

令和 4 年 6 月 2 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(B) (特設分野研究)

研究期間：2018～2021

課題番号：18KT0026

研究課題名(和文) 倍数性・ダウン症モデル解析に基づく加齢疾患の発症原理解明と創薬応用

研究課題名(英文) multi-pathogenesis aging research based on the Down syndrome aneuploidy model

研究代表者

南 敬 (MINAMI, Takashi)

熊本大学・生命資源研究・支援センター・教授

研究者番号：00345141

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,000,000円

研究成果の概要(和文)：ダウン症候群は一般的に早期老化兆候を示す。しかし血管系においては時系列に応じた個体全体への関与が変化する。まず発生期においては VEGF 量の低下、血管構築能の減弱が心奇形や成長遅延に繋がるものと想定されたが、ダウン症因子(DSCR)-1の欠損マウスを用いた本研究を通じ、DSCR-1欠損が高コレステロール血症と脂肪性肝炎をもたらす、加齢角膜輪部からの血管・リンパ管新生の病的亢進を促すこと、これらの病態は動脈硬化 ApoE 欠損モデルマウスと掛け合わせることで SREBP2、SDF-1/CXCR4 シグナル軸の活性化などの feedforward システムを介し増悪することが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ダウン症は人類遺伝学上最高頻度な先天疾患として知られるが、アンメットメディカルニーズの最たるものでもある。21番染色体トリソミーによってもたらされる複雑なダウン症病態は精神遅滞・早期アルツハイマー病などの神経疾患に留まらず、心奇形・急性白血病・早期歯周病・骨粗鬆症のリスク増加など全身性で多岐にわたる。一方で固形がん罹患率の大幅な低下や動脈硬化が進展しないなど防護的な側面も報告されている。今回我々はダウン症が神経や骨・生殖細胞では早期老化の病態を顕著に示すのに対し、血管においてはダウン症因子 DSCR-1 の安定発現が抗血管新生や抗炎症能を獲得し、加齢に対し防護的に働くことを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Down syndrome (DS) is generally recognized as an early aging model. Epidemiologically, DS patients have high risks of cardiac malformation and growth retardation in developmental stages, whereas they significantly reduced incidence of solid tumors, atherosclerosis, and hypertension, as known the aged vascular disease. We have reported DS-related genes timely and spatially separated function under the vascular bed in various organs. Through the research project, we newly discovered that loss of DSCR-1, a critical DS gene, led to hypercholesterolemia, liver steatosis, and corneal opacity, which was exaggerated in the combined null mutation of ApoE. Mechanistically, there is at least a complicated feedforward system with SDF-1/CXCR4, and SREBP2 activation circuits in endothelial cells and hepatocytes, respectively.

研究分野：血管生物学、病態医学薬学

キーワード：ダウン症 血管内皮細胞 コレステロール代謝 血管新生 角膜混濁 DSCR-1 NFAT 動脈硬化

1. 研究開始当初の背景

ダウン症は人類遺伝学上最も高頻度な染色体疾患として知られ、少子高齢化の現代社会情勢に応じ、高齢出産の増加が原因と想定されるその出生率も極めて増加傾向にある。しかしダウン症候群自体が未だ根本的な治療方針すらないアンメットメディカルニーズの最たるものでもある。21番染色体トリソミーによってもたらされる複雑なダウン症病態は精神発達遅滞・早期アルツハイマー病などの神経疾患に留まらず、心奇形・急性巨核芽球性白血病・浮腫・早期歯周病・2型糖尿病・骨粗鬆症のリスク増加など全身性で多岐にわたる。一方で固形がん罹患率の大幅な低下や動脈硬化が進展しないなど防護的な側面も報告されている。我々はダウン症が神経や骨・血液・生殖細胞では早期老化の病態を顕著に示すのに対し、血管においては抗血管新生や抗炎症能を獲得し、加齢に対し防護的に働くこと、即ち、どうして通常画一的に進む加齢性疾患がダウン症では **non-linear** な加齢病態を示すのかという疑問点に着眼していた。トリソミー細胞核が異数性の21番染色体だけでなく、ゲノム全体のクロマチン変動を受けていることや、メガ塩基に渡るコピー数変化を多発したトリソミー細胞が染色体破砕現象から、優先的増幅を始め小児急性白血病の素因となる機序を考えると、この複雑系加齢疾病の病態解明には、ダウン症因子間の細胞毎のクロマチン相互作用や異数性・倍数性・染色体破砕論理と、モデルマウスを用いた *in vivo* での実証が不可欠となってきた。

2. 研究の目的

そこで本研究では血管内皮細胞・神経細胞・造血幹細胞・精子幹細胞を中心にして、ダウン症因子の異数性を生む染色体破砕原理や染色体間相互作用のゲノム科学とダウン症病態解析の融合実験を計画した。しかしダウン症患者のサンプリングにおいては倫理的な高いハードルがあり、病態を模倣するモデルマウスや病態 **iPS** 細胞で先行的に実証することが望ましい。これまで突然変異に由来するダウン症モデルマウスが利用されてきたが、トリソミー領域以外の転座・欠失があること、ダウン症本来の神経病変や白血病の再現が不十分であること、人為的副産物由来のため遺伝子領域全体の **validation** がなされていない等の欠点もある。そこで現在使われているダウン症モデルマウスを国内外からできるだけ収集すると共に、遺伝子編集技術も活用しつつ、トリソミー領域をピンポイントで自在に選定でき、その遺伝子機能探索に特化したダウン症モデルマウスを新規構築し、その病態を発生期から老化までヒトと対比しながら解析することも考慮した。更に、研究代表者らが主に血管研究にて見出してきたダウン症関連因子 (**DSCR-1**) や内皮恒常性維持に関わる転写因子 **ERG** は共にダウン症染色体 (ヒト 21 番、マウス 16 番) に位置づけられるが、これらの発現制御及び改変モデルマウスが血管制御を中心として、ダウン症病態とどのように関与するのか俯瞰的に系統的に解析することを目的とした。

3. 研究の方法

ダウン症と抗血管病との関与については、収集したダウン症モデルマウス (**Ts65Dn**, **Ts1Cje**, **Ts2Cje**)、**DSCR-1** 欠損マウスに動脈硬化モデル (**ApoE** 欠損) を掛け合わせ、評価することとした。ダウン症モデルマウスあるいはダウン症患者由来 **iPS** 細胞 (大阪大学北畠博士より供与、熊大倫理許可) は肺や脳血管内皮、分化内皮でのゲノム全体での発現比較を **Diploid** コントロールと比較した。造血幹細胞に焦点をおいた研究は分担者大里博士 (現シンガポール国立大学)、神経細胞については同じく分担者倉林博士 (富山大学) と連携し、進めることを計画した。

4. 研究成果

(1) ダウン症因子 **DSCR-1** 欠損は重篤な高コレステロール血症を示した

これまでに **DSCR-1** は内皮細胞の網羅システム解析を通じ、**VEGF/thrombin** 刺激において早期に最も強く誘導される因子であること、これがカルシウム-**calcineurin-NFAT** のシグナル軸で誘導されると、今度は **calcineurin** に直接結合することで **Feedback** 調節を行い、適切な **NFAT** 活性化シグナルを伝えるのに必須の系となることを示してきた (**J.Biol.Chem.** 2004, 2006, **Cell Rep.** 2013 等)。本因子は安定発現すると、がん増殖や肺へのがん転移をがん微小環境を改善することで抑制するだけでなく、サイトカインストームなどの急性血管炎症も防護し、ダウン症患者が固形がんになりにくい大規模疫学データを説明しうる筆頭の候補であることも報告した (**Nature** 2009, **J.Clin.Invest.** 2009)。一方、ダウン症のある患者が高血圧や動脈硬化など血管加齢に伴う疾患になりやすいことも統計上示されているが、この観点からはモデルマウスを用いた研究例がない。そこで先ず **DSCR-1** が無いと、加齢性生活習慣病に深く関わる脂質代謝がどうなるか、動脈硬化がどうなるのかについて、動脈硬化モデルマウスとしての **ApoE** 欠損マウスと **DSCR-1** 欠損マウスを掛け合わせ解析を進めた。

先ず、**DSCR-1** 欠損と **ApoE** 欠損の掛け合わせでは、ホモ欠損が産出されるまで時間を要した。メンデル遺伝で明らかに最初産仔が生まれにくい結果であったが、1年かけて一旦両欠損マウスが産まれると、そのマウス同士を交配することで安定的に産仔を維持することに成功した。本

原因に関しては、エピゲノムの影響、マウス維持環境変化などが考慮されるが、解析を進めていない。次に動脈硬化研究に適した C57/BL6j の遺伝的背景をもつ DSCR-1 & ApoE 両欠損マウスのコロニー安定化後、高脂肪食付加して、脂質・コレステロール代謝の変化を野生型 (WT) マウスと比較した。高脂肪食付加は8週齢の雄マウスに 12 週間行った。その結果、DSCR-1 & ApoE 欠損マウスは ApoE 欠損マウスで認められる LDL 上昇、HDL 減少、総コレステロール値の上昇がいずれも増悪し、更なる高コレステロール血症を呈することが判明した。一方、DSCR-1 単独欠損ではコレステロール値全体において大きな変化は認められず WT マウスと有意差がない結果となった (図 1A)。中性脂質の変化においては ApoE 欠損マウスに DSCR-1 欠損が加わっても大きな有意な変動は認められなかった。次に高コレステロール血症が増悪する仕組みについて分子生物学的に解析を進めた。VLDL、コレステロール remnant に関与する血中 ApoB レベルは DSCR-1 欠損だけでは WT と変わらず、ApoE 欠損マウスでの ApoB レベル上昇が DSCR-1 欠損にて相加的に上がっていることから、DSCR-1 欠損は ApoE の genetic レベルに影響を与えることなく、そのコレステロールクリアランス機能が更に悪化したことが主たる要因であると考えた (図 1B)。LDL を取り込む受容体 (LDL-R) は内因性の酵素 proprotein convertase subtilisin/ kexin type (PCSK)9 により分解され、これを恒常的に安定発現する系を用いることで LDL-R 欠損マウスと類似した環境にすることができる。そこで Adenovirus 及び Adeno 随伴ウイルスを用いて Constitutive active PCSK9 を導入し、更に高脂肪食付加した場合の血液生化学データを解析した。その結果コントロール群に比べ、DSCR-1 欠損マウスでは LDL 及び総コレステロール値の更なる上昇が認められた。即ち、ApoE 欠損だけでなく LDL-R 欠損疑似状態のマウスでも DSCR-1 が無いと更なる高コレステロール血症をもたらすことが判明した。この血中コレステロールの増加は主に肝臓、肝細胞の代謝変化が主因である。DSCR-1 は NFAT の下流で主に異常時に Danger signal として発現し、防護する役割 (恒常性を保つ役割) があると想定されるので、ApoE 欠損状態の肝臓ではどうなっているか解析を続けた。まず免疫染色で調べると、常に代謝異常状態である ApoE 欠損時の肝細胞では DSCR-1 の発現亢進が生じており、この防護的 DSCR-1 発現をなくすと、酸化ストレスや小胞体ストレスが共に亢進し、コレステロール産生のレギュレーター転写因子 SREBP2 のタンパク発現と核内量が上昇する結果が得られた。これらの変化が連続して肝代謝異常、高コレステロール血症に繋がるものと推定された。実際 DSCR-1 欠損マウスでは通常食付加でも加齢に伴い脂肪肝 (NAFLD) を呈し、ApoE 欠損と掛け合わせることで更に増悪する結果となった (図 1C)。また肝細胞でのトランスクリプトーム解析からは DSCR-1 欠損に基づく NFAT 下流転写制御での炎症応答が最も有意に上がってきていることが示され、DSCR-1 & ApoE 両欠損マウスでは NAFLD から脂肪性肝炎 (NASH) の方向に病態が進行していることが示唆された。

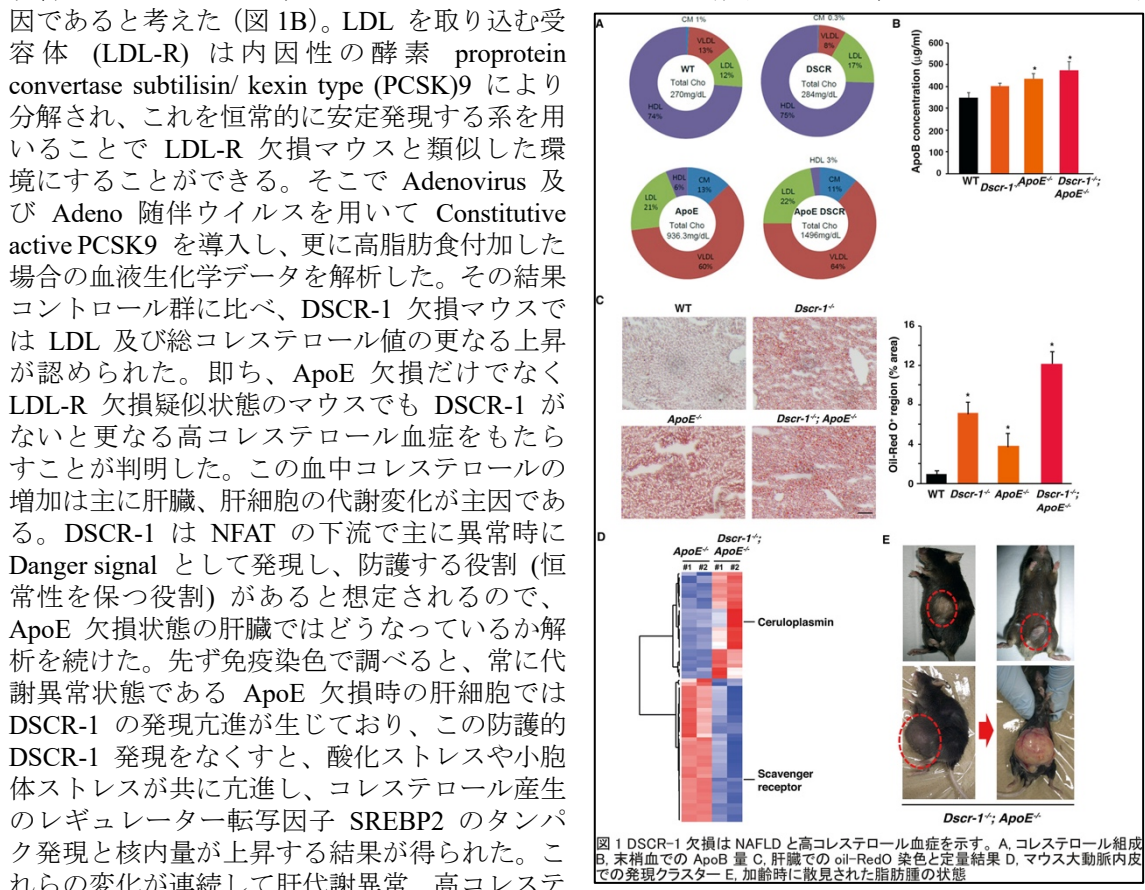


図 1 DSCR-1 欠損は NAFLD と高コレステロール血症を示す。A. コレステロール組成 B. 末梢血での ApoB 量 C. 肝臓での oil-RedO 染色と定量結果 D. マウス大動脈内皮での発現クラスター E. 加齢時に発見された脂肪腫の状態

一方予想に反し、ApoE 欠損加齢マウスでみられる近位、遠位大動脈でのプラーク形成が DSCR-1 欠損と掛け合わせると WT 様に減少していた。本要因に関しては、マウス由来の大動脈内皮を用いた全ゲノム変動解析を基に、少なくとも DSCR-1 欠損時では銅代謝と抗酸化作用をもつセルロプラスミンの上昇と動脈硬化の initiation に関与するスカベンジャーレセプターの低下が関与すること (図 1D)、これらの遺伝子変化に呼応して酸化 (ox) LDL 投与での大動脈湾部へのマクロファージ接着や NO レベルが減少することが判明した。内皮で NO 活性が低下するとコレステロール取り込み機能も低下する。従って DSCR-1 欠損により ApoE 欠損に伴う NASHが増悪し、その代謝異常での高コレステロールが大血管での脂質沈着に結びつかない、即ち高コレステロール血がそのまま微小循環に影響を与えることが示唆される。実際加齢に伴って DSCR-1 & ApoE 両欠損マウスでは脂肪腫とみられる沈着が一部認められることも明らかとなった (図 1E)。引用文献; Muramatsu M and Minami T. et. al. *J. Biol. Chem.* 2021)。

(2) ダウン症 DSCR-1 は加齢に伴う角膜炎症、角膜混濁を防護した

更に DSCR-1 & ApoE 欠損モデルマウスにおいて、加齢に伴って角膜が混濁する事象を見出した (図 2A)。これは ApoE 単独欠損ではみられず、DSCR-1 欠損がきっかけになっていることが肝障害と違うポイントである。角膜は通常無血管で透明性を担っているが、病時に本組織に外部(角膜輪部)から血管やリンパ管新生が生じると結果的に混濁することが知られている。DSCR-1 & ApoE 欠損モデルでは角膜に CD11b 陽性細胞の浸潤が生じ、CD31 陽性血管内皮細胞の顕著な遊走(血管新生の亢進)、角膜肥厚と新生血管からの脂質漏出が解剖所見から認められた。次に角膜混濁の分子機構を解析する目的で、角膜 suture モデルを用い、免疫染色とトランスクリプトーム解析を進めた。先ず suture 導入は DSCR-1 の発現誘導を伴うが、DSCR-1 欠損条件だと角膜混濁の主因となる CD31 陽性細胞の浸潤(血管新生)と Lyve1 陽性細胞の浸潤(リンパ管新生)が WT に比べ早期に亢進していた。一方、DSCR-1 内皮特異的安定発現(トランスジェニック: Tg) マウスだと、Suture 7 日後で顕著に進む WT での血管・リンパ管新生が有意に抑制されていることが判明した。全ゲノム発現スクリーニングでは、特に DSCR-1 欠損及び suture で亢進し、DSCR-1 Tg で抑制される遺伝子群に着目した。その結果、SDF-1/CXCR4 や Apelin/APJ シグナル軸、Plvap などが見出され (図 2B)、qPCR での検証や免疫染色においてもこれら遺伝子セットの動態が病態に比例していることが明らかとなった。一方、残っていた疑問点は ApoE 欠損が加わるとどうして (1) のように結果的に角膜混濁が増悪するのかというポイントである。DSCR-1 自体は抗酸化作用を有しており、DSCR-1 欠損マウス由来の内皮細胞では malondialdehyde アッセイにおいて VEGF 刺激下、WT に比べおよそ 2.5 倍の酸化レベルの上昇が認められ、これは NFAT 阻害効果をもつ Cyclosporine A (CsA) 前投与により消失する結果が得られた (図 2C)。即ち DSCR-1 欠損に伴う NFAT 活性化が酸化ストレスを亢進し、ApoE 欠損での余剰 LDL が酸化される率が上がる。そしてこの oxLDL 自体は内皮で NFAT の活性化(核内移行)を推進する (図 2D) という Feedforward の系で進むことが想定された。また血管新生を誘導する VEGF や SDF-1 は oxLDL 付加により、マクロファージや内皮細胞自身でその発現と分泌が誘導され、本 Feedforward 仮説は NFAT を安定発現する系においても SDF-1/CXCR4 シグナル軸を中心に再現された (図 2D)。

最後に加齢に伴う角膜混濁を抑制することが可能かどうか、ゲノムワイド解析にて強い関連付けがあった SDF-1 について、その中和抗体投与が有効であるか調べた。DSCR-1, ApoE 両欠損マウスで誘導された血管・リンパ管新生は抗 SDF-1 抗体の局所(subconjunctival)投与により、有意に (~85%) 抑制されることが判明した。ヒトにおける角膜炎症や菌感染においても NFAT/DSCR-1 シグナルの亢進が認められており、NFAT 活性化を抑制することの意義や高脂血症における増悪機構が明らかとなった。又その治療法として SDF-1/CXCR4 シグナルの阻害が少なくとも有効であることが示唆された。引用文献; Muramatsu M., and Minami T. et al. *Arterio. Thromb. Vasc. Biol.* 2021)。

(3) ダウン症発症に関与する NFAT シグナルは血管新生におけるグローバルなエピゲノム変化を動員する

ダウン症因子 DSCR-1 の欠損は血中や組織での VEGF 量亢進を促し (Minami, *J. Clin. Invest.* 2009 and *Cell Rep.* 2013)、一方ダウン症では羊水、羊膜幹細胞での VEGF 量の減少が報告されている (Salvolini, *Eur. J. Clin. Invest.* 2011)。更にダウン症モデルマウスでも本傾向が得られている。VEGF は未分化幹細胞から内皮分化を誘導する機能を有する。我々はこれまでに内皮分化転写ネットワークにダウン症因子 ERG が関与すること、内皮分化を規定する転写因子群を中心としたエピゲノム変化について包括的に調べ、分化に応じてプレーキヒストンマーク (H3K27me3) の制御領域での濃縮がアクセルヒストンマーク (H3K4me3) への濃縮にダイナミックにスイッチしている現象を捉え報告してきた (Minami, *EMBO J.* 2011, *Nuc. Acids. Res.* 2016, *PLOS Genet.* 2018)。一方終末分化した発生後の血管内皮細胞において VEGF は炎症を伴う増殖や血管新生因子として機能する。そこで、分化内皮のモデルとしてヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) を用い、

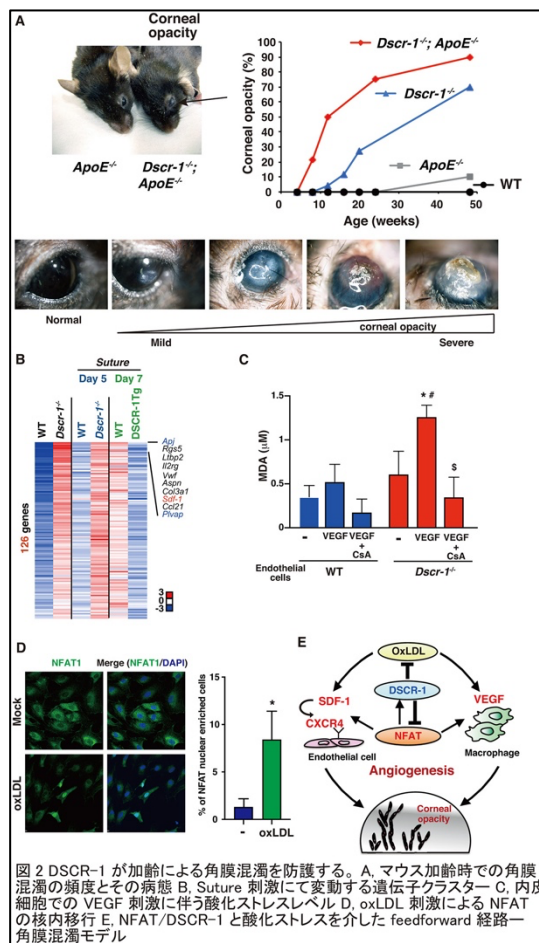


図 2 DSCR-1 が加齢による角膜混濁を防護する。A. マウス加齢時での角膜混濁の頻度とその病態 B. Suture 刺激にて変動する遺伝子クラスター C. 内皮細胞での VEGF 刺激に伴う酸化ストレスレベル D. oxLDL 刺激による NFAT の核内移行 E. NFAT/DSCR-1 と酸化ストレスを介した feedforward 経路-角膜混濁モデル

VEGF 刺激下分単位での転写ネットワークの探索とエピゲノム変化をヒストン抗体を中心に網羅解析を試みた。その結果、NFAT により上流制御される急性期誘導転写因子群の発現が生後血管新生の構築に重要で、それら転写因子群に限ってコード領域に H3K27me3 マークが濃縮されており、VEGF 刺激 15 分後に今度は H3K4me3 マークがプロモーター領域に濃縮することでいわゆる Bivalent switch が出来上がることで、このタイミングに合わせ PolII がこの bivalent 制御での一時的転写を開始し、VEGF 刺激 60 分後では H2A119Ub の再濃縮をもとにクロマチンが凝集し転写が終結する極めてユニークな内皮 Bivalent 転写制御のシステムを見出すことに成功した (Minami, *Cell Rep.* 2022)。VEGF 刺激 15 分のタイミングでは PRC2 による H3K27me3 濃縮は維持されるが、non canonical PRC1.3 がいわゆるジョーカーカードのようにアクセラ PRC1 として機能し、その時点での H2A119Ub レベルを一過性に減少させ、MLL3/4 のガイダンス因子である PTIP が bivalent 領域に結合することで H3K4me3 マークが濃縮される。このように血管新生に必須な急性期転写因子群のみが VEGF 刺激にて一過性に誘導される極めて動的な内皮活性化転写マシナリーの全貌を見出すことが出来た (*Cell Rep* 38 2022 cover illustration)。興味深いことに PTIP は BRCA1/2 と相互作用し、がん実質細胞での抗がん剤抵抗性などに関与することが報告されている (Chaudhuri, AR. *Nature* 535 2016)。一方内皮細胞では転写因子 NFAT と相互作用することで、VEGF 刺激下エピゲノム修飾因子による DNA 配列認識を NFAT と共有することとなる。NFAT 下流の急性期転写因子群が血管新生に必須であることから、PTIP ノックダウンの系において、炎症や血管新生を抑制する結果が導かれた。更なるがんや炎症病態への介入と創薬アプローチについては、PTIP 内皮特異的ノックアウトマウスの系も樹立したので今後の研究プロジェクトとして引き継いだ。

(4) ダウン症では造血幹細胞の早期老化が生じる一分担者との共同研究

分担者大里と共に、ダウン症モデルマウス Ts1Cje の骨髄移植の系を用い、ダウン症骨髄での造血系細胞の分化動態を調べた。ダウン症モデルでは WT マウスに比べ、骨髄球/リンパ球の産生比率が早期から上昇し、また骨髄からの造血能が早期で枯渇し髄外造血の兆候が認められることが判明した。これら造血幹細胞での加齢に関してはマウス n 数が足りておらず、加齢での解析時期を増やすことで更なる検証が必要と判断したが、大里 (シンガポール在住) との共同研究において COVID19 の影響が極めて大きく、現段階に至っている。

分担者倉林とは同じくダウン症モデル Ts1Cje をもとにラジアルグリアを足場とする新生ニューロンやアストロサイトの分化が血管微小環境によって変化するか解析を進めた。Ts1Cje の脳血管は WT に比べてそのタイミングでの変化が認められず、神経系細胞においてニッチの関与があるか結論が付かない状態となった。更なる解析は脳自体の透明化を介した免疫染色が必要であり、人的問題と効率化を図る上で、代表者らは血管研究に集中することとした。

(5) まとめ

ダウン症候群は一般的に早期老化兆候を示すことが認知されている。しかし特に血管系においては時系列に応じて個体全体への関与が変化する。先ず発生期においては VEGF 量の低下、血管構築能の減弱が心奇形や成長遅延に繋がるものと想定されたが、本研究を通じ、生後から加齢期に関してはダウン症因子 DSCR-1 の過発現が動脈硬化、炎症性血管新生などの血管病変進行に常に防護的に作用することが判明した。ダウン症モデルマウスにおいて本仮説は検証中であるが、相関する先行結果が得られていることから、ダウン症加齢は非線形的であり、血管では老化抵抗性に寄与することが示唆された。

当初の計画では、新しく領域選定型のダウン症モデルマウスを安定的に樹立することをメインに含めていたが、マウス ES 細胞にあらかじめ LoxP 挿入コンストラクトを 16 番染色体アレルに各々トランスに入れるためのエレクトロポレーションを 2 回行う必要があること、その結果 ES 細胞のダメージと思われる最後のスキームに至った組み換え ES 細胞が個体化能を喪失してしまうトラブルが生じた。そこで、ES 細胞へのトランスフェクション毎に組み換え ES 細胞から個体化し、改変マウスから ES 細胞を樹立するという長いスパンを持った計画に切り替える必要性が生じた。現在も本計画を進行中であるが、2022 年 5 月時点で 2 回トランスフェクションが成功した ES 細胞を PCR、サザンブロットにて確立した段階である。一旦手がけたプロジェクトでもあり、gene duplicate を人工的におこしてトリソミーを作製するポイントはユニークであるので、このダウン症モデルマウス作製を引き続き行う予定としている。

またダウン症モデル Ts2Cje を用いた加齢脳血管プロテオミクス、Ts65Dn 肺血管内皮での網羅的トランスクリプトーム、ダウン症患者由来 iPS 細胞を用いた High throughput chromatin conformation capture (Hi-C) アッセイやその内皮分化でのトランスクリプトームも実施しており、今後新たな実験計画としてまとめ、ダウン症病態の全貌解明と本計画を介した抗加齢やがん・生活習慣病に対する創薬アプローチを進める予定としている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 6件 / うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Masashi Muramatsu, Tsuyoshi Osawa, Yuri Miyamura, Suguru Nakagawa, Toshiya Tanaka, Tatsuhiko Kodama, Hiroyuki Aburatani, Juro Sakai, Sandra Ryeom, Takashi Minami	4. 巻 296
2. 論文標題 Loss of Down syndrome critical region-1 leads to cholesterol metabolic dysfunction that exaggerates hypercholesterolemia in ApoE-null background	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 100697
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2021.100697	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Muramatsu Masashi, Nakagawa Suguru, Osawa Tsuyoshi, Toyono Tetsuya, Uemura Akiyoshi, Kidoya Hiroyasu, Takakura Nobuyuki, Usui Tomohiko, Ryeom Sandra, Minami Takashi	4. 巻 40
2. 論文標題 Loss of Down Syndrome Critical Region-1 Mediated-Hypercholesterolemia Accelerates Corneal Opacity Via Pathological Neovessel Formation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology	6. 最初と最後の頁 2425 ~ 2439
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/ATVBAHA.120.315003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Ohguchi Hiroto, Wang Tingjian, Ogiya Daisuke, Kurata Keiji, Masuda Takeshi, Hino Shinjiro, Usuki Shingo, Kawano Yawara, Samur Mehmet K., Tai Yu-Tzu, Matsuoka Masao, Ohtsuki Sumio, Nakao Mitsuyoshi, Minami Takashi, Anderson Kenneth C., Hideshima Teru, Qi Jun	4. 巻 2
2. 論文標題 Lysine Demethylase 5A Is Required for MYC-Driven Transcription in Multiple Myeloma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Blood Cancer Discovery	6. 最初と最後の頁 370 ~ 387
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/2643-3230.BCD-20-0108	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 南 敬	4. 巻 28
2. 論文標題 ダウン症因子DSCR-1と病的血管新生	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 炎症と免疫	6. 最初と最後の頁 375-82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Minami Takashi, Muramatsu Masashi, Kume Tsutomu	4. 巻 42
2. 論文標題 Organ/Tissue-Specific Vascular Endothelial Cell Heterogeneity in Health and Disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1609 ~ 1619
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b19-00531	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Sato Michio, Miyata Keishi, Tian Zhe, Kadomatsu Tsuyoshi, Ujihara Yoshihiro, Morinaga Jun, Horiguchi Haruki, Endo Motoyoshi, Zhao Jiabin, Zhu Shunshun, Sugizaki Taichi, Igata Kimihiro, Muramatsu Masashi, Minami Takashi, Ito Takashi, Bianchi Marco E, Mohri Satoshi, Araki Kimi, Node Koichi, Oike Yuichi	4. 巻 83
2. 論文標題 Loss of Endogenous HMGB2 Promotes Cardiac Dysfunction and Pressure Overload-Induced Heart Failure in Mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 368 ~ 378
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-18-0925	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 南 敬	4. 巻 270
2. 論文標題 血管形成・血管新生を担う転写因子ネットワーク 内皮エビゲノム環境に基づく転写カスケード	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 医学のあゆみ 血管新生	6. 最初と最後の頁 51-56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nagai Nao, Ohguchi Hiroto, Nakaki Ryo, Matsumura Yoshihiro, Kanki Yasuharu, Sakai Juro, Aburatani Hiroyuki, Minami Takashi	4. 巻 14
2. 論文標題 Downregulation of ERG and FLI1 expression in endothelial cells triggers endothelial-to-mesenchymal transition	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS Genetics	6. 最初と最後の頁 e1007826
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pgen.1007826	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 3. Baba M, Endoh M, Ma W, Toyama H, Hirayama A, Nishikawa K, Takubo K, Hano H, Hasumi H, Umemoto T, Hashimoto M, Irie N, Esumi C, Kataoka M, Nakagata N, Soga T, Yao M, Kamba T, Minami T, Ishii M, and Suda T.	4. 巻 33
2. 論文標題 Folliculin Regulates Osteoclastogenesis Through Metabolic Regulation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Research	6. 最初と最後の頁 1785 ~ 1798
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbmr.3477	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kanki Yasuharu, Muramatsu Masashi, Miyamura Yuri, Kikuchi Kenta, Higashijima Yoshiaki, Nakaki Ryo, Suehiro Jun-ichi, Sasaki Yuji, Kubota Yoshiaki, Koseki Haruhiko, Morioka Hiroshi, Kodama Tatsuhiko, Nakao Mitsuyoshi, Kurotaki Daisuke, Aburatani Hiroyuki, Minami Takashi	4. 巻 38
2. 論文標題 Bivalent-histone-marked immediate-early gene regulation is vital for VEGF-responsive angiogenesis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 110332 ~ 110332
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2022.110332	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Muramatsu Masashi, Ito Takeshi, Shimoji Hokuto, Komiya Miko, Miyamura Yuri, Nishiyama Koichi, Suzuki Takashi, Minami Takashi	4. 巻 571
2. 論文標題 NFAT indicates nucleocytoplasmic damped oscillation via its feedback modulator	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 201 ~ 209
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.07.072	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Torii Chisaho, Maishi Nako, Kawamoto Taisuke, Morimoto Masahiro, Akiyama Kosuke, Yoshioka Yusuke, Minami Takashi, Tsumita Takuya, Alam Mohammad Towfik, Ochiya Takahiro, Hida Yasuhiro, Hida Kyoko	4. 巻 11
2. 論文標題 miRNA-1246 in extracellular vesicles secreted from metastatic tumor induces drug resistance in tumor endothelial cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13502
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-92879-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yoshino Seiko, Tanaka Miwa, Sunami Yoshitaka, Takahara Tomoko, Yamazaki Yukari, Homme Mizuki, Niibori-Nambu Akiko, Osato Motomi, Minami Takashi, Ishihara Keiichi, Nakamura Takuro	4. 巻 36
2. 論文標題 Trib1 promotes the development of acute myeloid leukemia in a Ts1Cje mouse model of Down syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 558 ~ 561
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41375-021-01384-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Manabe Takahiro, Park Heamin, Minami Takashi	4. 巻 41
2. 論文標題 Calcineurin-nuclear factor for activated T cells (NFAT) signaling in pathophysiology of wound healing	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Inflammation and Regeneration	6. 最初と最後の頁 26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s41232-021-00176-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計21件 (うち招待講演 10件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 南 敬
2. 発表標題 ヒストンメチル化ダイナミクスを介した内皮分化 及び血管新生応答制御機構の解明
3. 学会等名 第93回日本生化学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takashi Minami
2. 発表標題 VEGF-mediated unique epigenetic modifications initiated accurate angiogenesis via bivalent marked gene-set activation in endothelium
3. 学会等名 IVBM2020 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yuri Miyamura, Masashi Muramatsu, and Takashi Minami
2. 発表標題 Developmental Endothelium Specific Molecule (DESM) regulates angiogenesis and tumor progression
3. 学会等名 IVBM2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takashi Minami
2. 発表標題 Endothelial cell stabilize and anti-cancer strategy based on the HSA21 trisomy genes; ERG and DSCR-1 function.
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takashi Minami
2. 発表標題 Bivalent Histone-marked Genes Transcription is Vital for Postnatal Angiogenesis
3. 学会等名 第85回日本循環器学会 (国際学会)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Minami, T
2. 発表標題 Uncovering VEGF-stimulated variable epigenome landscape in endothelium
3. 学会等名 Gordon Research Conference 2019 Epigenetic Regulation of Cardiovascular Disease (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Muramatsu M., Ryeom S., Uemura A., and Minami T.
2. 発表標題 Homeostasis in NFAT1-Down syndrome critical region-1 signaling is critical for regulation of proper vessel formation and vascular integrity
3. 学会等名 第3回Asia Australia Vascular Biology Meeting(AAVBM) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Minami, T
2. 発表標題 Homeostasis in NFAT-DSCR-1 signaling is critical for initial epigenetic conversion and the following proper vessel formation
3. 学会等名 NIH Vascular Annual Seminar series (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 南 敬
2. 発表標題 VEGF 刺激によるヒストンダイナミクスを介した内皮分化 及び血管分岐応答制御機構の解明
3. 学会等名 CVMW2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村松 昌、南 敬
2. 発表標題 ダウン症因子DSCR-1 の血管分岐への機構解析
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuri Miyamura, Masashi Muramatsu, Takashi Minami
2. 発表標題 A novel endothelial cell specific-gene, DESM, regulated pathological angiogenesis
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 下地 北斗、赤星 彰也、村松 昌、西山 功一、南 敬
2. 発表標題 血管内皮でのShear stressによるNuclear Factor Activated T-cells (NFAT)の活性化動態
3. 学会等名 第43回 蛋白質と酵素の構造と機能に関する九州シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 南 敬
2. 発表標題 ヒト21トリソミー関連遺伝子 (ERG, DSCR-1) による内皮恒常性維持と抗がん作用
3. 学会等名 日本分子生物学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村松 昌、南 敬
2. 発表標題 ダウン症モデルマウスを用いた血管恒常性制御機構解析
3. 学会等名 日本分子生物学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村松 昌、南 敬
2. 発表標題 ダウン症因子 DSCR-1 の欠損は脂質代謝異常から加齢に伴う病的血管新生を誘発する
3. 学会等名 心血管代謝週間 CVMW2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takashi Minami
2. 発表標題 Dynamically and Epigenetically Coordinated Erg and Flil1 Transcription Factor Expression is Indispensable for Endothelial Cell Differentiation and Maintenance
3. 学会等名 AHA scientific session 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 南 敬
2. 発表標題 エピゲノムダイナミクスを介した 血管新生制御遺伝子群の誘導と炎症・再生制御機構
3. 学会等名 日本炎症再生医学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 南 敬
2. 発表標題 ダウン症関連因子 DSCR-1 による抗加齢・生活習慣病予防効果
3. 学会等名 抗加齢医学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 南 敬
2. 発表標題 ゲノムワイド網羅解析から始まる血管シグナル研究
3. 学会等名 日本動脈硬化学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takashi Minami
2. 発表標題 The Down syndrome-related gene sets regulate vascular inflammation via a cytokine storm
3. 学会等名 44 th 日本分子生物学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 南 敬
2. 発表標題 温故知新；古くて新しいIGATA 転写因子研究の最前線
3. 学会等名 日本生化学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>ダウン症関連遺伝子が加齢による角膜混濁を防護、熊本大学が発見 https://univ-journal.jp/54740/ 2020.2.4-5 文科省先端モデル動物支援成果発表会に参加しました http://irda-vascular.kuma-u.jp/news/2020/02/202024-5.html 下地君が若手優秀発表賞に選ばれました http://irda-vascular.kuma-u.jp/news/2019/09/post-36.html 当研究室卒業生の論文がPLOS Genetics に受理されました http://irda-vascular.kuma-u.jp/news/2018/12/plos-genetics.html ダウン症関連因子が脂肪肝を防ぐ仕組みについて一論文を JBC に報告しました http://irda-vascular.kuma-u.jp/news/2021/06/-jbc-httpsdoiorg101016jjbc2021100697.html 新学術領域研究 数理の宿題を1つ完成しました http://irda-vascular.kuma-u.jp/news/2021/08/1-1.html がんや慢性炎症などの病的血管新生を引き起こす ユニークかつダイナミックなエピゲノム修飾 https://www.kumamoto-u.ac.jp/whatsnew/seimei-sentankenkyu/20220208 第26回日本血管生物医学学会にて、村松助教が Best of YIA に選ばれました http://irda-vascular.kuma-u.jp/news/2018/12/-best-of-yia.html 第2回九州血管生物医学学会 (KVBm) 開催しました http://irda-vascular.kuma-u.jp/news/2018/11/-kvbm.html 分子血管制御分野の研究成果がPlos Geneticsに掲載されました http://www.pharm.kumamoto-u.ac.jp/news_topics/2018/11/plos-genetics.html</p>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	大里 元美 (Osato Motomi) (90314286)	熊本大学・国際先端医学研究機構・客員教授 (17401)	
研究分担者	倉林 伸博 (kurabayashi Masahiro) (40581658)	東京大学・大学院理学系研究科(理学部)・助教 (12601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計1件

国際研究集会	開催年
The 2nd KU-KAIST Joint symposium	2019年～2019年

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
	U. Penn	NorthWestern University	Harvard Medical School	他1機関
米国				