

令和 6 年 9 月 11 日現在

機関番号：82401

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K15356

研究課題名（和文）核酸塩基代謝を標的とする心筋細胞増殖性リプログラミング法の確立

研究課題名（英文）Establishment of a Reprogramming Method for Cardiomyocyte Proliferation by Targeting Nucleic Acid Metabolism

研究代表者

齋藤 祐一（Saito, Yuichi）

国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・基礎科学特別研究員

研究者番号：30880364

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000 円

研究成果の概要（和文）：哺乳類の心筋細胞は出生後に高濃度の酸素環境にさらされ、酸化的DNA損傷を受けることで増殖能力と再生能力を半永久的に失う。このため、成体哺乳類の心筋は通常、再生能力を持たない。反対に、長期間の低酸素処置によって心筋細胞は増殖能力を取り戻すことが可能である。しかし、心筋梗塞の治療において患者に長期間の低酸素処置を行うことは現実的ではなく、薬剤を用いた心筋の増殖性リプログラミング法の確立が望まれるが、これはいまだ達成されていない。本研究ではDNAの構成要素である核酸塩基代謝を制御することにより薬剤を用いた心筋の増殖性リプログラミング法の確立を目指して検討を実施した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果は、心筋再生能力の再賦活化という臨床的意義のある新たな治療戦略を確立するために重要な心筋増殖停止および心筋再生能力喪失の分子基盤についてのエビデンスを得るものである。本研究成果により、これまで心筋増殖能力の喪失および心筋再生能力の喪失と結び付けられることのなかった核酸塩基代謝の新たな役割が見出された。

研究成果の概要（英文）：Following birth, the cardiomyocytes in mammals face exposure to environments rich in oxygen, leading to oxidative damage to their DNA. This damage significantly impairs their ability to proliferate and regenerate, permanently. Consequently, adult mammalian cardiomyocytes generally lack the ability to regenerate. However, it's been observed that extended exposure to conditions of low oxygen can restore their capacity to proliferate. Nonetheless, using long-term hypoxia as a treatment for heart attacks is impractical. There's a growing interest in developing a drug-based approach for the proliferative reprogramming of cardiomyocytes, although success has been elusive. This research aims to discover such a method by manipulating the metabolism of nucleic acids, essential DNA components, towards proliferative reprogramming.

研究分野：再生生物学

キーワード：キサンチン代謝 プリン代謝 心筋再生 心筋増殖停止 酸化DNA損傷

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

哺乳類の心筋細胞は出生後に高濃度の酸素環境にさらされ、酸化的DNA損傷を受けることで増殖能力と再生能力を半永久的に失う<sup>1</sup>。このため、成体哺乳類の心筋は通常、再生能力を持たない。反対に、長期間の低酸素処置によって心筋細胞は増殖能力を取り戻すことが可能である<sup>2</sup> (以下、「増殖性リプログラミング」と呼ぶ)。しかし、心筋梗塞の治療において患者に長期間の低酸素処置を行うことは現実的ではなく、薬剤を用いた心筋の増殖性リプログラミング法の確立が望まれるが、これはいまだ達成されていない。

われわれは DNA の構成要素であるプリン代謝産物のキサンチン類が出生後のマウス心臓で蓄積することを見出した。また、キサンチン類の代謝過程で活性酸素種を産生するキサンチンオキシダーゼの遺伝子発現が出生後のマウス心筋で上昇することを既存 RNA-seq データ<sup>3</sup>の再解析により見出した。さらに、キサンチンオキシダーゼ阻害薬であるアロプリノールを出生後から新生児マウスに対して継続投与することで、生後7日、14日いずれにおいても出生後に増加する心筋細胞の酸化的 DNA 損傷が抑制されることを確認した。

そこで、これらのデータに基づき、「キサンチン代謝を標的とした薬剤投与により心筋細胞の増殖性リプログラミングが達成できるのではないか？」という仮説を立てた。

## 2. 研究の目的

本研究ではキサンチン代謝が心筋細胞の増殖能喪失・増殖性リプログラミングに与える影響を詳細に検討し、臨床において十分な使用実績のあるキサンチンオキシダーゼ阻害薬のドラッグリポジショニングによる心筋再生誘導法の確立を目指す。

## 3. 研究の方法

## 4. 研究成果

3および4については公表前の結果を含むため後日再提出する。

## 引用文献

1. Puente, B.N., Kimura, W., Muralidhar, S.A., Moon, J., Amatruda, J.F., Phelps, K.L.,

- Grinsfelder, D., Rothermel, B.A., Chen, R., Garcia, J.A., et al. (2014). The oxygen-rich postnatal environment induces cardiomyocyte cell-cycle arrest through DNA damage response. *Cell* *157*, 565-579. 10.1016/j.cell.2014.03.032.
2. Nakada, Y., Canseco, D.C., Thet, S., Abdisalaam, S., Asaithamby, A., Santos, C.X., Shah, A.M., Zhang, H., Faber, J.E., Kinter, M.T., et al. (2017). Hypoxia induces heart regeneration in adult mice. *Nature* *541*, 222-227. 10.1038/nature20173.
  3. Cardoso-Moreira, M., Halbert, J., Valloton, D., Velten, B., Chen, C., Shao, Y., Liechti, A., Ascencao, K., Rummel, C., Ovchinnikova, S., et al. (2019). Gene expression across mammalian organ development. *Nature* *571*, 505-509. 10.1038/s41586-019-1338-5.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nishiyama Chihiro, Saito Yuichi, Sakaguchi Akane, Kaneko Mari, Kiyonari Hiroshi, Xu Yuqing, Arima Yuichiro, Uosaki Hideki, Kimura Wataru	4. 巻 146
2. 論文標題 Prolonged Myocardial Regenerative Capacity in Neonatal Opossum	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Circulation	6. 最初と最後の頁 125 ~ 139
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055269	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 -

1. 著者名 Saito Yuichi, Kimura Wataru	4. 巻 12
2. 論文標題 Roles of Phase Separation for Cellular Redox Maintenance	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Genetics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fgene.2021.691946	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 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 齋藤祐一, 木村航
2. 発表標題 心筋細胞増殖制御の新規標的としての核酸代謝
3. 学会等名 2022 年度生理研心血管研究会 - 比較統合生理学的観点からの循環生理の解析 -
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuichi Saito, Wataru Kimura
2. 発表標題 Nucleotide metabolism as a novel and potential target to regulate cardiomyocyte proliferation
3. 学会等名 第96回 日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuichi Saito, Wataru Kimura
2. 発表標題 Nucleotide metabolism as a novel and potential target to regulate cardiomyocyte proliferation
3. 学会等名 第39回国際心臓研究学会 日本部会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuichi Saito, Wataru Kimura
2. 発表標題 Nucleotide metabolism as a novel and potential target to regulate cardiomyocyte proliferation
3. 学会等名 RIKEN BDR Symposium 2023 Transitions in Biological Systems (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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

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