

課題番号	LS098
------	-------

**先端研究助成基金助成金（最先端・次世代研究開発支援プログラム）
実施状況報告書（平成 23 年度）**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	生活習慣病とがんの共通分子病態解明による健康長寿社会実現を目指した基盤研究
研究機関・ 部局・職名	熊本大学・大学院生命科学研究部・教授
氏名	尾池 雄一

1. 当該年度の研究目的

<p>A1 マウス病態モデル及びヒト病態における Angpt12 の機能解析研究</p> <p>A1-1 循環器疾患及び代謝性疾患における Angpt12 の機能解析</p> <p>① 血管由来Angpt12の動脈硬化症及び血管内皮機能不全病態における機能解析</p> <p>② 脂肪由来Angpt12の動脈硬化症及び血管内皮機能不全病態における機能解析</p> <p>③ 大動脈瘤病態形成・進展におけるAngpt12の機能解析</p> <p>A1-2 発がん及びがん浸潤・転移における Angpt12 の機能解析</p> <p>① 肺がんの浸潤・転移におけるAngpt12の機能解析</p> <p>② 乳がんの浸潤・転移におけるAngpt12の機能解析</p> <p>③ 皮膚がんの発がん及び浸潤・転移におけるAngpt12の機能解析</p> <p>A2 Angpt12 の発現制御機構解析</p> <p>A2-1 病変部微小環境変化による Angpt12 発現誘導の転写制御機構の解明</p> <p>A2-2 疾患発症・進展における時計遺伝子による Angpt12 発現制御とその破綻の意義解明</p> <p>B AGF/Angpt16 研究プロジェクト</p> <p>B1 これまで申請者は、末梢組織における AGF の発現が肥満病態で変動すること、及び AGF の抗肥満作用を明らかにしてきた。近年、AGF が視床下部の一部の細胞にも発現していることを見出し、AGF の中枢作用の可能性を考え、エネルギー代謝、摂食における中枢性 AGF の機能解析を開始する。</p> <p>B2 プロモーターアッセイやゲルシフトアッセイ、クロマチン免疫沈降法による解析や転写調節因子に関係するシグナル伝達経路について解析することで、肥満病態における AGF の発現調節機構の研究を行う。</p>
--

2. 研究の実施状況

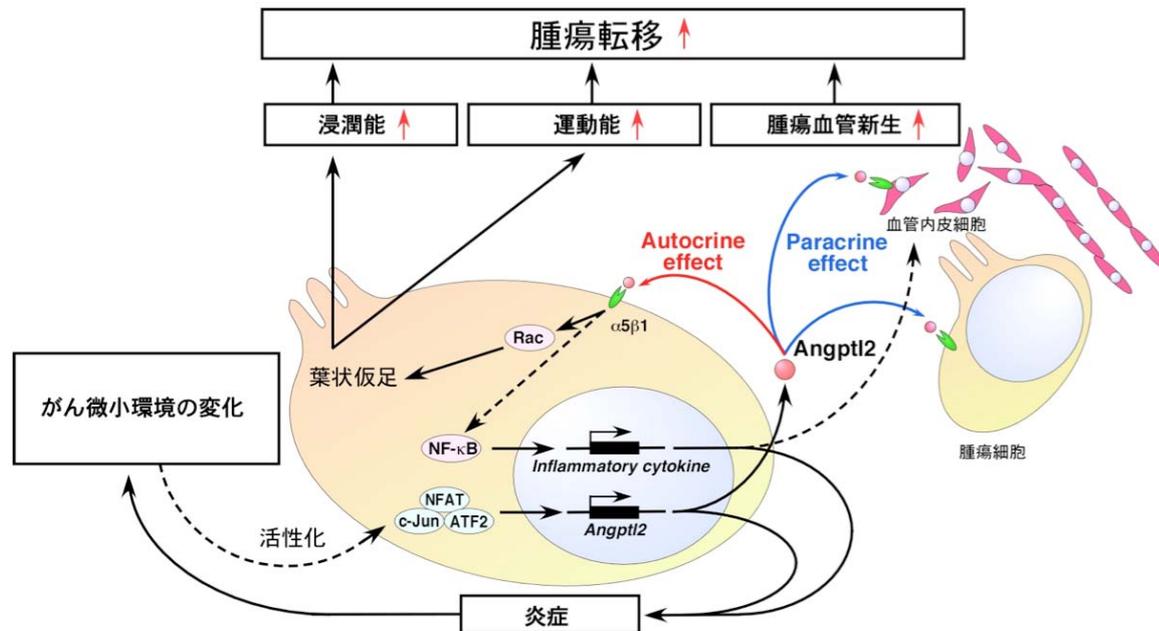
<p>A1：マウス病態モデル及びヒト病態における Angpt12 の機能解析研究</p> <p>腹部大動脈瘤 (AAA)：ヒト AAA 及びマウス AAA モデルの動脈瘤病巣内の浸潤マクロファージに豊富な Angpt12 発現を認めた。マウス AAA モデルを用いた機能解析により、マクロファージ由来の Angpt12 が、炎症性サイトカインの分泌促進とマトリックスメタロプロテアーゼの活性化を介して、大動脈瘤病態を進展させることを明らかにした。また、マクロファージ由来の Angpt12 抑制が大動脈瘤進展を抑制することを見出した。</p> <p>がん病態：加齢や露光により、皮膚 Angpt12 発現が上昇すること、皮膚組織における Angpt12 誘導性慢性炎症が、マウス化学発がん実験において皮膚がん発症の感受性を高めることを明らかにした。また、がん細胞自身から分泌される Angpt12 は、がん細胞の運動性亢進、および腫瘍血管新生を促進しがん浸潤・転移の促進に寄与していることを見出した。</p>
--

様式19 別紙1

A2: Angpt12 の発現制御機構解析

種々のヒトがん細胞株における Angpt12 の発現は低酸素・低栄養状態で誘導されることを見出した。Angpt12 転写調節領域を用いた発現制御機構解析により、NFAT、ATF2、c-Jun の転写因子が、Angpt12 発現誘導に重要であることを明らかにした(図1)。また、概日時計機構に重要な転写因子 Bmal1、Clock により Angpt12 の発現が上昇すること、さらにその上昇は転写因子 Cry1 で抑制されることより、Angpt12 発現が概日リズムを示すことを明らかにした。概日時計機構の破綻と生活習慣病の関連は注目されており、今後さらなる検討が必要であるが、Angpt12 発現の周期性の消失が生活習慣病の原因の一つとなる可能性が示唆された。

(図1)



B AGF/Angpt16 研究プロジェクト

B1: エネルギー代謝、摂食における中枢性AGFの機能解析

中枢神経系におけるAGFの作用については、AGFの発現部位は視床下部であり、マウス視床下部不死化細胞株においてもAGFの発現を認めた。また、この細胞株を使った培養実験ではAGF結合を認め、さらにAGFタンパク添加によりAktのリン酸化の誘導を認めた。さらに、視床下部は摂食中枢として重要な器官であり、第三脳室に隣接している。生体での中枢神経系でのAGF作用の解析のため、マウス第三脳室へAGF投与を行ったところ摂食行動の変化が認められ、AGFが中枢において摂食制御に関与していることが示唆された。

B2: AGFの発現調節機構の研究

転写開始点やプロモーター領域のデータベースとして知られるDBTSS (Database of Transcriptional Start Sites) 上では、ヒトAGF遺伝子にはalternative promoter1~3の領域が存在することが示唆されていることから、これらの領域を含むヒトAGF遺伝子の5' 上流域や Intron1内部の領域を挿入したレポータープラスミドを作製し、ヒト肝臓癌由来細胞株HepG2細胞を用いてレポーターアッセイによるヒトAGFの転写調節領域の探索を行った。ヒトAGF遺伝子の転写調節領域は、Exon1の上流の約4.8 kbpから約3.5 kbpの領域およびExon2の上流約1 kbpからExon2の一部を含む領域に存在することが示唆された。さらに、Exon1の5' 上流約3 kbpからExon1の一部を含む領域にAGFの転写を負に制御する領域が存在する可能性が示唆された。また、低酸素条件下におけるAGFの発現は、低酸素応答遺伝子の発現誘導に関与するHIF (hypoxia-inducible factor) 依存的な誘導であるVEGF-Aと比べ、遅れて誘導されることから、低酸素刺激によるAGFの発現誘導はHIF非依存的な誘導である可能性が示唆された。

3. 研究発表等

雑誌論文	(掲載済み一査読有り) 計6件
計6件	(掲載済み一査読無し) 計0件
	(未掲載) 計0件
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tazume H, Miyata K, Tian Z, Endo M, Horiguchi H, Takahashi O, Horio E, Tsukano H, Kadomatsu T, Nakashima Y, Kunitomo R, Kaneko Y, Moriyama S, Sakaguchi H, Okamoto K, Hara M, Yoshinaga T, Yoshimura K, Aoki H, Araki K, Hao H, Kawasuji M, and Oike Y. Macrophage-derived Angiopoietin-like Protein 2 Accelerates Development of Abdominal Aortic Aneurysm. <i>Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology</i> 32(6): 1400-1409, 2012 ISSN: 1079-5642 2. Endo M, Nakano M, Kadomatsu T, Fukuhara S, Kuroda H, Mikami S, Hato T, Aoi J, Horiguchi H, Miyata K, Odagiri H, Masuda T, Harada M, Horio H, Hishima T, Nomori H, Ito T, Yamamoto Y, Minami T, Okada S, Takahashi T, Mochizuki N, Iwase H. & Oike Y. : Tumor cell-derived angiopoietin-like protein ANGPTL2 is a critical driver of metastasis. □ <i>Cancer Research</i> 72(7): 1784-1794, 2012 【Selected for cover page】 ISSN: 0008-5472 3. Ogata A, Endo M, Aoi J, Takahashi O, Kadomatsu T, Miyata K, Tian Z, Jinnin M, Fukushima S, Ihn H. & Oike Y. : The role of Angiopoietin-like protein 2 in pathogenesis of dermatomyositis. <i>Biochemical and Biophysical Research Communications</i> 418(3):494-499, 2012 ISSN:0006-291X 4. Aoi J, Endo M, Kadomatsu T, Miyata K, Nakano M, Horiguchi H, Ogata A, Odagiri H, Yano M, Araki K, Jinnin M, Ito T, Hirakawa S, Ihn H. & Oike Y. : Angiopoietin-like Protein 2 is an Important Facilitator of Inflammatory Carcinogenesis and Metastasis. <i>Cancer Research</i> 71(24): 7502-7512, 2011 【Selected for cover page】 ISSN: 0008-5472 5. Tian Z, Miyata K, Tabata M, Yano M, Tazume H, Aoi J, Takahashi O, Araki K, Kawasuji M. & Oike Y. : Nifedipine Increases Energy Expenditure by Increasing PGC-1α Expression in Skeletal Muscle. <i>Hypertension Research</i> 34(11):1221-1227, 2011 ISSN:0916-9636 6. Muramoto A, Tsushita K, Kato A, Ozaki N, Tabata M, Endo M, Oike Y. & Oiso Y. : Angiopoietin-like protein 2 sensitively responds to weight reduction induced by lifestyle intervention on overweight Japanese men. <i>Nutrition & Diabetes</i> 2011 Nutr Diab 1: e20; doi:10.1038/nutd.2011.16 ISSN (online): 2044-4052
会議発表	専門家向け 計20件
計23件	<ol style="list-style-type: none"> 1. 第84回日本内分泌学会学術総会 尾池雄一 シンポジウム「メタボリックシンドロームと臓器相関」『メタボリックシンドロームの臓器連関における“慢性炎症”の役割』(兵庫県神戸市) 2011年4月21日～23日 主催：日本内分泌学会 専門家向け 2. 第11回日本抗加齢医学会 尾池雄一 シンポジウム「組織炎症と肥満・生活習慣病」『タイトル「慢性炎症因子アンジオポエチン様因子2 (Angptl2) と生活習慣病」』(兵庫県神戸市) 2011年5月27～29日 主催：日本抗加齢医学会 専門家向け 3. 第4回 Stroke Science Academy 尾池雄一 特別講演『生活習慣病におけるANGPTLの意義』(福岡市) 2011年8月19日 主催：Stroke Science Academy 専門家向け 4. 第2回 Molecular Cardiovascular Conference II 尾池雄一 パネルディスカッション講演『慢性炎症と心血管病』(北海道札幌市) 2011年9月2日～4日 主催：Molecular Cardiovascular Conference II 専門家向け 5. 第5回山口県消化器疾患とPPAR研究会 尾池雄一 特別講演『炎症からみた生活習慣病の病態と治療戦略』(山口県宇部市) 2011年9月7日 主催：山口県消化器疾患とPPAR研究会 専門家向け 6. 熊本県内科医会学術講演会 尾池雄一 特別講演『生活習慣病研究の最近の話題』(熊本県阿蘇市) 2011年10月11日 主催：熊本県内科医会 専門家向け 7. Atherosclerosis and Angiogenesis Research Frontier 尾池雄一 特別講演『炎症からみた生活習慣病の病態と治療戦略』(北海道旭川市) 2011年10月14日 主

	<p>催：Atherosclerosis and Angiogenesis Research Frontier 専門家向け</p> <p>8. お茶の水代謝研究会 尾池雄一 特別講演『慢性炎症と生活習慣病 ～Angptl2の観点から～』（東京都）2011年10月20日 主催：お茶の水代謝研究会 専門家向け</p> <p>9. 琉球大学健康長寿社会復興プロジェクト 尾池雄一 特別講演『慢性炎症と生活習慣病・がん』（沖縄県中頭郡）2011年10月21日 主催：琉球大学 専門家向け</p> <p>10. 第17回MPO研究会 尾池雄一 シンポジウム「酸素センサーとシグナル応答」『生活習慣病とアンジオポエチン様因子2（Angptl2） Roles of Angiopietin-like protein2 in cardiovascular disease』（熊本市）2011年10月28日～29日 主催：MPO研究会 専門家向け</p> <p>11. MVP Conference 2011 尾池雄一 指定講演『慢性炎症と心血管病』（東京都）2011年11月4日～5日 主催：MVP Conference 専門家向け</p> <p>12. 浜松医科大学・大学院特別講演 尾池雄一 特別講演『慢性炎症と生活習慣病・がん』（静岡県浜松市）2011年11月29日 主催：浜松医科大学 専門家向け</p> <p>13. アンチエイジングフェスタ 尾池雄一 シンポジウム「老化のメカニズムは、どこまでわかったか？」『生活習慣病とアンジオポエチン様因子2（Angptl2）』（大阪市）2011年12月3日～4日 主催：アンチエイジングフェスタ 専門家向け</p> <p>14. 第2回呼吸器内科セミナー 尾池雄一 特別講演『生活習慣病とアンジオポエチン様因子』（鹿児島市）2011年12月6日 主催：鹿児島大学 専門家向け</p> <p>15. 第19回日本血管生物医学学会 尾池雄一 The Japanese Vascular Biology and Medicine Organization/Angiogenesis Medicine Forum Joint Symposium NPO 法人血管医学研究推進機構共催セミナー「血管医学のトランスレーショナル研究～病態と再生～」『Cardiovascular Disease and Chronic Inflammation 虚血性心疾患の分子病態～慢性炎症の観点から～』（東京都）2011年12月8日～10日 主催：日本血管生物医学学会 専門家向け</p> <p>16. MBSJ2011（第34回日本分子生物学会年会） 尾池雄一 シンポジウム「Chronic inflammation and epigenetics in life style disease」『Angptl2 is a chronic inflammation mediator that contributes to cardiovascular diseases』（神奈川県横浜市）2011年12月13日～16日 主催：日本分子生物学会 専門家向け</p> <p>17. 社会保険診療報酬支払基金 学術講演会 尾池雄一 特別講演『慢性炎症と生活習慣病・がん』（熊本市）2011年12月20日 主催：社会保険診療報酬支払基金熊本支部 専門家向け</p> <p>18. 第16回眼科分子生物学研究会 尾池雄一 特別講演『生活習慣病の分子病態～慢性炎症の観点から～』（熊本県山鹿市）2012年2月11日 主催：眼科分子生物学研究会 専門家向け</p> <p>19. 第6回 Cardio-Diabetes 研究会 尾池雄一 パネリスト「Exploring optimum incretin -based therapies: Focus on their potential for organ protection-」『Exploring optimum incretin-based therapies:Focus on their potential for organ protection -In view of cardiovascular disease』（東京都）2012年2月25日～26日 主催：Cardio-Diabetes 研究会 専門家向け</p> <p>20. 第28回日本医学会総会 尾池雄一 シンポジウム「炎症と病態形成：循環・代謝疾患と発癌のメカニズム」『“慢性炎症”の鍵因子 ANGPTL2 と生活習慣病・癌の病態生理』（東京都）2011年4月8日～10日開催予定であったが震災の影響のためDVD開催 主催：日本医学会 専門家向け</p> <p>一般向け 計3件</p> <p>1. 熊本大学 最先端・次世代研究開発支援プログラムキックオフシンポジウム-生活習慣病とその再生医療の最先端・次世代研究- 尾池雄一 特別講演『生活習慣病とがんの共通分子病態解明による健康長寿社会実現を目指した基盤研究』（熊本市）2011年6月30日 主催：熊本大学 最先端・次世代研究開発プログラム一般向け（自ら企画した会議） 参加人数80名</p> <p>2. 熊本時習館構想による真和高等学校における特別授業 尾池雄一 特別講演『医療の進歩における医学研究の意義』（熊本市）2011年8月9日 主催：熊本県総務部文書私学局私学振興課 一般向け 参加人数200名</p> <p>3. 中学校及び高等学校における遺伝子技術講習会 尾池雄一 特別講演『生活習慣病の最前線』（熊本市）2011年8月10日～12日 主催：熊本大学生命資源研究・支援センター遺伝子実験施設 一般向け 参加人数20名</p>
--	---

様式19 別紙1

図 書 計 0 件	
産業財産権 出願・取得状 況 計 0 件	(取得済み) 計 0 件 (出願中) 計 0 件
We b ページ (U R L)	熊本大学 大学院生命科学研究部 分子遺伝学分野 http://molegene.kumamoto-u.ac.jp/
国民との科 学・技術対話 の実施状況	専門家以外の一般市民を対象に講演会を 3 件行なっており、現在行なっている研究の 目的、最新の結果を国民に対してわかりやすく紹介した。
新聞・一般雑 誌等掲載 計 5 件	<ol style="list-style-type: none"> 1. 日本経済新聞 2011 年 11 月 19 日 39 頁掲載 「メタボリックシンドローム・がん原因は共通～熊本大、まとめて予防も～」 2. 熊本日日新聞 2011 年 11 月 19 日 5 頁掲載 「皮膚がん促す因子特定～熊大大学院・尾池教授 加齢などで増加～」 3. 熊本日日新聞 2012 年 3 月 9 日 26 頁掲載 「がん転移促す物質解明～熊大大学院尾池教授ら 抑制薬開発の可能性も～」 4. 岡山医療ガイドβ版 (共同通信社/山陽新聞社等各地方新聞社) 2011 年 11 月 18 日掲載 「皮膚がん発症促す因子を特定 熊本大大学院の尾池教授」 http://iryu.sanyo.oni.co.jp/news_k/d/2011111801001160 5. 東京新聞 TOKYO Web 2012 年 3 月 13 日掲載 「メタボ解消 やっぱり継続が力 生活習慣改善の効果実証」 http://www.tokyo-np.co.jp/article/living/health/CK2012031302000056.html
その他	

4. その他特記事項

実施状況報告書(平成23年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されます

1. 助成金の受領状況(累計)

(単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額	既返還額(前 年度迄の累 計)
直接経費	134,000,000	45,450,000	0	88,550,000	0
間接経費	40,200,000	13,635,000	0	26,565,000	0
合計	174,200,000	59,085,000	0	115,115,000	0

2. 当該年度の収支状況

(単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を除 く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度執 行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額	当該年度返還 額
直接経費	41,110,547	0	0	41,110,547	40,792,973	317,574	0
間接経費	13,635,000	0	0	13,635,000	10,362,054	3,272,946	0
合計	54,745,547	0	0	54,745,547	51,155,027	3,590,520	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	22,029,395	超低温フリーザー、マルチガスインキュベーター、CO2インキュベーター、実験試薬、実験動物等
旅費	455,620	研究成果発表旅費(第19回日本血管生物医学会等)、研究打ち合わせ旅費(九州大学等)等
謝金・人件費等	4,282,922	実験補助員人件費(1名)
その他	14,025,036	論文投稿に伴う医学校正料、学会誌掲載料及び別刷料、実験動物飼育経費、サンプル郵送料等
直接経費計	40,792,973	
間接経費計	10,362,054	
合計	51,155,027	

4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能 等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関 名
超低温フリーザー	MDF-U384	2	984,375	1,968,750	2011/5/30	熊本大学
マルチガスインキュベーター 一式	アステック社製 APM-30D	1	638,400	638,400	2011/9/27	熊本大学
CO2インキュベーター 一式	アステック社製 SCA-165DS	1	670,163	670,163	2011/9/27	熊本大学