OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

| | |
|---|---|
| Title | Multi-Omics Integration Reveals Incomplete Reactivation of Developmental Cell-Cycle Programs in Adult Human Infarcted Hearts |
| Author(s) | 呂, 捷然 |
| Citation | 大阪大学, 2026, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/107081 |
| rights | |
| Note | やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。 |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

# 論　文　内　容　の　要　旨
# Synopsis of Thesis

| 氏　　名<br>Name | 呂 捷然 (Lyu Jieran) |
|---|---|
| 論文題名<br>Title | Multi-Omics Integration Reveals Incomplete Reactivation of Developmental Cell-Cycle Programs in Adult Human Infarcted Hearts<br>（多組学統合解析により、成人ヒト梗塞心における発生期細胞周期プログラムの不完全な再活性化が明らかになった） |

論文内容の要旨

〔目　的(Objective)〕

成人ヒトの心臓は、急性心筋梗塞(AMI)後に極めて限られた再生能力しか示さない。梗塞後には一部の心筋細胞(約5%)が細胞周期へ再進入することが知られているが、これらの細胞は最終的に細胞分裂を完了できず、機能的な心筋の再生には至らない。この「細胞周期には再進入するが分裂を完了できない」という現象の分子基盤は、これまで十分に解明されていなかった。本研究は、ヒト胎児心臓および成人梗塞心臓に由来する公開マルチオミクスデータを統合的に解析することにより、細胞周期を再開した成人心筋細胞が分裂を完遂できない機序を明らかにし、心筋再生を促進しうる治療標的の候補を同定することを目的とした。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

ヒト胎児心臓および成人梗塞心臓を対象とした公開データセット、すなわち単核RNA-seq(single-nucleus RNA-seq)、空間トランスクリプトーム(spatial transcriptomics)、バルクRNA-seqおよびATAC-seqを収集・統合した。発現プロファイル、クロマチンアクセシビリティ、ならびに共発現・制御ネットワーク解析(hdWGCNA、SCENIC等)を組み合わせた多層的なフィルタリングを行い、発生期には活性化されるが成人梗塞心では再活性化が不十分な細胞周期関連遺伝子を絞り込んだ。さらに、ヒトiPS細胞由来心筋細胞(hiPSC-CM)を用いて、低酸素負荷および増殖促進性のWnt刺激に対する候補遺伝子の応答性を検証した。

細胞周期に再進入した心筋細胞は梗塞領域(infarct zone; IZ)に集積していた。これらの細胞は初期細胞周期プログラムを活性化していたものの、後期分裂期および細胞質分裂(cytokinesis)の実行機構、とりわけ ANLN および KIF18A の再活性化が不十分であり、代わりに低酸素応答性のストレス適応プログラムを優先的に発現していた。マルチオミクス統合解析により、成人での再活性化が不十分な発生期細胞周期関連遺伝子として ANLN、KIF18A、MDK、RTKN2、SOX11の5遺伝子が同定された。hiPSC-CMを用いた検証では、低酸素負荷により多くの候補遺伝子の発現が抑制されたが、MDKは増殖促進性のWnt刺激に対する応答性を保持していた。

〔総　括(Conclusion)〕

本研究は、成人ヒト梗塞心において細胞周期へ再進入した心筋細胞が、発生期の細胞周期プログラムを不完全にしか再活性化できず、特に細胞質分裂の実行機構の再活性化不全が心筋再生の重要な律速段階(bottleneck)となっていることを示した。さらに、増殖刺激に対する応答性を保持する MDK を、心筋細胞の細胞周期完遂を促す創薬・ケミカルバイオロジー研究の有望な標的候補として提示した。これらの知見は、成人ヒト心臓再生を阻む分子機構の理解を深めるとともに、心不全に対する新たな再生医療戦略の開発に資するものである。

# 論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）呂 捷然（Lyu Jieran）

| 論文審査担当者 | （職） | 氏名 |
|---|---|---|
| 主　査 | 大阪大学教授 | 坂田泰史 |
| 副　査 | 大阪大学教授 | 武田理英 |
| 副　査 | 大阪大学教授 | 山本淳一 |

## 論文審査の結果の要旨

成人の心臓は心筋梗塞後にほとんど再生しない。梗塞後に一部の心筋細胞が細胞周期へ再進入するものの、分裂を完了できない機序は不明であった。本研究は、ヒト胎児心臓および成人梗塞心臓の公開データを統合し、遺伝子発現、クロマチン構造および転写制御ネットワークを多層的に解析した。その結果、細胞周期へ再進入した心筋細胞は梗塞領域に集積し、細胞周期の初期段階は活性化する一方、細胞質分裂を実行するANLNおよびKIF18Aの再活性化が不十分で、低酸素応答性のストレス適応プログラムを優先していた。さらに、発生期には活性化するが成人梗塞心では再活性化が不十分な遺伝子としてANLN、KIF18A、MDK、RTKN2、SOX11を同定し、ヒトiPS細胞由来心筋細胞ではMDKが増殖刺激への応答性を保持することを示した。本研究は、細胞質分裂の実行機構の再活性化不全がヒト心筋再生の律速段階であることを明らかにし、新たな治療標的候補を提示したものであり、博士（医学）の学位授与に値するものと認める。