

## 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) 実績報告書

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. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

2. 収支の状況

(単位:円)

	交付決定額	交付を受けた額	利息等収入額	収入額合計	執行額	未執行額	既返還額
直接経費	134,000,000	134,000,000	0	134,000,000	134,000,000	0	
間接経費	40,200,000	40,200,000	0	40,200,000	40,200,000	0	
合計	174,200,000	174,200,000	0	174,200,000	174,200,000	0	0

3. 執行額内訳

(単位:円)

費目	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	合計
物品費	4,339,453	22,029,395	21,346,179	15,817,825	63,532,852
旅費	0	455,620	1,571,260	1,456,950	3,483,830
謝金・人件費等	0	4,282,922	4,818,765	4,331,448	13,433,135
その他	0	14,025,036	23,999,602	15,525,545	53,550,183
直接経費計	4,339,453	40,792,973	51,735,806	37,131,768	134,000,000
間接経費計	0	10,362,054	19,094,400	10,743,546	40,200,000
合計	4,339,453	51,155,027	70,830,206	47,875,314	174,200,000

4. 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
ロータリーマイクローム	サーモフィッシュャーサイエンスティフィック社製	1	2,833,950	2,833,950	2011/3/11	熊本大学
ゲル撮影装置	アトー	1	980,700	980,700	2011/3/31	熊本大学
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	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	アステック社製 SCA-165DS	1	670,163	670,163	2011/9/27	熊本大学
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

5. 研究成果の概要

本研究の成果として、Angptl2遺伝子の発現には概日リズムが存在するが、その発現調節機構の破綻によってAngptl2の高発現が生じることで、糖代謝異常や動脈硬化の形成促進、発がんにつながるなど、生活習慣病とがんの共通分子病態となることが明らかとなった。さらに、Angptl2は、がん細胞の浸潤や転移を促進すること、TLL1というタンパク質分解酵素によってAngptl2の切断を促進することが、新たながん転移抑制法となる可能性を世界に先駆けて明らかにした。また、血中のAngptl2濃度変化が、がんの転移・再発の指標となること、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、血中Angptl2濃度測定が生活習慣病やがんの新規診断法となる可能性を見出した。本研究成果は、生活習慣病やがんの新規治療法・診断法開発に繋がり、本邦の健康長寿社会の実現に貢献できるものである。

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) 研究成果報告書

本様式の内容は一般に公表されます
------------------

研究課題名 (下段英語表記)	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
	The study for realization of healthy aging and longevity by elucidating the common molecular mechanisms of lifestyle diseases and cancer
研究機関・部局・ 職名 (下段英語表記)	熊本大学・大学院生命科学研究部・教授
	Kumamoto University, Graduate School of Medical Sciences, Professor
氏名 (下段英語表記)	尾池 雄一
	Yuichi Oike

### 研究成果の概要

(和文):本研究の成果として、①Angptl2 が組織の恒常性維持に関わっており、その制御機構の一つとして、Angptl2 の発現が時計遺伝子によって制御されていること、②生活習慣に関連した持続的なストレスによって時計遺伝子による制御機構が破綻し、Angptl2シグナルの過剰状態とこれに伴う持続的な低レベルの炎症の誘導が、生活習慣病とがんの共通分子病態であることを明らかにした。さらに、③Angptl2 は、がん細胞の浸潤や転移を促進すること、④タンパク質分解酵素 TLL1 によって Angptl2 を切断し不活性化することが、新たながん転移抑制法となる可能性を世界に先駆けて報告した。また、⑤血中の Angptl2 濃度変化が、がんの転移・再発の指標となること、⑥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、⑦血中 Angptl2 濃度測定が生活習慣病やがんの新規診断法となる可能性を見出した。本研究成果は、生活習慣病やがんの新規治療法・診断法開発に繋がり、本邦の健康長寿社会の実現に貢献できるものである。

(英文): In this study, we showed that the circadian regulation of Angptl2 expression contributes to maintenance of tissue homeostasis. However, prolonged lifestyle-related stress induces dysfunction of the regulatory mechanisms of Angptl2 expression and leads to excess Angptl2

signaling and subsequent induction of persistent low-grade inflammation, resulting in pathogenesis and development of lifestyle diseases and cancer. These results suggest that excess Angptl2 signaling is a common molecular mechanism underlying lifestyle diseases and cancer. We also found that Angptl2 accelerates tumor metastasis. Moreover, Angptl2 protein is cleaved by TLL1, and cleaved form of Angptl2 protein does not enhance tumor metastasis. These findings suggest a possibility that promoting cleavage of Angptl2 protein by TLL1 could be a therapeutic strategy against tumor metastasis. In addition, we propose that serum Angptl2 levels could be a novel diagnostic approach against lifestyle diseases and cancer, because circulating Angptl2 protein levels are correlated with pathogenesis and progression of metabolic diseases and cancer. Taken together, our findings not only contribute to understanding the common molecular mechanisms underlying lifestyle diseases and cancer, but also lead to development of novel and effective diagnostic and therapeutic approaches against lifestyle diseases and cancer.

1. 執行金額174, 200, 000 円

(うち、直接経費134, 000, 000円、 間接経費40, 200, 000円)

2. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

3. 研究目的

心筋梗塞、脳血管疾患、がん等の生命のみならず健康な日常生活をも脅かす疾患が、増加の一途をたどっている。4人に1人が65歳以上という超高齢化社会の時代を迎える本邦にとって、健康長寿社会実現のためには、これらの疾患に対する有効な予防、早期診断、治療法の開発が重要な意義を持つ。近年の研究により、生活習慣に関連した持続的なストレス刺激による組織の損傷や代謝制御の変調を修復し、生体の恒常性を維持するための応答機構が、我々の生体には備わっていること、その応答の中心的病態生理が、非常に低いレベルの炎症反応であることが解明されてきている。さらに、この応答機構の変調や破綻が、一見全く異なる病態として捉えられる生活習慣病やがんの発症・進展の共通の原因となっていることが注目されてきているが、その詳細な分子機構は未だ十分に解明されていない。我々はアンジオポエチン様因子ファミリー(Angptl1-6)の同定を行い、その機能を世界に先駆けて解明してきた。その成果として、生活習慣によって誘導される生体内の様々なストレス刺激や組織における微小環境の変化に応答し、Angptl2が誘導され生体防御機構の一翼を担っていること、またその応答の変調がメタボリックシンドロームや動脈硬化性疾患、がんなどの病態生理に深く関わっていることを見出した。また、AGF/Angptl6シグナルが糖・エネルギー代謝で恒常性維持機構の破綻に対して、内因応答性の拮抗作用として抗肥満作用や耐糖能促進作用を示し代謝恒常性維持機構の一翼を担っていること、高度の肥満病態では、AGF/Angptl6抵抗性が存在することを見出した。以上のこれまでの研

研究成果に立脚し、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、恒常性応答機構の変調・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、循環器疾患、代謝性疾患における Angptl2 と AGF/Angptl6 の意義を解明することで、生活習慣病とがんの発症及び進展の共通分子基盤解明を行い、新規治療法の開発への可能性を明らかにすることを本研究プロジェクトの目的とする。

#### 4. 研究計画・方法

##### (1) マウス病態モデル及びヒト病態における Angptl2 の機能解明研究

###### ①がん病態における Angptl2 の機能解明

皮膚組織で Angptl2 を恒常的に高発現するトランスジェニック(Tg)マウスを用いた化学発がんモデルや重度免疫不全マウスを用いたヒトがん細胞の移植モデルを用いて、発がんやがんの浸潤・転移における Angptl2 の機能解析を行った。

###### ②循環器疾患における Angptl2 の機能解明

血管内皮細胞で Angptl2 を恒常的に高発現する Tg マウスや Angptl2 遺伝子欠損(KO)マウスを用い、血管内皮機能や動脈硬化形成と Angptl2 の関連解析、マウス腹部大動脈瘤モデルを用いた大動脈瘤病態における Angptl2 の機能解析を行った。

###### ③がんの進行度及び生活習慣病の病勢(活動性)や加齢に伴うヒト血中 Angptl2 濃度変動(ダイナミクス)に関する研究

乳がん患者の血中 Angptl2 濃度とがんの再発・転移との関連解析、前向き疫学研究である久山町研究における血中 Angptl2 濃度と加齢や生活習慣病発症との関連解析を行った。

###### ④抗 Angptl2 抗体の開発研究

作製した複数のマウス抗ヒト Angptl2 モノクローナル抗体から中和活性を示す抗体をスクリーニングし、重度免疫不全マウスを用いたヒトがん細胞の移植モデルを用いて当該抗体の生体における効果の検討を行った。

###### ⑤加齢及びその関連疾患における Angptl2 の機能解析

野生型マウスおよび Angptl2 KO マウスを長期間飼育した加齢モデルを作製し、Angptl2 が生存期間や疾患発症などに及ぼす影響を解析した。

###### ⑥脳血管障害マウスモデルによる Angptl2 の機能解析

Angptl2 KO マウスを用いて中大脳動脈閉塞モデルを作製し、脳梗塞巣や梗塞病変周囲の浮腫の大きさなどの評価を実施し、脳梗塞病態における Angptl2 の機能解析を行った。

##### (2) Angptl2 の発現制御機構解明研究

###### ①がん細胞における Angptl2 の発現制御機構解明

ヒトがん細胞株を用いて、がんの微小環境において Angptl2 の発現誘導に関わる Angptl2 転写制御領域や転写因子などの同定を行った。

###### ②時計遺伝子による Angptl2 の発現制御とその意義解明

マウスの各組織における Angptl2 発現の概日リズムの解析、周期的 Angptl2 発現に関わる転写

制御領域や転写因子の同定、概日リズム形成に必須の時計遺伝子である Cry 欠損マウスにおける Angptl2 発現解析を行った。

(3) Angptl2 の特異的受容体の探索研究

① Angptl2 シグナル伝達機構解析

Angptl2 をノックダウンしたがん細胞とコントロールのがん細胞における RNA-seq 解析やウエスタンブロット解析を実施し、Angptl2 によるがん細胞の浸潤能促進に関わるシグナル伝達機構の解析を行った。

② Angptl2 特異的受容体探索・同定

最近、Leukocyte immunogloblin-like receptor (LILR)ファミリーが Angptl ファミリーの受容体であることが報告された。我々はこの報告をもとに、LILR ファミリーと類縁の受容体に対する Angptl2 の結合を検討し、Angptl2 特異的受容体の探索を行った。

(4) エネルギー代謝、摂食における AGF/Angptl6 の機能解析

エネルギー代謝における Angptl6 の機能を解析するため、Angptl6 Tg マウスの各組織におけるエネルギー代謝関連遺伝子などの発現解析を行った。

(5) AGF/Angptl6 の発現調節機構

マイクロ RNA (miRNA) による発現制御の可能性を検討するため、Angptl6 の 3' UTR に結合する可能性のある miRNA について、Angptl6 レポーター活性に対する効果を検討した。

(6) AGF/Angptl6 特異的受容体探索・同定とシグナル伝達機構解析

全長 cDNA ライブラリーを用いた発現クローニングや Angptl6 と結合する受容体タンパク質の探索により Angptl6 特異的受容体を同定する。

5. 研究成果・波及効果

(1) マウス病態モデル及びヒト病態における Angptl2 の機能解明研究

① がん病態における Angptl2 の機能解明

正常組織での過剰な Angptl2 発現は、発がんの感受性を高めることを明らかにした。また、がん細胞から分泌された Angptl2 は、がん細胞自身に作用し、がん細胞の運動能や浸潤能を促進することを明らかにした。さらに、Angptl2 タンパク質が TLL1 というタンパク質分解酵素により切断されること、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、

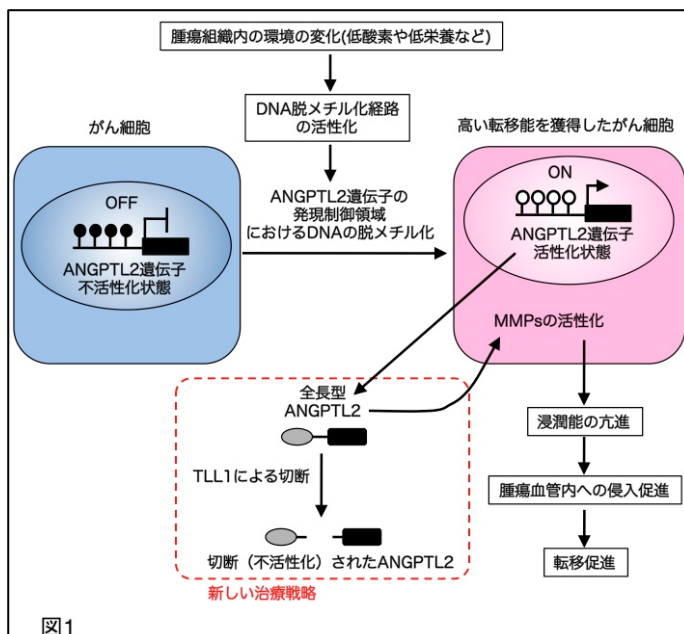


図1

転移に対する新たな治療戦略となる可能性を世界に先駆けて明らかにした。今後、Angptl2 の切断を標的とした新規治療法開発が期待される(図1)。

#### ②循環器疾患における Angptl2 の機能解明

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。また、血管周囲脂肪組織から分泌される Angptl2 も動脈硬化形成に深く関与していることや、腹部大動脈瘤の病巣に浸潤したマクロファージから分泌された Angptl2 が大動脈瘤病態の進展に関わっていることを明らかにした。以上より、Angptl2 シグナルを抑制することが、循環器疾患の発症や進展に対する新規治療標的となることが示唆された。

#### ③がんの進行度及び生活習慣病の病勢(活動性)や加齢に伴うヒト血中 Angptl2 濃度変動(ダイナミクス)に関する研究

乳がん患者において、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。今後、血中 Angptl2 濃度測定が生活習慣病やがんの新規診断法となることが期待される。

#### ④抗 Angptl2 抗体の開発研究

Angptl2 タンパク質添加による乳がん細胞株の遊走能亢進を抑制する2種類の抗 Angptl2 抗体を見出した。Angptl2 を高発現するヒト肺がん細胞を皮下移植した免疫不全マウスに対してマウス抗 Angptl2 モノクローナル抗体を投与し、原発巣のサイズやリンパ節転移に対する影響を検討したが、マウス抗 Angptl2 モノクローナル抗体による抑制効果は認められなかった。今後、他のマウス抗 Angptl2 モノクローナル抗体についても生体における効果を検討する必要がある。

#### ⑤加齢及びその関連疾患における Angptl2 の機能解析

通常飼育環境における野生型マウスと Angptl2 KO マウスの生存期間に差は認められなかったが、高脂肪食負荷による肥満状態での生存期間を比較すると、野生型マウスに比べて Angptl2 KO マウスの生存期間が短縮していたことから、Angptl2 が肥満などの生活習慣に起因するストレスによって生じる組織のダメージを修復し、組織の恒常性維持に寄与していることが推察された。

#### ⑥脳血管障害マウスモデルによる Angptl2 の機能解析

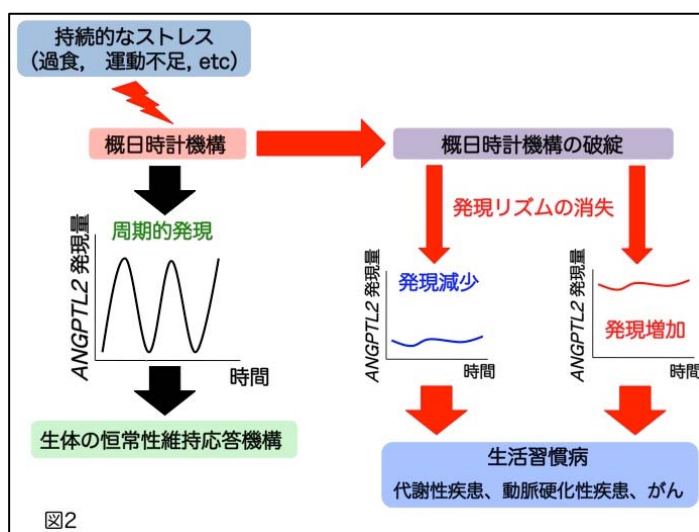
野生型マウスと Angptl2 KO マウスにおける脳梗塞巣や梗塞病変周囲の浮腫の大きさを検討したところ、野生型マウスに比べ Angptl2 KO マウスで脳梗塞巣の減少傾向が認められ、Angptl2 が脳梗塞症状の増悪促進に関わっている可能性が示唆された。今後、脳梗塞における Angptl2 の機能を詳細に解明することで、Angptl2 を標的とした新たな脳梗塞治療法が開発が期待される。

#### (2) Angptl2 の発現制御機構解明研究

##### ①がん細胞における Angptl2 の発現制御機構解明

種々のヒトがん細胞株における Angptl2 の発現は低酸素・低栄養状態で誘導されること、NFAT、

ATF2、c-Jun の転写因子が、Angptl2 発現誘導に重要であることを明らかにした。また、がん微小環境では、がん細胞における DNA 脱メチル化関連酵素の発現が誘導され、Angptl2 プロモーター領域の DNA 脱メチル化が促進されることで、がん細胞における Angptl2 発現上昇に繋がり、結果としてがん細胞の転移能を亢進することを明らかにした(図 1)。



## ②時計遺伝子による Angptl2 の発現制御とその意義解明

Angptl2 の発現には概日リズムが存在し、この発現リズムが時計遺伝子によって制御されていることを明らかにした。さらに、概日時計機構の破綻による Angptl2 の高発現が、発がんや生活習慣病の発症・進展の共通の分子基盤となっていることが示唆された(図 2)。

## (3) Angptl2 の特異的受容体の探索研究

### ①Angptl2 シグナル伝達機構解析

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 Rac の活性化ががん細胞の運動能を促進すること、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(図 1)。

### ②Angptl2 特異的受容体探索・同定

最近、LILR ファミリーが Angptl2 ファミリーの受容体であることが報告された。我々はこの報告をもとに、LILR ファミリーと類縁の受容体に対する Angptl2 の結合を検討し、類縁の受容体に Angptl2 がより強く結合することを見出した。今後、新たに Angptl2 が結合することが明らかになった受容体の下流シグナル伝達経路を解明し、生活習慣病やがん病態との関連を明らかにすることで、新規治療法開発に繋がることが期待される。

## (4) エネルギー代謝、摂食における AGF/Angptl6 の機能解析

Angptl6 Tg マウスの褐色脂肪組織におけるミトコンドリア生合成関連遺伝子の発現が上昇していることを見出し、ANGPTL6 がミトコンドリア生合成を促進することで、エネルギー代謝恒常性維持に関わっている可能性を見出した。

## (5) AGF/Angptl6 の発現調節機構

miRNA による発現制御の可能性を検討するため、ヒト Angptl6 の 3' UTR 領域をルシフェラーゼ遺伝子の下流に挿入したレポーターを作製し、ルシフェラーゼ活性に対するヒト Angptl6 の 3' UTR 領域に結合することが予想された 5 種類の miRNA の過剰発現の効果を検討したが、いずれもルシフェラーゼ活性の低下は認められなかった。今後も引き続き、miRNA を含むエピジェネティックな発現制御の観点から Angptl6 の発現調節機構を検討する予定である。

(6)AGF/Angptl6 特異的受容体探索・同定とシグナルの機構解析

全長 cDNA ライブラリーを用いた発現クローニングを実施したが、Angptl6 特異的受容体候補分子は得られなかった。LILR ファミリーが Angptl ファミリーの受容体であること、LILR ファミリーの類縁の受容体に Angptl2 がより強く結合することから、今後、これらの受容体に対する Angptl6 の結合を指標に Angptl6 特異的受容体の探索を継続して行う予定である。



## 6. 研究発表等

雑誌論文 計 20 件	<p>(掲載済み一査読有り) 計 18 件</p> <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, and 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: 1079-5642</li> <li>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. &amp; Oike Y. Tumor cell-derived angiotensin-like protein ANGPTL2 is a critical driver of metastasis. <i>Cancer Res.</i> 72: 1784-1794, 2012【Selected for cover page】 ISSN: 0008-5472</li> <li>3. Ogata A, Endo M, Aoi J, Takahashi O, Kadomatsu T, Miyata K, Tian Z, Jinnin M, Fukushima S, Ihn H. &amp; Oike Y. The role of Angiotensin-like protein 2 in pathogenesis of dermatomyositis. <i>Biochem. Biophys. Res. Commun.</i> 418: 494-499, 2012 ISSN:0006-291X</li> <li>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. &amp; Oike Y. Angiotensin-like Protein 2 is an Important Facilitator of Inflammatory Carcinogenesis and Metastasis. <i>Cancer Res.</i> 71: 7502-7512, 2011【Selected for cover page】 ISSN: 0008-5472</li> <li>5. Tian Z, Miyata K, Tabata M, Yano M, Tazume H, Aoi J, Takahashi O, Araki K, Kawasuji M. &amp; Oike Y. Nifedipine Increases Energy Expenditure by Increasing PGC-1<math>\alpha</math> Expression in Skeletal Muscle. <i>Hypertens. Res.</i> 34: 1221-1227, 2011 ISSN:0916-9636</li> <li>6. Muramoto A, Tsushita K, Kato A, Ozaki N, Tabata M, Endo M, Oike Y. &amp; Oiso Y. Angiotensin-like protein 2 sensitively responds to weight reduction induced by lifestyle intervention on overweight Japanese men. <i>Nutr. Diabetes</i> 1: e20; doi:10.1038/nutd.2011.16 ISSN (online): 2044-4052</li> <li>7. 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>8. 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: 1553-1563, 2012 ISSN: 00236837</li> <li>9. 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: e57921, 2013 ISSN: 19326203</li> <li>10. 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> <li>11. Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Takahashi O, Mukai N, Hata J, Iwase M, Kitazono T, Oike Y, &amp; Kiyohara Y. Angiotensin-like protein 2 and risk of type 2 diabetes in a general Japanese population: the Hisayama study. <i>Diabetes Care</i> 36: 98-100, 2013 ISSN: 01495992</li> <li>12. Usui T, Ninomiya T, Nagata M, Takahashi O, Doi Y, Hata J, Fukuhara M, Kitazono T, Oike Y, &amp; Kiyohara Y. Angiotensin-like protein 2 is associated with chronic kidney disease in general Japanese population: the Hisayama Study. <i>Circ. J.</i> 77: 2311-2317, 2013 ISSN: 1346-9843</li> <li>13. Kadomatsu T, Endo M, Miyata K, &amp; Oike Y. Diverse roles of ANGPTL2 in physiology and pathophysiology. <i>Trends Endocrinol. Metab.</i> 25: 245-254, 2014 ISSN: 1043-2760</li> <li>14. 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,</li> </ol>
----------------	---

	<p>Kiyohara Y, Ogawa H, Kaikita K, &amp; Oike Y. The role of endothelial cell-derived ANGPTL2 in vascular inflammation leading to endothelial dysfunction and atherosclerosis progression. <i>Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.</i> 34: 790–800, 2014【Selected for cover page】 ISSN: 1079–5642</p> <p>15. Nakamura T, Okada T, Endo M, Kadomatsu T, Taniwaki T, Sei A, Odagiri H, Masuda T, Fujimoto T, Nakamura T, Oike Y, &amp; Mizuta H. Angiopoietin-like protein 2 induced by mechanical stress accelerates degeneration and hypertrophy of the ligamentum flavum in lumbar apinal canal stenosis. <i>PLoS One</i> 9: e85542, 2014 ISSN: 1932–6203</p> <p>16. 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, &amp; Oike Y. The secreted protein ANGPTL2 promotes metastasis of osteosarcoma cells through integrin <math>\alpha 5\beta 1</math>, p38 MAPK, and matrix metalloproteinases. <i>Sci. Signal.</i> 7: ra7, 2014 ISSN (Online): 1937–9145</p> <p>17. 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, &amp; Oike Y. Angiopoietin-like Protein 2 accelerates carcinogenesis by activating chronic inflammation and oxidative stress. <i>Mol. Cancer Res.</i> 12: 239–249, 2014 ISSN: 1541–7786</p> <p>18. Toyono T, Usui T, Yokoo S, Kimakura M, Nakagawa S, Yamagami S, Miyata K, Oike Y, &amp; Amano S. Angiopoietin-like protein 2 is a potent hemangiogenic and lymphangiogenic factor in corneal inflammation. <i>Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.</i> 54: 4278–4285, 2013 ISSN (Online): 1552–5783 (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, &amp; Katschinski DM. Proyl-4-hydroxylase domain 3 (PHD3) is a critical terminator for cell survival of macrophages under stress conditions. <i>J. Leukoc. Biol.</i> 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, &amp; Oike Y. Serum ANGPTL2 levels reflect clinical features of breast cancer patients: implications for the pathogenesis of breast cancer metastasis. <i>Int. J. Biol. Markers</i> 2014 in press ISSN: 1724–6008</p>
<p>会議発表 計 60 件</p>	<p>専門家向け 計 56 件</p> <p>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</p> <p>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」『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</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>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 主催:Atherosclerosis and Angiogenesis Research Frontier</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</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』</p>

<p>(沖縄県中頭郡)2011年10月21日 主催:琉球大学</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 Angiopoietin-like protein2 in cardiovascular disease』(熊本市)2011年10月28日~29日 主催:MPO研究会</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</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</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</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</p> <p>15. 第19回日本血管生物医学会 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:日本血管生物医学会</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</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</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</p> <p>19. 第6回 Cardio-Diabetes 研究会 尾池雄一 「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</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</p> <p>21. 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>22. 第85回日本内分科学会学術総会 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:日本内分科学会学術総会</p> <p>23. 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>24. 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>25. 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>26. 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>27. 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>28. 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>29. 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>30. 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>31. 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>32. 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> <p>33. 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</p> <p>34. 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</p> <p>35. 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</p> <p>36. 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</p> <p>37. 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</p> <p>38. 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</p> <p>39. 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</p> <p>40. 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</p> <p>41. 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</p> <p>42. 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</p> <p>43. 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</p> <p>44. 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>45. 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>46. 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>47. 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>48. 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</p>
--	---

	<p>医学会</p> <p>49. 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>50. 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:日本ペーリンガー・インゲルハイム株式会社</p> <p>51. 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> <p>52. 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>53. 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>54. 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>55. 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>56. 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」『Angiopietin-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4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> <p>4. 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</p>
<p>図書</p> <p>計13件</p>	<p>1. 門松 毅、尾池雄一 脂肪組織の慢性炎症と血管新生 特集I「脂肪組織の慢性炎症」 免疫と炎症 20(5): 16-22, 2012</p> <p>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」血管医学 13(3): 43-49, 2012</p> <p>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」Antiotensin Research 9(4): 39-43, 2012</p> <p>4. 尾池雄一 生活習慣病、癌に関わる因子 ANGPTL2「話題」内分泌・糖尿病科 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 生体の科学 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」 bios 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」血管新生研究の最先端</p>

	<p>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」 慢性炎症と生活習慣病 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」 生化学 85(3): 196-204, 2013</p> <p>10. 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>11. 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>12. 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>13 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</p> <p>計 0 件</p>	<p>(取得済み) 計 0 件</p> <p>(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 23 年度においては、専門家以外の一般市民を対象に講演会を3件行っており、当時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。</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、その成果を発信した。</p> <p>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。</p>
<p>新聞・一般 雑誌等掲 載 計 7 件</p>	<p>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～」</p> <p>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～」</p> <p>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～」</p> <p>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」 <a href="http://iry.sanyo.oni.co.jp/news_k/d/2011111801001160">http://iry.sanyo.oni.co.jp/news_k/d/2011111801001160</a></p> <p>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」 <a href="http://www.tokyo-np.co.jp/article/living/health/CK2012031302000056.html">http://www.tokyo-np.co.jp/article/living/health/CK2012031302000056.html</a></p> <p>6. 熊本日日新聞、がん転移抑制酵素発見、2014 年 1 月 24 日 30 頁掲載</p>

## 様式21

	7. 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	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

### 7. その他特記事項