The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Wnt/β-catenin Signaling Contributes to Skeletal Myopathy in Heart Failure via Direct Interaction with FoxO
Author(s)	岡田, 佳築
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/53906
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

[Format-P02]

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	岡田　佳築
論文題名 Title	Wnt/β-catenin Signaling Contributes to Skeletal Myopathy in Heart Failure via Direct Interaction with FoxO （Wnt/β-カテニンシグナルはFoxOとの相互作用を介して心不全における骨格筋障害を促進する）

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

慢性心不全患者の骨格筋においては、筋萎縮および持久力に乏しいタイプⅡ線維への筋線維タイプ変化が認められ、これらは心不全における骨格筋障害として知られている。骨格筋障害は心不全患者における運動耐容能低下の主要な原因であり、発症に様々な因子が関与していると知られているが、転写因子FoxOはその一つとして報告されている。近年この転写因子FoxOには、Wntシグナルのメディエーターであるβカテニンとの相互作用がある事が報告され、Wntシグナルにより安定化したβカテニンがFoxOと結合することで、FoxOの転写活性を上昇させる。また我々は以前心不全モデルマウスにおいて、血清中のWnt/βカテニンシグナル活性が増加していることを見出し、Wnt活性化因子として補体C1qを同定した。そこで、我々はこの補体C1qによるWnt/βカテニンシグナルの活性化が、FoxOとの相互作用を介して心不全における骨格筋障害の発症に関与しているかについて研究を行った。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

心不全モデルマウスとして、心筋トロポニンT変異拡張型心筋症モデルマウスを用いた。心不全モデルマウスの骨格筋では、タイプⅡ線維特異的なミオシン重鎖遺伝子の発現増加を認めており、免疫染色においても、タイプⅡ線維の増加が認められた。また、βカテニンおよびFoxO1の核内移行の増加とWntおよびFoxO標的遺伝子の発現増加を認めており、WntおよびFoxOシグナル活性が心不全マウスの骨格筋で共に上昇している事が明らかとなった。

次に骨格筋におけるWnt/βカテニンシグナルとFoxOとの相互作用を評価するため、マウス骨格筋細胞C2C12を用いて検討を行った。野生型FoxO1を発現したC2C12細胞にWnt3aを添加し、Wnt/βカテニンシグナルを活性化させると、C2C12細胞ではβカテニンとFoxO1の結合およびFoxO1の核内移行が促進された。また、同時にFoxO標的遺伝子の発現増加およびタイプⅡ線維特異的なミオシン重鎖遺伝子の発現増加も認められた。上記の変化は、優性阻害変異型FoxO1を発現したC2C12細胞では、Wnt3aを添加しても認められなかった。一方、恒常活性型FoxO1を発現したC2C12細胞では、FoxO標的遺伝子の転写増加およびタイプⅡ線維特異的なミオシン重鎖遺伝子の発現増加が再現された。この結果、Wnt/βカテニンシグナルはFoxOシグナルの活性化を介して、タイプⅡ線維への筋線維タイプ変化を引き起こしている事が示された。

最後に心不全モデルマウス血清中のWnt/βカテニンシグナル活性と、骨格筋での筋線維タイプ変化について検討を行った。野生型マウスの血清に比べ、心不全モデルマウスの血清では、我々が以前Wnt活性化因子として同定した補体C1qの濃度が上昇していた。また、心不全モデルマウスの血清をC2C12細胞の培養液中に加えると、野生型マウスの血清に比べ、Wnt標的遺伝子の発現を増加させた。心不全モデルマウスの血清は、C2C12細胞でのFoxO標的遺伝子およびタイプⅡ線維特異的なミオシン重鎖遺伝子の発現も増加させており、これらの心不全モデルマウスの血清による変化は、Wntシグナル阻害因子であるDkk1もしくは補体C1エステラーゼインヒビター(C1-INH)の投与により抑制された。さらに、Dkk1およびC1-INHは心不全モデルマウスへの投与により、骨格筋におけるWntシグナル活性化、FoxOシグナル活性化およびタイプⅡ線維への筋線維タイプ変化も抑制した。

〔総　括(Conclusion)〕

血清中の補体C1qにより活性化されたWnt/βカテニンシグナルが、FoxOとの相互作用によるFoxOシグナルの活性化を介して心不全モデルマウスにおける骨格筋障害を促進している事が明らかとなった。この研究からWnt/βカテニンシグナルが、心不全における骨格筋障害の新たな治療法の標的となることが期待される。

[Format-H07]

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　岡田　佳築

論文審査担当者		（職）	氏　名
	主　査	大阪大学教授	坂田泰史
	副　査	大阪大学教授	菊池章
	副　査	大阪大学教授	高島成二

論文審査の結果の要旨

心不全患者の骨格筋には、筋萎縮および持久力に乏しいタイプⅡ繊維の増加が頻繁に認められる。これらの変化は心不全における骨格筋障害と呼ばれ、心不全患者の運動耐容能低下の主な原因となっている。心不全患者における骨格筋障害の発症機序には、転写因子FoxO等様々な因子が関わっていると考えられているが、未だその全容は明らかにされていない。

本研究では、心不全マウスの血清中で増加している補体C1qが、Wnt/βカテニンシグナルを活性化させ、βカテニンとFoxOの相互作用を介して骨格筋障害を引き起こすことを明らかにした。また同時に、Wntシグナルの抑制剤や補体C1の抑制剤を用いることで、心不全マウスにおける骨格筋障害が改善する事も明らかにした。

心不全における骨格筋障害の新たな発症メカニズムを解明した本研究成果は、骨格筋障害を標的とした、新たな心不全患者に対する治療法の開発につながることが期待され、学位の授与に値すると考えられる。