

## ダウン症トリソミー因子群での循環動態改善—抗血管病に至る非線形的な分子基盤の解明

南 敬

熊本大学生命資源研究支援センター

### 【研究の背景】

超高齢化社会を迎え、難治性がんや循環代謝異常を引き金とした生活習慣病(動脈硬化・血栓症)での死亡率は増加の一途にある。これら基礎疾病には血管恒常性の破綻が密接に関与するだけでなく COVID-19 世界パンデミックにおいて、血管病態がその増悪や死因に直結する事例も出てきた。一方、高齢期出産が増える現状に即し増大傾向にあるダウン症においても長寿化が進み、早期アルツハイマーを含めた様々な加齢疾病はアンメットメディカルニーズの最たるもので、現代の切実な社会問題となっている。

### 【目 的】

我々はこれまで、大規模疫学で示されたダウン症での極めて低い固形がん罹患率がダウン症関連因子 (DSCR)-1 や転写因子 ERG のトリソミー発現と相関することを解明してきたが、ダウン症トリソミー遺伝子群と循環代謝の関係については深く研究されていない。しかも軽度な肥満を呈するにも関わらず、動脈硬化や高血圧を一切示さない疫学データとの相関、即ち循環動態と血管病変に至る分子基盤は未解明である。そこで本計画では我々が収集・改変したダウン症モデルマウスやダウン症責任染色体に位置づけられる DSCR-1、ERG 遺伝子の安定発現マウスを用いて、発生から加齢に至る時間軸での血管恒常性と血管病理解析を推進することを目的とする。

### 【方 法】

ヒト 21 番ダウン症染色体との相同領域を有するマウス 16 番染色体がロバートソン転座したダウン症モデルマウス Ts1Cje に動脈硬化モデルである ApoE 欠損マウスをかけあわせ、高脂肪食負荷での動脈硬化形成度合いとマウス血清での変化を解析すると共に、ヒト余剰染色体の殆どを有する Ts2Cje マウスでの循環動態と加齢での血管プロテオミクス解析を行った。更にダウン症転写因子 ERG のダウン症様内皮過剰発現モデルマウスの樹立から炎症抵抗性の影響を血管透過性の観点から解析する。

### 【結 果】

Ts1Cje ダウン症モデルでは ApoE 単独欠損で認められる動脈硬化病変が全く認められない結果が再現性高く得られた。また血清では LDL 値、中性脂肪いずれも野生型並みに減少する結果となった。一方、血液プロファイルでは、ApoE 欠損において上昇する好中球・単球細胞群、低下する T 細胞群が Ts1Cje と掛け合わせることで野生型様に正常化することも認められた。Ts2Cje では 16 ヶ月齢まで生存可能であったが、脳血管内皮において、酸化ストレスが向上している結果となった。一方、ERG 安定発現マウスではこのような酸化ストレス向上に対し、抵抗性を持ち、がん転移モデルにおいても炎症に対する抵抗性が向上し、肺への転移が有意に抑制される結果を得ている。

## 【考 察】

Ts1Cje では DSCR-1、ERG 含め未だ 50 以上の遺伝子がトリソミーとなっているので、特に DSCR-1 の寄与を検証するため、Ts1Cje に DSCR-1 ヘテロ欠損マウスを交配し、DSCR-1 のみ diploid にしたトリソミーモデルが有効である。現在胚のブーストにより、本マウスを多く作製できる段階になっている。また酸化ストレスが何故脳血管内皮において加齢に伴い向上するのか、心血管では保護されている環境下、プロテオミクス解析において、新しい機序となるカドヘリンファミリー因子と adipocytokine を見出している。今後その抗炎症や抗酸化ストレスの関与を分子レベルにて検証していく計画であり、臓器血管での微小環境変化がダウン症の加齢や血管保護という非線形的な事象を解明する糸口となることが期待される。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

ダウン症では加齢表現型が顕著であるにもかかわらず、心保護の方向でもある。この分子基盤を解明することは、高齢化社会において、いかにして循環病態の悪化を防ぐか、脳血管からのアルツハイマー病態の増悪化に繋がるのか、そのヒントとなりえる画期的な分子やネットワークが見出される可能性が高い。特にダウン症遺伝子である Dscr-1 や Erg のモデルマウス樹立からその加齢表現型、循環動態の変化を更に深く解析することで、臓器微小環境に即した血管恒常性保持の仕組みを見出し、临床上重要な心不全、脳梗塞、悪性がんへの応用法が見出されることが期待される。

## 【参考・引用文献】

Miyamura Y, Kamei S, Matsuo M, Yamazaki M, Usuki S, Yasunaga K, Uemura A, Satou Y, Ohguchi H, and Minami T.; FOXO1 stimulates tip cell-enriched gene expression in endothelial cells. *iScience* 2024 in press

Kanki Y, Muramatsu M, Miyamura Y, Kikuchi K, Higashijima Y, Suehiro J, Sasaki Y, Kubota Y, Koseki H, Kodama T, Nakao M, Aburatani H, Kurotaki D, and Minami T.; Bivalent histone marked gene regulation is vital for VEGF triggered angiogenesis. *Cell Reports* 2022 38(6):110332.

Manabe T, Park H, and Minami T.; Calcineurin-nuclear factor for activated T cells (NFAT) signaling in pathophysiology of wound healing. *Inflammation and Regeneration*, 2021;41(1):26.

Muramatsu M, Osawa T, Miyamura Y, Nakagawa S, Tanaka T, Kodama T, Aburatani H, Sakai J, Ryeom S, and Minami T.; Loss of Down syndrome critical region-1 leads to cholesterol metabolic dysfunction that exaggerates hypercholesterolemia in ApoE-null background. *J Biol Chem.*, 2021;296:100697.