

# 第57回シグナル伝達医学 グローバルCOE学術講演会

日時：2012年3月22日（木）  
17：30～

場所：研究棟B 2F 共同会議室

南 敬 先生

東京大学先端科学技術研究センター  
血管生物学分野 特任教授



## 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

血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) は内皮細胞の維持、遊走、炎症、血管新生に不可欠な主たる制御因子である。我々はこれまでに血管内皮細胞において VEGF 刺激で誘導される因子を網羅的に解析した結果、早期にダウン症関連因子 (DSCR)-1、転写因子 Egr-3、核内受容体 NR4A1-3 が最大に上昇してくることを見出した。特に VEGF receptor (VEGFR) 2 を介した Calcineurin-NFAT シグナルのモジュレーターである DSCR-1 は発生期及び炎症、腫瘍環境下での血管内皮細胞に選択的に高発現し、敗血症のような急性炎症時にはこの DSCR-1 が防衛的に作用すること、またダウン症患者における固形がん罹患率減少を引き起こす主要因子であることを明らかにしてきた。そこで、DSCR-1 の内皮特異的安定発現マウスやノックアウトマウスを用いて、腫瘍への寄与を探索したところ、DSCR-1 安定発現はがん増殖や肺へのがん転移を抑制しうるのに対し、DSCR-1 ノックアウトマウスでは特に肺転移が早期に成立することが見出された。さらに肺微小環境特異的に NFAT 依存性の VEGF-VEGFR2 niche 形成が DSCR-1 ノックアウトマウスにおいて生じることが早期の転移成立に関与していた。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 がいない状態での強いマクロファージ炎症浸潤とがん転移は soluble-Tie2 の投与により効率的に抑制された。この DSCR-1 の誘導には NFAT のみならず、転写因子 GATA も寄与している。そこで、内皮細胞における GATA2 の役割を包括的に探索したところ、GATA2 はほとんどの内皮特異的遺伝子発現に関与しており、GATA2 が消失すると、TGF- $\beta$ , Snail, Slug の上昇を含めた内皮-間葉系形質転換 (EndMT) の兆候を示すこと、内皮と赤血球を用いたゲノムワイドな GATA2-comparative ChIP-seq から、内皮特異的に生じるエピゲノム変動と連動したクロマチン構造がその発現特異性に関わっていることを見出した。

本セミナーにおいてはその進捗を議論したい。

担当：血管生物学分野 植村 明嘉（内線：6916）

連絡先：「次世代シグナル伝達医学の教育研究国際拠点」

シグナル伝達医学グローバルCOE事務局 担当・丸山

TEL：078-382-5370（内線：5269）

E-mail：gcoestm@med.kobe-u.ac.jp

