因子 C1q の発現が低下し、筋力の回復が促進し線維化が抑制されることを見出した(Yabumoto C, *et al.*, Sci Rep., 2015)。

赤澤グループは老齢マウスおよび病態モデルマウスにおける C1q 発現細胞の同定を、李グループ(大阪大学)は単球系細胞における C1q 発現制御の解析を担当し、両者の結果を統合させることで老化に伴う C1q 増加のメカニズムの解明に取り組んだ。現時点では、老化に伴った組織レベルでの C1q の増加は、加齢に伴って増加する C1q 産生性骨髄由来細胞によるものである可能性があると考えており、今後その細胞の詳細や加齢に伴って増加するメカニズムを明らかにすることで、老化に伴う慢性炎症の分子機序を解明し、C1q-Wnt 経路が関連する種々の病態の抑制につなげていきたい。

