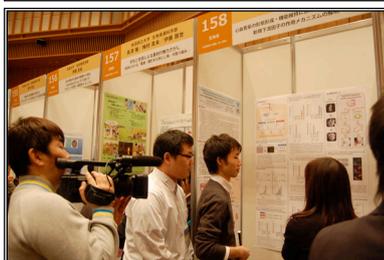


## 文部科学省主催 第1回サイエンス・インカレ（学生による自主研究の祭典） 本学学生が研究奨励賞を受賞

本学医学科3年稲田賢君、佐藤玄基君による自主研究「心血管系の形態形成・機能維持における BMP シグナルと新規下流因子の作用メカニズムの解明」が文部科学省主催第1回サイエンス・インカレ（学生による自主研究の祭典）で研究奨励賞を受賞しました。

文部科学省は、日本が将来にわたり科学技術イノベーションを推進し、持続的に発展していくために、課題設定能力・課題探求能力・プレゼンテーション能力を備えた次世代の科学技術を担う若者を育成していくことを目指しています。そのために、日頃の研究成果について学生が切磋琢磨するとともに将来の研究活動へのインセンティブを沸き立たせる場を作ることが重要と考え、自然科学分野を学ぶ全国の学生が自主研究の成果を発表し競い合う場として、「サイエンス・インカレ」を開催しました。2月18-19日に東京で開かれた第1回大会では、東京大学・大阪大学をはじめとする数十の大学から応募された127演題が口演もしくはポスター発表に採択されました。これらの研究は、自然科学系の全分野（人文・社会科学との融合領域を含む）を対象とし、（1）数物・化学系（数学、物理学など）（2）工学系（応用物理学、機械工学など）（3）生物系（基礎生物学、医学など）（4）情報・融合領域系（情報学、環境学など）の4分野に分けられ、それぞれ卒業研究とそれ以外の研究に分類されています。稲田君・佐藤君の研究は、卒業研究に関係しない生物系優秀演題として研究奨励賞に選ばれました。



稲田君、佐藤君は1年次より放課後や週末を利用して実験手技を学び、現在は独自の研究プロジェクトを持って研究に励んでいます。また、英語原著を読む読書会（「Molecular Biology of the Cell 読書会」）に参加して分子生物学の基礎と科学英語を学ぶとともに、学外の研究会・学会・国際学会にも参加して、内外の研究者との交流を深めています。今回、学生が行った自主研究の成果が全国レベルのコンペティションで認められたことは、本学の研究医養成における大きな収穫です。これを機に多数の学生がカリキュラムを越えた自主研究を行い、他大学の研究者や学生との学術交流も活性化されてゆくことが期待されます。今回の研究の要約は次ページの通りです。（2012年2月23日）

- 1) サイエンス・インカレ ホームページ <http://www.science-i.jp/index.html>
- 2) 文部科学省 ホームページ「第1回サイエンス・インカレ表彰者の決定について」  
[http://www.mext.go.jp/b\\_menu/houdou/24/02/1316833.htm](http://www.mext.go.jp/b_menu/houdou/24/02/1316833.htm)



## Identification and functional characterization of novel endothelial genes downstream of BMP signaling in cardiovascular morphogenesis

Ken INADA and Genki SATO

Bone morphogenetic protein 9 (BMP9) and BMP10 play critical roles in regulating embryonic cardiovascular development through their endothelium-specific ALK1 receptor. Mutations of the genes for the ALK1 receptor and its co-receptors cause human hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) and pulmonary arterial hypertension (PAH), but their downstream functional proteins are largely unknown.

In this study, we performed mRNA microarray analysis of cultured endothelial cells treated with BMP9, and identified novel target genes that were highly regulated by the BMP9/BMP10-ALK1 signaling. Expression of these genes by BMP9/BMP10 required activation of SMAD transcription factors as well as TAK1 kinase, and occurred through the synthesis of BMP-responsive signaling protein(s). The product of one of novel target genes, TMEM100, is a putative transmembrane protein, but nothing was known about its significance in embryonic development. We therefore generated *Tmem100* knockout (KO) mice and examined if they showed abnormal cardiovascular development. *Tmem100* null embryos died *in utero* around embryonic day 10.5 (E10.5), displaying severe abnormalities of endothelial differentiation and vascular morphogenesis. In addition, *Tmem100* KO embryos showed obvious defects of cardiac morphogenesis, especially a marked reduction of endothelial-mesenchymal transformation (EMT) during atrioventricular canal development. Among various signaling pathways implicated in EMT, calcium-dependent transcriptional regulation appeared to be impaired in *Tmem100* KO embryos.

Identification and functional characterization of novel BMP9/BMP10-regulated endothelial genes will lead to a better understanding of molecular mechanisms of cardiovascular development and may provide insights into the etiologies of congenital and adult cardiovascular diseases in humans.

### 心血管系の形態形成・機能維持における BMP シグナルと新規下流因子の作用メカニズムの解明

心血管系の発生・分化は胎児発育に必須の初期ステップである。先天性の心血管奇形は新生児の約 100 人に 1 人の頻度で生じ、新生児死因として感染症に次ぐ位置を占める。成人においても、心血管系の機能異常は生活習慣病をはじめとする多数の疾患の病態機序の中心をなし、虚血性心疾患や癌における血管新生は疾患抑制にも増悪にも働く重要な病態生理的現象である。

Bone morphogenetic protein 9 (BMP9)・BMP10 は、内皮細胞に発現する ALK1 受容体の活性化により血管内皮分化と血管形態形成を制御する。BMP9/BMP10-ALK1 系によるシグナル伝達は心血管系の発生に必須であり、関連遺伝子の変異はヒトの遺伝性出血性末梢血管拡張症 (HHT) および肺動脈性肺高血圧症 (PAH) の原因となる。しかしながら、BMP9/BMP10-ALK1 系シグナル伝達のメカニズム、特にその下流において働くターゲット遺伝子の詳細は未だ明らかになっていない。本研究では、培養内皮細胞の BMP9/BMP10-ALK1 系の新しい下流ターゲット遺伝子群を同定し、その発現調節機構を明らかにした。これらの遺伝子の発現亢進には SMAD 転写因子や TAK1 リン酸化酵素の活性化と、引き続き生ずる何らかのシグナル伝達因子の生合成が必要であることが明らかになった。一方、これまでに TMEM100 の生体における意義については検討されていなかった。そこで私達は *Tmem100* ノックアウト (KO) マウスを作成し、心血管系の発生異常の有無について検討した。先行研究において、*Tmem100* 遺伝子が胎仔の血管内皮細胞に特異的に発現し、*Tmem100* KO マウスが血管発生・形態形成の重篤な異常により出生前に死亡することが判明した。さらに本研究において、*Tmem100* KO マウス胚が明らかな心臓形態形成異常を示すこと、特に心臓中隔・弁の形成に必須のメカニズムである内皮細胞の間葉系への形質転換 (EMT) が著しく障害されていることが明らかになった。*Tmem100* KO マウスの心内膜内皮細胞では、EMT 制御に重要な細胞内カルシウムによるシグナル伝達系の調節異常が生じ、転写因子 NFATc1 の活性化が抑制されていることが示唆された。

今後本研究を継続・発展させて BMP9/BMP10-ALK1 系の下流ターゲット遺伝子の意義を明らかにすることは、先天性心血管奇形・遺伝性出血性末梢血管拡張症・肺動脈性肺高血圧症などのヒト疾患の病因解明へとつながると期待される。

