

課題番号	L S 038
------	---------

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)
実施状況報告書(平成22年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	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
研究機関・ 部局・職名	東京大学・先端科学技術研究センター・血管生物学・特任教授
氏名	南 敬

1. 当該年度の研究目的

転写因子 GATA, Egr, NFAT によって制御される下流因子のシステムの探索：微小血管内皮細胞を用いて、全ゲノム発現マイクロアレイから、これら転写因子の siRNA 処理時、アデノウイルス強制発現時での遺伝子変動を既存の VEGF/thrombin 発現変動データと比較する。NFATc1 の ChIP-seq 一回目が十分なread数を確保できたので、その網羅データを統計解析し、また発現アレイデータと組み合わせて新規標的探索と既知因子の確認を開始する。

DSCR-1 各アイソフォームの高感度抗体樹立：現時点で神経細胞に高発現する DSCR-1L の N末 40 残基をbaculovirus Gp64 との融合タンパクとして発現させ、DSCR-1 欠損マウスに免疫後、抗血清価が上昇しているのを確認している。精製後のモノクローナル抗体樹立が3月なので、その後、その特異性、ヒト、及びマウスの western blot, 組織切片の免疫染色に使えるか検定する。

研究体制の準備と始動：現時点での研究補助員、研究員に本研究内容での担当項目を振り分け、研究実施体制を確立させる。

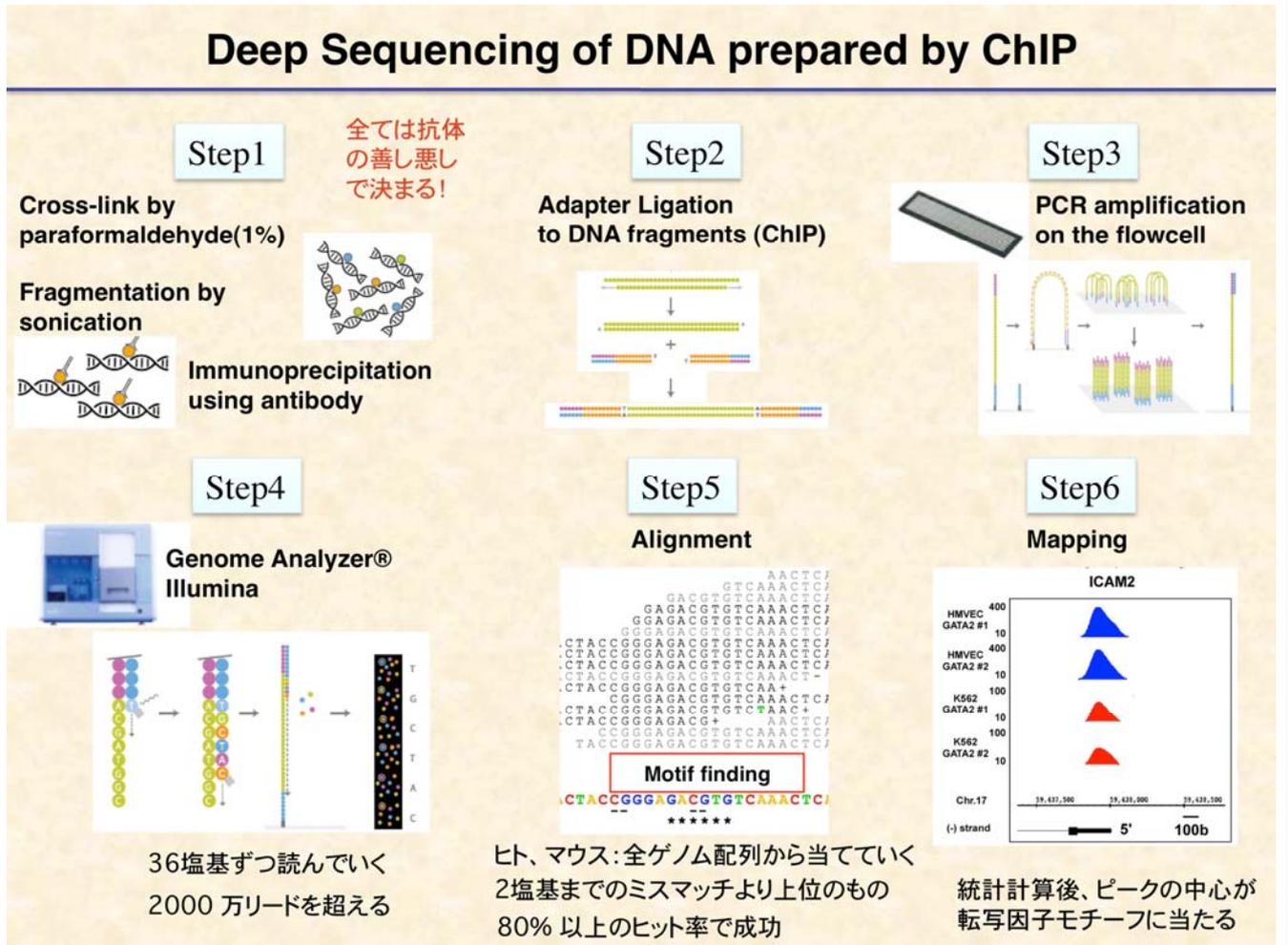
2. 研究の実施状況

血管内皮活性化のシステムの解析

全身に行き渡る血管系は動脈、静脈、その間を繋ぐ微小血管から成り立っている。その血管系の基礎をなすが、血管の一番内側に存在する血管内皮細胞である。サララップ程の薄さからなる内皮細胞は血流に常に晒され、体内の変化にアクティブに応え、体内の恒常性を保っている。まず、我々は微小血管内皮細胞に機能している転写因子 GATA2 に着目し、この因子がなくなると、内皮としての特質が失われ、別の細胞に変わりうること(内皮-上皮形質転換)を見出した。全ゲノム上の遺伝子の存在量を図る次世代技術(全ゲノム発現アレイ)と全ゲノム上で転写因子 GATA2 の結合している領域を探し出す次世代シーケンサー (ChIP-seq) (図1) を用い、微小血管内皮細胞で GATA2 が存在している意義付けを調査した結果、GATA2 は血管内皮にのみに存在して内皮としての機能維持に重要な遺伝子(内皮特異的因子)のほとんどの制御領域に結合していること、実際に GATA2 が結合することでそのターゲット遺伝子において発現上昇(存在量が増えている)していることが明らかとなった。また、新しく GATA2 があることで微小血管内皮細胞において出てくる、細胞と細胞の間の粘着のりのような役割(ムチン質)を果たすと考えられているエンドムチンという物質を見出した。これは GATA2 がないと内皮細胞で出てこないため、内皮細胞が増殖因子の刺激を受けて血管の3次元管腔構造を取る際、あるいは増殖因子に呼ばれて血管を作るべき方向へ伸びていく活性に支障が生じてくることが示された。この活性の観点のがんが大きくなる時に、栄養不足や酸素不足になるのを防ぐため、血管を自ら呼び寄せてがんにとって生育しやすい環境にか

えてしまうという'腫瘍血管新生'を抑制して、がんをたたく手法に結びつく結果である。さらに、我々は GATA2 が エンドムチンの発現を制御する必須領域を二つ(転写開始点近傍と 139kbp 上流の非常に遠く離れた領域)見出し、これらが、内皮細胞で GATA2 依存的に特異なクロマチン構造を取り得ることに基づいていることを初めて明らかにした。

図1



研究体制の始動

新たにがんが転移するとき、悪性化するときのがん細胞自体のゲノム・エピゲノム変化を網羅的に探索する新規助教を加え、既存の研究員2名、補佐員1名とで、新しい研究室を立ち上げている。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 3 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 1 件</p> <p>1. Shioyama, W., Nakaoka, Y., Higuchi, K., <u>Minami, T.</u>, Taniyama, Y., Nishida, K., Kidoya, H., Sonobe, T., Naito, H., Arita, Y., Hashimoto, T., Kuroda, T., Fujio, Y., Shirai, M., Takakura, N., Morishita, R., Yamauchi-Takahara, K., Kodama, T., Hirano, T., Mochizuki, N., and Komuro, I. (2011) Docking Protein Gab1 Is an Essential Component of Postnatal Angiogenesis After Ischemia via HGF/c-Met Signaling. <i>Circ. Res.</i> 108 : 664-75.</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 0 件</p> <p>(未掲載) 計 2 件</p> <p>1. Tozawa, H., Kanki, Y., Suehiro, J.I., Tsutsumi, S., Kohro, T., Aburatani ,H., Aird, W.C., Kodama, T., and <u>Minami, T.*</u> Genome-wide approaches reveal functional IL-4 inducible STAT6 binding to the vascular cell adhesion molecule-1 promoter. <i>Mol Cell Biol.</i> 2011 Apr 4. [Epub ahead of print] (in press)</p> <p>2. Kanki Y., Kohro, T., Jiang, S. Tsutsumi, S., Mimura, I., Suehiro, J.I., Wada, Y., Ohta, Y., Ihara, S., Iwanari, H., Naito, M., Hamakubo, T., Aburatani, H., Kodama, T., <u>Minami, T.*</u> Epigenetically coordinated GATA2 binding is necessary for endothelium specific endomucin expression <i>EMBO. J.</i> (in press)</p>
<p>会議発表 計 1 件</p>	<p>専門家向け 計 0 件</p> <p>一般向け 計 1 件</p> <p>1. 南 敬 血管内皮活性化における遺伝子発現と血管疾患、ワールドコンベンションセンターサミット宮崎、平成 23 年 2 月 26-27 日、第 7 回宮崎サイエンスキャンプ</p>
<p>図 書 計 1 件</p>	<p><u>Minami, T.*</u> Down syndrome expressed protein; DSCR-1 deters cancer and septic inflammation (in press) ‘Down Syndrome’ <i>InTech</i>, ISBN 979-953-307-012-3</p>
<p>産業財産権 出願・取得状 況 計 0 件</p>	<p>(取得済み) 計 0 件</p> <p>(出願中) 計 0 件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>http://www.lsbm.org</p>

様式19 別紙1

国民との科学・技術対話の実施状況	平成23年度6月にまず実施予定
新聞・一般雑誌等掲載計0件	
その他	

4. その他特記事項

実施状況報告書(平成22年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されます

1. 助成金の受領状況(累計) (単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額
直接経費	108,000,000	0	36,000,000	72,000,000
間接経費	32,400,000	0	10,800,000	21,600,000
合計	140,400,000	0	46,800,000	93,600,000

2. 当該年度の収支状況 (単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を 除く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度 執行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額
直接経費	0	36,000,000	0	36,000,000	0	36,000,000
間接経費	0	10,800,000	0	10,800,000	0	10,800,000
合計	0	46,800,000	0	46,800,000	0	46,800,000

3. 当該年度の執行額内訳 (単位:円)

	金額	備考
物品費	0	
旅費	0	
謝金・人件費等	0	
その他	0	
直接経費計	0	
間接経費計	0	
合計	0	

4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能 等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関 名
				0		
				0		
				0		