

令和2年9月17日

報道機関 各位

熊本大学

ダウン症関連遺伝子が悪玉コレステロール (LDL) の酸化を抑え、
加齢による角膜混濁を防護することを発見

(ポイント)

- ダウン症関連遺伝子DSCR-1^{*1}を安定的に機能発揮（発現）させると、高コレステロール症による加齢角膜混濁が抑止されました。
- 一方、DSCR-1がないと、悪玉コレステロールでの酸化が亢進し、角膜の炎症や病的な血管新生が引き起こされ、角膜混濁が悪化することが分かりました。
- これまでDSCR-1には、がん悪性を防ぐはたらきがあることなどが報告されていますが、DSCR-1の血管での発現を精密に制御することで、血管病（動脈硬化・高血圧）などの広範な基礎疾患を防護できる可能性が高まりました。

(概要説明)

熊本大学生命資源研究・支援センターの南敬教授、村松昌助教らは、ダウン症と高コレステロール血症のモデルマウス (DSCR-1^{-/-} & ApoE^{-/-}) を用いた加齢解析により、ダウン症関連遺伝子DSCR-1が、慢性的な高コレステロール時での酸化LDLの産生とその下流の新たなSDF-1^{*2}/CXCR4シグナルを抑制することで、角膜への異常な血管侵入とそれに伴う失明・角膜混濁を防護することを明らかにしました。これまでダウン症では早期老化に伴う神経病態の悪化だけでなく、逆に加齢による血管疾患に罹りにくいことが疫学データから想定されていましたが、その原因となる詳細な候補遺伝子や機構については明らかにされていませんでした。今後、DSCR-1がダウン症関連遺伝子としてだけでなく、動脈硬化や高血圧といった幅広い血管病の治療関連遺伝子としてクローズアップされることが期待されます。

本成果は2020年9月23日（アメリカ時間）に米国循環器学会専門誌 ATVB (Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology) に掲載されます。また本研究は科研費特設領域研究の支援を受けて実施したものです。

(説明)

[背景]

人類遺伝学上最も高頻度に生じるダウン症は現代医療の進歩と共に劇的に長寿化が進んできました。その結果、ダウン症の成人期では早期アルツハイマー、弱視、筋力

低下が起きやすいなど、長寿化に伴う新たな問題も浮上してきています。しかし、こうした神経系と異なり、ダウン症の成人期の血管は老化病態に非常に強い抵抗性を持ち、固形がん（白血病などの血液がん以外のがん）だけでなく、動脈硬化や高血圧にならないことが分かってきました。また、コロナ禍で全身血管炎として着目された川崎病にもならないことが報告されています。そこで、その原因となるダウン症染色体上の遺伝子発現や、染色体数が異なることによるエピゲノム変化などの、副次的影響を交えた包括的なゲノム解析と病態解析が重要となってきました。

[研究の内容]

ダウン症は、21番染色体が通常2本のところ3本になることで発症します。本研究では、この21番染色体上に位置するダウン症関連遺伝子 **DSCR-1** を強く機能発揮させた高発現マウス、機能をなくした欠損マウスを、高コレステロール血症のモデルマウス (**ApoE** 欠損マウス) と掛け合わせ、加齢による影響を解析しました。高コレステロール状態、つまり **ApoE**欠損で顕著にみられる角膜混濁がどのような仕組みで生じ、**DSCR-1** 高発現で防護され、**DSCR-1** 欠損で悪化するのか、その病態シグナルを網羅解析しました。

[成果]

解析の結果、**DSCR-1** 欠損マウスでは角膜の炎症が進み、加齢による角膜混濁がわずかに認められましたが、**ApoE** 欠損マウスと掛け合わせることで劇的に増悪しました。**DSCR-1** はダウン症発症の主因となる **NFAT**^{*3}転写因子の抑制機能や抗酸化機能を基に生後の恒常性を守っていますが、**DSCR-1** 欠損によって**NFAT** が異常に活性化し、末梢血管では血管新生作用をもつ生理活性物質 **SDF-1** やその受容体 **CXCR4** のシグナル伝達機能が活性化され、角膜近傍からの血管新生やリンパ管新生が亢進しました。さらに、**DSCR-1** 欠損により酸化**LDL**が増え、それによる血管内皮での **SDF-1** 産生や浸潤マクロファージでの血管新生促進因子「**VEGF**^{*4}」産生が亢進し、結果的に角膜での病的な血管新生が引き起こされ、角膜が濁る仕組みが明らかになりました。なお、この病態は **SDF-1** の機能を中和する抗体を投与することで大幅に軽減されました。

[展開]

本研究結果により、ダウン症遺伝子 **DSCR-1** の防護的効果として、これまでのがん増殖抑制 (*Nature* 2009)、敗血症でのサイトカインストームの抑制 (*J.Clin.Invest.* 2009) のみならず、高コレステロール環境下での病的血管新生においても抑制しうるということが明らかとなりました。またヒト角膜病変患者においても **NFAT/DSCR-1** シグナルが関与するデータを得ており、加齢による血管疾患防護に **NFAT** やその下流で機能する **SDF-1** をブロックする薬剤が有効であることが示唆されます。

[用語解説]

※1 ダウン症関連遺伝子 (**DSCR-1**) :

ヒト 21 番染色体に位置する遺伝子で、血管新生に関わるシグナルを抑制する機能を有する。

※2 **SDF-1** (**Stromal Derived Factor-1**) :

細胞から分泌され、別の細胞の受容体に結合することで細胞同士の情報伝達を行うタ

ンパク質「ケモカイン」の1つ。多機能であるが、血管新生作用も有する。

※3 NFAT :

転写因子の1つ。免疫 T 細胞の活性化に関与することで当初見出されたが、血管系にも発現し、またこの不活化がダウン症に繋がることも明らかとなった (*Nature* 2006)。

※4 VEGF :

血管内皮細胞に存在する血管新生促進因子。VEGF の機能を中和する抗体は抗がん治療薬 (Bevasizumab、アバスタチン) として世界中で使われている

(論文情報)

論文名 : Loss of Down syndrome critical region-1 mediated hypercholesterolemia accelerates corneal opacity via pathological neo-vessel formation

著者 : Masashi Muramatsu^{1*}, Suguru Nakagawa,^{2,4*} Tsuyoshi Osawa,^{3*} Tetsuya Toyono,⁴ Akiyoshi Uemura,⁵ Hiroyasu Kidoya,⁶ Nobuyuki Takakura,⁶ Tomohiko Usui,⁴ Sandra Ryeom,⁷ and Takashi Minami¹

From ¹ Div. Molecular and Vascular Biology, IRDA, Kumamoto University, 860-0811 Japan; ² Div. Genome science, and ³ Integrative Nutriomics, RCAST, the University of Tokyo, 153-8904 Japan; ⁴ Dept. Ophthalmology, Graduate School of Medicine, the University of Tokyo, 113-0033 Japan.; ⁵ Dept. Retinal Vascular Biology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, 467-8601 Japan; ⁶ Dept. Signal transduction, RIMD, Osaka University, 565-0871 Japan.; and ⁷ Dept. Cancer Biology, University of Pennsylvania, 19104, USA

掲載誌 : *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* (ATVB)

doi : 10.1161/ATVBAHA.120.315003

URL : <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/ATVBAHA.120.315003>

【お問い合わせ先】

熊本大学生命資源研究・支援センター

担当 : 南

電話 : 096-373-6500

e-mail : t-minami@kumamoto-u.ac.jp

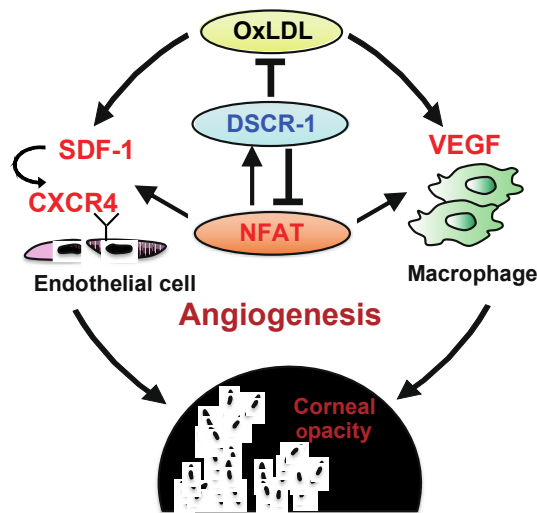


図1 角膜血管新生における病態変化の模式図

DSCR-1 はNFAT 異常活性化や酸化ストレスを防ぐブレーキ役であるが、これが働かないと高コレステロール血症では LDL の酸化 (OxLDL) が進み、内皮での SDF-1/CXCR4 シグナルが活性化し、マクロファージでの VEGF 産生が進む。これらの活性化により、通常は無血管で透明な角膜に血管が侵入し、混濁が生じる。

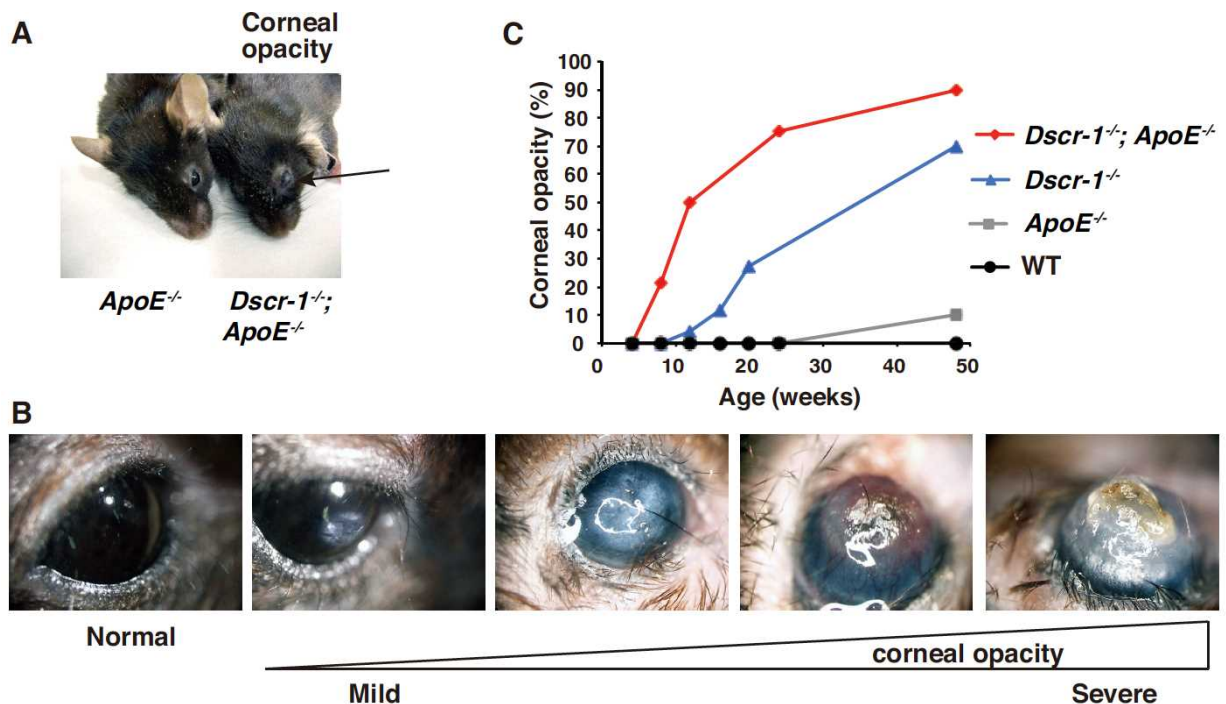


図2 病態モデルマウスにおける加齢での角膜混濁

A, マウスでの角膜混濁の実図 (矢印)。ちなみに遺伝子欠損による角膜混濁モデルは眼科の領域でも初めてだそうです。

B, 角膜混濁レベルの判定。

C, マウスの各週齢における角膜混濁の症例頻度。

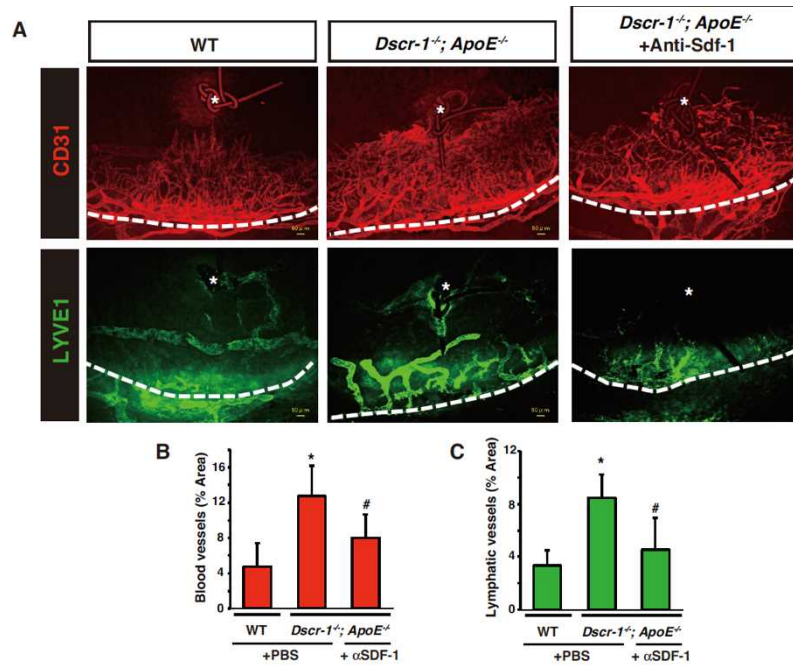


図3 角膜炎症モデルにおける抗 SDF-1 中和抗体の有効性

A, WT (野生型マウス) コントロール、*Dscr-1*+*ApoE* 欠損、*Dscr-1*+*ApoE* 欠損に抗SDF-1 中和抗体を投与した各群に角膜炎症を加え(* が傷を入れた部位)、その後の角膜周囲(破線で示す)からの血管新生 (CD31、赤色)とリンパ管新生 (LYVE1、緑色) を示す。

B-C, 血管新生進行度 (B) とリンパ管新生進行度 (C) を定量したもの。
*,#, $P < 0.05$, 各々 WT コントロール及び *Dscr-1*+*ApoE* 欠損と比較した有意差検定