

「生体恒常性維持・変容・破綻機構のネットワーク的理解に基づく  
最適医療実現のための技術創出」

H25 年度  
実績報告

平成 25 年度採択研究代表者

尾池 雄一

熊本大学大学院生命科学研究部  
教授

組織修復に基づく恒常性維持機構の変容による生活習慣病の病態解明と制御

## § 1. 研究実施体制

### (1)「尾池」グループ

- ① 研究代表者:尾池 雄一 (熊本大学大学院生命科学研究部、教授)
- ② 研究項目
  - ・A. 恒常性維持応答機構における ANGPTL ファミリーの機能解明研究
    - A-1. ANGPTL2による組織修復機構の解明
    - A-2. ANGPTL6を介した臓器間ネットワークによる恒常性維持機構の解明
    - A-3. ANGPTLタンパク質の多量体化やプロセッシングによる機能制御とその意義解明
    - A-4. 新規ANGPTL受容体の同定とシグナル伝達機構の解明
    - A-5. 新規ANGPTL受容体を介したシグナル制御の開発
  - ・B. 恒常性維持応答機構の変容・破綻による疾患の発症・進展の分子基盤解明研究
    - B-1. 組織修復機構・免疫応答機構の変容・破綻に起因する生活習慣関連疾患の発症・進展の分子機構解明
    - B-2. 恒常性維持応答としてのANGPTL2発現の変容・破綻の分子機構解明
    - B-3. 血中ANGPTL濃度および経時的変化と疾患発症・進展との関連解明

### (2)「前仲」グループ

- ① 主たる共同研究者:前仲 勝実 (北海道大学大学院薬学研究院、教授)
- ② 研究項目
  - ・A. 恒常性維持応答機構におけるANGPTLファミリーの機能解明研究
    - A-3. ANGPTLタンパク質の多量体化やプロセッシングによる機能制御とその意義解明

明

A-4. 新規ANGPTL受容体の同定とシグナル伝達機構の解明

A-5. 新規ANGPTL受容体を介したシグナル制御の開発

(3)「清原」グループ

① 主たる共同研究者:清原 裕 (九州大学大学院医学研究院、教授)

② 研究項目

・B. 恒常性維持応答機構の変容・破綻による疾患の発症・進展の分子基盤解明研究

B-3. 血中 ANGPTL 濃度および経時的変化と疾患発症・進展との連関解明

## § 2. 研究実施の概要

生体には、加齢や生活習慣に依存するストレスによって引き起こされる組織の損傷を、種々の細胞間のコミュニケーション(相互作用)を介して修復し、恒常性を維持する仕組み(恒常性維持応答機構)が備わっています。近年、過食や運動不足等の持続的なストレスによってこの機構が過剰応答や応答不全を生じ、結果として糖尿病、動脈硬化性疾患、がん等の生活習慣関連疾患の発症や進展の原因となっていることが明らかとなってきました。本研究では、恒常性維持応答機構において、組織修復や免疫応答の調節因子として機能することが明らかとなってきたアンジオポエチン様因子(ANGPTL)に着目し、組織修復機構や免疫応答機構のクロストークによる恒常性維持機構の詳細なメカニズムの解明、恒常性維持機構の過剰応答や応答不全に起因する生活習慣関連疾患の新規予防・診断・治療法の開発に向けた基盤技術の創出を目指します。

平成 25 年度では、本研究の計画に基づき、次のような研究を実施しました。恒常性維持応答機構における ANGPTL ファミリーの機能解明を目的とした研究では、ANGPTL2 の機能を制御する仕組みの一つとして、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、不活性化されることを明らかにしました。これまでの我々の研究から、ANGPTL2 は、がん細胞の転移を促進することが明らかとなっていましたが、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ました。恒常性維持応答機構の変容・破綻による疾患の発症・進展の分子基盤解明を目的とした研究では、心血管疾患の発症における ANGPTL2 の機能を解析し、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 遺伝子の過剰な活性化が引き起こされることで、血管組織における持続的な炎症(慢性炎症)や組織の修復異常が生じ、血管の機能障害や動脈硬化の形成が促進され、その結果として心血管疾患発症に繋がることを明らかにしました。また、ANGPTL2 による組織修復機構を利用したがん細胞の転移メカニズムについて、骨の悪性腫瘍で最も頻度が高い骨肉腫を用いて解析を行いました。その結果、がん組織内では、遺伝子の不活性化に関わる DNA メチル化という現象によって不活性化されていた骨肉腫細胞の 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見出しました。ANGPTL2 遺伝子が活性化した結果、骨肉腫細胞は ANGPTL2 タンパク質を分泌するようになり、分泌された ANGPTL2 タンパク質は、がん組織内の環境を好転化(がん細胞への栄養及び酸素を補給)するための腫瘍血管新生促進作用に加え、骨肉腫細胞自身に作用し、骨肉腫細胞から分泌されるマトリックスメタロプロテアーゼ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、隣接する正常組織への浸潤やがん転移に重要なステップである腫瘍血管内への侵入を促進することを明らかにしました。

### § 3. 成果発表等

#### (3-1) 原著論文発表

##### 論文詳細情報(国際)

1. Aoi, Jun; Endo, Motoyoshi; Kadomatsu, Tsuyoshi; Miyata, Keishi; Ogata, Aki; Horiguchi, Haruki; Odagiri, Haruki; Masuda, Tetsuro; Fukushima, Satoshi; Jinnin, Masatoshi; Hirakawa, Satoshi; Sawa, Tomohiro; Akaike, Takaaki; Ihn, Hironobu; Oike, Yuichi. Angiopoietin-like protein 2 accelerates carcinogenesis by activating chronic inflammation and oxidative stress. *Mol. Cancer Res.* 2014, 12(2), p. 239-249. (DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-13-0336)
2. Odagiri, Haruki; Kadomatsu, Tsuyoshi; Endo, Motoyoshi; Masuda, Tetsuro; Morioka, Masaki Suimye; Fukuhara, Shigetomo; Miyamoto, Takeshi; Kobayashi, Eisuke; Miyata, Keishi; Aoi, Jun; Horiguchi, Haruki; Nishimura, Naotaka; Terada, Kazutoyo; Yakushiji, Toshitake; Manabe, Ichiro; Mochizuki, Naoki; Mizuta, Hiroshi; Oike, Yuichi. The secreted protein ANGPTL2 promotes metastasis of osteosarcoma cells through integrin  $\alpha_5\beta_1$ , p38 MAPK, and matrix metalloproteinases. *Sci. Signal.* 2014, 7(309), ra7. (DOI: 10.1126/scisignal.2004612)
3. Nakamura, Takayuki; Okada, Tatsuya; Endo, Motoyoshi; Kadomatsu, Tsuyoshi; Taniwaki, Takuya; Sei, Akira; Odagiri, Haruki; Masuda, Tetsuro; Fujimoto, Toru; Nakamura, Takafumi; Oike, Yuichi; Mizuta, Hiroshi. Angiopoietin-like protein 2 induced by mechanical stress accelerates degeneration and hypertrophy of the ligamentum flavum in lumbar spinal canal stenosis. *PLoS ONE* 2014, 9(1), e85542. (DOI: 10.1371/journal.pone.0085542)
4. Horio, Eiji; Kadomatsu, Tsuyoshi; Miyata, Keishi; Arai, Yasumichi; Hosokawa, Kentaro; Doi, Yasufumi; Ninomiya, Toshiharu; Horiguchi, Haruki; Endo, Motoyoshi; Tabata, Mitsuhisa; Tazume, Hirokazu; Tian, Zhe; Takahashi, Otowa; Terada, Kazutoyo; Takeya, Motohiro; Hao, Hiroyuki; Hirose, Nobuyoshi; Minami, Takashi; Suda, Toshio; Kiyohara, Yutaka; Ogawa, Hisao; Kaikita, Koichi; Oike, Yuichi. The role of endothelial cell-derived ANGPTL2 in vascular inflammation leading to endothelial dysfunction and atherosclerosis progression. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* Advance Publication. (DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.303116)
5. Endo, Motoyoshi; Yamamoto, Yutaka; Nakano, Masahiro; Masuda, Tetsuro; Odagiri, Haruki; Horiguchi, Haruki; Miyata, Keishi; Kadomatsu, Tsuyoshi; Motokawa, Ikuyo; Okada, Seiji; Iwase, Hirotaka; Oike, Yuichi. Serum ANGPTL2 levels reflect clinical features of breast cancer patients: implications for the pathogenesis of breast cancer metastasis. *Int. J. Biol. Markers.* Advance Publication. (DOI: 10.5301/jbm.5000080)

6. Swain, Lija; Wottawa, Marieke; Hillemann, Annette; Beneke, Angelika; Odagiri, Haruki; Terada, Kazutoyo; Endo, Motoyoshi; Oike, Yuichi; Farhat, Katja; Katschinski, Dorthe, M.. Prolyl-4-hydroxylase domain 3 (PHD3) is a critical terminator for cell survival of macrophages under stress conditions. *J. Leukoc. Biol.* Advance Publication. (DOI: 10.1189/jlb.2HI1013-533R)