

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 25 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・特任教授
氏名	南 敬

1. 当該年度の研究目的

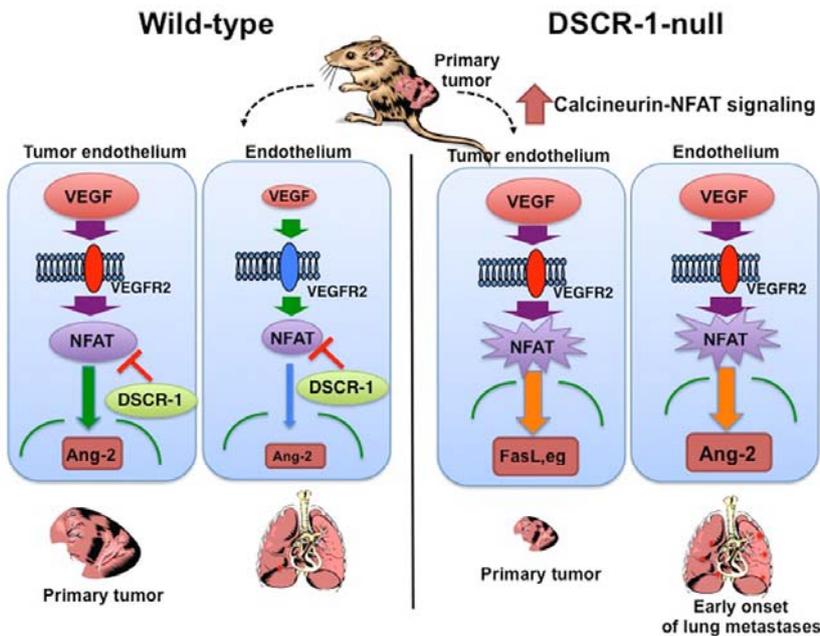
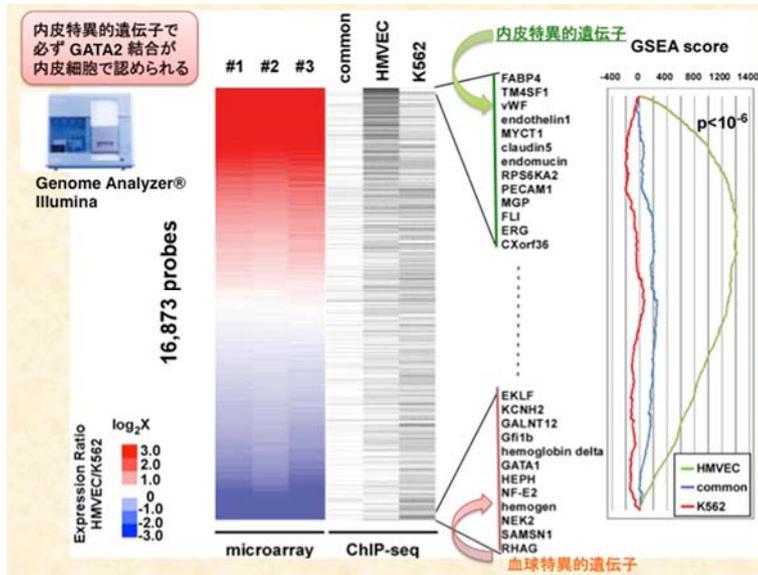
前年度までに VEGF 活性化エピゲノムスイッチの候補としてアダプタータンパクを同定し、また、ダウン症モデルマウスからの肺がん転移機能解析から、治療標的 Angiopoietin (ANG)-2 を見出した。そこで今年度はこれら標的の miRNA や中和タンパクを作製し、この効果を培養細胞及びマウスレベルで解析する。さらに前年度得られた転写因子 NFAT の網羅的 ChIP-seq データ、そしてその新規 NFAT 下流因子である CXCR7, RND1 の機能解明から論文化への道筋を立てる。また最終年度として、これまで行ってきた網羅解析データ、特に疾患モデルマウス解析、ES 細胞からの内皮細胞分化解析、DSCR-1 発現アレイ解析などを総括するとともに、転写因子 ChIP-seq、ヒストン抗体エピゲノムマップなどのまとめをバイオインフォーマティクスの専門家の協力のもと行う。

2. 研究の実施状況

1. ダウン症モデルマウスを用いたがん微小環境解析: ダウン症関連因子 (DSCR-1) 欠損マウス及び、内皮特異的な DSCR-1 トランスジェニックマウスを用いてがん転移実験を行い、原発腫瘍と転移がんの微小環境を調べた。転移標的となる肺では VEGF 量の増大と VEGF receptor 2 の活性化が転移前の内皮細胞で生じ、ダウン症発症の鍵となる転写因子 NFAT の活性化を介して ANG-2 が高発現することが肺への早期がん転移に関わっていることを見出した。さらに ANG-2 を阻害する中和タンパクを作製し投与したところ、既がんが存在している環境下でもそれが肺に転移する現象を効率良く抑制出来ることが明らかとなった。また NFAT の活性化と標的 ANG-2 の内皮高発現は実際の転移性肺がんの臨床検体でも裏付けられた (Cell Report, 2013)。
2. 内皮活性化エピゲノムスイッチ、MLL アダプタータンパクの同定とその機能解析: VEGF-calcineurin 経路の下流標的である Egr-3 のゲノム・エピゲノム解析を基に、内皮早期活性化を制御する重要転写因子のほぼ全てにおいて bivalent マーク (転写活性化ヒストンマークと抑制ヒストンマークの両方の目印) が入っていること、かつ VEGF 刺激によって転写活性化 (H3K4me3) 修飾が抑制マークである H3K27me3 修飾を超えて増大していくユニークな現象を見出しており、その内皮選択的に活性化マークを入れる主たる酵素を見出している。これの抑制 miRNA を構築し、制御することで、内皮恒常性を維持しながら内皮病的活性化に基づく疾患を選択的に解除できる手法が構築された (国際特許取得、PCT 出願)。
3. 新規 NFAT 標的遺伝子の機能解析: 作製した NFATc1 の抗体を用いて VEGF 刺激下でのゲノムワイドな NFATc1 の結合プロファイルとヒストンコード、トランスクリプトームを組み合わせた。NFATc1 の直接標的として CXCR7 と RND1 を見出し、機能解析を行った。CXCR7 は VEGF 誘導性膜タンパクで、内皮をとりまく周皮細胞によって主に分泌される増殖因子に応じて血管新生

作用を示すこと、一方 RND1 は Rho の阻害作用から血管構築に影響を与えることを明らかにした (論文投稿、改訂中)。

4. 内皮分化のエピゲノム変化解明: マウス ES 細胞を用いた内皮分化系において、ゲノム全体でのヒストン結合プロファイルと実際の発現アレイデータを取得した。Bivalent マークの入っている転写因子を抽出した。



様式19 別紙1

<p>産業財産権 出願・取得状 況 計1件</p>	<p>(取得済み) 計0件 (出願中) 計1件 血管内皮細胞の活性化に起因する疾患の治療又は予防剤 出願番号：特願 2013-013530 PCT 出願：PCT/JP2014/51830 (外国) 出願日 2014 年 1 月 28 日 出願者：南 敬、末弘淳一、神吉康晴 東京大学 TLO, 日本科学技術振興財団 (JST)</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>http://www.vb.rcast.u-tokyo.ac.jp (東京大学先端科学技術研究センター、血管生物学分野、南研究室)</p>
<p>国民との科 学・技術対話 の実施状況</p>	<p>最先端研究開発支援プログラム「科学技術が拓く2030年」へのシナリオ でのポスター発表を行った ベルサール新宿グランドイベントホール 2014.2.28 参加者 30 名程</p>
<p>新聞・一般雑 誌等掲載 計3件</p>	<p>1. 日刊工業新聞「東大、がんの肺転移を抑制する新たなメカニズム解明」2013.8.16. 2. マイナビニュース「東大、低副作用ながら高効率に肺がんの転移を駆逐できる技術を開発」 http://news.mynavi.jp/news/2013/08/21/163/、 ラ イ ブ ド ア ニ ュ ー ス http://news.livedoor.com/article/detail/7971530/ 3. 日本経済新聞朝刊「がんの肺転移阻止する技術」2013.9.3.</p>
<p>その他</p>	

4. その他特記事項

実施状況報告書(平成25年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されず

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	既返還額(前年度迄の累計)
直接経費	108,000,000	72,000,000	36,000,000	0	0
間接経費	32,400,000	21,600,000	10,800,000	0	0
合計	140,400,000	93,600,000	46,800,000	0	0

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	当該年度返還額
直接経費	15,668,863	36,000,000	0	51,668,863	51,637,849	31,014	0
間接経費	5,400,000	10,800,000	0	16,200,000	16,200,000	0	0
合計	21,068,863	46,800,000	0	67,868,863	67,837,849	31,014	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	42,526,986	実験試薬、マウス固形飼料等
旅費	433,300	研究成果発表旅費(日本分子生物学会)等
謝金・人件費等	7,700,633	講演謝金、常勤職員人件費等
その他	976,930	学会参加費、抗体作成費等
直接経費計	51,637,849	
間接経費計	16,200,000	
合計	67,837,849	

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	
卓上型フローサイトメーター	メルクミロポア社製	1	5,208,000	5,208,000	2013/9/6	東京大学	
Human Genome 430 2.0 Array	アフメトリス社製	1	1,417,500	1,417,500	2013/10/24	東京大学	(消耗品)
位相差・蛍光タイムラプスイメージング装置	コアフロント株式会社製	1	4,557,000	4,557,000	2013/11/15	東京大学	
クリオスタット	サーモフィッシャーサイエンティフィック社製	1	3,990,000	3,990,000	2013/12/24	東京大学	
S3セルソーター488レーザー4蛍光検出DMシステム	バイオラット社製	1	9,986,550	9,986,550	2014/1/17	東京大学	
Nucleofactor Device	ロンザ社製	1	630,000	630,000	2014/1/31	東京大学	
Mouse Genome 430 2.0 Array	アフメトリス社製	2	1,417,500	2,835,000	2014/2/19	東京大学	(消耗品)
Human Genome U133Plus 2.0 Array	アフメトリス社製	1	1,417,500	1,417,500	2014/2/19	東京大学	(消耗品)