

## 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) 実績報告書

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. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成 26年 3月 31日

## 2. 収支の状況

(単位:円)

	交付決定額	交付を受けた額	利息等収入額	収入額合計	執行額	未執行額	既返還額
直接経費	108,000,000	108,000,000	0	108,000,000	107,968,986	31,014	0
間接経費	32,400,000	32,400,000	0	32,400,000	32,400,000	0	0
合計	140,400,000	140,400,000	0	140,400,000	140,368,986	31,014	0

## 3. 執行額内訳

(単位:円)

費目	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	合計
物品費	0	20,798,441	8,868,839	42,526,986	72,194,266
旅費	0	1,463,644	1,670,806	433,300	3,567,750
謝金・人件費等	0	11,067,882	10,536,808	7,700,633	29,305,323
その他	0	1,450,173	474,544	976,930	2,901,647
直接経費計	0	34,780,140	21,550,997	51,637,849	107,968,986
間接経費計	0	10,800,000	5,400,000	16,200,000	32,400,000
合計	0	45,580,140	26,950,997	67,837,849	140,368,986

## 4. 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
微量高速遠心機	日立工機(株) CFT15RX II	1	764,400	764,400	2011/5/18	東京大学
Elix Advantage 3	ミリポア社製 ZR XV003JP	1	870,345	870,345	2011/5/13	東京大学
クリーンベンチ	十慈フィールド社 製 NS-10BS	1	981,750	981,750	2011/5/10	東京大学
フリーズ超低温槽	日本フリーザー社 製 CLN-31U	1	1,050,000	1,050,000	2011/6/1	東京大学
Human Genome U133 Plus 2.0 Array	アフメトリクス社 製	1	1,417,500	1,417,500	2011/11/24	東京大学(消耗品)
極微量分光光度計NanoDrop2000	Thermo Fisher Scientific社製	1	1,428,000	1,428,000	2011/12/19	東京大学
Human Genome U133 Plus 2.0 Array	アフメトリクス社 製	1	1,417,500	1,417,500	2012/3/8	東京大学(消耗品)
ImageQuant LAS 4000 miniシステム	GEヘルスケア社 製	1	3,995,775	3,995,775	2012/3/9	東京大学
倒立顕微鏡エクリプスTi-S	ニコン社製 TIS30-FLPH-LU	1	1,702,155	1,702,155	2012/7/19	東京大学
卓上型フローサイトメーター	メルクミリポア 社製	1	5,208,000	5,208,000	2013/9/6	東京大学
Human Genome 430 2.0 Array	アフメトリクス社 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	アフメトリクス社 製	2	1,417,500	2,835,000	2014/2/19	東京大学(消耗品)
Human Genome U133 Plus 2.0 Array	アフメトリクス社 製	1	1,417,500	1,417,500	2014/2/19	東京大学(消耗品)

5. 研究成果の概要

ダウン症とがん・血管の病気について着目し、ダウン症モデルマウスの一つ (DSCR-1 欠損マウス) を用いて、肺にがんが転移する仕組みを解析した。DSCR-1 欠損マウスでは肺転移が加速したのに対し、DSCR-1 を血管で2倍ほど高く発現したマウスでは転移が止まった。また肺にがんが転移する前から血管で転移を促す因子 (ANG-2) が高発現しており、これをブロックすることで肺転移が抑制出来ることが示された。また炎症やがんでの血管でのエピゲノム解析をもとにその引き金となるエピゲノム因子を見出した。この酵素複合体の機能解析をさらに進めることで血管の恒常性を維持しながら血管の病気を選択的に防ぐ可能性が考えられた。

課題番号 LS038

## 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) 研究成果報告書

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名 (下段英語表記)	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
	Analysis of epigenetic transcriptional regulation in endothelial cells in order to develop anti-tumor approaches
研究機関・部局・職名 (下段英語表記)	東京大学・先端科学技術研究センター・特任教授
	Professor, Research Center for Advanced Science and Technology (RCAST), The University of Tokyo
氏名 (下段英語表記)	南 敬
	Takashi Minami

### 研究成果の概要

(和文):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転写因子 NFAT に着目し、そのフィードバック制御をかけるダウン症に関連する遺伝子 DSCR-1 を見出した。今回この遺伝子を欠損したマウスと内皮細胞で安定発現するマウスを作製し、肺にがんが転移する仕組みを解析したところ、欠損マウスでは肺転移が加速したのに対し内皮安定発現マウスでは転移が止まった。また転移前に ANG-2 タンパクが内皮で高発現しており、これをブロックすることで肺転移が抑制出来ることが示された。実際の臨床においても肺にがんが転移した周囲の内皮細胞で ANG-2 が高発現していることが見出された。

(英文): We demonstrate that the calcineurin-NFAT pathway is activated specifically in lung endothelium prior to the detection of tumor cells during the growth of primary tumors that preferentially metastasize to the lung. Our studies show that deregulation of NFAT pathway via loss of *Dscr-1*, leads to a significant increase in lung metastasis due to upregulation of a newly identified NFAT target, ANG-2, specifically in the lung endothelium. Further, we demonstrate that overexpression of DSCR-1 or the ANG-2 blocker prevents activation of the lung endothelium inhibiting lung metastases.

1. 執行金額 140,368,986 円  
(うち、直接経費 107,968,986 円、間接経費 32,400,000 円)
2. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年 3月31日

### 3. 研究目的

現代の高齢化社会において脳、心筋梗塞の素因となる動脈硬化、血栓症や病的血管新生に起因するがん増殖、転移での死亡率は年々増加する傾向にある。これらの疾病の根本原因となる血管疾患の機序を解明するには炎症性因子の存在、血管リンパ管微小環境を綿密に調べていくことが不可欠である。特に血管系の基礎を構築する内皮細胞は微小環境制御を受けて変動する非常に動的な細胞である。このことを踏まえ、血管疾患誘発刺激に応答する内皮細胞での遺伝子発現変化、エピゲノム変化を網羅的に追跡し、かつその制御機構を詳細に解析していくことが重要となってきた。申請者はこれまでに血管内皮活性化に寄与する VEGF/thrombin 刺激での遺伝子変動網羅解析から早期に最大に誘導されるダウン症候群関連因子 short isoform (DSCR-1s) 及び転写因子 Egr-3 を見出し、これらが順に転写因子 NFAT の内因性 feedback factor、NFAT 下流の mediator として作用すること、DSCR-1 発現を促すあるいは Egr-3 発現を抑制することで炎症、血管新生、腫瘍増大が抑制されること、DSCR-1 を過発現するダウン症患者が固形がん罹患率の低下に結びついていることや、DSCR-1 が内皮防護作用を有し、敗血症モデルにおいて優れた抑制効果を示すことを解明した。一方、神経系や白血病細胞に発現する DSCR-1 long form は酸化ストレスに対する神経の保護作用を有するが、高発現した場合には神経毒性やアルツハイマー病を誘起する可能性など相反する作用も報告されている。そこで本研究では DSCR-1 isoform 特異的抗体樹立から DSCR-1 の発現と機能を比較すること、ダウン症からの iPS 細胞樹立と内皮、神経分化への手法を確立して神経疾患や抗血管疾患作用を呈する原因、標的因子を網羅的解明すること、DSCR-1/Egr-3 疾患モデルマウスからがん増大・転移に関わる下流標的を同定すること、さらに転写因子ネットワークとヒストン修飾マップを融合した網羅的内皮エピゲノム解析から疾患標的因子を見出すことを遂行し、副作用の少ない抗がんに対する治療戦略を構築することを目的とする。

### 4. 研究計画・方法

#### (1) 血管内皮エピゲノム転写調節機構解明

① 転写因子 GATA, Egr, NFAT STAT によって制御される下流因子のシステムの探索: 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し、下流標的を厳選する。

② 内皮細胞における転写因子全結合ゲノムマップとヒストン修飾マップの融合: ChIP-seq を VEGF 刺激前後で行い、GATA2, Egr3, NFATc1 の結合領域とヒストンの状態を調べる。発現アレイと組み合わせることで、下流標的とエピゲノム変動の全貌が把握できる。

③ 内皮転写ネットワーク解明によって明らかとなった下流疾患関連因子の同定: 総括時期にあたり、網羅的解析からの候補因子、ダウン症、がん増殖、がん転移に関連する標的を精査する。現時点でのがん転移促進に関与が考えられる Angiopoietin-2, CXCR7 の精査に加え新たな見出された標的に関しては抗体を作製するとともに、その機能を阻害する miRNA あるいは発現アデノウイルスを *in vivo* にて導入して疾患の抑制効果が顕著に認められるか試行する。

④ ES 細胞、その分化細胞を用いたエピゲノム変動解析: ダウン症患者由来の NFAT 活性低下、Egr-3 の発現変化からそれらが内皮細胞のエピゲノムレベルでどのような影響を与えてくるのか、まず、ES 細胞から内皮細胞へ分化する系を用いて転写因子の動きをゲノムワイドに調べ、転写因子抗体及びヒストン抗体での ChIP-定量 PCR への道筋

を立てる。

⑤網羅解析データベースのまとめと公開:疾患モデルマウス解析、iPS 細胞からの解析、DSCR-1 プロテオミクス解析などにおける進行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 web 上での公開を当研究施設バイオインフォマティクスの協力のもと行う。現時点で公開している HUVEC の刺激前後での包括的マイクロアレイデータベースを改良し、これと連動する形で update する予定である。

## (2) ダウン症モデルマウスを起点とした抗がんへのアプローチ

① DSCR-1 各アイソフォームの高感度抗体樹立:現時点で各々固有の N 末 40 残基 (DSCR-1L),16 残基(DSCR-1s) 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。マウス、ヒトに対して反応する特異的抗体樹立を行う。

② DSCR-1 &APO-E 欠損マウスの掛け合わせ:現時点で両方のホモ欠失は非常に産まれにくいので、APO-E(-/-), DSCR-1(+/-)の維持に努める。このマウス自体、APO-E 欠損のみのマウスと比べ3週齢の大きさは 2/3 程度である。

③ DSCR-1 内皮特異的トランスジェニックマウスの樹立: targeting vector 構築と ES 細胞への transfection が進行中である。組み換え ES 細胞からのキメラマウス作製は筑波大学資源動物センターに委託し、内皮特異的 Cre 発現マウス (VE-cadherin-Cre) は Harvard 大学 Bill Aird から供与を受ける。

④ Egr-3 抑制に伴う内皮炎症、がん増殖防護作用の確立: Egr-3 promoter knock-in マウスや Egr-3 miRNA から *in vivo* レベルでの Egr-3 の寄与を明らかにし、創薬へのアプローチを試みる。

⑤ DSCR-1 欠損マウスのがん転移促進作用解明と DSCR-1&APO-E 欠損マウスでの病態解明:静注あるいは腎臓への同所性がん移植時において肺への転移は、DSCR-1 欠損であると早期に進む。そこで DSCR-1 の肺への安定発現を改変型 adenovirus や内皮特異的 DSCR-1s トランスジェニックマウス樹立によって行い、その転移防止効果と制御標的分子を確立する。また APO-E 欠損時での DSCR-1 がどのように炎症病態に寄与しているか明らかにする。

## 5. 研究成果・波及効果

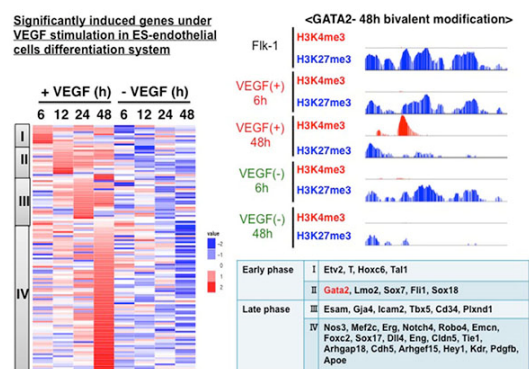
### (1) 血管内皮エピゲノム転写調節機構解明 (計画1 ①②⑤)

GATA2 特異的抗体を作製し、実際のヒト血管内皮に GATA2 が発現していることを見出した。またゲノムワイドな GATA2 結合を内皮細胞と血球細胞で比較し、GATA2 は共通で発現していても結合出来る箇所は既にエピゲノム状態によって規定されていること、両方の細胞で組織特異的発現に寄与しており、内皮細胞で GATA2 発現が消失すると祖先の細胞に戻る(間葉系細胞に形質転換 (EndMT)する)ことを見出した (Kanki, Minami, *EMBO J.* 2011)。また転写因子 STAT6 は慢性炎症に関わる IL-4 のシグナルを内皮で伝える key ファクターである。この STAT6 結合の安定性は配列によって異なり、エピゲノム状態変化を伴って内皮での炎症活性化因子 VCAM-1 の持続的発現に関与していることを明らかにした (Tozawa, Minami, *Mol.Cell.Biol.* 2011)。さらに NFAT のクロマチン免疫沈降が出来る抗体を樹立し、その抗体での ChIP-seq も行った。既知の Egr-3 や DSCR-1 のみならず、新たに CXCR7 が SDF-1 依存性の血管新生に関与していることを見出した (Suehiro, Minami, in revision)。

(2) VEGF 刺激エピゲノムスイッチの同定 (計画1 ③④)

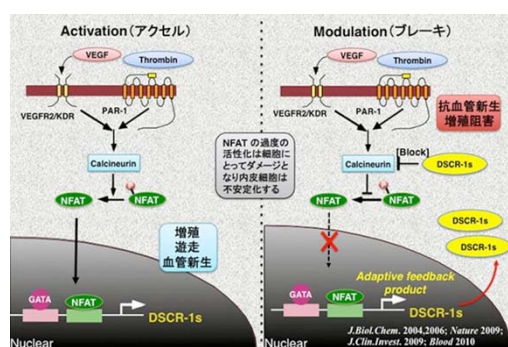
内皮細胞に活性化刺激が恒常的に入ると、内皮細胞のエピゲノムが変化して反応が固定化することが考慮される。そこで VEGF 刺激前後での各ヒストンコードや活性化 Pol II の動態を ChIP-seq から取得し、また実際の mRNA の発現を mRNA-seq から包括的に探索することで内皮発現遺伝子のマッピングを完成させた。その結果、VEGF 刺激に伴って NFAT が核内移行すると、エピゲノム動態が変化し、VEGF 活性化、血管新生に必須の転写因子に限って、アクセルマーク (H3K4me3) とブレーキマーク (H3K27me3) の共存 (bivalent) 状態になっていること、VEGF 刺激に応じて H3K4me3 マークが増大し一過性の転写反応が生じる新たな事象を見出している。これは ES・iPS 細胞を分化誘導させる転写因子での bivalent 概念と違い、polycomb 複合体が維持されたまま迅速な転写活性化を生じさせる内皮活性化特有のものであり、MLL3/4 複合体をゲノム上にリクルートするアダプタータンパクが原動力となっていることを見出している。このアダプタータンパク複合体を miRNA や siRNA にてノックダウンした場合、病的な活性化のみが遮断され、内皮恒常性を担う因子には一切影響を与えないことから創薬シーズとして期待される (PCT 国際特許出願 JP2014/051830, 東大 TLO, JST)。

また ES 細胞の内皮分化系から VEGF 刺激での動脈化の仕組みについて現在新たな知見が得られているのに加え、内皮分化を規定するのに重要な転写因子の発現カスケードを同定した。特に転写因子 GATA2、ETV2 は全ての内皮特異的マーカーの誘導に必須の働きをするのみならず、内皮特有のエピゲノム環境形成に関与することを見出した。VEGF 存在下 48 時間後に ES 細胞は内皮細胞に終末分化し内皮特異的遺伝子を発現するが (右図 heatmap +VEGF (h) 参照)、GATA2 locus は VEGF 依存的にブレーキマーク (H3K27me3) を遮るアクセルマーク (H3K4me3) の共存状態になる (右図 GATA2 locus view, 赤 (+VEGF), 緑 (-VEGF) 参照)。

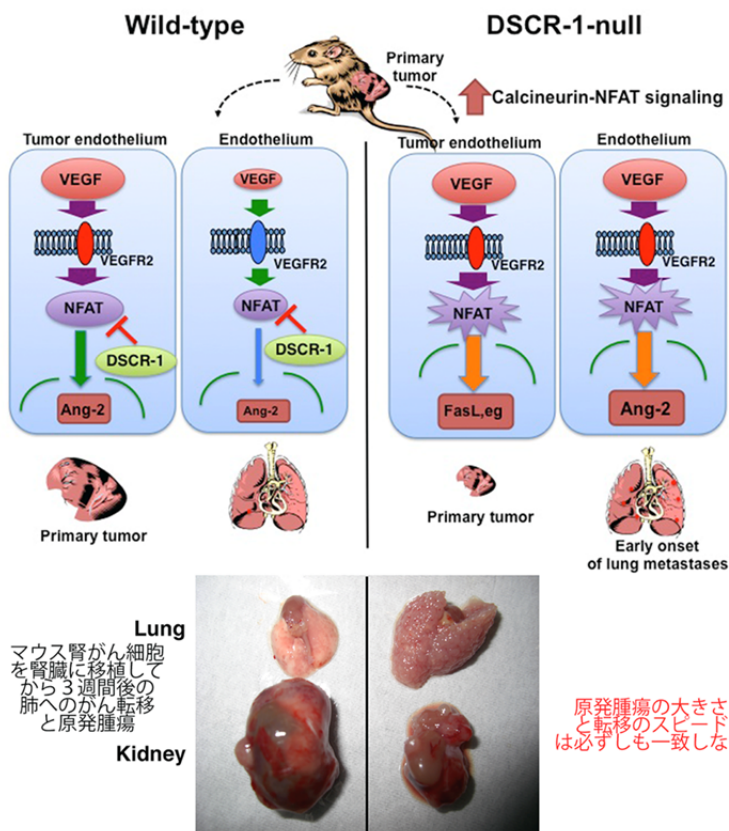


(3) ダウン症をモデルとした抗がんアプローチ(計画2 ①から⑤)

増殖因子 VEGF, 凝固因子 thrombin, 炎症因子 TNF- $\alpha$  で内皮細胞を刺激し、経時的な発現変化をグローバルに解析してきた。DSCR-1 short form, long form の抗体を樹立し、特に VEGF/thrombin 刺激で早期に最大に誘導されるのが DSCR-1 short form であること、これが転写因子 NFAT/GATA によって誘導され、Calcineurin-NFAT 経路の更なる活性化を阻害する内因性フィードバック機能を持っていることを見出した。さらに、DSCR-1 promoter knock-in マウスを樹立し、胎生期 (血管リモデリング期)や炎症刺激を受けた血管内皮及び腫瘍血管内皮や動脈硬化病変などの疾患部位に実際に DSCR-1 は活性化誘導されるが、VEGF 刺激に伴う calcineurin-NFAT 活性化には臓器特異性が存在すること、肺では最も強く作用するが、肝臓や骨格筋の血管では非常に弱いことを見出している。こ



のことが VEGF 依存性のがん転移が肺に優先して生じることの主因になっていることを DSCR-1 knockout マウスや肺がん転移臨床検体から明らかにした (Minami, et.al. *Cell Rep.* 2013)。DSCR-1 を欠失した内皮細胞は VEGF 感受性が変化し、微量の VEGF 濃度で活性化出来るが、50ng/ml 以上では逆に、内皮不安定化に陥る。そこで内皮密度と VEGF 濃度を考慮し、*in vivo* 環境下では DSCR-1 を欠失すると、原発腫瘍の大きさに比例せず、肺への転移がより早期に成立することを明らかにした。また肺微小環境の包括的アレイから Angiopoietin (Ang)-2 の上昇、Ang-1, Tie2 の減少が DSCR-1 の有無に相関しており、DSCR-1 が不在状態での強いマクロファージ炎症浸潤とがん転移は Ang-2 ブロックの投与により効率的に抑制された。



次に DSCR-1 欠損マウスと動脈硬化マウス (APOE 欠損マウス) を掛け合わせたところ、産仔はメンデル法則にあわず、低頻度で得られる。特にこのマウスの大血管では Th2 細胞が優位になり動脈硬化プラーク形成が遅延するのに対し、ApoE 単独欠損ではみられない肝障害を伴って血中コレステロール (LDL, VLDL) 値が有意に上昇することを見出した。また本マウスでは末梢血管の血管新生作用が強くなっており、特に加齢に伴って角膜での炎症や病的血管・リンパ管新生を引き起こし角膜混濁が生じることも明らかとなった。

そして新たに内皮特異的発現を示す VE-cadherin promoter を用いて doxycycline (Dox) 応答性 DSCR-1s トランスジェニック (Tg) マウスを樹立したところ、DSCR-1 locus 全体の Tg マウスと違い胎生致死ではないが、顕著な血管の分岐異常と血管総数の低下が認められることが明らかとなった。この血管異常は脳、心臓において強く認められたが、Dox 持続投与で DSCR-1s の発現をあらかじめ抑制することで回復する結果が得られた。

## 6. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 20 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 19 件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>Minami, T.</u> Calcineurin-NFAT activation and DSCR-1 auto-inhibitory loop: how is homeostasis regulated? <i>J Biochem.</i> 2014 <b>155</b>:217-26.</li> <li>2. <u>Minami, T.</u> Genome- and epigenome-wide analysis of endothelial cell activation and inflammation. <i>Inflammation and Regeneration</i> 2014 <b>34</b>: 94-102.</li> <li>3. Horio E, Kadomatsu T, Miyata K, Arai Y, Hosokawa K, Doi Y, Ninomiya T, Horiguchi H, Endo M, Tabata M, Tazume H, Tian Z, Takahashi O, Terada K, Takeya M, Hao H, Hirose N, <u>Minami T.</u>, Suda T, Kiyohara Y, Ogawa H, Kaikita K, Oike Y.: Role of endothelial cell-derived angptl2 in vascular inflammation leading to endothelial dysfunction and atherosclerosis progression. <i>Arterioscler Thromb Vasc Biol.</i> 2014 <b>34</b>:790-800.</li> <li>4. <u>Minami T.</u>, Jiang S, Schadler K, Suehiro JI, Osawa T, Oike Y, Miura M, Naito M, Kodama T, and Ryeom S: The Calcineurin-NFAT-Angiopoietin-2 Signaling Axis in Lung Endothelium Is Critical for the Establishment of Lung Metastases. <i>Cell Rep.</i> 2013 <b>4</b>: 709-23.</li> <li>5. Méndez-Barbero, N., Esteban, V., Escolano, A., Urso, K., Rodríguez, C., Osawa, T., Andrés, V., Martínez-González, J., <u>Minami, T.</u>, Redondo, J.M. and Campanero, M.R: A major role for RCAN1 in atherosclerosis progression. <i>EMBO. Mol.Med.</i> 2013 <b>5</b>: 1-17.</li> <li>6. Tsuchida R, Osawa T, Wang F, Nishii R, Das B, Tsuchida S, Muramatsu M, Takahashi T, Inoue T, Wada Y, Minami T, Yuasa Y, and Shibuya M.: BMP4/Thrombospondin-1 loop paracrinically inhibits tumor angiogenesis and suppresses the growth of solid tumors. <i>Oncogene</i> 2013 Sep 9 [Epub ahead of print]</li> <li>7. Osawa, T., Tsuchida, R., Muramatsu, M., Shimamura, T., Wang, F., Suehiro, J., Kanki, Y., Wada, Y., Yuasa, Y., Aburatani, H., Miyano, S., <u>Minami, T.</u>, Kodama, T., and Shibuya, M.: Inhibition of histone demethylase JMJD1A improves anti-angiogenic therapy and reduces tumor associated macrophages. <i>Cancer Res.</i> 2013 <b>73</b>: 3019-28.</li> <li>8. Yamazaki, T., Suehiro, J-I., Miyazaki, H., <u>Minami, T.</u>, Kodama, T., Miyazono, K., and Watabe, T.: The COUP-TFII variant lacking a DNA-binding domain inhibits the activation of the Cyp7a1 promoter through physical interaction with COUP-TFII. <i>Biochem J.</i> 2013 <b>452</b>: 345-57.</li> <li>9. Higuchi, K., Nakaoka, Y., Shioyama, W., Arita, Y., Hashimoto, T., Yasui, T., Ikeoka, K., Kuroda, T., <u>Minami, T.</u>, Nishida, K., Fujio, Y., Yamauchi-Takahara, K., Shirai, M., Mochizuki, N., and Komuro, I.: Endothelial Gab1 Deletion Accelerates Angiotensin II-Dependent Vascular Inflammation and Atherosclerosis in Apolipoprotein E Knockout Mice. <i>Circ J.</i> <b>76</b>: 2031-40, 2012</li> <li>10. Yae, T., Tsuchihashi, K., Ishimoto, T., Motohara, T., Yoshikawa, M., Yoshida, G.J., Wada, T., Masuko, T., Mogushi, K., Tanaka, H., Osawa, T., Kanki, Y., <u>Minami, T.</u>, Aburatani, H., Ohmura, M., Kubo, A., Suematsu, M., Takahashi, K., Saya, H., and Nagano, O.: Alternative splicing of CD44 mRNA by ESRP1 enhances lung colonization of metastatic cancer cell. <i>Nat. Commun.</i>, <b>3</b>: 883, 2012</li> <li>11. Endo, M., Nakano, M., Kadomatsu, T., Fukuhara, S., Kuroda, H., Mikami, S., Hato, T., Aoi, J., Tabata, M., Horiguchi, H., Kawamoto, Y., Miyata, K., Odagiri, H., Miyashita, K., Araki, K., Harada, M., Horio, H., Hishima, T., Nomori, H., Ito, T., Yamamoto, Y., <u>Minami, T.</u>, Okada, S., Takahashi, T., Iwase, H., Mochizuki, N., and Oike, Y.: A critical role for tumor cell-derived Angiopoietin-like protein 2 in metastasis. <i>Cancer Res.</i> <b>72</b>:1784-1794, 2012</li> <li>12. Sobrado, M., Ramirez, B.G., Neria, F., Lizasoain, I., Arbonés, M.L., <u>Minami, T.</u>, Redondo, J.M., Moro, M.A., and Cano, E.: Regulator of Calcineurin 1 (Rcan1) has a protective role in brain ischemia/reperfusion injury. <i>Journal of Neuroinflammation</i> <b>9</b>: 48, 2012</li> <li>13. Osawa, T., Muramatsu, M., Wang, F., Tsuchida, R., Kodama, T., <u>Minami, T.</u>, and Shibuya, M.: Increased expression of histone demethylase JHDM1D under nutrient starvation suppresses tumor growth via down-regulating angiogenesis. <i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i> <b>108</b>: 20725-9, 2011 (ISSN 1091-6490, <a href="http://www.pnas.org/">http://www.pnas.org/</a>)</li> <li>14. 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., and <u>Minami, T.</u> : Epigenetically coordinated GATA2 binding is necessary for endothelium specific endomucin expression <i>EMBO. J.</i> <b>30</b>: 2582-95, 2011 (ISSN</li> </ol>
------------------------	---



	<p>0261-4189, <a href="http://www.nature.com/emboj/index.html">http://www.nature.com/emboj/index.html</a>)</p> <p>15. 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> <b>31</b>: 2196-209, 2011 (ISSN 1098-5549, <a href="http://mcb.asm.org/">http://mcb.asm.org/</a>)</p> <p>16. Yoshimatsu, Y., Yamazaki, T., Mihira, H., Itoh, T., Suehiro, J., Yuki, K., Harada, K., Morikawa, M., Iwata, C., <u>Minami, T.</u>, Morishita, Y., Kodama, T., Miyazono, K., and Watabe, T.: Ets family members induce lymphangiogenesis through physical and functional interaction with Prox1. <i>J. Cell. Sci.</i> <b>124</b>: 2753-62, 2011 (ISSN 0021-9533, <a href="http://jcs.biologists.org/">http://jcs.biologists.org/</a>)</p> <p>17. 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.: Docking Protein Gab1 Is an Essential Component of Postnatal Angiogenesis After Ischemia via HGF/c-Met Signaling. <i>Circ. Res.</i> <b>108</b>: 664-75, 2011 (ISSN 0009-7300, <a href="http://circres.ahajournals.org/">http://circres.ahajournals.org/</a>)</p> <p>18. Liu, J., Yuan, L., Molema, G., Regan, E., Janes, L., Beeler, D., Spokes, K.C., Okada, Y., <u>Minami, T.</u>, Oettgen, P., and Aird, W.C.: Vascular bed-specific regulation of the von Willebrand factor promoter in the heart and skeletal muscle. <i>Blood</i> <b>117</b>: 342-51, 2011 (ISSN 0006-4971, <a href="http://bloodjournal.hematologylibrary.org/">http://bloodjournal.hematologylibrary.org/</a>)</p> <p>19. Omori, Y., Katoh, K., Sato, S., Muranishi, Y., Chaya, T., Onishi, A., <u>Minami, T.</u>, Fujikado, T., and Furukawa, T.: Analysis of transcriptional regulatory pathways of photoreceptor genes by expression profiling of the Otx2-deficient retina. <i>PLoS One.</i> <b>6</b>: e19685. 2011 (ISSN 1932-6023, <a href="http://www.plosone.org/">http://www.plosone.org/</a>)</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 1 件</p> <p>1. 血管新生研究の最先端</p> <p>第 1 0 章 血管新生に関わる転写調節因子 (南 敬 編)</p> <p>第 1 4 章 血管新生の新しい研究法、システムバイオロジー (南 敬 編)</p> <p>医薬ジャーナル社 2013 年</p> <p>(未掲載) 計 0 件</p>
<p>会議発表</p> <p>計 19 件</p>	<p>専門家向け 計 14 件</p> <p>1. <u>Minami, T.</u> Genome-wide analyses of endothelial cell activation. The joint symposium of 2<sup>nd</sup> Asia-Pacific Vascular Biology and 10<sup>th</sup> Frontier of Biomedical Sciences (2013 年 5 月 17-18 日) National Cheng Kung University, Taiwan,</p> <p>2. <u>Minami, T.</u> Acceleration and brake systems on the endothelial cell activation. The 11<sup>th</sup> Japan-Korea Joint Symposium on Vascular Biology (2013 年 8 月 22 日) Hyatt Regency, Korea,</p> <p>3. <b>Symposium organizer and session chair, <u>Minami, T.</u></b> 腫瘍血管制御を介した転移抑制、第 21 回日本血管生物医学会、千里阪急ホテル、2013 年 9 月 28 日</p> <p>4. 血管内皮活性化のシステム解析から血管新生を考える (南 敬)、第 36 回日本分子生物学会、神戸ポートアイランド 2013 年 12 月 3 日</p> <p>5. 活性化血管内皮細胞のシステム解析 (南 敬)、第 13 回日本再生医療学会総会、京都国際会議場、2014 年 3 月 4 日</p> <p>6. <u>Minami, T.</u> Activation of the VEGF-calcineurin signaling axis in lung endothelium is critical for establishment of lung metastasis. The 10<sup>th</sup> Korea-Japan Joint Symposium on Vascular Biology (Dec.5, 2012) Tokushima Arts Foundation, 80 名程</p> <p>7. <b>Keynote lecture</b> 血管内皮活性化制御からの抗血管疾患アプローチ(南 敬)、第 3 回 Molecular Cardiovascular Conference II 北海道キロロリゾート 2012</p>

	<p>年9月8日 120 名程</p> <p>8. <b>NEXT program 若手研究者 cutting edge</b> 『血管内皮活性化・エピゲノム調節機構解明による抗がん作用への応用』、(南 敬)文部科学省新学術領域研究・がん支援活動公開シンポジウム、学術総合センター・一橋講堂、2013年1月29日 200 名程</p> <p>9. <u>Minami, T.</u>, Vascular bed specific Down Syndrome Critical Region-1 short isoform modulates tumor microenvironment. 9<sup>th</sup> Korea-Japan Joint Symposium on Vascular Biology (Aug. 25-27, 2011) Busan Westin Hotel, Korea. The Society of Korean Vascular Biology and Medicine 300 名程</p> <p>10. <u>Minami, T.</u>, Vascular bed specific NFAT/Down Syndrome Critical Region-1 signaling modulates tumor microenvironment. Asia-Pacific 2 Cancer symposium (Dec. 8-10, 2011) 東京ステーションカンファレンス, Tokyo. The 1<sup>st</sup> Asia-Pacific Vascular Biology Meeting. 100 名程</p> <p>11. 南 敬、「活性化血管内皮細胞におけるエピゲノム転写機構解析」愛媛大学プロテオ医学研究センター 学術講演会 2011 年 5 月 11 日、愛媛大学医学部講堂、80 名程</p> <p>12. Kanki, Y., Kohro, T., Tstsumi, S., Minura, I., Wada, Y., Hamakubo, T., Aburatani, H., Kodama, T., and <u>Minami, T.</u>: Epigenetically coordinated GATA2 binding regions are necessary for the determination of the endothelial cell specificity (Oct. 30-Nov. 2, 2011) Shilla Hotel Jeju Island, Korea, Korea The second pacific symposium on vascular biology. 500 名程</p> <p>13. <u>Minami, T.</u>, Genome-wide gene regulation in activated endothelium by the tumor-related transcription factors、第 70 回日本癌学会学術総会、(Oct. 3-5, 2011) 名古屋国際会議場、名古屋、日本がん学会 200 名程</p> <p>14. Symposium organizer, <u>Minami, T.</u>, Epigenetically coordinated IL-4-inducible STAT6 binding is necessary for the Atherosclerosis-related VCAM-1 expression、第 34 回日本分子生物学会 (2011 年 12 月 13-16 日、パシフィック横浜、横浜、日本分子生物学会 250 名程</p> <p>一般向け 計 5 件</p> <p>1. 日本医師会生涯教育講座、第 15 回旭川心血管リモデリング研究会、「血管内皮細胞が活性化するシステムとは～遺伝因子、環境因子の働き～」(南 敬)、旭川グランドホテル 2013 年 10 月 16 日 80 名程</p> <p>2. ダウン症因子 DSCR-1 の抗血管疾患活性と網羅解析アプローチ(南 敬)、次世代シグナル伝達医学 G-COE 研究会 神戸大学医学部講義室 2012 年 3 月 19 日 40 名程</p> <p>3. 南 敬、腫瘍微小環境下活性化される血管内皮細胞の包括的エピゲノム転写制御機構、「がん微小環境」第 1 回公開ワークショップ 東京大学弥生講堂一条ホール、東京、2011 年 6 月 17 日、文部科学省・新学術領域研究、100 名程</p> <p>4. 南 敬、活性化内皮細胞におけるエピゲノム転写制御機構」～ダウン症因子 DSCR-1 の抗血管疾患活性と網羅解析アプローチ～、2011 年 9 月 14 日、岡山大学医学部、岡山、第 29 回岡山 Vascular Biology、100 名程</p> <p>5. 南 敬 血管内皮活性化における遺伝子発現と血管疾患、平成 23 年 2 月 26-27 日、第 7 回宮崎サイエンスキャンプ、ワールドコンベンションセンターサミット宮崎 100 名程</p>
<p>図書 計 11 件</p>	<p>1. 血管医学 (第 64 号) 招聘 Editor、特集「網羅解析からの血管研究アプローチ(南 敬)」2013 年 12 月号、メディカルレビュー社 p7-p77 ISSN 1345-9031 2014 年 2 月 20 日発行、第 14 巻</p> <p>2. 血管新生研究の最先端 (ISBN978-4-7532-2599-6) 第 10 章 血管新生に関わる転写調節因子、(南 敬 編) 第 14 章 血管新生の新しい研究法、システムバイオロジー(南 敬 編) 医薬ジャーナル社 2013 年</p> <p>3. <u>Minami, T.</u> Down syndrome expressed protein; DSCR-1 deters cancer and</p>

	<p>septic inflammation 'GENETICS AND ETIOLOGY OF DOWN SYNDROME' <i>InTech</i> p.121-136, ISBN 979-953-307-012-3, 2011</p> <p>4. 血管生物医学事典 p. 347-408 第 5 章転写因子、朝倉書店, ISBN 978-4-254-30108-3, 2011</p> <p>5. The Future of Vascular Biology Begins! p22-23, MRCITR, 2011</p> <p>6. The 19<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Vascular Biology and Medicine Organization. p82, 日本血管生物医学会, 2011</p> <p>7. 分子病態の解明と展開医療応用: ニューパラダイムの模索, p46, メディカルトリビューン, 2011</p> <p>8. がん微小環境ネットワークの統合的研究、p6-7, がん微小環境班、2011</p> <p>9. The 2<sup>nd</sup> Pacific Symposium on Vascular Biology, p147, PSVB, 2011</p> <p>10. がん研究の躍進-共存から克服へ、そして未来へ-, Pages 124, 398, 及び 431、日本がん学会, 2011</p> <p>11. 分子からヒトへ、p6 1、第 34 回日本分子生物学会年会, 2011</p>
<p>産業財産権 出願・取得 状況</p> <p>計 1 件</p>	<p>(取得済み) 計 0 件</p> <p>(出願中) 計 1 件</p> <p>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</p> <p>出願番号: 特願 2013-013530 PCT 出願: PCT/JP2014/51830 (外国)</p> <p>出願日 2014 年 1 月 28 日</p> <p>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><a href="http://www.vb.rcast.u-tokyo.ac.jp">http://www.vb.rcast.u-tokyo.ac.jp</a></p> <p><a href="http://www.lsbm.org/site_e/staff/minami.html">http://www.lsbm.org/site_e/staff/minami.html</a> (English)</p> <p>(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>1. 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>2. 「血管の病気に立ち向かう」研究を目指して、2011 年 6 月 3 日、東京大学先端科学技術研究センター 2 階大講堂、高校生以上から近隣一般市民対象とし、血管の仕組みや血管異常が 3 大疾患(がん、脳血管障害、心筋梗塞)に繋がることなどを約 30 分講演した。記名参加者は 102 名であった。</p> <p>3. 「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」、最先端・次世代研究開発支援プログラム国民との科学・技術対話の「未来からの招待状」のポスター展示を行った。東京大学医学部附属病院ロビーにて開催。2012 年 8 月 31 日～9 月 6 日。一般高校生向けの内容とし、また、がんと遺伝子疾患についての質問についても現状を平易に説明した。およそ 500 名</p>
<p>新聞・一般雑誌等掲載 計 5 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.</p> <p>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」 <a href="http://news.mynavi.jp/news/2013/08/21/163/">http://news.mynavi.jp/news/2013/08/21/163/</a>、ライブドアニュース <a href="http://news.livedoor.com/article/detail/7971530/">http://news.livedoor.com/article/detail/7971530/</a></p> <p>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>4. 日経産業新聞、2011 年 6 月 21 日、p9、血管保つ遺伝子特定・東大、マウス細胞で観察</p> <p>5. 日経バイオテク ONLINE 2011.6.24 Vol 28, <a href="http://biotech.nikkeitbp.co.jp/bionews/">http://biotech.nikkeitbp.co.jp/bionews/</a></p>

様式21

その他	
-----	--

7. その他特記事項