

Banyu Foundation Research Grant 2010—生活習慣病領域—

研究成果最終報告書<概要>

施設・所属：東京大学・分子細胞生物学研究所 氏名 竹内 純

1. 概要の構成は自由ですが、研究助成報告として広報資料に掲載されます点をご留意ください。
2. 研究目的、研究手法、研究成果など、一般の方にもわかりやすくしてください。
3. 枚数は 1 ページでまとめてください。(図表、写真などの添付を含む)

ヒト心疾患は何故重篤化するのだろうか？また、ヒト心不全への移行には、急性心不全も含めてその予兆があるのではないかと考えられる。本研究は、心疾患重篤化にエピジェネティック因子の作用が深く関係していると考え、ヒト心不全患者左室心筋生検と心負荷(TAC)マウスをもとにした遺伝子発現アレープロファイルの比較から、同様な発現挙動を示すエピジェネティック因子が数種単離された。本研究はその中で、ヒト疾患原因の解明に繋がり、将来的に心機能再生の橋渡しとなる 3 つの研究結果を報告する。



- ① SWI/SNF-BAF クロマチンリモデリング複合体：SWI/SNFクロマチンリモデリング複合体のコア因子Brg1の発現減少または消失が拡張型心筋症・不整脈を発症することが明らかとなった。また、心特異的なクロマチン因子が先天性心疾患の重篤性に深く関与している事も世界で始めて報告した(Takeuchi et al., *Nature Commun.* 2011)。SWI/SNF-Brg1複合体が心筋増殖を行なう上で重要な補因子Baf60cを恒常に発現するトランスジェニック(BAF-TG)マウスを作製したところ、胎児性遺伝子の亢進、とともに心筋成熟が阻害されていた。興味深いことに、BAF-TGマウスではMI(心筋梗塞)後の線維化が抑制され、機能心筋で覆われており心不全移行が抑制されていた。さらに、哺乳類心臓再生が亢進されることも明らかとなった(論文投稿中2012; van Weerd, *Cardiovas. Res.* 2011)。BAF-TGマウスでは心トロポニンのプロモーター領域でBaf60c依存的にクロマチン構造改変が生じている事も明らかとなり、心筋再生には特異領域でのクロマチン構造の変換が重要である事が示唆している。
- ② 男性ホルモン結合因子：男性ホルモンの補因子であるArip4とp62がアレープロファイルから単離され、遺伝子破壊マウスを作製したところ、心筋心筋がスポンジ状形態を呈し左室緻密化障害を発症している事が分かった。Arip4はエピジェネティック因子と共に役することから、後天的な心不全リスクを高める因子としても着目し、①ヒト緻密化障害の原因遺伝子、②心臓性ホルモンの心特異的な標的、との関係探索中である。
- ③ DNA メチル化因子：ヒト心不全患者ではDNA メチル化因子の発現減少が見受けられた。心負荷マウスを用いてDnmt1/3a/3bの発現変化の時系列的な解析、及び、各々遺伝子破壊マウス(KO)を作製したところ、Dnmt1KOマウスでは心筋分化亢進が見受けられ初期発生時期に致死となり、Dnmt3aKOマウスではT派の陰転化が確認され、心虚血急性期症状が観察された(投稿準備中)。

これらの結果から、個々のエピジェネティック因子の機能が統合的に以上となっていると考えられる。しかしながら、急性期に移行するのをプロテクトする可能性のある結果も得られた。今後は、ヒト心不全を詳細なグループ分け(発症・年齢・性別)を行ない、ChIP-seq/RNA-seqを用いてプロファイル化を行っていく予定である。

Banyu Foundation Research Grant 2010—生活習慣病領域—
研究成果最終報告書<発表実績/予定一覧>

施設・所属：東京大学分子細胞生物学研究所 氏名 竹内 純

	発表時期	発表学会または論文掲載/投稿誌
1	2010 年 12 月	Annual Review2011 循環器 p1-16 (中外医学社) 心臓発生と心筋分化誘導のマスター因子
2	2010 年 12 月	第 33 回日本分子生物学会 シンポジウム(神戸)にて招待講演 Chromatin regulate cardiac cell fates and keep a healthy
3	2010 年 12 月	International Congress of Cardiology(上海)にて招待講演 Direct differentiation to Cardiac cells by defined factors
4	2011 年 2 月	Nature Communications 2011Jan, 2:187, 1-11 Chromatin Remodeling Complex Dosage Modulates Transcription Factor Function in Heart Development
5	2011 年 4 月	日本医学総会(東京)にて招待講演 心疾患発症におけるエピジェネティクス因子群
6	2011 年 4 月	熊本大学発生医学研究所 IMEG セミナーにて招待講演 Chromatin Remodeling and Heart Cell-Fate Specification
7	2011 年 5 月	Cardiovasc Res. 2011 Jul 15;91(2):203-11 Epigenetic factors and cardiac development.
8	2011 年 6 月	ISSCR 9th Annual Meeting(Canada)にて発表 Cell-Fate Specification of Cardiac Progenitor/Stem Cells by Defined Factors in vivo
9	2011 年 6 月	朝日新聞 6 月 18 日(土) 掲載 今さら聞けない プラス「生きている化石」
10	2011 年 7 月	第 13 回アテロジエニシス研究会(岐阜)にて招待講演 エピジェネティクスと心臓研究
11	2011 年 7 月	第 5 回神戸生活習慣病研究会(神戸)にて招待講演 心臓誘導と心疾患:エピジェネティック因子群の機能解析からわかったこと
12	2011 年 8 月	月刊「Heart View」Vol. 15 No. 8 特集「血管・心筋再生はどこまできたか」 心臓発生にかかるクロマチン・ヒストン制御の役割
13	2011 年 9 月	第 2 回 Molecular Cardiovascular Conference II(北海道) にて発表 胚性・体性心臓前駆細胞をマークする新規因子の特異な分
14	2011 年 9 月	日本遺伝学会第 83 回大会(京都)にて招待講演 マウスが紐解く心臓研究のアプローチ

様式 4-3②

	発表時期	発表学会または論文掲載/投稿誌
15	2011年10月	東京医科歯科大学難治疾患研究所セミナー シンポジウム にて招待講演 心臓を造る因子と護る因子
16	2011年11月	大阪大学蛋白質研究所セミナー「疾患におけるエピゲノム異常の分子機構」(大阪)にて招待講演 心疾患発症とエピジェネティック因子群
17	2011年12月	第28回国際心臓研究学会(ISHR)日本部会(東京)にて招待講演 Rate-limiting Function of Chromatin/Histone Modulators for Cardiac Specification
18	2012年1月	東京理科大学セミナー(千葉)にて招待講演 心筋細胞を創るプログラム因子と護るリモデリング因子
19	2012年1月	Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology (Keystone) にて発表 Sall+ Cells Represent a Renewing cardiac Progenitor Population
20	2012年1月	Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology (Keystone)にて発表 Chromatin Formation is Necessary for Cardiomyocyte Regeneration in Mammal/Amphibian Models
21	2012年2月	第41回日本心脈管作動物質学会(秋田)にて招待講演 心臓発生と心筋分化誘導のマスター因子
22	2012年2月	第41回日本心脈管作動物質学会(秋田)にて発表 新たな心臓前駆細胞制御因子と階層性の理解
23	2012年2月	第6回フロンティアサイエンス機構サイエンスセミナー(金沢) にて招待講演 心筋細胞を創るプログラム因子と護るリモデリング因子
24	2012年2月	次世代医学セミナー・ワークショップ(福島)にて招待講演 心臓構成細胞の運命決定と分化可塑性
25	2012年5月	2012 Weinstein cardiovascular development conference (Chicago) にて発表 Sall+ Cells Represent a Renewing cardiac Progenitor Population
26	2012年5月	2012 Weinstein cardiovascular development conference (Chicago) にて招待講演 The novel mechanism of histone-chromatin regulation for cardiomyocytes regeneration
27	2012年5月	第45回日本発生生物学会(神戸) にて発表 Epigenetic factors and the capacity for heart regeneration in mammals.
28	2012年5月	第45回日本発生生物学会(神戸) にて発表 Cell-Fate Specification of Cardiac Progenitors/Stem Cells by Defined Factors in vivo and in vitro

様式 4-3③

	発表時期	発表学会または論文掲載/投稿誌
29	2012年6月	第55回日本腎臓学会学術総会(横浜)にて招待講演 クロマチン因子から見る心臓再生と心筋可塑性
30	2012年6月	第11回日本再生医療学会総会(横浜) プレナリーレクチャーにて招待講演 Sallは心臓前駆細胞必須因子として全心臓細胞系譜を制御する
31	2012年6月	第10回国際幹細胞学会(ISSCR)年次総会(横浜) にて発表 Sall promotes cardiac progenitor cell fate and fully contribute to cardiomyocyte lineages
32	2012年6月	第11回日本再生医療学会総会(横浜) にて発表 心臓再生向上因子としてのクロマチン制御機構
33	2012年6月	第10回国際幹細胞学会(ISSCR)年次総会(横浜) にて発表 Fetal epigenetic modifiers stimulate cardiomyocyte regeneration and protect fibrosis in mammalian/ampfibian models
34	2012年7月	第33回日本炎症・再生医学会(福岡) 招待講演予定 心臓再生能力を司るクロマチン結合制御因子群
35	2012年8月 (別刷35)	血管医学 Vol.13, 97–113, 2012 (メディカルレビュー社) 心臓発生とその分子メカニズム
36	2012年9月 (別紙36)	第3回 Molecular Cardiovascular Conference II(北海道) 特定転写因子による心臓幹・前駆細胞運命プログラム機構
37	2012年10月 (別紙37)	第11回日本心臓血管発生研究会(福島) 心筋再生におけるエピゲノム制御機構
38	2012年10月 (別紙38)	第11回日本心臓血管発生研究会(福島) 特定転写因子による心臓幹・前駆細胞運命プログラム機構
39	2012年10月 (別紙39)	実験医学 Vol.30 No.18, 2923–2931, 2012(羊土社) 特集「受精卵から多様な組織を作り出す 発生のエピジェネティクス」 心臓発生と心疾患のエピジェネティクス ークロマチンモデリング因子・ヒストン修飾因子が織りなす複雑な臓器発生機構のモデルとしてー
40	2012年10月 (別紙40)	実験医学 Vol.30 No.18, 2896–2901, 2012(羊土社) 特集「受精卵から多様な組織を作り出す 発生のエピジェネティクス」 エピジェネティクスで組織可塑性を理解する
41	2012年10月 (別紙41)	第29回国際心臓研究学会(ISHR) 日本部会総会(福岡) Sa+ Cells, a Novel Cardiac Lineage, Promote Heart Program and Its Regeneration