

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03683

研究課題名(和文) 成熟心筋細胞の脱分化・増殖誘導機序の解明

研究課題名(英文) Elucidation of cardiomyocyte dedifferentiation and proliferation mechanisms

研究代表者

菊地 和 (Kikuchi, Kazu)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・部長

研究者番号：10638240

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では転写因子Klf1は遠位エンハンサーに結合し、心筋細胞分化を制御する中心的な転写因子Gata4、Nkx2.5、Mef2の結合領域を閉じることで心筋分化遺伝子群の広範な発現抑制を誘導することを明らかにした。また、Klf1はミトコンドリア代謝を調節することで酸化ストレスを減少させるとともに、細胞周期遺伝子の発現を介して心筋細胞増殖を促進することを明らかにした。さらに、心筋細胞特異的にKlf1を発現するマウス系統を樹立し、成体心臓においてKlf1発現誘導による心筋細胞増殖、顕著な心肥大の誘導を示唆する結果を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

申請者が見出したKlf1経路は既知のHippo-Yap経路やErbB2経路などとは異なる、全く新しい心筋再生誘導機構である。これまで心筋細胞増殖の誘導は主に増殖促進機構の解明を中心に行われてきたが、本研究によりKlf1が心筋細胞の脱分化と代謝リプログラミングにおいても重要な機能を果たすことが明らかとなった。本研究によるKlf1機能の解明は、ヒト心筋細胞を増殖不能から増殖可能状態へと転換する新規医療技術の開発に大きく貢献することが期待される。

研究成果の概要(英文)：We performed a genome-wide analysis of Klf1 binding sites and found that most Klf1 binding sites are enriched in distal enhancer regions, which induces a global reduction in chromatin accessibility. Motif enrichment analysis revealed that the binding sites for the core cardiac transcription factors (Gata4, Nkx2-5, Mef2) are significantly enriched in the reduced accessibility regions, indicating that Klf1 induces cardiomyocyte dedifferentiation by suppressing cardiac gene regulatory network controlled by the core cardiac transcription factors. Klf1 also upregulates the expression of diverse cell cycle genes with a simultaneous downregulation of the mitochondrial respiration pathway, which enables cardiomyocytes to proliferate with reduced oxidative stress. We generated transgenic mouse lines and observed that Klf1 induction also leads to the increase of cardiomyocyte proliferation and cardiac size, and further analysis of these mouse lines is underway.

研究分野：再生生物学

キーワード：心筋再生 心筋細胞 脱分化 増殖 転写因子 ゼブラフィッシュ マウス 心不全

## 1. 研究開始当初の背景

わが国の死因第 2 位を占める心疾患は、社会高齢化にともない今後さらに増加すると考えられている。特に、根本的な治療法が未だ心臓移植しか存在しない重症心不全症の増加が危惧されており、現状のままでは医療体制のひっ迫を生じかねない事態であると考えられている。このような状況を背景として、心臓再生療法の研究開発が注目されており、iPS 細胞などから分化した心筋細胞や間葉系幹細胞を用いた細胞移植療法を中心に研究が進められてきた。しかし、機能回復のためには大量の移植細胞を準備しなければならず、また、移植後の細胞の定着性などの問題も知られており、細胞移植とは異なる新たな再生療法の開発につながる基礎研究の重要性も認識されている。

哺乳類とは異なり、両生類や魚類は成体においても高い再生能を保持することが知られている。発生学のモデル動物として使用されてきた硬骨魚ゼブラフィッシュもきわめて高い心臓再生能を有することが報告されており、心臓再生を制御する分子・細胞機構の理解に有用なモデルとして近年活発に使用されている。申請者の先行研究などにより、ゼブラフィッシュの心臓再生は心臓幹細胞や前駆細胞が新たに心筋に分化することで達成されるのではなく、損傷に反応した成熟心筋細胞が脱分化・増殖することで達成されることが明らかとなっていた。その後、マウス、ラット、ブタなどの哺乳類も生後数日の間には同様に心筋細胞の脱分化、増殖により心臓を再生することが明らかとなり、この機序に介入する新たな心臓再生療法の開発が期待されている。

## 2. 研究の目的

心筋細胞の脱分化・増殖を誘導する経路として、Nrg1/ERBB2 や Hippo/YAP 経路が注目されている。しかし、いずれの経路もその構成分子には癌遺伝子産物が含まれており、将来的な治療応用における安全性について不透明な点があることも否めない。また、これらの経路により心筋再生における心筋細胞増殖の再活性化機構の一端が明らかとなったものの、脱分化誘導機構については未だ不明な点が多い。そこで、ゼブラフィッシュの再生心臓において心筋細胞の脱分化が誘導されるタイミングで遺伝子発現解析結果を行い、細胞分化を制御する転写因子に絞って発現が変化する遺伝子を探索したところ、脱分化誘導候補因子として Kruppel-like factor 1 (Klf1) を同定した。

予備研究では Klf1 がきわめて顕著な心筋細胞の脱分化・増殖誘導機能を持つことが分かり、さらに再生不能である成体マウスの心臓では Klf1 の発現が見られないものの、ウイルスベクターによる強制発現により梗塞後の心機能が改善することが明らかとなった。この結果から、申請者は、Klf1 が成熟心筋細胞に埋め込まれたエピジェネティック修飾を損傷依存性に変化させる上で重要なスイッチ分子であり、その経路を操作することで哺乳類心臓における再生誘導が可能であると仮定して本研究を開始した。具体的には、1) Klf1 を起点とする心筋再生プログラムの全体像および発動機序は何か、2) その機序は進化的にどの程度哺乳類心臓に保存されるか、そして、3) 重症心不全における心筋自己再生療法への応用は可能か、の 3 つを中心的な問いとして掲げ、以下の研究項目に取組んだ。

研究項目 1) Klf1 を起点とする心筋細胞脱分化・増殖亢進プログラムの解明

研究項目 2) Klf1 発現マウスの確立と Klf1 機能の魚-マウス間比較解析

研究項目 3) Klf1 発現マウスを用いた心筋自己再生誘導療法の検討

## 3. 研究の方法

各研究項目の実施にあたり使用を計画した方法を以下に記載する。

研究項目 1) Klf1 を起点とする心筋細胞脱分化・増殖亢進プログラムの解明

まず、Klf1 の全ゲノム DNA 結合配列を同定するため、タモキシフェン処置により Klf1 を発現するゼブラフィッシュ系統から得た Klf1 発現 (klf1-ON) 心臓を用いて、Klf1 の ChIP-seq 解析を実施し、得られたピークに対して GREAT (Genomic Regions Enrichment of Annotations Tool) 解析などを行い、Klf1 結合部位が制御する遺伝子セットを明らかにする。

次に、Klf1 発現心臓のエピゲノム・遺伝子発現解析を実施するため、klf1-ON 心臓を用いて ATAC-seq、H3K27ac ChIP-seq、H3K4me1 ChIP-seq、H3K4me3 ChIP-seq、DNA メチレーション解析、RNA-seq 解析を実施し、変化が見られたゲノム領域について GREAT 解析などを行い、エピゲノム変化に影響される遺伝子群を明らかにするとともに、RNA-seq 解析結果について Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) などを行い、変化が生じる遺伝子群を明らかにする。

最後に、Klf1 標的遺伝子の同定と機能解析を実施するため、Klf1 ChIP-seq データ、RNA-seq データ、エピゲノム解析データを比較し、Klf1 が直接発現を制御する遺伝子を同定し、その分

子の機能を解析する。

#### 研究項目 2) Klf1 発現マウスの確立と Klf1 機能の魚-マウス間比較解析

再生可能なゼブラフィッシュと再生不能なマウス心臓における Klf1 機能の比較を実施するため、まず Tet-off 系など発現誘導系を用いて心臓特異的 Klf1 発現モデルマウスを確立する (mKlf1-ON)。得られたマウスの検証実験を行い、この Klf1 を発現したマウス心臓とゼブラフィッシュ心臓 (klf1-ON) を用いて、RNA-seq 解析、エピゲノム解析を実施する。

#### 研究項目 3) Klf1 発現マウスを用いた心筋自己再生誘導療法の検討

マウス心臓における Klf1 発現の治療効果を検討するため、冠動脈結紮術を用いて mKlf1-ON 心臓に心筋梗塞を誘導し、Klf1 の発現誘導を心筋梗塞と同時、梗塞 2 週後、梗塞 4 週後などで実施し、その機能回復効果について、組織学的解析および心エコー解析により検討する。

### 4. 研究成果

Klf1 を起点とする心筋細胞脱分化・増殖亢進プログラムを解明するため (研究項目 1)、上記の方法を用いて klf-ON 心臓における遺伝子発現変化やクロマチン構造の変化を網羅的に解析し、以下の結果を得た。すなわち、Klf1 はエンハンサー領域に結合し、広範なゲノム領域でクロマチン構造の閉化を誘導することで、心筋分化のマスター転写因子として知られている Mef2、Gata4、Nkx2-5 が制御するサルコメア遺伝子などの心筋特異的遺伝子群を抑制する。さらに、Klf1 は細胞増殖に関わる様々な遺伝子の発現を上昇させるとともに、ミトコンドリア遺伝子や電子伝達系の構成遺伝子の発現を顕著に低下させる。この代謝系遺伝子群に見られた顕著な変化は予想外であったため、さらに klf-ON 心臓を用いたメタボローム解析を実施したところ、ミトコンドリアによる通常のエネルギー産生経路が低下し、代わりに DNA やアミノ酸など、新しい細胞を作る上で必須な構成成分の産生経路が顕著に上昇することが明らかとなった。

以上の結果により、Klf1 は遺伝子発現調節、クロマチン構造変化、代謝経路の再配列を適切に制御することで心筋細胞の脱分化・増殖プログラムの「スイッチ」として機能する、きわめて重要な転写因子であることが明らかとなった。この結果の新規性は高く評価され、心臓再生分野における重要な知見としてサイエンス誌への掲載が認められた (Ogawa...Kikuchi, *Science* 2021 責任著者)。

続いて、Klf1-ChIP-seq データ、RNA-seq データ、エピゲノム解析データを比較し、Klf1 が直接発現を制御する遺伝子を複数同定した。さらに、RT-qPCR、RNAscope を用いた発現解析から候補遺伝子を絞り込み、遺伝子導入ゼブラフィッシュを用いた機能解析を行った結果、心筋再生に関わる新規転写因子の同定に成功した。この転写因子を心筋細胞特異的に強発現するゼブラフィッシュ系統を作製し、機能解析を実施した結果、再生心臓においてはこの転写因子を抑制する分子機構の存在が明らかとなった。この分子機構は過度な再生を抑制し、適切な再生レベルを維持するための記憶機構である可能性が考えられる。現在、この転写因子のコンディショナル KO 系統の作製を完了し、心筋特異的な遺伝子発現抑制実験を実施しており、今後網羅的遺伝子発現解析、ChIP-seq 解析、メタボローム解析などを進め、更なる分子機序の解明を目指す予定である。

Klf1 発現マウスの確立と Klf1 機能の魚-マウス間比較解析について (研究項目 2)、Klf1 発現誘導マウスを 5 系統以上樹立した。そのうち 2 系統で比較的高いレベルの心筋発現を観察したため、現在この 2 系統に焦点をしばり解析を進めている。出生後初期に Klf1 の発現を心筋特異的に発現した個体において生後 14 日を経過しても心筋細胞分裂が観察された。また、成体マウスにおいても Klf1 発現による増殖誘導効果を示唆する組織学的エビデンスが得られたため、心筋細胞分裂を特異的にラベルできる遺伝子改変マウスを交配し、適切な遺伝背景を持つマウスが得られ次第定量解析を実施する予定である。Klf1 機能の魚-マウス間比較解析については、Klf1 発現誘導マウス的心臓を用いた予備的な遺伝子発現解析を実施した。サルコメア遺伝子群、細胞周期遺伝子群の発現変化を認めたが、個体間での発現レベルの変化が大きく、現在 RNA 抽出などの条件検討を実施している。ゼブラフィッシュ心臓の遺伝子発現解析、エピゲノム解析は終了しているため、マウス心臓の条件検討が終了次第、比較解析を実施する。

Klf1 発現マウスを用いた心筋自己再生誘導療法の検討について (研究項目 3)、まず、非損傷心臓における解析を終了し、Klf1 発現誘導による心筋細胞の増殖レベルの上昇、顕著な心肥大を確認した。現在、網羅的遺伝子発現解析、ChIP-seq 解析、メタボローム解析などの実験に使用するマウスの交配を進めている。また、心筋梗塞後の心臓における Klf1 の発現誘導実験を開始し、現在心エコーを用いた経時的な心機能解析を実施している。また、得られた心臓の表現型とこれまで得られたデータと組合せた論文の作成を進めている (Watanabe...Kikuchi 責任著者)。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 11件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Nakajima Hiroyuki, Ishikawa Hiroyuki, Yamamoto Takuya, Chiba Ayano, Fukui Hajime, Sako Keisuke, Fukumoto Moe, Mattonet Kenny, Kwon Hyouk-Bum, Hui Subhra P., Dobrev Gergana D., Kikuchi Kazu, Helker Christian S.M., Stainier Didier Y.R., Mochizuki Naoki	4. 巻 58
2. 論文標題 Endoderm-derived islet1-expressing cells differentiate into endothelial cells to function as the vascular HSPC niche in zebrafish	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Developmental Cell	6. 最初と最後の頁 224 ~ 238.e7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.devcel.2022.12.013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Hui Subhra P., Sugimoto Kotaro, Sheng Delicia Z., Kikuchi Kazu	4. 巻 13
2. 論文標題 Regulatory T cells regulate blastemal proliferation during zebrafish caudal fin regeneration	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 981000
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2022.981000	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Kam Julia Y., Hortle Elinor, Krogman Elizabeth, Warner Sherridan E., Wright Kathryn, Luo Kaiming, Cheng Tina, Manuneechi Cholan Pradeep, Kikuchi Kazu, Triccas James A., Britton Warwick J., Johansen Matt D., Kremer Laurent, Oehlers Stefan H.	4. 巻 13
2. 論文標題 Rough and smooth variants of Mycobacterium abscessus are differentially controlled by host immunity during chronic infection of adult zebrafish	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 952
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-28638-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Luo Kaiming, Ogawa Masahito, Ayer Anita, Britton Warwick J., Stocker Roland, Kikuchi Kazu, Oehlers Stefan H.	4. 巻 19
2. 論文標題 Zebrafish <i>Heme Oxygenase 1a</i> Is Necessary for Normal Development and Macrophage Migration	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Zebrafish	6. 最初と最後の頁 7 ~ 17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/zeb.2021.0058	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Luo Kaiming, Stocker Roland, Britton Warwick J., Kikuchi Kazu, Oehlers Stefan H.	4. 巻 289
2. 論文標題 Haem oxygenase limits Mycobacterium marinum infection-induced detrimental ferrostatin-sensitive cell death in zebrafish	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The FEBS Journal	6. 最初と最後の頁 671 ~ 681
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/febs.16209	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 DGama Percival P...Kikuchi Kazu, Kizil Caghan, Yaksi Emre, Roy Sudipto, Jurisch-Yaksi Nathalie	4. 巻 37
2. 論文標題 Diversity and function of motile ciliated cell types within ependymal lineages of the zebrafish brain	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 109775 ~ 109775
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2021.109775	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ogawa Masahito, Geng Fan-Suo, Humphreys David T., Kristianto Esther, Sheng Delicia Z., Hui Subhra P., Zhang Yuxi, Sugimoto Kotaro, Nakayama Maki, Zheng Dawei, Hesselson Daniel, Hodson Mark P., Bogdanovic Ozren, Kikuchi Kazu	4. 巻 372
2. 論文標題 Kruppel-like factor 1 is a core cardiomyogenic trigger in zebrafish	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science	6. 最初と最後の頁 201 ~ 205
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/science.abe2762	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Masahito Ogawa, Fan-Suo Geng, David T. Humphreys, Esther Kristianto, Delicia Z. Sheng, Subhra P. Hui, Yuxi Zhang, Kotaro Sugimoto, Maki Nakayama, Dawei Zheng, Daniel Hesselson, Mark P. Hodson, Ozren Bogdanovic, and Kazu Kikuchi	4. 巻 372
2. 論文標題 Kruppel-like factor 1 is a core cardiomyogenic trigger in zebrafish	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science	6. 最初と最後の頁 201-205
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/science.abe2762	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Delicia Z. Sheng, Dawei Zheng, Kazu Kikuchi	4. 巻 2158
2. 論文標題 Cardiac resection injury in zebrafish	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol	6. 最初と最後の頁 63-69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-0668-1_6	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Daniele Cultrone, Nathan W. Zammit, Eleanor Self, Benno Postert, Jeremy Z. R. Han, Jacqueline Bailey, Joanna Warren, David R. Croucher, Kazu Kikuchi, Ozren Bogdanovic, Tatyana Chtanova, Daniel Hesselton, Shane T. Grey	4. 巻 10
2. 論文標題 A zebrafish functional genomics model to investigate the role of human A20 variants in vivo	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 19085
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-75917-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Emily S. Wong*, Dawei Zheng†, Siew Z. Tan†, Neil L. Bower, Victoria Garside, Gilles Vanwallegem, Federico Gaiti, Ethan Scott, Benjamin M. Hogan, Kazu Kikuchi, Edwina McGlenn, Mathias Francois*‡, Bernard M. Degnan*‡ (*Corresponding author; †, ‡Contributed equally)	4. 巻 370
2. 論文標題 Deep conservation of the enhancer regulatory code in animals	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Science	6. 最初と最後の頁 eaax8137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/science.aax8137	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Catherine R. Cochrane, Vijesh Vaghjiani, Anette Szczepny, W. Samantha N. Jayasekara, Alvaro Gonzalez-Rajal, Kazu Kikuchi, Geoffrey W. McCaughan, Andrew Burgess, Daniel J. Gough, D. Neil Watkins, Jason E. Cain	4. 巻 130
2. 論文標題 Trp53 and Rb1 regulate autophagy and ligand-dependent Hedgehog signaling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Clin Invest	6. 最初と最後の頁 4006-4018
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI132513	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kazu Kikuchi	4. 巻 63
2. 論文標題 New function of zebrafish regulatory T cells in organ regeneration	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Curr Opin Immunol	6. 最初と最後の頁 7-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.coi.2019.10.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計15件 (うち招待講演 15件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Kazu Kikuchi
2. 発表標題 Klf1 regulates cardiomyocyte state transitions that are essential for heart regeneration in zebrafish
3. 学会等名 RIKEN BDR Symposium 2023: Transitions in Biological Systems (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kazu Kikuchi
2. 発表標題 Induction of adult cardiomyocyte renewal by Klf1
3. 学会等名 EMBO Workshop: The Molecular and Cellular Basis of Regeneration and Tissue Repair (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kazu Kikuchi
2. 発表標題 Non-cell autonomous effects of cardiomyocyte renewal
3. 学会等名 The 17th International Zebrafish Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kazu Kikuchi
2. 発表標題 Cell-cell communication during cardiomyocyte renewal
3. 学会等名 ISRB Regeneration Around the World (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 菊地 和
2. 発表標題 心筋再生の基礎研究と透明魚研究の進展
3. 学会等名 大阪大学CoMIT Omics Centerセミナー (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 菊地 和
2. 発表標題 心筋再生研究と透明魚研究
3. 学会等名 第一回関西共創の場オールスター最先端セミナー (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 菊地 和
2. 発表標題 心筋細胞の自己再生機序
3. 学会等名 Cardio Research Conference (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 菊地 和
2. 発表標題 心筋再生研究の新展開
3. 学会等名 30th Cardiovascular Metabolism and Aging Conference (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 菊地 和
2. 発表標題 心筋細胞の自己再生機序
3. 学会等名 Cardio Research Conference (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 菊地 和
2. 発表標題 Induction of cardiomyocyte renewal in adult hearts
3. 学会等名 The 85th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society/JCS together with WCC 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 菊地 和
2. 発表標題 Klf1-induced mechanisms for adult cardiomyocyte renewal
3. 学会等名 The 5th Japanese Circulation Society Council Forum on Basic Cardiovascular Research (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 菊地 和
2. 発表標題 Regulation of cardiomyocyte dedifferentiation and proliferation by Klf1
3. 学会等名 The 27th Japanese Medaka and Zebrafish Meeting (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 菊地 和
2. 発表標題 Klf1-mediated mechanisms for cardiomyocyte renewal
3. 学会等名 ZDM14: Zebrafish Disease Models Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kazu Kikuchi
2. 発表標題 Induction of cardiomyocyte renewal in adult hearts
3. 学会等名 Japan Circulation Society together with WCC 2021 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kazu Kikuchi
2. 発表標題 Induction of cardiomyocyte renewal in adult hearts
3. 学会等名 International Zebrafish Society Webinar, Zebrafish Cardiac Regeneration (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計9件

産業財産権の名称 KLF INDUCED CARDIOMYOGENESIS	発明者 Kazu Kikuchi, Masahito Ogawa	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/AU2020/050775	出願年 2020年	国内・外国の別 外国
産業財産権の名称 KLF INDUCED CARDIOMYOGENESIS	発明者 Kazu Kikuchi, Masahito Ogawa	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2022-506453	出願年 2022年	国内・外国の別 国内
産業財産権の名称 KLF INDUCED CARDIOMYOGENESIS	発明者 Kazu Kikuchi, Masahito Ogawa	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、米国17/630,263	出願年 2022年	国内・外国の別 外国
産業財産権の名称 KLF INDUCED CARDIOMYOGENESIS	発明者 Kazu Kikuchi, Masahito Ogawa	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、欧州20846139.2	出願年 2022年	国内・外国の別 外国
産業財産権の名称 KLF INDUCED CARDIOMYOGENESIS	発明者 Kazu Kikuchi, Masahito Ogawa	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、カナダ3,148,123	出願年 2022年	国内・外国の別 外国
産業財産権の名称 KLF INDUCED CARDIOMYOGENESIS	発明者 Kazu Kikuchi, Masahito Ogawa	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、インド202217006860	出願年 2022年	国内・外国の別 外国
産業財産権の名称 KLF INDUCED CARDIOMYOGENESIS	発明者 Kazu Kikuchi, Masahito Ogawa	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、韓国10-2022-7006904	出願年 2022年	国内・外国の別 外国
産業財産権の名称 KLF INDUCED CARDIOMYOGENESIS	発明者 Kazu Kikuchi, Masahito Ogawa	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、中国202080066912.2	出願年 2022年	国内・外国の別 外国
産業財産権の名称 KLF INDUCED CARDIOMYOGENESIS	発明者 Kazu Kikuchi, Masahito Ogawa	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、豪州202032241	出願年 2022年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

心筋自己再生を誘導する新規遺伝子Klf1の発見  
[http://www.ncvc.go.jp/pr/release/20210409\\_press.html](http://www.ncvc.go.jp/pr/release/20210409_press.html)  
魚の心筋、傷ついても再生 スイッチ入れる遺伝子解明  
<https://www.asahi.com/articles/ASP484VKXP48PLBJ00D.html>  
Australian scientists discover 'secret switch' ...  
<https://thenewdaily.com.au/life/wellbeing/2021/04/14/heart-healing-switch-fish/>  
Secrets of Healing the Heart Discovered...  
<https://www.genengnews.com/topics/drug-discovery/secrets-of-healing-the-heart-discovered-in-zebrafish-studies/>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	大谷 健太郎  (Otani Kentaro)  (50470191)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・室長    (84404)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------