

科学研究費助成事業（基盤研究（S））研究進捗評価

課題番号	21229010	研究期間	平成21年度～平成25年度
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	研究代表者 (所属・職) (平成26年3月現在)	小室 一成（東京大学・医学部附属病院・教授）

【平成24年度 研究進捗評価結果】

評価	評価基準
○ A+	当初目標を超える研究の進展があり、期待以上の成果が見込まれる
A	当初目標に向けて順調に研究が進展しており、期待どおりの成果が見込まれる
A-	当初目標に向けて概ね順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれるが、一部に遅れ等が認められるため、今後努力が必要である
B	当初目標に対して研究が遅れており、今後一層の努力が必要である
C	当初目標より研究が遅れ、研究成果が見込まれないため、研究経費の減額又は研究の中止が適当である
<p>(意見等)</p> <p>研究代表者は、Wnt刺激によりWnt共受容LRP6同士が会合し多量体を形成すること、IGFBP-4がLRP6と結合すること、IGFBP-4存在下でWnt刺激を行うとLRP6の多量体形成が阻害されることから、IGFBP-4はLRP6に結合し、その多量体形成を阻害することでWntシグナルを抑制していることを明らかにした。また、心不全モデルマウスの心臓で発現が増加する新規Wntシグナル活性化物質C1qを同定し、C1qによるWntシグナル活性化の分子機構を明らかにしたことにより、C1qはC1sを介したLRP6の切断を介してWntシグナルを活性化することを見いだした。C1qは不全心で増加しWntシグナル活性化を通じて心臓線維化を促している可能性を示した。</p> <p>現在、Wnt,Wnt inhibitorを用いて心筋分化誘導を効率良く促す方法を検索中であり、当初目標を越える研究成果が期待できる。</p>	

【平成26年度 検証結果】

検証結果	当初目標に対し、概ね期待どおりの成果があったが、一部上がらなかった。
A-	研究代表者は心筋細胞分化におけるWntシグナルの重要性を検討し、特にIGFBP-4がWntシグナルを抑制することにより心筋分化を促進する分子機構を明らかにした。また、心不全の病態や心臓線維化にWntシグナル活性化が関与し、それが補体分子C1qによってもたらされるという発見は極めて独創的で新規性が高く、今後の様々な臨床応用が期待される。一方、多能性幹細胞を用いた新たな心筋再生医療の開発に向けた研究には大きな進展は見られない。再生医療に向けては心筋細胞を選択的、大量、安価に分化誘導する技術の確立が必須であり、そのためにはWntシグナルを標的としたヒット化合物をハイスループットスクリーニング系で検出する必要があるが、具体的成果が示されなかった。