

|                  |   |
|------------------|---|
| Title            | 成体心筋細胞の「若返り」を目指した新しい心筋再生法の開発  |
| Sub Title        | Cardiac regeneration by cardiomyocyte proliferation   |
| Author           | 家田, 真樹(Ieda, Masaki)  |
| Publisher        | 慶應義塾大学  |
| Publication year | 2018  |
| Jtitle           | 学術振興資金研究成果実績報告書 (2017.)   |
| JaLC DOI         |   |
| Abstract         | <p>心筋細胞は胎児期に活発に増殖するのに対して、生後は増殖能力を失ない終末分化細胞となる。成体心筋細胞の「若返り」を目指して、成体に発現せず胎児期心筋に特異的に発現する転写因子をマイクロアレイで抽出した。その結果、24の転写因子が胎児期心筋に特異的に発現し候補因子となることを確認した。これら遺伝子をレンチウイルスベクターで生後ラット培養心筋細胞に導入して、心筋増殖を誘導する遺伝子をスクリーニングした。その結果、新規転写因子Xにより心筋増殖が2倍に上昇することを見出した。さらに転写因子Xを発現するアデノ随伴ウイルスベクター(AAV-X)の作製に成功した。AAV-Xをマウス生体内に導入したところXの高発現をmRNAおよび蛋白レベルで確認できた。さらに1か月後のadultマウス心臓でBrdU assayを行ったところ、興味深いことに成体心筋細胞でBrdU陽性の増殖する心筋細胞を確認できた。一方、陰性対照では増殖心筋細胞は観察できなかった。以上より生体内においても新規転写因子Xにより成体心筋細胞の増殖・若返りの可能性が示唆された。今後さらに心筋梗塞モデルやTgマウスモデルでXによる心筋増殖の分子機構、再生医療への応用を検討する予定である。</p> <p>Heart muscle cells are terminally differentiated cells, and myocardial injury leads to heart failure. New therapy is highly demanded. We sought to determine the factor that can proliferate cardiomyocytes in vitro and in vivo. We screened 24 factors that express in embryonic cardiomyocytes. We found that factor X can induce cardiomyocyte proliferation in rat neonatal cardiomyocytes in vitro. We next developed AAV vectors expressing X constitutively. AAV-X injection into neonatal mouse revealed that cardiomyocytes could proliferate in vivo. We are now extending our research to adult myocytes and hearts after myocardial injury for heart regeneration therapy.</p> |
| Notes            |   |
| Genre            | Research Paper  |
| URL              | <a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2017000003-20170367">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2017000003-20170367</a>   |

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

|  |  |  |  |             |     |          |
|--|--|--|--|-------------|-----|----------|
| 研究代表者  | 所属   | 医学部臨床教室  | 職名   | 専任講師        | 補助額 | 1,260 千円 |
|  | 氏名   | 家田 真樹  | 氏名（英語）   | Masaki Ieda |     |          |
| 研究課題（日本語）  |  |  |  |             |     |          |
| 成体心筋細胞の「若返り」を目指した新しい心筋再生法の開発   |  |  |  |             |     |          |
| 研究課題（英訳）   |  |  |  |             |     |          |
| Cardiac regeneration by cardiomyocyte proliferation  |  |  |  |             |     |          |
| 研究組織   |  |  |  |             |     |          |
| 氏名 Name  |  | 所属・学科・職名 Affiliation, department, and position |  |             |     |          |
| 家田真樹（Masaki Ieda）  |  | 医学部・循環器内科・専任講師                                 |  |             |     |          |
| 鈴木岳之（Takeshi Suzuki）   |  | 薬学部・基礎生物学部門・准教授                                |  |             |     |          |
| 1. 研究成果実績の概要   |  |  |  |             |     |          |
| <p>心筋細胞は胎児期に活発に増殖するのに対して、生後は増殖能力を失ない終末分化細胞となる。成体心筋細胞の「若返り」を目指して、成体に発現せず胎児期心筋に特異的に発現する転写因子をマイクロアレイで抽出した。その結果、24の転写因子が胎児期心筋に特異的に発現し候補因子となることを確認した。これら遺伝子をレンチウイルスベクターで生後ラット培養心筋細胞に導入して、心筋増殖を誘導する遺伝子をスクリーニングした。その結果、新規転写因子Xにより心筋増殖が2倍に上昇することを見出した。さらに転写因子Xを発現するアデノ随伴ウイルスベクター(AAV-X)の作製に成功した。AAV-Xをマウス生体内に導入したところXの高発現をmRNAおよび蛋白レベルで確認できた。さらに1か月後のadultマウス心臓でBrdU assayを行ったところ、興味深いことに成体心筋細胞でBrdU陽性の増殖する心筋細胞を確認できた。一方、陰性対照では増殖心筋細胞は観察できなかった。以上より生体内においても新規転写因子Xにより成体心筋細胞の増殖・若返りの可能性が示唆された。今後さらに心筋梗塞モデルやTgマウスモデルでXによる心筋増殖の分子機構、再生医療への応用を検討する予定である。</p>   |  |  |  |             |     |          |
| 2. 研究成果実績の概要（英訳）   |  |  |  |             |     |          |
| <p>Heart muscle cells are terminally differentiated cells, and myocardial injury leads to heart failure. New therapy is highly demanded. We sought to determine the factor that can proliferate cardiomyocytes in vitro and in vivo. We screened 24 factors that express in embryonic cardiomyocytes. We found that factor X can induce cardiomyocyte proliferation in rat neonatal cardiomyocytes in vitro. We next developed AAV vectors expressing X constitutively. AAV-X injection into neonatal mouse revealed that cardiomyocytes could proliferate in vivo. We are now extending our research to adult myocytes and hearts after myocardial injury for heart regeneration therapy.</p> |  |  |  |             |     |          |
| 3. 本研究課題に関する発表   |  |  |  |             |     |          |
| 発表者氏名<br>（著者・講演者）  | 発表課題名<br>（著書名・演題）  | 発表学術誌名<br>（著書発行所・講演学会）                         | 学術誌発行年月<br>（著書発行年月・講演年月）   |             |     |          |
| Miyamoto K, Akiyama M, Tamura F, Isomi M, Yamakawa H, Sadahiro T, Muraoka N, Kojima H, Haginiwa S, Kurotsu S, Tani H, Wang L, Qian L, Inoue M, Ide Y, Kurokawa J, Yamamoto T, Seki T, Aeba R, Yamagishi H, Fukuda K, Ieda M  | Direct In Vivo Reprogramming with Sendai Virus Vectors Improves Cardiac Function after Myocardial Infarction.  | Cell Stem Cell                                 | 2018 Jan 4;22(1):91-103.e5.<br>doi: 10.1016/j.stem.<br>2017.11.010 |             |     |          |
| Kurotsu S, Osakabe R, Isomi M, Tamura F, Sadahiro T, Muraoka N, Kojima H, Haginiwa S, Tani H, Nara K, Kubota Y, Ema M, Fukuda K, Suzuki T, Ieda M.   | Distinct expression patterns of Flk1 and Flt1 in the coronary vascular system during development and after myocardial infarction.  | Biochem Biophys Res Commun                     | 2018 Jan 1;495(1):884-891.<br>doi: 10.1016/j.bbrc.<br>2017.11.094. |             |     |          |
| Umei TC, Yamakawa H, Muraoka N, Sadahiro T, Isomi M, Haginiwa S, Kojima H, Kurotsu S, Tamura F, Osakabe R, Tani H, Nara K, Miyoshi H, Fukuda K, Ieda M.  | Single-Construct Polycistronic Doxycycline-Inducible Vectors Improve Direct Cardiac Reprogramming and Can Be Used to Identify the Critical Timing of Transgene Expression. | Int J Mol Sci.                                 | 2017 Aug 19;18(8). pii: E1805.<br>doi: 10.3390/ijms18081805.       |             |     |          |
| Kurotsu S, Suzuki T, Ieda M.   | Direct Reprogramming, Epigenetics, and Cardiac Regeneration.   | J Card Fail.                                   | 2017 Jul;23(7):552-557. doi: 10.1016/j.cardfail.<br>2017.05.009.   |             |     |          |
| Kojima H, Ieda M.  | Discovery and progress of direct cardiac reprogramming.  | Cell Mol Life Sci.                             | 2017 Jun;74(12):2203-2215.<br>doi: 10.1007/<br>s00018-017-2466-4.  |             |     |          |