

## 研究題目 転写因子 *Dach1* によるリンパ節血管形成分子メカニズムの解明

### 研究組織

研究代表者：早坂 晴子（近畿大学大学院総合理工学研究科）

共同研究者：片桐豊雅（徳島大学先端酵素学研究所）

研究分担者：

### 【1】研究の概要

#### [1-1] 本研究の目的・概要

血中からリンパ組織へのリンパ球移行は、高内皮細静脈 (HEV) と呼ばれる特殊な血管で媒介される。本研究では、HEV 形成への関与が示唆される転写因子 *Dachshund1* (*Dach1*) が恒常的に発現するマウスを用いて、HEV 形成の分子メカニズムを明らかにする。若齢（生後 3 週齢）および成体（生後 6 週齢）*Dach1*-Tg および野生型コントロールからリンパ節 HEV 内皮細胞を分離し、遺伝子発現パターンを RNA-Seq により解析することで、HEV 形成過程における転写因子 *Dach1* のターゲット候補の同定を試みる。

#### [1-2] 研究の方法・経過

マウス 4-6 匹から末梢リンパ節を回収し、HEV 内皮細胞マーカー（PNAd および MAdCAM-1）陽性血管内皮細胞を FACS Aria で約  $1.9 \times 10^3$  細胞を分離後、RNA-Seq 用ライブラリーを作成し、次世代シーケンス解析をおこなった。各サンプルは 3 回の独立した実験により調製した。各週齢の *Dach1*-Tg とコントロール内皮細胞の発現遺伝子を比較した。

### 【2】研究成果

#### [2-1] 本共同研究で明らかになった研究成果

若齢および成体若齢のサンプルにおいて、*Dach1*-Tg HEV 内皮細胞では野生型の約 6 倍の *Dach1* 発現が確認できた。若齢 *Dach1*-Tg と野生型間の遺伝子発現比較から、*Dach1*-Tg の HEV 内皮細胞では、PNAd 分子の形成に必要な糖鎖修飾酵素が約 60 倍発現増加することが明らかになった。また PNAd コアタンパク質として知られる CD300 ファミリー分子のひとつが 50 倍高発現することがわかった。一方以上遺伝子の

発現レベルの違いは若齢 HEV でのみ検出され、成体 HEV 内皮細胞ではみられなかったことから、Tg マウスでは若齢期における HEV 成熟が促進する可能性が考えられた。

#### [2-2] 本共同研究による波及効果及び今後の発展性

これまで複数の HEV 内皮細胞サブセットの報告があるが、未熟血管からの HEV 形成を調節する転写因子とそのターゲットは同定されていない。本研究により *Dach1* のターゲット候補が同定されたことで、HEV 選択的分子発現調節のメカニズムにつながると期待される。

### 【3】主な発表論文等

#### [3-1] 論文発表

なし

#### [3-2] 学会発表

信澤怜佳、永井隼斗、畑谷友宥、新谷ありさ、深井祥子、早坂晴子、転写因子 *Dach1* が腫瘍流入領域リンパ節血管形成に与える影響、第 30 回日本がん転移学会学術集会、WEB 開催、2021 年 7 月 29 日

#### [3-3] 成果資料等

### 【4】今後の課題等

今後の課題、その他等

今後は血管特異的 *Dach1* 欠損マウスを用いた RNA-Seq 解析を行うことで、HEV 成熟における *Dach1* ターゲットをさらに絞り込むことができると考えられる。