

## Banyu Foundation Research Grant 2012—生活習慣病領域—

## 研究成果報告書(最終) &lt;概要&gt;

所 属	東京大学大学院医学系研究科・循環器内科学
氏 名	内藤 篤彦
研究テーマ	C1qによるWnt活性化が高血圧性リモデリングにおいて果たす役割の解明

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

## 【背景】

高血圧は心血管疾患の最大の危険因子として知られており、我が国における高血圧関連死は年間約10万人にのぼると推計されている。高血圧による心血管疾患の発症には動脈の構造的変化(動脈リモデリング)が過剰に進展することによる動脈機能の破綻が深く関与することが知られるようになり、降圧するだけでなく、動脈リモデリングの過剰な進展を抑制することが重要である。血管平滑筋細胞の増殖が動脈リモデリングの進行に重要な役割を果たすことが知られているが、血圧が上昇することでどのような分子やシグナルが関与して血管平滑筋細胞の増殖が誘導されるかは解明されていない。

## 【研究目的】

本研究の目的は血圧が上昇して動脈リモデリングが発症する初期段階でどのような分子やシグナルが関与しているかを明らかにすることである。本研究では特に、動脈リモデリング初期に認められる血管平滑筋増殖および血管平滑筋増殖におけるWntシグナル活性化に注目し、動脈リモデリングにおけるWntシグナル活性化の意義およびWntシグナルが活性化されるメカニズムを明らかにする

## 【方法】

マウスにアンジオテンシン2を持続注入することで高血圧に伴う動脈リモデリングのモデルとした。動脈リモデリングにおけるマクロファージの役割を解明するためにクロドロン酸リポソームを用いて体内のマクロファージを枯渇させた。動脈リモデリングに伴うWntシグナルの役割を明らかにするために血管平滑筋特異的b-cateninノックアウトマウスを用いた。動脈リモデリングにおける補体C1qの役割を明らかにするためにC1qノックアウトマウスを用いた。

## 【成果】

- ・ 動脈リモデリングモデルで認められる変化

アンジオテンシン2の持続注入モデルでは注入開始後一週間で、血管平滑筋の増殖、血管周囲へのマクロファージの浸潤、血管平滑筋におけるWntシグナル活性化が観察された。

- ・ 動脈リモデリングにおけるマクロファージの役割

クロドロン酸リポソームを用いて体内のマクロファージを枯渇させたところ、血管平滑筋におけるWntシグナル活性化と増殖が抑制された。

- ・ 動脈リモデリングにおけるC1q-Wntシグナルの役割

血管平滑筋特異的b-cateninノックアウトマウスでは血管平滑筋増殖が抑制されていた。血管周囲に浸潤してきたマクロファージは補体C1qを高発現していた。C1qノックアウトマウスでは血管平滑筋におけるWntシグナル活性化と増殖が抑制されており、長期的な動脈リモデリングが軽度であった。

## 【結論】

高血圧に伴い血管周囲に浸潤してきたマクロファージが補体C1qを分泌し、補体C1qが血管平滑筋のWntシグナルを活性化することで増殖を促し、動脈リモデリングを引き起こすことが明らかになった



2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>・ 国内外を問わない。</li> <li>・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2012年4月	The role of complement protein C1q in activation of Wnt signaling during aging、内藤篤彦、日本臨床分子医学会
2	2012年9月	新規老化因子による Wnt シグナル活性化と血管リモデリング、内藤篤彦、日本高血圧学会総会
3	2012年12月	C1q-induced Wnt signaling activation in arterial remodeling associated with hypertension、内藤篤彦、血管生物医学会学術集会
4	2012年12月	The role of complement protein C1q in activation of Wnt signaling during aging、内藤篤彦、日本分子生物学会
5	2013年11月	Wnt シグナルと老化関連疾患、内藤篤彦、日本心血管内分泌代謝学会
6	2013年12月	Wnt signaling in the Heart ~From the Cradle to the Grave~、内藤篤彦、日本分子生物学会
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	accepted	Nature Communications
2		
3		
4		