

課題番号: LS038
助成額: 140 百万円

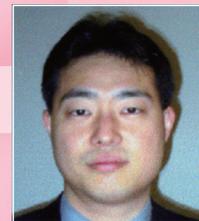
ライフ・イノベーション

生物・医学系

平成 23 年 2 月 10 日
～平成 26 年 3 月 31 日

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

南 敬 東京大学先端科学技術研究センター 特任教授
Takashi Minami



専門分野
血管生物学
分子生物学

キーワード
血管新生 / シグナル伝達と遺伝子発現 / がん微小環境 / 疾患関連遺伝子 / 疾患エピゲノミクス / ダウン症候群因子 / 血管内皮細胞

WEBページ
<http://www.vb.rcast.u-tokyo.ac.jp/>

研究背景

高齢化社会を迎えた日本において3大死因はがん・脳梗塞・心血管障害となっている。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、凝固、炎症、血管新生の基本原則を分子レベルで解明すること、さらにゲノム上の遺伝子をどう働かせるかという「エピゲノム」解析が急務となっている。

研究目的

これまでがんと炎症などで血管内皮細胞が異常になると活発に動く、ダウン症に関連する遺伝子 DSCR1 や Egr3 を見出した。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が少ないことが知られる。DSCR1 や Egr3 が誘導されてくる仕組みやエピゲノム変化を網羅解析し血管の病気を防ぐ医療への橋渡しを行う。

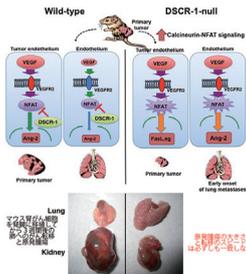
実績

代表論文: Cell Reports, 4, 709-723, (2013)
特許出願: PCT/JP2014/51830 「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」
新聞: 日本経済新聞朝刊「がんの肺転移阻止する技術」(2013年9月3日)
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年8月16日)
日経産業新聞「血管保つ遺伝子特定」(2011年6月21日)

研究成果

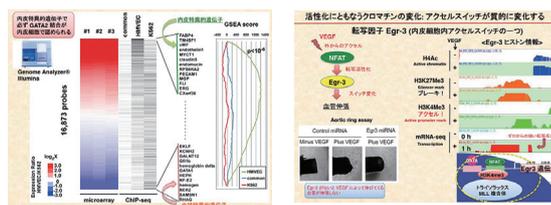
肺がん転移機構と抑制法の確立

DSCR1 が欠損したマウスと DSCR1 を高発現したマウスを作製し、肺にがんが転移する仕組みを解析した。欠損マウスでは肺転移が加速したのに対し高発現マウスでは転移が止まった。また転移前に ANG2 タンパクが高発現しており、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。



GATA2 の内皮細胞における重要性

次世代シーケンサーを用いて転写因子 GATA2 の結合部位を全ゲノム上で明らかにした。GATA2 結合はエピゲノム修飾によって規定されており、GATA2 発現が落ちると祖先の細胞に変化してしまう現象を示した。



図左 原発腫瘍増殖と転移は微小環境に依存する
図中 GATA2 制御のゲノムワイド解析
図右 内皮活性化エピゲノムスイッチ

血管新生刺激を受けた内皮細胞のエピゲノム変動解析

炎症やがんなどで誘導される Egr3 のゲノム解析をもとに、内皮活性化の引き金となる重要な転写因子に限定して特殊なエピゲノム修飾が入っていること、これを導く酵素複合体を見出した。このことから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る。

2030年の応用展開

例えば肺がん転移には肺血管だけ転移阻害剤を作用させるなど、各臓器血管の特徴がエピゲノム解析を介して理解されることから、全く新しい標的特異性をもつ血管の病気への

治療薬への貢献が見込まれる。また現在のブロックバスター VEGF 抗体医薬 (アバスタン) にならない、その副作用も克服しうる次世代治療薬の開発に繋がる。