

Title	Progranulin deficiency leads to enhanced age-related cardiac hypertrophy through complement C1q-induced $\beta$ -catenin activation
Author(s)	朱, 穎竝
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/76419">http://hdl.handle.net/11094/76419</a>
DOI	
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

論 文 内 容 の 要 旨  
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	Zhu Yinghong
論文題名 Title	Progranulin deficiency leads to enhanced age-related cardiac hypertrophy through complement C1q-induced $\beta$ -catenin activation (プログランニューリン欠損によりC1q誘導性 $\beta$ カテニンの活性化を介して加齢に伴う心肥大を促進する)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>Age-related cardiac hypertrophy and subsequent heart failure are predicted to become increasingly serious problems in aging populations. Progranulin (PGRN) deficiency is known to be associated with accelerated aging in the brain. We aimed to evaluate the effects of PGRN deficiency on cardiac aging, including left ventricular hypertrophy.</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>Echocardiography was performed on wild-type (WT) and PGRN-knockout (KO) mice every 3 months from 3 to 18 months of age. Compared to that of WT mice, PGRN KO mice exhibited age-dependent cardiac hypertrophy and cardiac dysfunction at 18 months. Morphological analyses showed that the heart weight to tibia length ratio and cross-sectional area of cardiomyocytes at 18 months were significantly increased in PGRN KO mice relative to those in WT mice. Furthermore, accumulation of lipofuscin and increases in senescence markers were observed in the hearts of PGRN KO mice, suggesting that PGRN deficiency led to enhanced aging of the heart. Enhanced complement C1q (C1q) and activated <math>\beta</math>-catenin protein expression levels were also observed in the hearts of aged PGRN KO mice. Treatment of PGRN-deficient cardiomyocytes with C1q caused <math>\beta</math>-catenin activation and cardiac hypertrophy. Blocking C1q-induced <math>\beta</math>-catenin activation in PGRN-depleted cardiomyocytes attenuated hypertrophic changes. Finally, we showed that C1 inhibitor treatment reduced cardiac hypertrophy and dysfunction in old KO mice, possibly by reducing <math>\beta</math>-catenin activation. These results suggest that C1q is a crucial regulator of cardiac hypertrophy induced by PGRN ablation.</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>The present study demonstrates that PGRN deficiency enhances age-related cardiac hypertrophy via C1q-induced <math>\beta</math>-catenin activation. PGRN is a potential therapeutic target to prevent cardiac hypertrophy and dysfunction.</p>	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) Zhu Yinghong	
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 梶本 亮史
	副 査 大阪大学教授 池田 亨
論文審査の結果の要旨	
<p>プログランニューリン(Progranulin, PGRN) はシステインに富むタンパク質で、がん、炎症、代謝性疾患、神経変性疾患などに関与することが知られています。本研究では、PGRN欠損マウスが加齢に伴い対照マウスと比較して老化が促進しており、心肥大と心不全を呈することを見出しました。また、PGRN欠損マウスは、野生型のマウスに比べて血中にC1qが上昇しており、心筋細胞で特に強く<math>\beta</math>-カテニンシグナルが活性化していることが示唆され、またPGRNは、WntレセプターであるFrizzledとC1qが結合することを軽減することを見出しました。つまり、PGRNがFrizzledとC1qの結合を阻害して<math>\beta</math>-カテニンシグナルを阻害することで老化に伴う心肥大、心不全を抑制している可能性を見出しました。また、C1阻害剤を投与したPGRN欠損マウスは、生理食塩水投与のマウスと比べて、心肥大と心不全の程度が軽減することも見出しました。本研究は老化に伴う心肥大、心不全のメカニズムの一端を示し、PGRNが今後のこれらの治療ターゲットになりうることを示した研究であり、学位に値するものと考えられる。</p>	