

Banyu Foundation Research Grant 2013—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <概要>

所 属	東京大学医学部附属病院 健康医科学創造講座 特任助教
氏 名	住田 智一
研究テーマ	血管内皮における Wnt シグナル活性化が心不全発症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)

心不全は加齢に伴って発症率が増加し、その病態は緩徐に進行する。また、重症心不全の予後は癌と同等かそれ以上に不良であり、高齢化が進む現代の日本で罹患率が増加している。

心不全の病態生理には様々な要素が関与するが、心不全の予後と関連する要因として血管内皮機能障害の存在が報告されているが、どのようにして血管内皮機能が障害され、どのようにして心不全の病態形成に寄与するのかという分子メカニズムの詳細は明らかになっていない。

本研究では、血管内皮細胞における Wnt シグナルの活性化が心不全発症に関与することを見いだした。

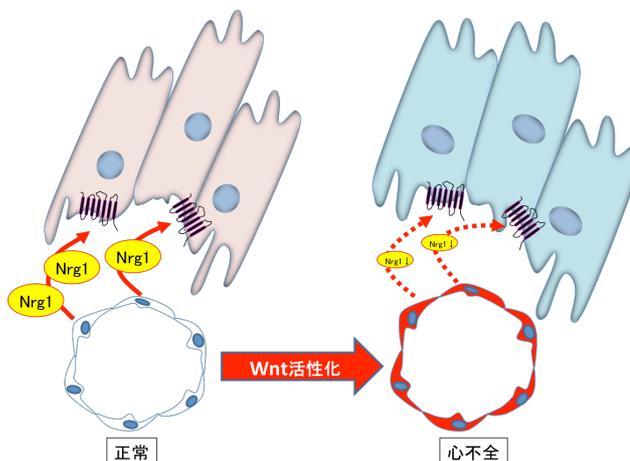
① 血管内皮細胞特異的 Wnt シグナル活性化マウスの解析

我々は、これまでに心不全モデルマウスにおいて Wnt シグナルが活性化していることを見いだしてきた (Naito AT, Sumida T, et al, Cell, 2012)。そこで血管内皮細胞における Wnt シグナル活性化の意義を検証するため、薬剤誘導性に動脈内皮細胞特異的に Wnt シグナルを活性化させるマウス (BmxCreERT2/beta-cateninCA) を作成し解析を行った。同マウスでは経時的に心機能が低下し、最終的には心不全死を来すことが明らかになった。この結果は血管内皮細胞における Wnt シグナルの活性化が心不全の発症において非常に重要な役割を果たしていることを示唆している。

② 血管内皮細胞における Wnt シグナル活性化と Neuregulin 産生低下

ヒト冠動脈内皮細胞に Wnt リガンドを作用させ、Wnt シグナルを活性化させると、心保護作用を有する Neuregulin の産生が低下することを見いだした。また、BmxCreERT2/beta-cateninCA マウスの心臓から血管内皮細胞を単離し、遺伝子発現を解析したところコントロールマウスに比して Neuregulin の発現が低下していることを明らかにした。すなわち、血管内皮細胞における Wnt シグナル活性化は心保護作用を持つ Neuregulin の産生低下を引き起こし、心筋細胞に負の効果を及ぼしていることが考えられた。そこで BmxCreERT2/beta-cateninCA マウスに Neuregulin の補充投与を行ったところ心機能悪化に対する改善効果が認められた。

以上の結果から、血管内皮細胞における Wnt シグナル活性化が Neuregulin の産生低下を介して心不全発症の病態生理において重要な役割を果たすという新規の分子機構を見いだした。本研究成果は、心不全における血管内皮機能障害の一面を明らかにするとともに Wnt シグナルの阻害が心機能低下の新たな治療につながる可能性を示唆していると考えられる。



様式 4-2②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 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。 ・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ・ 国内外を問わない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2014.10.21-23	KSMCB 2014 (Oct 21-23, 2014, Seoul, Korea), Tomokazu Sumida, Complement/Wnt signaling causes aging-related diseases,
2	2014.4.14-17	IVBM2014 (April 14-17, 2014, Kyoto, Japan), Tomokazu Sumida, The role of C1q-induced activation of Wnt signaling in hypertensive arterial remodeling,
3	2014.4.11-12	第 51 回 日本臨床分子医学会学術集会(東京)、住田智一、補体分子 C1q による Wnt シグナル活性化が高血圧性動脈リモデリングにおいて果たす役割の解明
4		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		