

課題番号: LS138  
助成額: 148百万円

ライフ・イノベーション

生物・医学系

平成 23年 2月 10日  
～平成 26年 3月 31日

# 循環器システムを司る分子実体の解明

川原 敦雄 独立行政法人理化学研究所生命システム研究センター ユニットリーダー  
Aitsuo Kawahara



専門分野  
発生生物学・  
基礎医学

キーワード  
細胞生物学 / 医化学一般 / ゲノム医学 /  
遺伝・ゲノム動態 / 細胞生物学

WEBページ  
[http://www.qbic.riken.jp/japanese/research/outline/  
lab-20.html](http://www.qbic.riken.jp/japanese/research/outline/lab-20.html)

## 研究背景

日本人の主要な死因は、がん・心疾患・脳血管疾患である。がんの増殖過程では腫瘍血管が形成される。これら疾患の病態の理解や治療薬の開発には、循環器系の形成機構を解明することが必要不可欠であるが、我々哺乳類は、母胎内で循環器系が構築されるため、その分子メカニズムは不明な点が多い。

## 研究の目的

本研究は、循環器系に異常を示すゼブラフィッシュ変異体や心臓・血管発生を蛍光タンパク質で可視化できるゼブラフィッシュ系統を活用することにより、循環器系の形成過程を制御する因子の同定とそれらの分子機能を明らかにすることを目的としている。

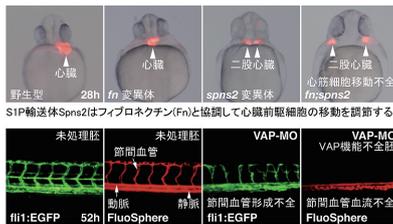
## 実績

代表論文: Biochem. Biophys. Res. Commun., 421, 367-374, (2012), Biology Open, 2, 363-367, (2013), Genes to Cells, 18, 450-458, (2013), Biology Open, 2, 789-794, (2013), Genes to Cells, accepted (2014)

## 研究成果

### 循環器制御因子の分子機能の解明

脂質メディエーターであるスフィンゴシン-1-リン酸(S1P)の輸送体 Spns2は、接着因子フィブロネクチンと協調して心臓前駆細胞の移動を制御することが明らかとなった。新規膜分子VAPの機能阻害は、節間血管の形成不全を引き起こすことから、VAPが血管のネットワーク形成に重要な役割を担っていることが明らかとなった。



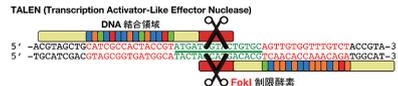
S1P輸送体Spns2はフィブロネクチン(Fn)と協調して心臓前駆細胞の移動を調節する

新規膜分子VAPは初期の血管新生である節間血管の形成を制御する  
心臓発生におけるS1P輸送体Spns2の機能と血管発生におけるVAPの役割

◆ゲノム編集技術TALENとCRISPR/Cas9のゼブラフィッシュへの応用方法を確立し、この過程で、新しい変異誘導効率の評価法を開発した。

### 循環器制御因子を標的としたゲノム編集技術の開発

S1Pの循環器系における役割を解明するため、新たなゲノム編集技術を開発し、S1P関連分子を網羅的に破壊したゼブラフィッシュ変異体を作製した。S1P受容体(S1PR1-S1PR5)の遺伝子破壊ゼブラフィッシュのin vivo解析から心臓の形態形成におけるS1Pの新機能が明らかとなってきた。



人工クローラーゼTALENを用いた遺伝子破壊ゼブラフィッシュ作製技術の開発



S1P受容体変異ゼブラフィッシュを用いたS1Pの循環器系における役割の解明  
新規ゲノム編集技術TALENの開発とS1P関連分子の網羅的な遺伝子破壊

## 2010年の 応用展開

本研究により、脂質メディエーター S1Pとその輸送体 Spns2あるいは新規膜分子 VAP が循環器系の構築過程に必須の役割を果たすことが示された。これらの分子とヒト循環

器疾患との関連性を解析することにより、ヒト循環器疾患の病態の理解や新たな治療薬の開発へと繋がるのが期待される。