



研究課題名 Wnt シグナルによる心筋分化・心臓疾患発症機序の解明とそれに基づく治療法の開発

千葉大学・大学院医学研究院・教授 こむろ いっせい
小室 一成

研究分野：医歯薬学

キーワード：循環器・高血圧、再生医学、発生・分化

【研究の背景・目的】

生活習慣の欧米化と高齢化により、我が国においても循環器疾患患者が急増しており、その病態生理の解明と新規治療法の開発が待望されている。Wnt シグナルは多彩な生理学的機能を有し、個体発生、幹細胞機能維持、発癌などに関与することが知られる。きわめて重要なシグナル伝達経路である。これまでの我々の検討により、Wnt シグナルが発生時期依存性に心臓発生・心筋細胞分化を制御していること、また発生後期においてはWnt シグナルを抑制することが心臓の形態形成に重要であることが明らかになった。さらにWnt シグナルが成人期の心不全発症に促進的に働く可能性も示唆されている。そこで本研究では以下の4点について検討することにより、Wnt シグナルによる心臓発生制御の分子機構を解明するとともに、それに基づくWnt シグナルを標的とした新たな心臓疾患治療法の開発を目指す。

- (1) IGFBP-4によるWnt シグナル抑制と心筋分化誘導の分子機構を明らかにする
- (2) Wnt、Wnt inhibitorを用いた未分化幹細胞からの高効率心筋分化誘導法を確立する
- (3) Wnt シグナルの心臓疾患発症における役割を解明する
- (4) Wnt、Wnt inhibitorを利用した新しい心臓疾患の治療法を開発する

【研究の方法】

(1) IGFBP-4によるWnt シグナル抑制と心筋分化誘導の分子機構を明らかにする：我々は最近 insulin-like growth factor (IGF)に結合する蛋白として知られていた IGFBP-4がWnt シグナルを抑制することにより発生後期の心臓形成に大変重要であることを明らかにした。そこで IGFBP-4によるWnt シグナル抑制の分子メカニズムを明らかにするために BRET を用いて Wnt 受容体である Frz と LRP5/6 の会合様式を real-time で解析する。

(2) Wnt、Wnt inhibitorを用いた未分化幹細胞からの高効率心筋分化誘導法を確立する：これまでの我々の研究により、Wnt、Wnt inhibitorの適切な組み合わせがES細胞から高効率で心筋細胞を分化誘導することが明らかになった。また、BMP阻害因子による心筋分化誘導についても報告している。これら複数の液性因子の組み合わせによる高効率心筋分化誘導法の確立を目指す。

(3) Wnt シグナルの心臓疾患発症における役割を解明する：虚血性心疾患などによって生じる心筋傷害にWnt シグナルが関与している可能性が考えられており、Wnt シグナル抑制が心疾患の治療標的となる可能性がある。そこで傷害心筋で発現する Wnt、Wnt-like ligand および傷害心筋における Wnt-responsive cell を明らかにする。

(4) Wnt、Wnt inhibitorを利用した新しい心臓疾患の治療法を開発する：ゼブラフィッシュでは心臓を一部切除するとそれが再生することが知られている。そこで Wnt あるいは Wnt 阻害因子の transgenic fish を作成し、心筋再生促進効果について検討する。また、心不全モデルマウスに Wnt 阻害因子を投与しその治療効果を検討する。

【期待される成果と意義】

Wnt シグナルが心臓の発生段階の各ステップにおいて極めて重要な役割を果たしていることが明らかになり、さらに最近成人期の心不全発症に促進的に働く可能性が示唆されている。Wnt シグナルによる心臓発生・心筋細胞分化の分子機構や心臓疾患発症における役割の解明は、心臓の再生を含めた新しい治療法の開発につながると考えられる。また得られた研究成果は、循環器領域のみならず、Wnt シグナルが関与する他の様々な分野においても応用されることが期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Naito AT, Komuro I et al. Developmental stage-specific biphasic roles of Wnt/beta-catenin signaling in cardiomyogenesis and hematopoiesis. Proc Natl Acad Sci USA. 2006;103:19812-7.
- ・ Zhu W, Komuro I et al. IGFBP-4 is an inhibitor of canonical Wnt signalling required for cardiogenesis. Nature. 2008;454:345-9.

【研究期間と研究経費】

平成21年度－25年度
162,900千円