

講座名（専門科目名）	循環制御医学（国立循環器病研究センター）	氏 名	渡邊 裕介（招へい准教授）
学生への指導方針	心筋自己再生誘導療法の開発を目指した研究を行っています。マウス、ゼブラフィッシュ、ES/iPS 細胞をモデルとして、分子生物学・細胞生物学・遺伝学的手法をベースとした研究を指導します。		
学生に対する要望	心臓再生に興味を持って、新しいことに恐れず挑戦できる学生を希望します。		
問 合 せ 先	(Tel) 06-6170-1069 (41038) (Email) ywatanabe@ncvc.go.jp	担 当 者	渡邊 裕介
その他出願にあたっての注意事項等	国立循環器病研究センター研究所、心臓再生制御部 URL : https://www.ncvc.go.jp/res/divisions/cardiac_regeneration/		

① 心筋再生

心臓の構成細胞の1つである心筋細胞は、その収縮能によって心臓のポンプ機能を担っています。成体の成熟した心筋細胞は増殖能がほとんどないため、心筋梗塞などにより心筋細胞が死んでしまうと心臓のポンプ機能は低下して回復することなく、心不全へと繋がっていきます。損傷を受けた心臓の機能回復のため、現在、私達は心筋の「自己再生誘導療法」の開発を目指しています。その実現のため着目しているのがイモリや魚などにみられる生理的な心筋再生能力です。これら動物では損傷後の心臓において、残存する心筋細胞が一時的に分化状態を逆戻りする「脱分化」を経て再び活発に増殖し、新しい心筋を作り出します。また、哺乳類であるマウス、ラット、ブタにおいても、新生仔期では心筋細胞が脱分化と増殖する能力が保持されており、心臓損傷後も心筋が再生されることが分かってきました。この心筋の自己再生能は成長とともに失われますが、ヒトの心臓においても少ない割合ながら心筋細胞の脱分化・増殖機構が維持されている可能性が示唆されています。そこで私達は、心筋細胞の脱分化・増殖誘導機構を解明し、その人為的操作を基盤とする新たな「心筋自己再生誘導療法」の開発を目指しています。この研究は国立循環器病研究センター研究所、心臓再生制御部（菊地和部長）で進めています。

参考文献

1. Ogawa M et al., Krüppel-like factor 1 is a core cardiomyogenic trigger in zebrafish. *Science* 372:201-5 (2021)
2. Hui SP et al., Zebrafish regulatory T cells mediate organ-specific regenerative programs. *Dev Cell* 43:659-672 (2017)
3. Kikuchi et al., Retinoic acid production by endocardium and epicardium is an injury response essential for zebrafish heart regeneration. *Dev Cell* 20:397-404 (2011)
4. Kikuchi K et al., Primary contribution to zebrafish heart regeneration by gata4+ cardiomyocytes. *Nature* 464:601-605 (2010)

② 心臓の形態形成

心臓は心房、心室、流出路やそれらを区切る中隔、弁から構成される複雑な構造を持っています。心臓の形態形成は胎児期になされますが、その過程に異常が生じると先天性心疾患となります。私達は心臓内の各領域の発生について解析を進めており、心臓前駆細胞や心臓内領域特異的に活性化している分子機構の解明を目指しています。このような研究から得られる知見は、先天性心疾患の原因究明や、効率的な特定の心臓内領域の細胞作製にとって有用な情報となることが期待されます。

参考文献

1. Ihara D et al., Expression of Hey2 transcription factor in the early embryonic ventricles is controlled through a distal enhancer by Tbx20 and Gata transcription factors. *Dev Biol.* 461(2):124-131 (2020)
2. Watanabe Y et al., Fgf10 regulation in the second heart field by Tbx1, Nkx2-5 and Islet1 reveals a genetic switch for down-regulation of transcription in the myocardium. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 109(45):18273-80 (2012)
3. Watanabe Y et al., Role of mesodermal FGF8 and FGF10 overlaps in the development of the arterial pole of the heart and pharyngeal arch arteries. *Circ Res.* 106(3):495-503 (2010)