

「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」

H26 年度  
実績報告書

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

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

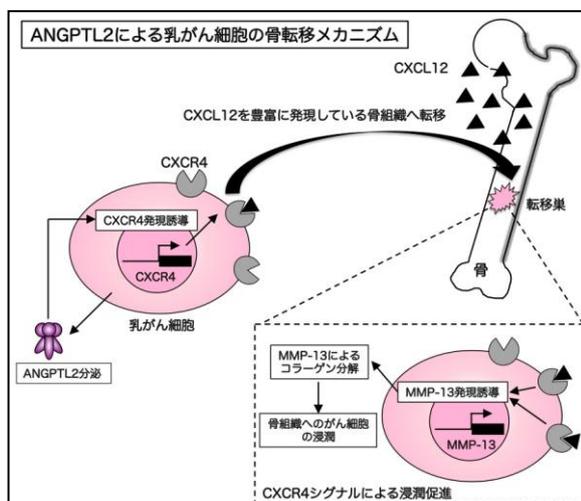
・B. 恒常性維持応答機構の変容・破綻による疾患の発症・進展の分子基盤解明研究

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

## § 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りました。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 26 年度では、次のような研究成果が得られました。

乳がんは女性が罹患するがんのなかで最も多く、骨転移が生じやすいことが知られています。我々はこれまでの研究から、種々のがんにおいて、がん細胞から分泌される ANGPTL2 が細胞の運動能や血管新生、細胞外基質の分解酵素の分泌といった組織修復作用を活性化することで、がん転移を促進することを明らかにしてきました。乳がんの骨転移における ANGPTL2 の機能を解析したところ、乳がん細胞から分泌された ANGPTL2 が乳がん細胞自身に作用し、ケモカイン受容体 CXCR4 の発現を増強することで、そのリガンド分子である CXCL12 を豊富に発現している骨組織への転移を促進することが明らかとなりました(図)(Sci. Rep., 2015)。さらに、ANGPTL2 によって CXCR4 を高発現するようになった乳がん細胞では、CXCR4 シグナル経路の活性化が促進されることで、骨組織を構成するコラーゲンの分解酵素である MMP-13 の発現が亢進し、乳がん細胞の骨組織内への浸潤が促進されることも明らかとなりました(図)。以上の結果から、ANGPTL2 シグナルの抑制が、乳がんの骨転移に対する新たな治療標的となる可能性が考えられました。



がん治療において、抗がん剤に対してがん細胞が抵抗性を獲得し、抗がん剤治療の効果がなくなってしまうことが問題となっています。我々は、ANGPTL2 が抗がん剤に対するがん細胞の抵抗性獲得に関わっていることを明らかにしました(Cancer Sci., 2014)。大腸がん細胞に ANGPTL2 を持続的に高発現させると、ANGPTL2 を高発現させていない大腸がん細胞に比べ、抗がん剤による大腸がん細胞の細胞死が減少することを見出しました。そのメカニズムとして、ANGPTL2 は大腸がん細胞における細胞死抑制分子である BCL-2 ファミリーの発現を誘導することで、抗がん剤による細胞死を抑制していることが明らかとなりました。さらに、大腸がん患者をがん組織における ANGPTL2 発現レベルが低いグループと高いグループに分けた場合、ANGPTL2 発現レベル

が高いグループでは、ANGPTL2 発現レベルが低いグループに比べて、抗がん剤治療が効きにくいことも明らかとなりました。以上の結果から、がん細胞における ANGPTL2 シグナルを抑制することで、抗がん剤治療に対する抵抗性獲得を抑制できる可能性が示唆されました。

#### 代表的な論文

Tetsuro, Masuda; Motoyoshi, Endo; Yutaka, Yamamoto; Haruki, Odagiri; Tsuyoshi, Kadomatsu; Takayuki, Nakamura; Hironori, Tanoue; Hitoshi, Ito; Masaki, Yugami; Keishi, Miyata; Jun, Morinaga; Haruki, Horiguchi; Ikuyo, Motokawa; Kazutoyo, Terada; Masaki, Suimye, Morioka; Ichiro, Manabe; Hirotaka, Iwase; Hiroshi, Mizuta; Yuichi, Oike. ANGPTL2 increases bone metastasis of breast cancer cells through enhancing CXCR4 signaling. *Sci. Rep.* 2015, 5, 9170. (DOI: 10.1038/srep09170)

Haruki, Horiguchi; Motoyoshi, Endo; Yuji, Miyamoto; Yasuo, Sakamoto; Haruki, Odagiri; Tetsuro, Masuda; Tsuyoshi, Kadomatsu; Hironori, Tanoue; Ikuyo, Motokawa; Kazutoyo, Terada; Masaki, Suimye, Morioka; Ichiro, Manabe; Hideo, Baba; Yuichi, Oike. Angiotensin-like protein 2 renders colorectal cancer cells resistant to chemotherapy by activating spleen tyrosine kinase-phosphoinositide 3-kinase-dependent anti-apoptotic signaling. *Cancer Sci.* 2014, 105(12), p. 1550-1559. (DOI: 10.1111/cas.12554)