研究助成 2019-生活習慣病領域-研究成果報告書(最終) <概要>

所	属	慶應義塾大学医学部 予防医療センター
氏	名	橋本 寿之
研究	テーマ	オルガノイド形成に向けた心臓刺激伝導系転写制御機構の解明

- 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、研究手法、研究成果などを、1ページにまとめること。 (図表、写真などの貼付を含む)

【研究目的】

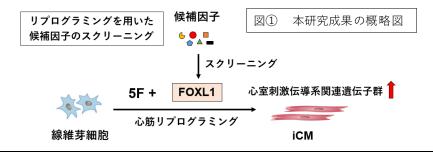
心疾患における致死的な不整脈は刺激伝導系特殊心筋細胞のような希少な細胞集団にも起源が報告されているが、現状ではこれら特殊心筋形成における転写ネットワークは不明な点が多く、特殊心筋が心疾患の病態にどのように寄与するかは十分に解析できていない。本研究では心筋リプログラミングと心臓発生過程のエピゲノムの共通点に着目し、心筋リプログラミング法を利用して心室刺激伝導系の特殊心筋細胞を誘導する新たな転写因子を同定する事を目的とする。そしてその転写因子を利用して多能性幹細胞から特殊心筋細胞を効率的に分化誘導する技術の開発を目指す。

【研究手法】

マウス線維芽細胞においてレトロウイルスを用いて、申請者がすでに報告しているリプログラミング効率を増幅する約 30 個の転写因子を一つずつ心筋リプログラミング因子(5F)に追加し、心室刺激伝導系のマーカーである Cntn2 と Myl2 の発現を定量 PCR (qPCR) 法で確認する。その中で最も効果の強かった転写因子を用いてリプログラミングを行い、RNA シーケンスによりトランスクリプトーム全体での刺激伝導系マーカーの発現の上昇を確認する。また、因子 X がどのようにして刺激伝導系マーカーの発現を調節しているかを、活性型エンハンサーのマーカーである H3K27ac と因子 X に対してクロマチン免疫沈降シーケンス (ChIP-Seq) を行い確認する。

【研究成果】

我々はリプログラミング効率を増幅する因子の中から、上記スクリーニングにより心室刺激 伝導系のマーカーである Cntn2 と Myl2 の発現を強く誘導する FOXL1 という転写因子を同定した (図①)。次に心筋リプログラミング因子に FOXL1 を加えた心筋様細胞のトランスクリプトーム解析を行ったところ、パスウェイ解析で心室刺激伝導系に関連する遺伝子が全体的に強く誘導されていることが確認できた。また、ChIP-seq 解析でも FOXL1 は心室刺激伝導系遺伝子群の近傍に結合し、エンハンサーを活性化することが判明した。以上より、我々はマルチオミクス解析を用いて新規転写因子 FOXL1 が心筋リプログラミング中に心室刺激伝導系に関連した転写ネットワークを活性化することを明らかにした。



研究助成 2019-生活習慣病領域-研究成果報告書(最終)<発表実績/予定一覧>

所	属	慶應義塾大学医学部 予防医療センター
氏	名	橋本 寿之

1. 論文発表実績

- 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。
- 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。
- 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。
- 国内外雑誌を問わない。
- 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。
- 欄が足りない場合は、増やして記入すること。

1	該当なし
2	
3	
4	

2. 学会発表実績

- 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。
- 発表学会名、発表者名、演題を記入する。
- 国内外を問わない。
- 欄が足りない場合は、増やして記入すること。

	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1		該当なし
2		
3		
4		
3.	投稿、発表予定	
Э.	汉侗、元公了足	
Э.	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		雑誌名、学会名等 該当なし
1		
1 2		
1 2 3		