

第 12 回万有医学奨励賞 – 生活習慣病領域 –

研究成果報告書（追加助成） <概要>

現 所 属	慶應義塾大学医学部循環器内科
氏 名	貞廣威太郎
研究テーマ	生体内心筋リプログラミングによる慢性心不全治療法の開発
<ul style="list-style-type: none"> ● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。 ● 構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果等 1 ページにまとめること。 (図表、写真等の貼付を含む) 	

【目的】心不全患者数は世界的に急増している。本研究は、新規治療が熱望される心筋梗塞後の慢性心不全に対し、心筋直接リプログラミングによる革新的な心臓再生法の確立を目的とする。

【方法】慢性心不全モデルマウスを作製し、心筋直接リプログラミングによる心臓再生が可能かを検討し、その分子生物学的な再生機構を明らかにする。薬剤投与により心不全の心臓線維芽細胞特異的にリプログラミング遺伝子と、蛍光タンパク質を発現する遺伝子改変マウスを作製する。このマウスを使用し、再生心筋細胞の詳細な評価や、心不全治療・抗線維化効果を検証する。

【研究成果】

1. 心臓線維芽細胞選択的に心筋リプログラミング遺伝子を発現する遺伝子改変マウスの作製

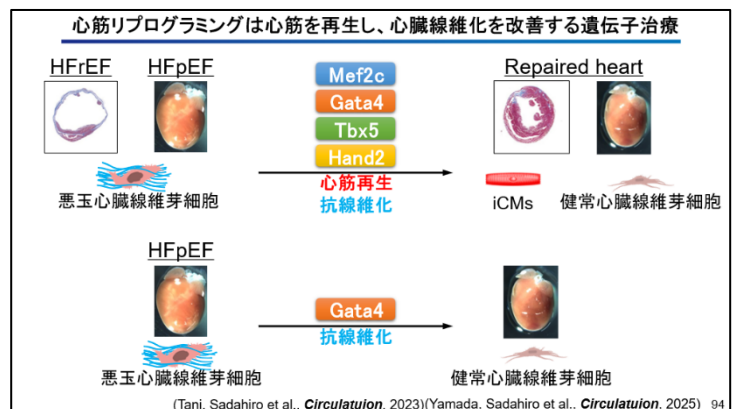
心臓内線維芽細胞に 4 つの心筋リプログラミング遺伝子を時期・部位特異的に発現制御できる CAG-CAT-MGTH2A Tg マウスと、タモキシフェン誘導性の線維芽細胞特異的 Cre マウス (Tcf21-iCre Tg) と R26tdTomato レポーターマウスと交配し、トリプルトランスジェニック (TTg) マウスを作製した。

2. 収縮不全心不全モデル・拡張不全心不全モデルにおける心筋リプログラミング法の開発

TTg マウスに心筋梗塞作製、または生活習慣病付加によって、それぞれ収縮不全、拡張不全を発症させた状態でタモキシフェンを投与し、心筋リプログラミングを開始した。投与後 2 か月の心臓組織切片では、**心臓線維芽細胞の約 1-2% が心筋細胞へと再生し、心臓線維化領域が縮小する**ことが明らかになった。再生した心筋細胞は周囲の心筋細胞と Cx43 を介して結合しており、**失われた心臓収縮機能も改善**した。

3. 心筋リプログラミングが果たす抗線維化機構の解明

心筋リプログラミングによる抗線維化機構解明のため、心不全発症 3 か月に行ったシングルセル解析の結果、心臓線維芽細胞は 6 ~ 7 種類の異なる細胞集団から構成され、その中には線維化組織形成を促進する線維芽細胞集団（悪玉線維芽細胞）が含まれていた。さらに心筋リプログラミング因子の発現によって、この悪玉線維芽細胞は線維化関連遺伝子発現が低い健全な線維芽細胞（善玉線維芽細胞）の状態に変化する事が明らかとなった。これらの結果から、心筋リプログラミングが **1. 線維芽細胞からの心筋再生**、**2. 抗線維化** という 2 つの機序で心不全を改善させることが判明した（右図）。



様式 4-3①

第 12 回万有医学奨励賞 – 生活習慣病領域 –

研究成果報告書（追加助成） <発表実績/予定一覧>

現 所 属	慶應義塾大学医学部循環器内科
氏 名	貞廣威太郎
<ul style="list-style-type: none"> ● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。 ● 欄が足りない場合は増やして記入すること。 	
1. 論文発表実績	
<ul style="list-style-type: none"> ● 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。 ● 論文の PDF を添付すること。 ● 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こと。 なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に<u>下線</u>を引くこと。 ● 国内外雑誌を問わない。 ● 印刷中は in press と記入し、投稿中の論文および学会のアブストラクトは含めないこと。 	
1	Yamada Y*, <u>Sadahiro T*</u> , Nakano K, Honda S, Abe Y, Akiyama T, Fujita R, Nakamura M, Maeda T, Kuze Y, Onishi M, Seki M, Suzuki Y, Takeuchi C, Iwasaki YW, Murano K, Sakata-Yanagimoto M, Chiba S, Kato H, Sakamoto H, Hiramatsu Y, Ieda M. Cardiac Reprogramming and Gata4 Overexpression Reduce Fibrosis and Improve Diastolic Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. <i>Circulation</i> 2025; 151: 379–395. 査読：有 *Equal contributors.
2	Honda S*, <u>Sadahiro T*</u> , Abe Y, Yamada Y, Akiyama T, Nakano K, Umei TC, Nakamura M, Maeda T, Okada H, Hayashi Y, Ishizu T, Ieda M. Shortening and optimization of MEF2C and GATA4 promote cardiac reprogramming. <i>Biochemical and Biophysical Research Communications</i> 2025. 査読：有 *Equal contributors.
3	Nakano K*, <u>Sadahiro T*</u> , Fujita R, Isomi M, Abe Y, Yamada Y, Akiyama T, Honda S, French BA, Mizukami H, Ieda M. Development of adeno-associated viral vectors targeting cardiac fibroblasts for efficient in vivo cardiac reprogramming. <i>Stem Cell Reports</i> 2024; 19: 1389–1398. 査読：有 *Equal contributors.
4	Abe Y*, Tani H*, <u>Sadahiro T*</u> , Yamada Y, Akiyama T, Nakano K, Honda S, Ko S, Anzai A, Ieda M. Cardiac reprogramming reduces inflammatory macrophages and improves cardiac function in chronic myocardial infarction. <i>Biochemical and Biophysical Research Communications</i> 2024; 690: 149272. 査読：有 *Equal contributors.

様式 4-3②

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、演題を記入すること。 ● アブストラクト、プログラム等の PDF を添付すること。 ● 国内外を問わない。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2025 年 12 月 13 日	第 9 回日本循環器学会基礎研究フォーラム、貞廣威太郎、Heart Failure Treatment through Cardiac Regeneration and Antifibrosis
2	2025 年 9 月 27 日	2025 年度日本心脈管作動物質学会 若手研究者交流シンポジウム、貞廣威太郎、心筋リプログラミングによる心不全治療開発を目指して
3	2025 年 5 月 12 日	XXV World Congress International Society for Heart Research、貞廣威太郎、Trans-differentiation of cardiac fibroblasts reveals a new molecular mechanisms for HFpEF
4	2025 年 3 月 30 日	第 89 回日本循環器学会学術集会、貞廣威太郎、Cardiac reprogramming to treat heart failure
5	2025 年 3 月 22 日	第 24 回日本再生医療学会総会、貞廣威太郎、心筋リプログラミングによる心臓再生
6		
3. 投稿、発表予定（投稿中の論文も含める）		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		
5		
6		