

研究助成 2021 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（最終） <概要>

所 属	国立循環器病研究センター研究所・心臓再生制御部
氏 名	菊地 和
研究テーマ	心筋再生プログラム発動機序の解明

- 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

高齢化が進む我が国では、生活習慣病に起因する心不全が今後ますます増加すると考えられている。特に重症心不全へに対する新たな治療法の開発が求められており、心筋再生療法の実現が期待されている。我々はこれまでの研究において、成体においても高い再生能を保持するゼブラフィッシュは、心筋細胞の脱分化と増殖誘導を介して損傷により失われた心筋を再生し、心臓の機能を回復することを報告してきた。さらに最近の研究では、この心筋自己再生プログラムを起動する転写因子として Krüppel-like factor 1 (Klf1) を同定している。この再生誘導因子は再生能を持たない成体マウスの心臓では発現しないが、ウイルスベクターを用いて強制的に発現すると、心筋梗塞後の心臓機能を有意に改善することができる。本研究では新たな心臓再生療法の開発につながる基盤形成を目指し、Klf1 の発現誘導機構の解明に取り組んだ。

研究手法

再生している心筋細胞において Klf1 の遺伝子発現レベルはきわめて低く、遺伝子発現制御機構の解析が困難であった。我々は本研究に先立つ予備実験において、心臓再生時と類似した貧血ストレス負荷時に Klf1 発現が心筋特異的に強く誘導されることを見出しており、この独自の実験系を用いて以下の研究項目の実施を計画した。

- 1) 貧血心臓を用いた単一心筋細胞核のマルチオーム解析
- 2) Klf1 発現誘導経路のバイオインフォマティクス解析
- 3) Klf1 発現制御因子の in vivo 機能スクリーニング

研究成果

貧血心臓を用いた心筋細胞核の遺伝子発現解析、発現制御領域の解析により、低酸素誘導性因子 1 (hypoxia-inducible factor 1a, HIF-1a) の関与が示唆された。In vivo でこの因子の機能を活性化または抑制化する変異体を作製し、これらを心筋特異的に発現するゼブラフィッシュモデルを樹立、Klf1 発現誘導機構への関与を解析した。その結果、HIF-1a 機能の抑制により貧血心臓における Klf1 の発現誘導が抑制されたものの、活性化型 HIF-1a による Klf1 発現誘導は見られず、この因子が Klf1 発現誘導機序に必要であるものの、十分ではないことが示唆された。現在他の因子の関与について解析を継続している。

研究助成 2021 – 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	国立循環器病研究センター研究所・心臓再生制御部
氏	名	菊地 和

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、投稿中の論文はその旨を記載すること。なお学会のアブストラクトは含めない。
- 欄が足りない場合は、増やして記入すること。

1	Masahito Ogawa and <u>Kazu Kikuchi</u> . Generation of conditional knockout zebrafish using an invertible gene-trap cassette. <i>Methods Mol Biol</i> 2707:205-214 (2024)
2	Hiroyuki Nakajima, Hiroyuki Ishikawa, Takuya Yamamoto, Ayano Chiba, Hajime Fukui, Keisuke Sako, Moe Fukumoto, Kenny Mattonet, Hyouk-Bum Kwon, Subhra P Hui, Gergana D Dobрева, <u>Kazu Kikuchi</u> , Christian SM Helker, Didier YR Stainier, Naoki Mochizuki. <i>Dev Cell</i> doi: 10.1016/j.devcel.2022.12.013. (2023) 査読有
3	Subhra P. Hui, Kotaro Sugimoto, Delicia Z. Sheng, <u>Kazu Kikuchi</u> . Regulatory T cells regulate blastemal proliferation during zebrafish caudal fin regeneration. <i>Front Immunol</i> 13:981000 (2022) 査読有
4	Julia Y. Kam, Elinor Hortle, Elizabeth Krogman, Sherridan E. Warner, Kathryn Wright, Kaiming Luo, Tina Cheng, Pradeep Manuneedhi Cholan, <u>Kazu Kikuchi</u> , James A. Triccas, Warwick J. Britton, Matt D. Johansen, Laurent Kremer, Stefan H. Oehlers. Rough and smooth variant Mycobacterium abscessus infections are differentially controlled by host immunity during chronic infection. <i>Nat Commun</i> 13:952 (2022) 査読有
5	Kaiming Luo, Masahito Ogawa, Anita Ayer, Warwick J. Britton, Roland Stocker, <u>Kazu Kikuchi</u> , Stefan H. Oehlers. Zebrafish heme oxygenase 1a is necessary for normal development and macrophage migration. <i>Zebrafish</i> 19:7-17 (2022) 査読有
6	Kaiming Luo, Roland Stocker, Warwick J. Britton, <u>Kazu Kikuchi</u> , Stefan H. Oehlers. Haeme oxygenase limits Mycobacterium marinum infection-induced detrimental ferrostatin-sensitive cell death in zebrafish. <i>FEBS Lett</i> 289:671-81 (2022) 査読有

様式 3-3②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ● 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	2023年12月9日	Cardiovascular and Metabolic Week 2022/BCVR, <u>Kazu Kikuchi</u> , Transcription factors regulating cardiomyocyte dedifferentiation and proliferation
2	2023年12月8日	第46回日本分子生物学会年会, 新興心血管生物学／心血管生物学の新潮流, <u>菊地 和</u> , 心筋細胞の脱分化・増殖を制御する分子機構と「透明魚」の紹介
3	2023年10月19日	International Conference of the Genetics Society of Korea, <u>Kazu Kikuchi</u> , Genetic dissection of the transcriptional program of cardiomyocyte regeneration
4	2023年6月30日	第75回日本細胞生物学会大会, 細胞の identity change がもたらす組織再生と老化, <u>菊地 和</u> , 心筋細胞の脱分化と増殖を制御する転写因子
5	2023年3月8日	RIKEN BDR Symposium 2023: Transitions in Biological Systems, <u>Kazu Kikuchi</u> , Klf1 regulates cardiomyocyte state transitions that are essential for heart regeneration in zebrafish
6	2022年9月27日	EMBO Workshop: The Molecular and Cellular Basis of Regeneration and Tissue Repair, <u>Kazu Kikuchi</u> , Induction of adult cardiomyocyte renewal by Klf1
7	2022年6月25日	The 17th International Zebrafish Conference, <u>Kazu Kikuchi</u> , Non-cell autonomous effects of cardiomyocyte renewal
8	2022年4月20日	International Society for Regeneration Biology, Regeneration Around the World, <u>Kazu Kikuchi</u> , Cell-cell communication during cardiomyocyte renewal

3. 投稿、発表予定

	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		
5		
6		