

Banyu Foundation Research Grant 2013—生活習慣病領域—

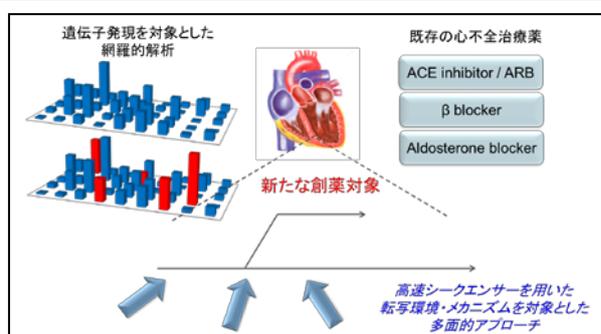
研究成果報告書(最終) <概要>

所 属	大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学
氏 名	肥後 修一郎
研究テーマ	創薬シーズ探索へつなぐ心不全病態におけるエピゲノム定量法の確立

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

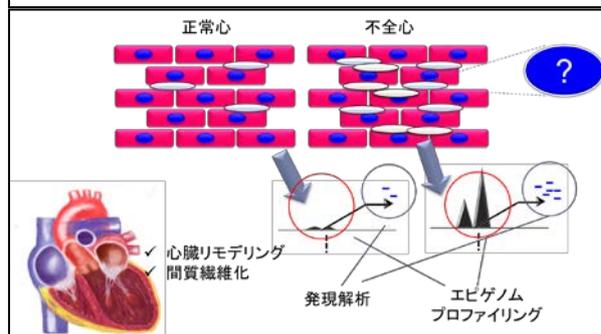
【研究目的】

心不全は現代社会において依然予後不良な疾患であり、その克服のためには、従来の薬物治療薬に続く新たな治療法の探索が急務である。我々は、圧負荷心不全モデルマウスを対象に、高速シーケンサー解析を用いて、発現解析及び定量的エピゲノム解析を行い、創薬対象となり得る分子探索を試みた(右図)。



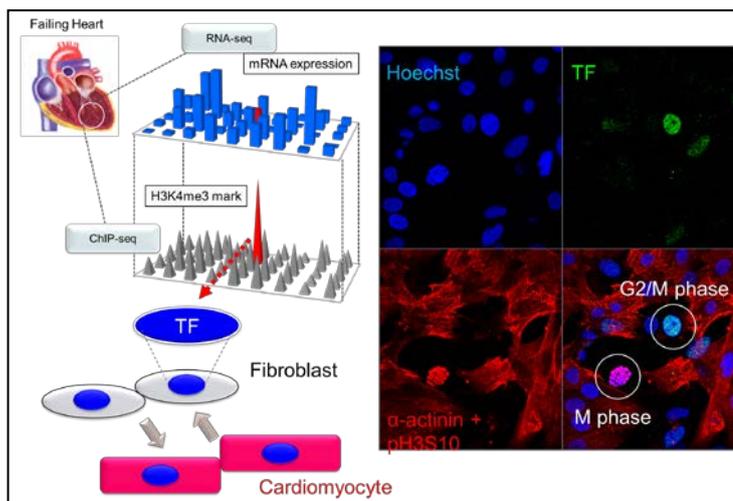
【研究方法】

マウス圧負荷心臓組織を対象に、活性化エピゲノムマークである H3K4me3 ChIP シークエンス・RNA シークエンス解析、及びこれらオミクスデータを統合することによる分子探索を行った。次いで、同定分子の機能解析をマウス圧負荷心不全組織、培養細胞を用いて行った。



【研究成果】

慢性心不全において活性化エピゲノムマーク H3K4me3 が誘導される 45 個の遺伝子を同定した。機能アノテーションクラスタリングにより、これら遺伝子の機能は細胞外マトリックス産生等線維化に有意に関連していた。これら遺伝子集団のなかで、心血管病態において過去の報告がない転写因子を見出した。本因子は圧負荷心において間質細胞に発現し、培養細胞を用いた解析により、心臓線維芽細胞の一部のポピュレーションに発現していること、線維芽細胞の反応性増殖に関与していることが明らかとなった。更にメカニズムを解明するためノックダウンと RNA シークエンスを組み合わせ、下流遺伝子を探索したところ、細胞周期に関与する一連の遺伝子の発現低下を認めた。



高速シーケンサーを用いた解析により線維芽細胞の反応性増殖の制御因子を同定し、これらオミクス解析が分子探索において有用であることが示唆された。

## Banyu Foundation Research Grant 2013—生活習慣病領域—

## 研究成果報告書(最終) &lt;発表実績/予定一覧&gt;

所	属	大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学
氏	名	肥後 修一朗

1. 論文発表実績	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。</li> <li>掲載年次順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。</li> <li>国内外雑誌を問わない。</li> <li>印刷中は in press と記入、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。</li> <li>欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>
1	Hayashi T, Asano Y, Shintani Y, Aoyama H, Kioka H, Tsukamoto O, Hikita M, Shinzawa-Itoh K, Takafuji K, <u>Higo S</u> , Kato H, Yamazaki S, Matsuoka K, Nakano A, Asanuma H, Asakura M, Minamino T, Goto Y, Ogura T, Kitakaze M, Komuro I, Sakata Y, Tsukihara T, Yoshikawa S, Takashima S (2015) Higd1a is a positive regulator of cytochrome c oxidase. Proc Natl Acad Sci U S A 112: 1553-1558. (査読有)
2	Yan Y, Tsukamoto O, Nakano A, Kato H, Kioka H, Ito N, <u>Higo S</u> , Yamazaki S, Shintani Y, Matsuoka K, Liao Y, Asanuma H, Asakura M, Takafuji K, Minamino T, Asano Y, Kitakaze M, Takashima S (2015) Augmented AMPK activity inhibits cell migration by phosphorylating the novel substrate Pdlim5. Nat Commun 6: 6137. (査読有)
3	Shintani Y, Drexler HC, Kioka H, Terracciano CM, Coppen SR, Imamura H, Akao M, Nakai J, Wheeler AP, <u>Higo S</u> , Nakayama H, Takashima S, Yashiro K, Suzuki K (2014) Toll-like receptor 9 protects non-immune cells from stress by modulating mitochondrial ATP synthesis through the inhibition of SERCA2. EMBO Rep 15: 438-445. (査読有)
4	Matsuoka K, Asano Y, <u>Higo S</u> , Tsukamoto O, Yan Y, Yamazaki S, Matsuzaki T, Kioka H, Kato H, Uno Y, Asakura M, Asanuma H, Minamino T, Aburatani H, Kitakaze M, Komuro I, Takashima S (2014) Noninvasive and quantitative live imaging reveals a potential stress-responsive enhancer in the failing heart. FASEB J 28: 1870-1879. (査読有)
5	Kioka H, Kato H, Fujikawa M, Tsukamoto O, Suzuki T, Imamura H, Nakano A, <u>Higo S</u> , Yamazaki S, Matsuzaki T, Takafuji K, Asanuma H, Asakura M, Minamino T, Shintani Y, Yoshida M, Noji H, Kitakaze M, Komuro I, Asano Y, Takashima S (2014) Evaluation of intramitochondrial ATP levels identifies G0/G1 switch gene 2 as a positive regulator of oxidative phosphorylation. Proc Natl Acad Sci U S A 111: 273-278. (査読有)

様式 4-2②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>・ 国内外を問わない。</li> <li>・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2015年4月26日	第79回日本循環器学会学術集会シンポジウム Shuichiro Higo, Yuki Masumura, Yoshihiro Asano, Issei Komuro, Masafumi Kitakaze, Yasushi Sakata and Seiji Takashima Molecular Discovery Research using TransOmics in Cardiovascular Pathophysiology
2	2014年9月5日	第5回 Molecular Cardiovascular Conference II Shuichiro Higo, Yoshihiro Asano, Yuki Masumura, Yasushi Sakata, Masafumi Kitakaze, Seiji Takashima Meox1 is a Cell-cycle Oscillator Required for Mitotic Transition and Proliferation in Cardiac Fibroblasts
3	2014年7月15日	BASIC CARDIOVASCULAR SCIENCES 2014 SCIENTIFIC SESSIONS Shuichiro Higo, Yoshihiro Asano, Yuki Masumura, Yasushi Sakata, Masafumi Kitakaze, Seiji Takashima Meox1 is a Cell-cycle Oscillator Required for Mitotic Transition and Proliferation in Cardiac Fibroblasts
4	2014年4月11日	第51回日本臨床分子医学会 肥後 修一郎、朝野 仁裕、増村 雄喜、坂田 泰史、澤 芳樹、北風 政史、小室 一成、高島 成二 定量的エピゲノム解析を用いた心臓線維芽細胞における細胞周期制御因子の同定
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		