

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 25 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 25 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) がんの浸潤・転移における Angptl2 の機能に関する研究、(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、(6) 脳血管障害マウスモデルによる Angptl2 の機能解析に関する研究について実施することを目的とする。

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
 肥満をはじめとする心血管疾患発症のリスクが高い状態では、血管の細胞における Angptl2 の発現が誘導され、血管組織における持続的な炎症や組織修復異常が生じ、血管の機能障害や動脈硬化の形成が促進されることを明らかにした。

(2) がんの浸潤・転移における Angptl2 の機能に関する研究
 がん細胞から分泌された Angptl2 は、がん細胞自身に作用し、MMP と呼ばれる組織破壊に関わるタンパク質分解酵素を活性化することで、がんの浸潤を促進することを明らかにした(図 1)。また、Angptl2 タンパク質が TLL1 というタンパク質分解酵素によって切断されること、Angptl2 は切断されることでがん転移を促進する作用が失われることから、TLL1 による Angptl2 の切断を促進することが、がん転移に対する新たな治療戦略となる可能性を見出した(図 1)。

(3) 健常及び病態における Angptl2 及び AGF/Angptl6 発現調節機構解明
 がん組織内では、DNA メチル化によって不活性化されていたがん細胞の Angptl2 遺伝子が、低酸素、低栄養といったがん組織内の環境の変化に伴い脱メチル化され活性化されることを明らかにした(図 1)。さらに、新たな Angptl2 発現誘導メカニズムとして、機械的ストレス(ストレッチ)によるカルシニューリン/NFAT 経路の活性化が繊維芽細胞における Angptl2 の発現誘導に重要であることを見出した。

(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

がん細胞における Angptl2 の下流シグナルとして、インテグリン $\alpha 5 \beta 1$ を介した p38 MAPK の活性化がマトリックスメタロプロテアーゼの発現誘導と活性化を引き起こし、がん細胞の浸潤を促進することを明らかにした。

(5) 抗 Angptl2 抗体の開発研究

樹立したマウス抗 Angptl2 モノクローナル抗体を病態モデルマウスに投与し、マウス抗 Angptl2 モノクローナル抗体の効果を検討した。

(6) 脳血管障害マウスモデルによる Angptl2 の機能解析に関する研究

Angptl2 遺伝子欠損マウスを用いた脳血管障害マウスモデルの解析を行ったところ、Angptl2 が脳梗塞の症状増悪促進に関わっている可能性が示唆された。

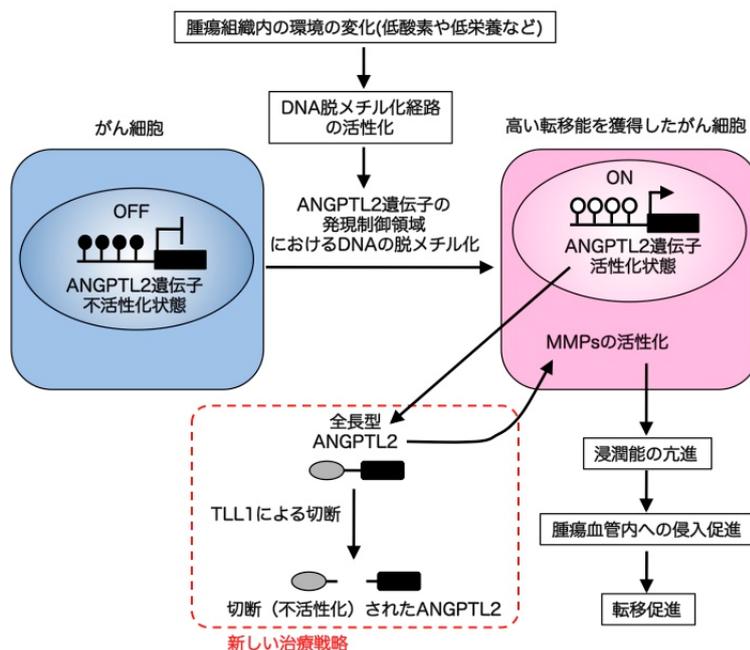


図1

3. 研究発表等

雑誌論文	(掲載済み一査読有り) 計 7 件
計 9 件	<ol style="list-style-type: none"> 1. Kadomatsu T, Endo M, Miyata K, & Oike Y. Diverse roles of ANGPTL2 in physiology and pathophysiology. Trends Endocrinol. Metab. 25: 245–254, 2014 ISSN: 1043–2760 2. Horio E, Kadomatsu T, Miyata K, Arai Y, Hosokawa K, Doi, Y, Ninomiya, T, Horiguchi H, Endo M, Tabata M, Tazume H, Tian Z, Takahashi O, Terada K, Takeya M, Hao H, Hirose N, Minami T, Suda T, Kiyohara Y, Ogawa H, Kaikita K, & Oike Y. The role of endothelial cell-derived ANGPTL2 in vascular inflammation leading to endothelial dysfunction and atherosclerosis progression. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 34: 790–800, 2014 ISSN: 1079–5642 3. Nakamura T, Okada T, Endo M, Kadomatsu T, Taniwaki T, Sei A, Odagiri H, Masuda T, Fujimoto T, Nakamura T, Oike Y, & Mizuta H. Angiopietin-like protein 2 induced by mechanical stress accelerates degeneration and hypertrophy of the ligamentum flavum in lumbar apinal canal stenosis. PLoS One 9: e85542, 2014 ISSN: 1932–6203 4. Odagiri H, Kadomatsu T, Endo M, Masuda T, Morioka MS, Fukuhara S, Miyamoto T, Kobayashi E, Miyata K, Aoi J, Horiguchi H, Nishimura N, Terada K, Yakushiji T, Manabe I, Mochizuki N, Mizuta H, & Oike Y. The

	<p>secreted protein ANGPTL2 promotes metastasis of osteosarcoma cells through integrin $\alpha 5\beta 1$, p38 MAPK, and matrix metalloproteinases. Sci. Signal. 7: ra7, 2014 ISSN (Online): 1937-9145</p> <p>5. Aoi J, Endo M, Kadomatsu T, Miyata K, Ogata A, Horiguchi H, Odagiri H, Masuda T, Fukushima S, Jinnin M, Hirakawa S, Sawa T, Akaike T, Ihn, H, & Oike Y. Angiotensin-like Protein 2 accelerates carcinogenesis by activating chronic inflammation and oxidative stress. Mol. Cancer Res. 12: 239-249, 2014 ISSN: 1541-7786</p> <p>6. Toyono T, Usui T, Yokoo S, Kimakura M, Nakagawa S, Yamagami S, Miyata K, Oike Y, & Amano S. Angiotensin-like protein 2 is a potent hemangiogenic and lymphangiogenic factor in corneal inflammation. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 54: 4278-4285, 2013 ISSN (Online): 1552-5783</p> <p>7. Usui T, Ninomiya T, Nagata M, Takahashi O, Doi Y, Hata J, Fukuhara M, Kitazono T, Oike Y, & Kiyohara Y. Angiotensin-like protein 2 is associated with chronic kidney disease in general Japanese population: the Hisayama Study. Circ. J. 77: 2311-2317, 2013 ISSN: 1346-9843</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 0 件</p> <p>(未掲載) 計 2 件</p> <p>1. Swain L, Wottawa M, Hillemann A, Beneke A, Odagiri H, Terada K, Endo M, Oike Y, Farhat K, & Katschinski DM. Prolyl-4-hydroxylase domain 3 (PHD3) is a critical terminator for cell survival of macrophages under stress conditions. J. Leukoc. Biol. 2014 in press ISSN: 0741-5400</p> <p>2. Endo M, Yamamoto Y, Nakano M, Masuda T, Odagiri H, Horiguchi H, Miyata K, Kadomatsu T, Motokawa I, Okada S, Iwase H, & Oike Y. Serum ANGPTL2 levels reflect clinical features of breast cancer patients: implications for the pathogenesis of breast cancer metastasis. Int. J. Biol. Markers 2014 in press ISSN: 1724-6008</p>
<p>会議発表 計 13 件</p>	<p>専門家向け 計 13 件</p> <p>1. 第 30 回長崎腎臓フォーラム 尾池雄一 特別講演「生活習慣病の分子病態」(長崎市)2013 年 4 月 25 日 主催:アステラス製薬株式会社</p> <p>2. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 尾池雄一 ランチョンセミナー14「生活習慣病の分子病態—慢性炎症の観点から治療戦略を考える」(熊本市) 2013 年 5 月 16 日~2013 年 5 月 18 日 主催:日本糖尿病学会年次学術集会</p> <p>3. 第 7 回熊本乾癬病診療連携フォーラム 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治療戦略を考える」(熊本市) 2013 年 6 月 6 日 主催:田辺三菱製薬株式会社</p> <p>4. 第 55 回新潟心不全研究会 尾池雄一 特別講演「心血管病の分子病態~新規治療法開発に向けて」(新潟市)2013 年 6 月 7 日 主催:バイエル製薬株式会社</p> <p>5. 第 13 回日本抗加齢医学会総会 尾池雄一 シンポジウム 5『体内老化因子を探る』「慢性炎症制御による抗老化戦略」(横浜市) 2013 年 06 月 28 日~2013 年 06 月 30 日 主催:日本抗加齢医学会</p> <p>6. 第 30 回国際心臓研究学会 (ISHR) 日本部会総会 尾池雄一 Mini Symposium 2 「Role of ANGPTL2 in endothelial dysfunction and atherosclerosis 動脈硬化と慢性炎症」 (San Diego, USA) 2013 年 06 月 29 日 主催:国際心臓研究学会 (ISHR) 日本部会</p> <p>7. 第 11 回 Shinjuku Angiotensin Biology Conference 尾池雄一 Lecture2 「アンジオポエチン様因子の新たな役割—RAS 系との接点—」(東京都新宿区)2013 年 7 月 18 日 主催:日本ベーリンガー・インゲルハイム株式会社</p> <p>8. 第 21 回日本血管生物医学学会学術集会 尾池雄一 シンポジウム 臨床 S-3『大動脈疾患における danger signal と炎症』「組織修復因子 Angptl2 と大動脈瘤」(大阪府豊中市) 2013 年 9 月 26 日~28 日 主催:日本血管生物医学学会学術大会</p>

様式19 別紙1

	<p>9. 第63回日本体質医学会総会 尾池雄一 シンポジウム『代謝疾患の予防と治療—現在と近未来』「動脈硬化性疾患の分子病態から予防と治療戦略を考える」(久留米市) 2013年10月5日 主催:日本体質医学会総会</p> <p>10. 第34回日本肥満学会 尾池雄一 シンポジウム9 慢性炎症・細胞内ストレスと肥満症 「生体の恒常性維持応答機構とその変容による肥満症の分子基盤」(東京都) 2013年10月11日～12日 主催:日本肥満学会</p> <p>11. 第17回名古屋循環器生活習慣病カンファレンス 尾池雄一 シンポジウム『慢性炎症と老化』「生活習慣病・がんの共通分子基盤～慢性炎症・老化の観点から～」(名古屋) 2013年10月12日 主催:興和創薬株式会社</p> <p>12. 第36回日本分子生物学会年会 尾池雄一 シンポジウム『疾患生物学』「細胞代謝からみた慢性炎症」(神戸市) 2013年12月4日 主催:日本分子生物学会年会</p> <p>13. 第78回日本循環器学会学術集会 尾池雄一 Keynote Lecture『Featured Research Session19 Metabolic Disease/Molecular Mechanism』「Angiotensin-like Protein2 is a Critical Inflammatory Mediator that Links Metabolic Disturbance in Obesity to Cardiovascular Disease」(東京都) 2014年3月23日 主催:日本循環器学会学術集会</p> <p>一般向け 計0件</p>
<p>図書 計4件</p>	<p>1. 遠藤元誉、尾池雄一 慢性炎症 メディエーター Angptl2 Angptl2 is a Chronic inflammatory mediator 特集「炎症と発がんメカニズム」 細胞 The CELL 45(10)12-15, 2013</p> <p>2. 鶴見純、伊藤安矢、松本隆明、遠藤元誉、尾池雄一 皮膚におけるアンジオポエチン様因子2の発現とシワ形成への影響 The role of ANGPTL2 for skin wrinkle formation 細胞 The CELL 45(10)33-36, 2013</p> <p>3. 遠藤元誉、尾池雄一 がん発症・進展を促進する慢性炎症病態における ANGPTL2 の役割 がん基盤生物学 –革新的シーズ育成に向けて– 105-111,2013</p> <p>4. 尾池雄一 動脈硬化性疾患の分子病態から予防と治療戦略を考える シンポジウム 代謝疾患の予防と治療 – 現在と近未来 日本体質医学会雑誌 76(1)34-39,2014</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>

様式19 別紙1

Webページ (URL)	熊本大学 生命科学研究部 分子遺伝学分野 http://molgene.kumamoto-u.ac.jp/
国民との科学・技術対話の実施状況	平成25年度においては、講演などを通じて直接国民に対して本研究の成果を紹介する機会はなかったが、新聞やテレビなどのマスメディアやWebページによって本研究によって得られた成果とその応用の可能性を国民に広く発信することができた。
新聞・一般雑誌等掲載 計2件	1. 熊本日日新聞、がん転移抑制酵素発見、2014年1月24日掲載 三社・ページ:030。 2. 共同通信社、がん転移抑制酵素発見、2014年1月24日掲載。
その他	本年度では、Angptl2による新規がん転移促進機構やAngptl2の切断に関する研究成果を下記のメディアを通じて国民に発表し、Angptl2の切断を促進することが新規がん転移抑制法となる可能性を示した。 1. KAB 熊本朝日放送、情報番組「くまパワ」、がん転移抑制酵素発見、2014年1月24日 2. NHK 熊本放送局、各時間帯のニュース、がん転移抑制酵素発見、2014年1月24日

4. その他特記事項

実施状況報告書(平成25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せん

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	99,550,000	34,450,000	0	
間接経費	40,200,000	29,865,000	10,335,000	0	
合計	174,200,000	129,415,000	44,785,000	0	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	2,681,768	34,450,000	0	37,131,768	37,131,768	0	
間接経費	408,546	10,335,000	0	10,743,546	10,743,546	0	
合計	3,090,314	44,785,000	0	47,875,314	47,875,314	0	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	15,817,825	遺伝子解析用試薬、細胞培養用試薬、抗体類、 実験動物等
旅費	1,456,950	研究成果発表旅費(第30回国際心臓研究学 会、第78回日本循環器学会等)、研究打合せ (北海道大学等)等
謝金・人件費等	4,331,448	研究員人件費(1名)、実験補助員人件費(1名)
その他	15,525,545	実験動物飼育費、マウス作製・解析・検査料、 論文投稿に伴う校正料及び学会誌掲載料・別 刷料等
直接経費計	37,131,768	
間接経費計	10,743,546	
合計	47,875,314	

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
該当なし				0		
				0		
				0		