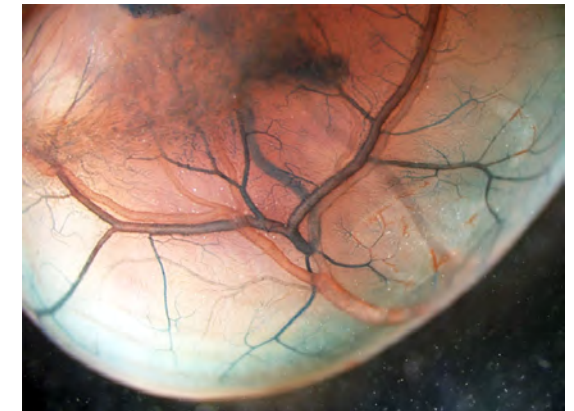


ダウン症の遺伝子は血管による病気(動脈硬化やがん) を防護している

南 敬 (Takashi Minami)

熊本大学大学院生命科学研究部/生命資源研究支援センター
分子血管制御分野 主任教授



ダウン症は究極の'アンメットメディカルニーズ'で臨床・基礎研究対策が急務



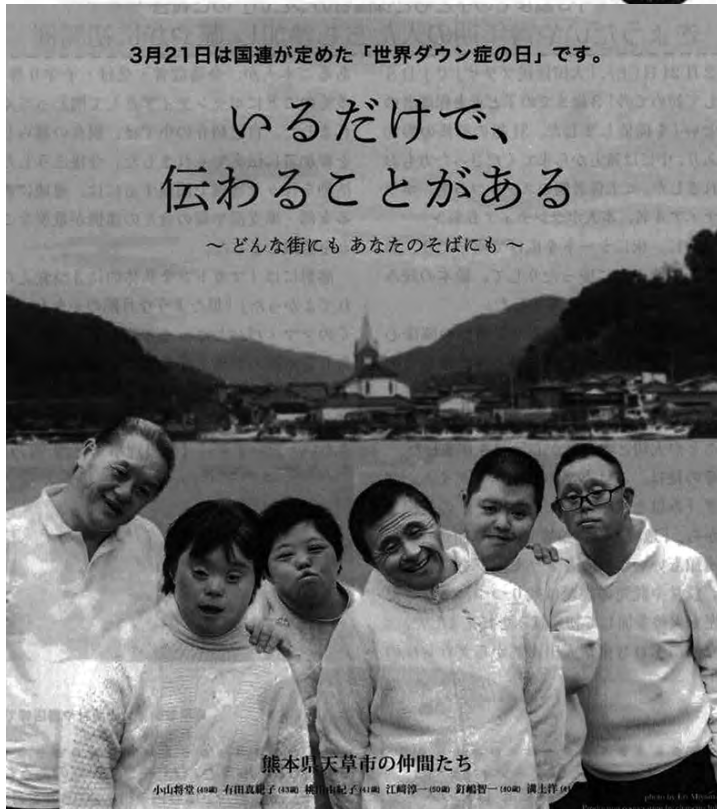
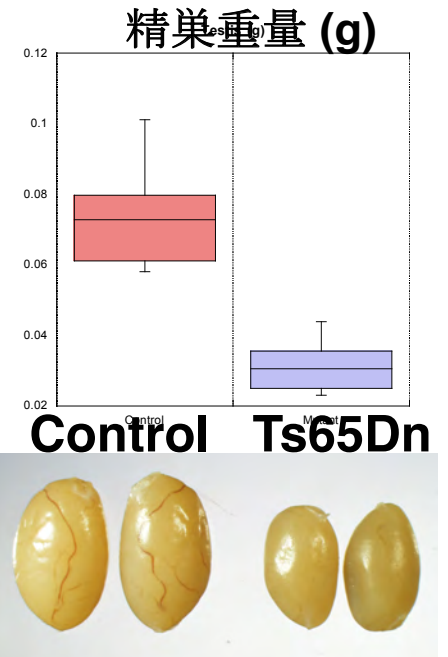
基礎研究



既存ダウン症モデルマウス (Ts65Dn) の病態解析及び新規標的選定型ダウン症モデルマウスの作製

ダウン症モデルマウスはヒト同様雄性不妊であった

精子運動能と機能的精子数の減少

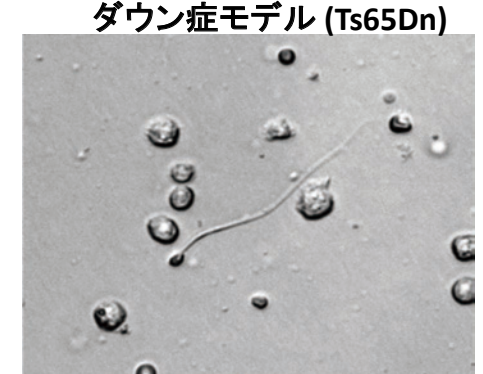


不妊のメカニズムがわかれば、ダウン症患者の非侵襲な体外受精に活用し、妊孕性の改善に繋がる。

さらには
抗がん剤投与男性における妊孕性維持の手法が見つかるかもしれない。



PATH VELOCITY (VAP)	
0-50	84
50-100	191
100-150	156
150-200	74
200-250	26
250-300	6
300-350	6
350-400	2
400-450	2
450+	2
μm/s	Mean=109.8 Std.Dev=65.2



PATH VELOCITY (VAP)	
0-50	10
50-100	14
100-150	
150-200	
200-250	
250-300	
300-350	
350-400	
400-450	
450+	
μm/s	Mean=54.3 Std.Dev=21.0



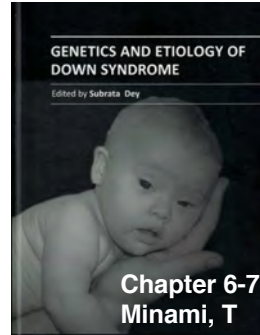
ダウン症は究極の'アンメットメディカルニーズ'で臨床・基礎研究対策が急務

NFAT 機能不全、酸化ストレス感受性など

ダウン症加齢病態

固形がん・発がん
固形がん増殖・転移
動脈硬化
高血圧
川崎病

血管病変に対する抵抗性



不均一な老化病態

急性巨核芽球性白血病
早期アルツハイマー病
2型糖尿病
骨粗鬆症
雄性不妊

早期老化兆候

ダウン症は白血病リスクは高いが、固形がんや動脈硬化、高血圧にはならない

病態

神経ネットワーク
腫瘍血管新生
白血病
歯周病
視力
雄性不妊
早期老化

ダウン症染色体での責任遺伝子

アミロイド β, Dscr-1, Dyrk1a
Dscr-1, Erg, Adamts1
Runx1, Erg, Ets2, Dscr-1
Dscr-1
Dscr-1, Dscam
Dscr-1 (?)
Usp16, Runx1 (?)

ダウン症患者は
スーパーマン!

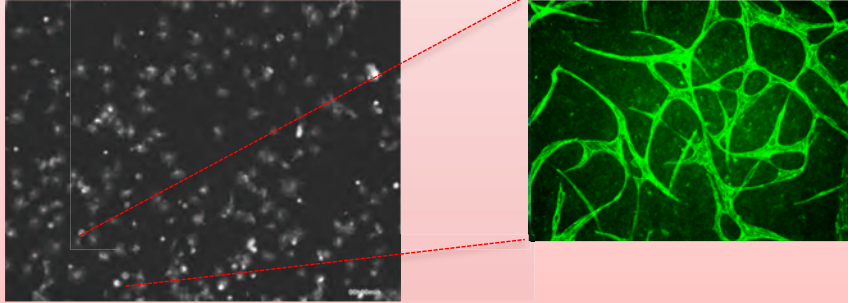


ダウン症はもとより、抗がんや
抗生活習慣病に繋がる
新しい創薬アプローチとなり得る

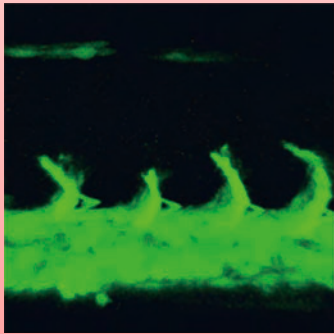


ダウン症因子 (DSCR)-1 が(がんの)血管を止める

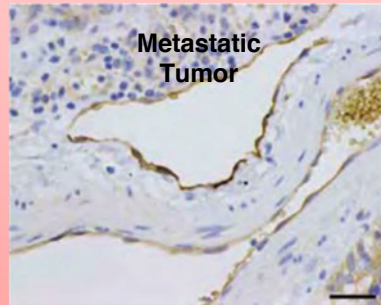
血管新生活性の評価系 In vitro (HUVEC + H. Fibroblast)



In vivo (Zebrafish)

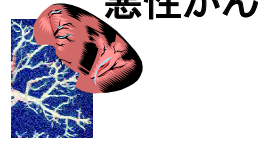


In vivo (肺がん転移患者)



From Cell Reports 2013

- 三大死因**
1. がん
 2. 脳梗塞
 3. 心血管障害



がんが増殖するためには周りから血管を呼んできて栄養分を確保しなければいけない(腫瘍血管新生)

Down Syndrome Protein Deters Cancer Scientists Reveal Molecular Mechanism

Tracy Hampton, PhD

ALTHOUGH THE DETRIMENTAL effects of Down syndrome such as mental retardation and congenital heart defects are well known to clinicians, less familiar are apparent benefits seen in many patients with the condition, such as decreased incidences of diabetic retinopathies, atherosclerosis, and some cancers (particularly solid tumors)—conditions linked to angiogenesis. Now, a new study offers a promising theory to explain this phenomenon and perhaps point the way to new antiangiogenic therapies (Minami et al. *J Biol Chem.* 2004;279:50537-50554).

It turns out that overexpression of a protein encoded by a gene found on chromosome 21 blocks the formation of new blood vessels and reduces tumor growth. (Three copies of chromosome 21 are present in cells of patients with Down syndrome rather than the normal chromosomal complement of two copies.) While the investigators did not set out to study this gene (called Down syndrome critical region 1, or DSCR-1) when they designed their experiments, the discovery piqued their interest.

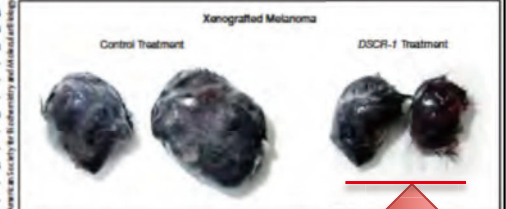
"Part of the reason we were quite excited by this finding is because it does

add some mechanistic insight into why patients with Down syndrome have a reduced incidence of solid tumors. The biological plausibility is there, but it has yet to be proven," said principal investigator William Aird, MD, chief of the Division of Molecular and Vascular Medicine at Beth Israel Deaconess Medical Center, in Boston.

Aird and colleagues in Boston and Tokyo stumbled upon their findings while they were looking for changes in gene expression following exposure of endothelial cells to vascular endothelial growth factor (VEGF) and thrombin. They were using DNA microarrays to look for different and common

effects of the two molecules. "We had no idea we were going to pick up DSCR-1, but it popped out" as the gene that was most active after exposure to either VEGF or thrombin, said Aird.

Aird has been studying endothelial cells over the years because the cells are often dysfunctional in conditions with vascular components, including cancer, atherosclerosis, and inflammation. Because of his recent findings, Aird now plans to look at endothelial cells from individuals with Down syndrome. "There are endothelial cells from Down syndrome patients that we have that we're propagating. We're going to look to see whether DSCR-1 is overexpressed and to



Mice injected with melanoma cells and induced to express the DSCR-1 gene formed smaller tumors with reduced blood vessel density compared with control mice. The finding may explain the reduced risk of some cancers in people with Down syndrome, who have an extra copy of DSCR-1 (image from *J Biol Chem.* 2004;279:50537-50554).

284 JAMA, January 19, 2005—Vol 293, No. 3 (Reprinted)

©2005 American Medical Association. All rights reserved.

JAMA(米国医師会報)2005

doi:10.1038/nature08062 nature

DSCR-1 のトリソミー発現がダウン症患者の固形がん罹患率減少の主たる要因である

LETTERS

Down's syndrome suppression of tumour growth and the role of the calcineurin inhibitor DSCR1

Baek, K-H., Minami, T., Folkman, J., Ryeom, S., et al. 2009

Nature 著者インタビュー(3)

ダウン症でがんが少ないのは、血管新生の制御遺伝子がカギになっている！
—かつてのライバルとの協力が画期的な成果につながった
南敬氏 / 東京大学先端科学技術研究センター



Cell Reports
Article

The Calcineurin-NFAT-Angiopoietin-2 Signaling Axis in Lung Endothelium Is Critical for the Establishment of Lung Metastases

Takashi Minami,^{1*} Shuyang Jiang,² Keri Schneider,² Jun-ichi Suetoro,² Tsuyoshi Osawa,² Yuchi Oba,² Mai Mizui,² Makoto Naito,² Tatsuhiko Kodama,² and Sandra Ryelandt^{1*}
¹Division of Vascular Biology, RCAST, the University of Tokyo, Tokyo 153-8504, Japan



ダウン症モデルマウスはヒト同様
小さめのマウスとして生まれてくる

【配信番号】7552☆ 4/14 P No. 2
東京大学 がんの肺転移 阻止する技術
◎日本経済新聞 2013年09月03日 朝刊 14面

東京大学 先端科学技術
研究センターの南敬特任教授
らは、マウスに発生したがん
と、大腸などに発生したがん
が肺に転移するのを食い止める
技術を開発した。血管の内
側にある細胞で、がん細胞を
呼び寄せて血管内物質を発生
見、この働きを邪魔すること
が、がんの転移を抑えること
マウスの実験で確かめた。ガ
んの再発を抑える治療薬とし
て役立つという。

ダウン症の患者はがんを発
症しにくいとされる。研究ク
ループはダウン症患者の血管
の細胞で大腸にできていたた
んは、腎臓で壊れないようにマ
ウスの遺伝子を操作するとい
がん細胞を呼び寄せて血管
増えるのを止めた。

マウスに手術でがんを移植
込んだうえで、マウスがエ
チンにペロペロと薬液を注射
したところ、がんが肺へ転移
するのを遅らせた。

がんの肺転移 阻止する技術

ダウン症因子 (DSCR)-1 が動脈硬化進展を止める

Atherosclerosis, 76 (1989) 269-272
Elsevier Scientific Publishers Ireland, Ltd.

ATH 04285

ダウン症患者は動脈硬化プラークや血管のカルシウム沈着が少ない。高血圧にもならない。



Preliminary Note

Down's syndrome and atherosclerosis

1989

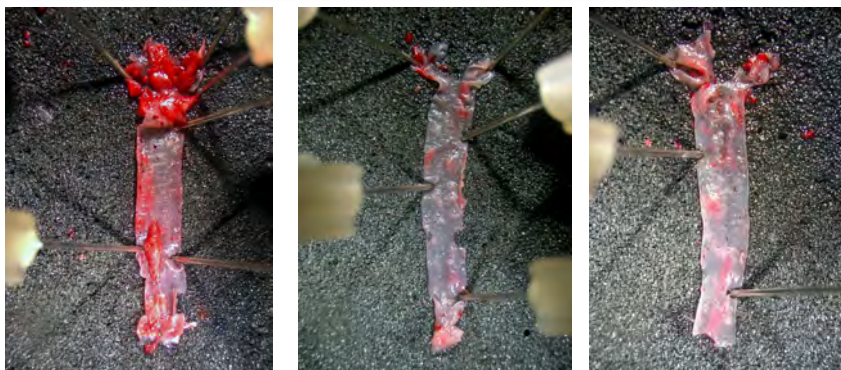
S. Ylä-Herttuala^{1*}, J. Luoma¹, T. Nikkari¹ and T. Kivimäki²

¹ Department of Biomedical Sciences, University of Tampere, Tampere (Finland) and ² Ylinen Central Institution for the Mentally Retarded, Ylinen (Finland)



大動脈でのプラーク (赤)

Oil-red O staining



動脈硬化マウス

動脈硬化マウスの血管に
ダウン症遺伝子を発現させた例

conditional

constitutive

ダウン症同様、ダウン症因子を血管に安定的に発現させると動脈硬化プラークが出来なかった。

ダウン症遺伝子関連
異常時に血管防御

東大が解明 異常時に血管防御
がん治療薬開発に道

東京大学の南啓・特任准教授らの研究チームは、ダウン症に関連する遺伝子の新しい働きを突き止めた。がんや心臓病などで血管に異常が起きると活発になり、血管を防御していた。

がんや血管の病気のメカニズム解明や治療薬の開発につながるもの期待している。

ダウン症は、21番染色体が3本に増えることが原因で発症するが、同時に「DSCR-1」と呼ばれる遺伝子も増える。

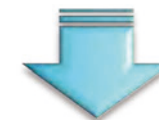
DSCR-1は、がんや心臓病などで血管が新しくなるのを促す働きがあることがわかった。

「DSCR-1」はがんや心臓病の予防に役立つ可能性がある。

今回の研究は、メカニズムの解明につながる成果といえ、将来はがんや血管の病気の新たな治療法につながる可能性がある。

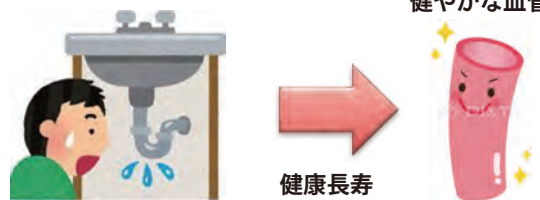


2016.4.6. 熊本地震本震



人は血管と共に老いる

健やかな血管



健康長寿



研究室メンバー