

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24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

生活習慣関連生体内ストレス刺激によって誘導される生体の恒常性応答機構の一躍を担う因子として申請者が同定した Angptl 分子が、恒常性応答機構の分子基盤の中で、どのような役割を有しているのか、またその破綻の分子機構解明、さらに、応答性機構の変調・破綻を基盤病態とする様々な生活習慣関連疾患の発症、特にがん(発生・浸潤・転移)、循環器疾患(血管内皮機能障害、動脈硬化性病変、大動脈瘤、心肥大、心不全)、代謝性疾患(メタボリックシンドローム、肥満、糖尿病)における Angptl ファミリー分子、特に Angptl2 と AGF/Angptl6 の意義解明を行なっている。平成 24 年度は、(1) 循環器疾患、加齢に伴う生体変化における Angptl2 の機能解明に関する研究、(2) がんの進行度及び生活習慣病の病勢(活動性)とヒト血中 Angptl2 濃度変動(ダイナミクス)に関する研究、(3) 健常及び病態における Angptl2 及び AGF/Angptl6 発現調節機構解明、(4) Angptl2 及び AGF/Angptl6 受容体の同定とシグナル機構解明に関する研究、(5) 抗 Angptl2 抗体の開発研究について行うことを目的とする。

2. 研究の実施状況

(1) 循環器疾患、加齢に伴う生体変化における Angptl2 の機能解明に関する研究  
血管内皮損傷モデルマウスを用いた解析から、血管周囲脂肪組織から分泌される Angptl2 が、血管組織リモデリングを促進し、動脈硬化形成に深く関与していることを明らかにした。

(2) がんの進行度及び生活習慣病の病勢(活動性)とヒト血中 Angptl2 濃度変動(ダイナミクス)に関する研究  
乳がん及び肺がん患者において、がんの進行度や転移・再発の有無と血中 ANGPTL2 値が相関することから、血中 ANGPTL2 濃度の変化が、がん転移・再発の指標となることが示唆された。さらに、血中 ANGPTL2 濃度は加齢に伴い上昇すること、血中 ANGPTL2 濃度高値が糖尿病の独立した発症リスク因子であることを明らかにした。

(3) 健常及び病態における Angptl2 及び AGF/Angptl6 発現調節機構解明  
概日時計機構に必須の時計遺伝子である Cry 遺伝子欠損マウスにおいて Angptl2 発現リズムが消失していることを明らかにした。概日時計機構の破綻は生活習慣病の発症や進展に関わっていることから、概日時計機構の破綻による Angptl2 発現リズムの消失が、生活習慣病の発症や進展の原因となっていることが示唆された(図 1)。

(4) Angptl2 及び AGF/Angptl6 受容体の同定とシグナル機構解明に関する研究  
がん細胞において、ANGPTL2 の下流シグナルとしてマトリックスメタロプロテアーゼの活性化が誘導さ

れ、がんの浸潤・転移を促進することを明らかにした。

(5) 抗 Angptl2 抗体の開発研究

申請者が保持している9種類の抗ANGPTL2抗体を用いて、ANGPTL2による細胞遊走能亢進作用を抑制する抗ANGPTL2抗体を探索した。その結果、2種類の抗体で、遊走能が抑制されることを見出した。

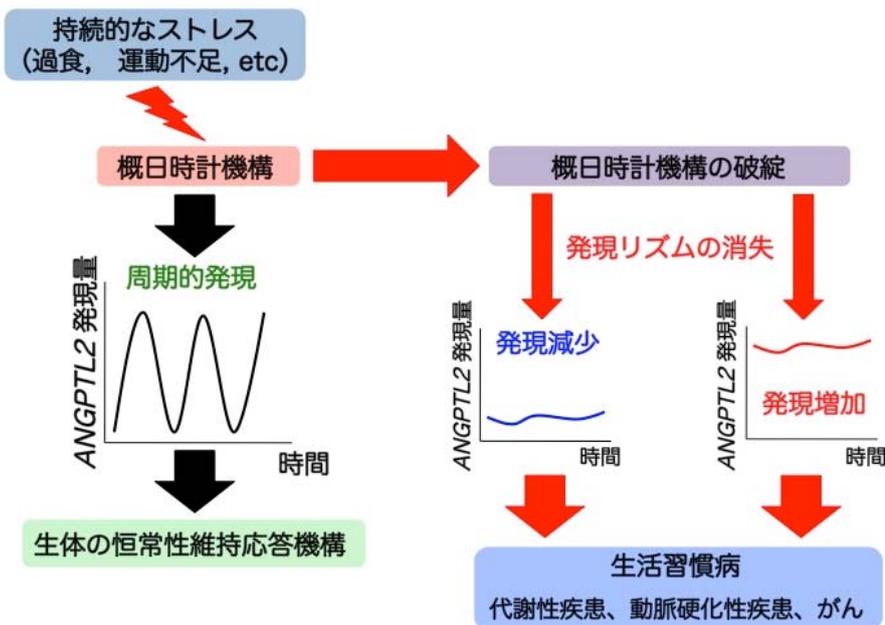


図1

3. 研究発表等

雑誌論文	(掲載済み一査読有り) 計5件
計6件	<ol style="list-style-type: none"> <li>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. &amp; Oike Y.* Macrophage-derived Angiotensin-like Protein 2 Accelerates Development of Abdominal Aortic Aneurysm. <i>Arterioscler Thromb Vasc Biol.</i> 32: 1400-1409, 2012 ISSN: 10795642</li> <li>2. Kanda, A., Noda, K., Oike, Y., &amp; Ishida, S. Angiotensin-like protein 2 mediates endotoxin-induced acute inflammation in the eye. <i>Lab. Invest.</i> 92 (11): 1553-1563, 2012 ISSN: 00236837</li> <li>3. Kadomatsu, T., Uragami, S., Akashi, M., Tsuchiya, Y., Nakajima, H., Nakashima, Y., Endo, M., Miyata, K., Terada, K., Todo, T., Node, K., &amp; Oike, Y. A molecular clock regulates angiotensin-like protein 2 expression. <i>PLoS One</i> 8 (2): e57921, 2013 ISSN: 19326203</li> <li>4. Tian, Z., Miyata, K., Tazume, H., Sakaguchi, H., Kadomatsu, T., Horio, E., Takahashi, O., Komohara, Y., Araki, K., Hirata, Y., Tabata, M., Takanashi, S., Takeya, M., Hao, H., Shimabukuro, M., Sata, M., Kawasuji, M., &amp; Oike, Y. Perivascular adipose tissue-secreted angiotensin-like protein 2 (Angptl2) accelerates neointimal hyperplasia after endovascular injury. <i>J. Mol. Cell. Cardiol.</i> 57:1-12, 2013 ISSN: 00222828</li> </ol>

様式19 別紙1

	<p>5. Doi, Y., Ninomiya, T., Hirakawa, Y., Takahashi, O., Mukai, N., Hata, J., Iwase, M., Kitazono, T., Oike, Y., &amp; Kiyohara, Y. Angiopoietin-like protein 2 and risk of type 2 diabetes in a general Japanese population: the Hisayama study. <i>Diabetes Care</i> 36 (1): 98-100, 2013 ISSN: 01495992</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 0 件</p> <p>(未掲載) 計 1 件</p> <p>1. Usui, T., Ninomiya, T., Nagata, M., Takahashi, O., Doi, Y., Hata, J., Fukuhara, M., Kitazono, T., Oike, Y., &amp; Kiyohara, Y. Angiopoietin-like protein 2 is associated with chronic kidney disease in general Japanese population: the Hisayama Study. <i>Circ. J.</i> 2013 in press</p>
<p>会議発表 計 24 件</p>	<p>専門家向け 計 23 件</p> <p>1. 第7回 Vascular Seminar in Kyusyu 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～」(福岡市)2012年4月6日 主催: Vascular Seminar in Kyusyu</p> <p>2. 第85回日本内分泌学会学術総会 尾池雄一 シンポジウム『循環制御とエネルギー代謝制御の新たな接点』「循環・代謝疾患とアンジオポエチン様因子」(名古屋市)2012年4月19日～21日 主催: 日本内分泌学会学術総会</p> <p>3. 第55回日本糖尿病学会年次学術集会 尾池雄一 シンポジウム『慢性炎症とインスリン抵抗性』「Roles of ANGPTL2 in chronic obesity linked adipose tissue inflammation and systemic insulin resistance」(横浜市)2012年5月17日～19日 主催: 日本糖尿病学会年次学術集会</p> <p>4. The 29th Live Demonstration in KOKURA 尾池雄一 シンポジウム『Diabetic Summit』「慢性炎症と糖尿病、インスリン抵抗性」(北九州市)2012年6月2日～3日 主催: The Live Demonstration in KOKURA</p> <p>5. 第12回日本抗加齢医学会 尾池雄一 シンポジウム『中庸の徳～インスリンシグナルと寿命・疾患』「インスリンシグナルと寿命・疾患」(横浜市)2012年6月22日～24日 主催: 日本抗加齢医学会</p> <p>6. 第22回内分泌代謝セミナー 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」(滋賀県大津市)2012年7月26日 主催: 滋賀医科大学</p> <p>7. 北海道大学大学院医学研究科眼科学分野リサーチカンファレンス 尾池雄一 特別講演「生活習慣病・がんの共通分子病態～慢性炎症の観点から考える～」(札幌市)2012年9月6日 主催: 北海道大学大学院医学研究科眼科学分野</p> <p>8. 北海道大学大学院薬学研究院 生体分子機能学研究室講演会 尾池雄一 特別講演「慢性炎症と生活習慣病・がん～アンジオポエチン様因子の観点から考える～」(札幌市)2012年9月6日 主催: 北海道大学大学院薬学研究院 生体分子機能学</p> <p>9. 第71回日本癌学会 尾池雄一、遠藤元誉 シンポジウム『Molecular pathophysiology of tumor microenvironment』「Roles of Angiopoietin-like protein 2 in carcinogenesis and metastasis 発がんおよびがん転移におけるアンジオポエチン様因子2の役割」(札幌市)2012年9月19日～22日 主催: 日本癌学会</p> <p>10. 第1回福岡病態・代謝研究会 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～」(福岡市)2012年9月19日 主催: 福岡病態・代謝研究会</p> <p>11. 第13回日本分子脳神経外科学会 尾池雄一 ランチョンセミナー「生活習慣病とがんの共通分子病態～慢性炎症の観点から～」(熊本市)2012年9月20日～21日 主催: 日本分子脳神経外科学会</p> <p>12. 第8回ペリー倶楽部 尾池雄一 特別講演「生活習慣病の分子病態～新規治療法開発に向けて～」(横須賀市)2012年10月3日 主催: ペリー倶楽部</p>

様式19 別紙1

	<ol style="list-style-type: none"> <li>13. 日本抗加齢医学会専門医・指導士認定委員会講習会 尾池雄一 特別講演「『ヒトは血管とともに老いる』を科学する」(大阪府豊中市)2012年10月14日 主催:日本抗加齢医学会</li> <li>14. 臨床研究者育成プログラムレクチャーコース 尾池雄一 講師「生活習慣病とがんの共通分子病態～慢性炎症の観点から～」(東京都)2012年10月19日 主催:東京大学</li> <li>15. Oita Inflammation Conference 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～」(大分市)2012年10月22日 主催:Oita Inflammation Conference</li> <li>16. 脳心血管抗加齢研究会 2012 尾池雄一 教育講演「血管老化と慢性炎症」(大阪市)2012年11月17日～18日 主催:アンチエイジングフェスタ</li> <li>17. 第16回日本心血管内分泌学会 尾池雄一 ワークショップ『習慣病と慢性炎症』『肥満・心血管疾患とアンジオポエチン様因子2 (Roles of Angiopoietin-like protein2 in Lifestyle disease)』(東京都)2012年11月23日～24日 主催:日本心血管内分泌学会</li> <li>18. 第20回日本血管生物医学会学術大会 尾池雄一 シンポジウム『Metabolic Syndrome and Obesity』「Angptl2-induced inflammation is a common pathology associated with common pathology associated with coronary heart disease and obesity-related metabolic disorders」(徳島市)2012年12月5日～7日 主催:日本血管生物医学会学術大会</li> <li>19. 第35回日本分子生物学会年会 尾池雄一 ワークショップ『代謝と生活習慣病をつなぐエピジェネティクス制御機構』『がん細胞におけるアンジオポエチン様因子2の発現調節とエピジェネティック制御機構』(福岡市)2012年12月11日～14日 主催:日本分子生物学会年会</li> <li>20. Atherosclerosis &amp; Cardiovascular Research Conference 尾池雄一 特別講演「生活習慣病と分子病態～慢性炎症の観点から考える～」(東京都)2012年12月15日 主催:Atherosclerosis &amp; Cardiovascular Research Conference</li> <li>21. 転写代謝セミナー 尾池雄一 特別講演「生活習慣病とがんの共通分子病態～慢性炎症の観点から考える～」(仙台市)2013年1月11日 主催:転写代謝セミナー</li> <li>22. 佐賀健康科学研究プロジェクトシンポジウム 尾池雄一 特別講演「生活習慣病とがんの共通分子病態～慢性炎症の観点から考える～」(佐賀市)2013年1月23日 主催:佐賀大学医学部</li> <li>23. Meet The Expert 2013 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～」(東京都)2013年3月26日 主催:Meet The Expert</li> </ol> <p>一般向け 計1件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 高校生のための熊大ワクワク連続講義 尾池雄一 生活習慣病・がん研究の最前線(熊本市)2012年10月22日 主催:熊本大学</li> </ol>
<p>図書 計9件</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 門松 毅、尾池雄一 脂肪組織の慢性炎症と血管新生 特集「脂肪組織の慢性炎症」 <b>免疫と炎症</b> 20(5): 16-22, 2012</li> <li>2. 堀尾英治、田爪宏和、尾池雄一 肥満症・高血圧・動脈硬化の共通分子基盤 -慢性炎症因子 Angptl2 の観点から- 特集「過食時代における高血圧の病態と最新治療ストラテジー」 <b>血管医学</b> 13(3): 43-49, 2012</li> <li>3. 石田 晋、尾池雄一 糖尿病網膜症-炎症とRAS- 特集「炎症とRASのかかわりを探る」 <b>Antiotensin Research</b> 9(4): 39-43, 2012</li> </ol>

様式19 別紙1

	<p>4. 尾池雄一 生活習慣病、癌に関わる因子 ANGPTL2 「話題」 <b>内分泌・糖尿病科</b> 35(3): 248-253, 2012</p> <p>5. 後藤知己、尾池雄一 小胞体ストレスとアポトーシス <b>生体の科学</b> 63(5): 384-385, 2012</p> <p>6. 尾池雄一 がん転移抑制-新治療法開発への期待- 「Key Word」 <b>bios</b> 7(4): 7-8, 2012</p> <p>7. 尾池雄一 アンジオポエチン様因子 「血管新生の調節因子」 <b>血管新生研究の最先端</b> 126-134, 2013</p> <p>8. 尾池雄一 慢性炎症の分子基盤-アンジオポエチン様因子と生活習慣病- 「循環器・代謝・呼吸器・消化器疾患の基盤病態へのアプローチ」 <b>慢性炎症と生活習慣病</b> 144-150, 2013</p> <p>9. 門松 毅、尾池雄一 組織恒常性維持応答機構におけるアンジオポエチン様因子2(ANGPTL2)の役割とその変容 による生活習慣病・がんの発症・進展 「ストレス応答分子:分子メカニズムの解明と病態の理解」 <b>生化学</b> 85(3): 196-204, 2013</p>
<p>産業財産権 出願・取得状 況  計0件</p>	<p>(取得済み) 計0件  (出願中) 計0件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>熊本大学 生命科学研究部 分子遺伝学分野 <a href="http://molgene.kumamoto-u.ac.jp/">http://molgene.kumamoto-u.ac.jp/</a></p>
<p>国民との科 学・技術対話 の実施状況</p>	<p>平成24年度においては、メディアを通じて本研究の成果を発表する機会はなかったが、平成24年度に発表した論文についてはWebページに掲載し、その成果を発信している。平成25年度においても、本申請研究で明らかになった研究成果に関しては、メディアを通じて国民に発表し、新しい研究成果およびその応用への可能性を示していく予定である。</p>
<p>新聞・一般雑 誌等掲載 計0件</p>	
<p>その他</p>	

4. その他特記事項

## 実施状況報告書(平成24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	54,100,000	34,450,000	0
間接経費	40,200,000	13,635,000	16,230,000	10,335,000	0
合計	174,200,000	59,085,000	70,330,000	44,785,000	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	317,574	54,100,000	0	54,417,574	51,735,806	2,681,768	0
間接経費	3,272,946	16,230,000	0	19,502,946	19,094,400	408,546	0
合計	3,590,520	70,330,000	0	73,920,520	70,830,206	3,090,314	0

## 3. 当該年度の執行額内訳 (単位:円)

	金額	備考
物品費	21,346,179	マウス用脳血流測定装置一式、Thermal Cycler Dice Real Time System Single MRQ、実験試薬、実験動物等
旅費	1,571,260	研究成果発表旅費(2012 Cell Symposia、第77回日本循環器学会等)、研究打ち合わせ(京都大学等)等
謝金・人件費等	4,818,765	実験補助員人件費(1名)、講演謝金(2名)
その他	23,999,602	論文投稿に伴う校正料、学会誌掲載料・別刷料、実験動物飼育費、マウス作製・解析・検査料、サンプル郵送料等
直接経費計	51,735,806	
間接経費計	19,094,400	
合計	70,830,206	

## 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
マウス用脳血流測定装置	FLO-C1他	1	1,827,000	1,827,000	2012/12/17	熊本大学
Thermal Cycler Dice Real Time System Single MRQ	タカラバイオ・TP870	1	1,995,000	1,995,000	2013/2/21	熊本大学
				0		