

課題名：血管内皮エピゲノム転写調節機構解明に基づくダウン症・抗がん治療へのアプローチ

氏名：南敬

機関名：東京大学

1. 研究の背景

少子高齢化が進んだ現在、その3大死因はがん・脳梗塞・心血管障害となっている。がんにおいては再発・転移が今後の重要課題であり、これにはがんをとりまく環境の詳細解明、血管動態研究が不可欠である。また生活環境の欧米化に伴い、高脂血症・慢性炎症を起因とする動脈硬化も急増している。これらの病態にはいずれも血管が深く関与しており血管の生理・病理に焦点をおき、血管凝固、透過性、血管新生の基本原則を分子レベルで解明することが急務である。特に血管の病気は特定の臓器に限局して生じてくるが、これは各臓器の微小環境要因によって後天的に血管が活性化されることが主因となっている。全身の血管の遺伝子(ゲノム)情報は同一であることを考えると、このポストゲノム時代において、ゲノム上の遺伝子をどう働かせるかという「エピゲノム」解析が今後学術的に必須となってきた。

2. 研究の目標

これまでに血管構築の基礎となる血管内皮細胞のダイナミックな遺伝子変動に焦点をおき、がんや炎症などで血管内皮細胞が異常になると活発に働く、ダウン症に関連する遺伝子「DSCR-1」や「Egr-3」を見出した。異常を進める Egr-3 と逆に防御する DSCR-1 についてそれらが誘導されてくるメカニズムやそれらが後発的にもたらすエピゲノム動態変化を解析し、炎症やがんに効く仕組みを明らかにする。血管異常時におけるエピゲノム変化を網羅的に解析し、病気に至るゲノム上の変化(標的)を見出す。

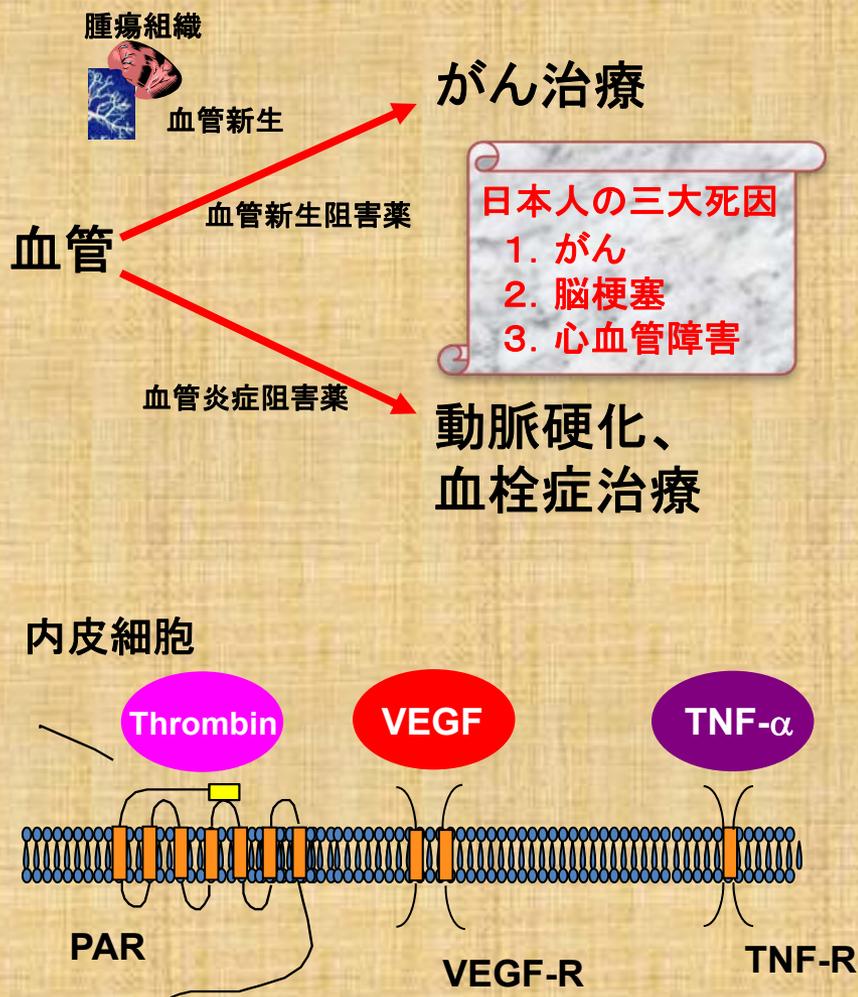
3. 研究の特色

ダウン症の人はがんになりにくい上、動脈硬化などの血管の病気も少ないことが知られる。DSCR-1 は実際にダウン症で増えているが、その血管の病気を防ぐ仕組みを探索すること。ES 細胞から血管内皮細胞への分化時や、増殖因子で活性化された血管内皮細胞のゲノムワイドな遺伝子解析から血管炎症やがんに関与する標的を見出し、医薬品作りへの橋渡しをすること。

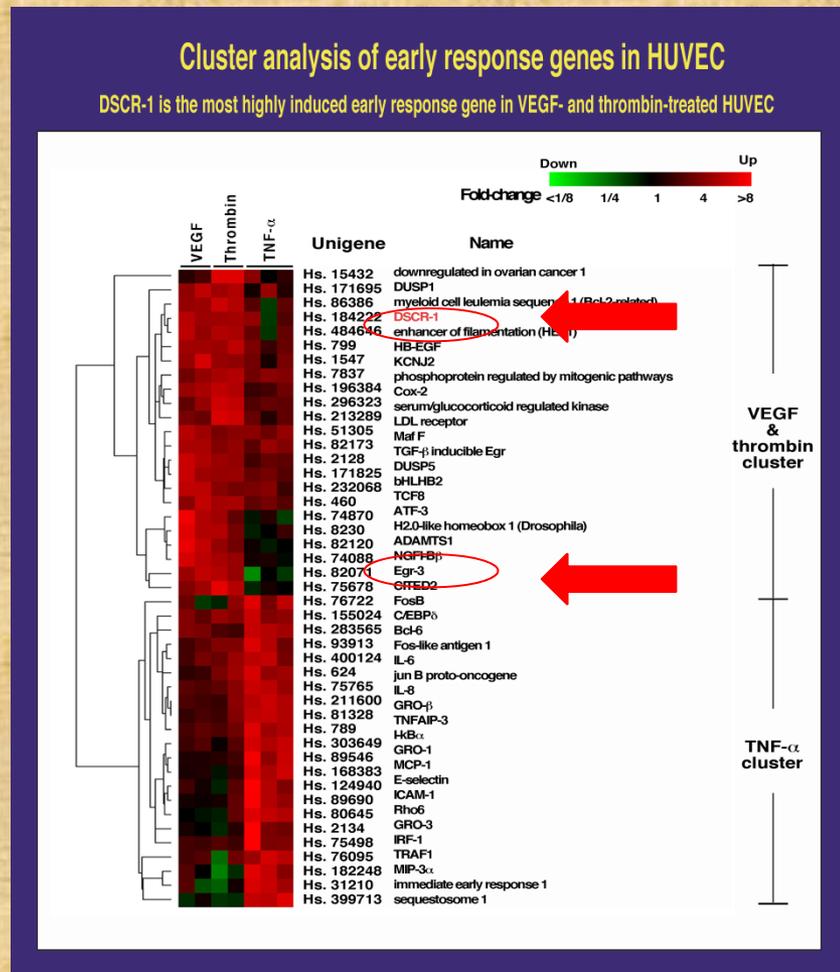
4. 将来的に期待される効果や応用分野

先端的な工学技術を利用したエピゲノム解析の推進による学際領域での連携を図り、さらにはがんや血管の病気の仕組みを解き明かすことで、現在最も使われている血管新生阻害性抗体医薬(アバスタ)にならば、またその副作用も克服しうる新たな生体内タンパクを活用した次世代治療薬の開発に繋がることを期待される。

血管研究の重要性



血管構築の基礎となる血管内皮細胞に焦点をおき、活性化刺激後の血管新生、凝固、炎症の基本原則を分子レベルで解明することは疾患治癒の第一ステップとなる。



Vol 441 | June 2006 | doi:10.1038/nature04678

nature

DSCR1 とDYRK1A (NFAT kinase) が共に 1.5 倍上昇することで NFAT 機能不全が生じる→ダウン症の原因となることが証明された。

ARTICLES

NFAT dysregulation by increased dosage of DSCR1 and DYRK1A on chromosome 21

ダウン症が固形がん耐性である理由の一つに DSCR-1 が発現上昇していることを示した。

Baek, Minami, Ryeom, et.al. *Nature* 2009

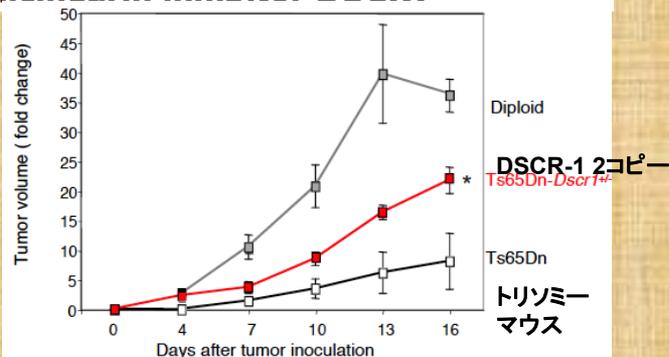
LETTERS

Down's syndrome suppression of tumour growth and the role of the calcineurin inhibitor DSCR1

Ad-Control

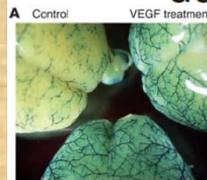


Ad-DSCR-1

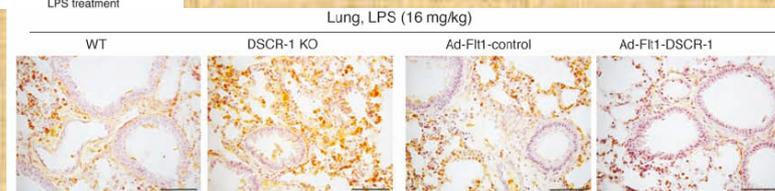
Minami, et.al. *J.Clin.Invest.* 2009

Research article

The Down syndrome critical region gene 1 short variant promoters direct vascular bed-specific gene expression during inflammation in mice



DSCR-1s は血管異常時に内皮で発現誘導され、抗炎症作用をもたらす。DSCR-1 がないと、敗血症 Shock で強い炎症浸潤のため即死する。



連携、情報交換

新学術
領域研究がん微小環境
研究グループ内皮細胞分化
京大再生研

連携、情報交換

研究総括・DSCR-1/NFAT の機能解析全て:南

Egr-3 機構解析、内皮エピゲノム解析:末弘
GATA2 解析、ES分化、エピゲノム解析:神吉
がん悪性化のエピゲノム解析:大澤

機能性抗体作製

補助員 1名

エピゲノム解析
次世代高速シーケンサー
Affymetrix array

プロテオミクス解析
LC-MS-MS-orbitrap
LC-TOFMS

バイオインフォマティクス

社会発信

ペンシルバニア
大学
Ryeom LabDSCR-1
研究協力ハーバード
大学
Aird Lab内皮活性化
研究協力