

二国間交流事業 共同研究報告書

令和6年4月12日

独立行政法人日本学術振興会理事長 殿

[日本側代表者所属機関・部局]
東京医科歯科大学・難治疾患研究所
[職・氏名]
准教授・竹内純
[課題番号]
JPJSBP 120229911

1. 事業名 相手国: フランス (振興会対応機関: OP) との共同研究

2. 研究課題名

(和文) 先天性心四疾患の理解: 3D シングルセル解析を用いた心臓-血管-上肢起源の研究

(英文) 3D single-cell analysis of cardiovascular/muscle cell fate to understand congenital
heart-hand syndrome

3. 共同研究実施期間 2022年4月1日 ~ 2024年3月31日 (2年0ヶ月)

【延長前】 年 月 日 ~ 年 月 日 (年 ヶ月)

4. 相手国側代表者(所属機関名・職名・氏名【全て英文】)

THE INSTITUT PASTEUR・Professor, Director・Margaret E. Buckingham

5. 委託費総額(返還額を除く)

本事業により執行した委託費総額		3,900,000 円
内訳	1年度目執行経費	1,900,000 円
	2年度目執行経費	2,000,000 円
	3年度目執行経費	円

6. 共同研究実施期間を通じた参加者数(代表者を含む)

日本側参加者等	8名
相手国側参加者等	3名

* 参加者リスト(様式 B1(1))に表示される合計数を転記してください(途中で不参加となった方も含め、全ての期間で参加した通算の参加者数となります)。

7. 派遣・受入実績

	派遣		受入
	相手国	第三国	
1年度目	0	1	0 ()
2年度目	0	1	0 ()
3年度目			()

* 派遣・受入実績(様式 B1(3))に表示される合計数を転記してください。

派遣: 委託費を使用した日本側参加者等の相手国及び相手国以外への渡航実績(延べ人数)。

受入:相手国側参加者等の来日実績(延べ人数)。カッコ内は委託費で滞在費等を負担した内数。

8. 研究交流の概要・成果等

(1)研究交流概要(全期間を通じた研究交流の目的・実施状況)

ポストコロナ禍ではあったがフランス国での交流が認められなかったため、米国での国際会議の発表時期に合わせて打ち合わせを行なった。幸運なことに学術的評価の高い国際科学雑誌の editor を交えて議論することができたため、迅速に論文化が行えた。第三国での学会を機会にして本研究を推進する主たる研究者と editor と一同でミーティングを開催できたことが迅速な成果につながったと考えている(下記(5)参照)。

(2)学術的価値(本研究交流により得られた新たな知見や概念の展開等、学術的成果)

転写因子 Myocardin と SRF は細胞周期を正に制御する、心筋細胞の増殖制御機構の中心的な分子である。しかしながら、平滑筋においても機能していることが報告され、現在では筋組織増殖の共通因子であると位置付けられている。よって、心筋増殖特異的な分子メカニズムな課題があった。本研究で着目した Sall4 は心筋特異的に局在する転写因子であり、Myocardin および SRF と相互作用して心筋増殖を促進することを明らかにした。この結果は、心筋と血管平滑筋には各々増殖を促進させる特定の共役因子が存在することを示し学術的に高い意義がある。加えて、本研究成果は加齢依存的に減少する心筋増殖活性の分子メカニズムの解明の一旦となると期待される。

(3)相手国との交流(両国の研究者が協力して学術交流することによって得られた成果)

本研究の論文化に向けて、北米発生生物学会(SDB)にて発表するとともに editor を交えてミーティングが行えた。その結果、国際科学雑誌である *Development* 誌に投稿することを推薦され、助言をもとに修正を加えて投稿・採択された(Katano et al., *Development* 2023)。

(4)社会的貢献(社会の基盤となる文化の継承と発展、社会生活の質の改善、現代的諸問題の克服と解決に資する等の社会的貢献はどのようにあったか)

筋肉の再生機構を理解して回復促進を目指す研究は COI の向上に直結する。本研究結果の中心となった Sall4 遺伝子は心筋特異的因子として重要なマーカーになり、加齢における心筋増殖活性の低下および機能回復に貢献する可能性が高い。本研究の査読過程において、Editor および Reviewers のコメントにも同意見がされていたことは心強い。現在フランスチームとの共同研究を開始してヒト iPS/ES 細胞を用いて増殖活性亢進状況を追跡している。

(5)若手研究者養成への貢献(若手研究者養成への取組、成果)

本交流では大学院生の海外交流と発表の経験を若手研究者育成計画の一つにしている。2年間での成果は大きく3つ挙げられる。

1:国際学会・国内学会での口頭発表機会。

＊国際学会発表を3報(Katano et al., International Weinstein Cardiovascular Development and Diseases:2022 年度、Katano et al., Society of Developmental Biology:2023 年度/2022 年度)。

＊国内学会発表を8報(片野:日本分子生物学会 2022 年度、日本心血管発生研究学会 2022 年度、佐々木/門脇:日本分子生物学会 2023 年度、片野/門脇/佐々木/小原:日本心血管発生研究学会 2023 年度)。

2:国際学術雑誌への論文化2報。Katano et al., *Development* 2023、Sutrisno et al., *Dev. Growth Differ.* 2022 として採択。

＊Katano W, Mori S, Sasaki S, Tajika Y, Tomita K, Takeuchi JK, Koshiba-Takeuchi K. Sall1 and Sall4

cooperatively interact with Myocd and SRF to promote cardiomyocyte proliferation by regulating CDK and cyclin genes. *Development*. 2023 Dec 15;150(24):dev201913. doi: 10.1242/dev.201913. Epub 2023 Dec 14.

*Sutrisno AA, Katano W, Kawamura H, Tajika Y, Koshiba-Takeuchi K. Combined method of whole mount and block-face imaging: Acquisition of 3D data of gene expression pattern from conventional in situ hybridization. *Dev. Growth Differ.* 2022 Nov 30. doi: 10.1111/dgd.12827.

3:学位取得と留学(就職斡旋)。筆頭著者である片野亘くんは 2023 年度に博士の学位を取得し、2024 年 1 月から研究留学(シンシナティ大学医学部)している。

(6)将来発展可能性(本事業を実施したことにより、今後どのような発展の可能性が認められるか)

2つの発展が示された。

1:相手国の代表が *Development* 誌および *Nature* 姉妹誌の Editor であり、論文投稿に向けての事前助言を得る環境整備が構築できた。今後、Editor の考え方や雑誌の方向性を事前に知ることができることは大きなアドバンテージである。

2:大きな共同研究計画案が示された。

(7)その他(上記(2)～(6)以外に得られた成果があれば記載してください)

例:大学間協定の締結、他事業への展開、受賞など

2023 年度東洋大学学生発表賞受賞(最優秀賞:佐々木駿、優秀賞:門脇伊吹)