

報道機関各位

熊 本 大 学

生活習慣病とがんの共通の発症メカニズムの解明へ期待**発がんの感受性およびがん転移の増加を促す因子を同定！**

内閣府 最先端次世代研究開発支援プログラムの一環として、熊本大学 大学院生命科学研究部（医学系）の尾池雄一教授は、皮膚組織において慢性炎症の原因となり、皮膚がんの発症（発がん）の感受性（リスク）を上げ、転移を促進する因子を同定しました。

がんは世界規模で増加の一途をたどっており、がんの罹患率、死亡率の増加は社会的な問題となっています。これまでの研究により発がん部位の組織では発がん以前より慢性炎症が生じており、そのことが組織の過形成（前がん病変）や発がんを高めることが解明されていましたが、その分子機構については不明な点が多く残されていました。

今回、尾池教授らは、肥満の脂肪組織で発現が上昇し、脂肪組織において慢性炎症を引き起こし、その結果メタボリックシンドロームやインスリン抵抗性/糖尿病の誘因となるアンジオポエチン様たんぱく質 2（Angpt12）の発現量が、ヒト皮膚組織では日光非暴露部に比較して暴露部でより高いこと、さらに加齢に伴い発現量が上昇することを見出しました。日光による紫外線暴露や加齢により皮膚がんの発症リスクが高まることに着目し、化学物質によるがん誘発マウスモデルを用いて皮膚がんの発症におけるアンジオポエチン様たんぱく質 2（Angpt12）の機能について研究を行いました。その結果、正常組織に Angpt12 の発現を増加させた状態では、組織の過形成（前がん病変）や発がんが増加すること、反対に Angpt12 の発現を欠失させた状態では、減少することが分かりました。また、がん細胞における Angpt12 発現上昇が、がんの予後に最も重要ながん転移を増加させることが分かりました。近年、慢性炎症ががんのみならず、インスリン抵抗性/糖尿病や動脈硬化性疾患などを引き起こすことが解明されておりますが、それらの機構の相違については不明な点が多く残されていましたが、今回の研究成果により Angpt12 が慢性炎症によってもたらされるがんと生活習慣病の共通の発症メカニズムの一因となっていることが分かりました。

今後、Angpt12 の量や作用を抑えることによって新たなメタボリックシンドローム・糖尿病治療薬開発に加え、新たな発がんおよびがん転移の予防薬の開発につながるものと期待されます。

本研究成果は、平成 23 年 10 月 31 日付の米国がん学会雑誌「Cancer Research」の Online First 版に掲載されました。

本成果は、以下の事業・研究課題によって得られました。

内閣府 最先端次世代研究開発支援プログラム

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」

研究者：尾池 雄一（熊本大学 大学院生命科学研究部（医学系） 教授）

研究実施場所：熊本大学 大学院生命科学研究部（医学系）分子遺伝学分野

研究期間：平成 22～25 年度

<研究の背景と経緯>

心血管病、糖尿病等の生活習慣病やがんは、健康な日常生活のみならず生命をも脅かす疾患です。近年の過食や運動不足など生活習慣の変化によりこれらの疾患は増加の一途をたどっています。現代社会ではこれらの疾患にかかる医療費が大きな問題であり、有効な予防、早期診断、治療法の開発が、世界的な重要な課題となっています。近年、明らかな感染の既往がないにも関わらず、生体内に低レベルの持続的な炎症が誘導され、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います。しかし、その詳細なメカニズムは明らかになっていません。とくにがんによる死亡はいまだ増加傾向で、死亡原因の大きな部分を占め続けています。よって、そのメカニズムを明らかにすることは現代社会にとって大変重要なことといえます。

<研究の内容>

尾池教授らは、2009年に同研究グループが肥満の脂肪組織で発現が上昇し、脂肪組織において慢性炎症^{注1)}を引き起こし、その結果メタボリックシンドロームやインスリン抵抗性/糖尿病の誘因となる鍵因子として同定したアンジオポエチン様たんぱく質2 (Angiopietin-like protein2: Angptl2) (2009年 Cell Metabolism 誌に報告)^{注2)}が、ヒト皮膚組織では日光非暴露部に比較して日光暴露部でより多く発現していること (図1)、さらに加齢に伴い発現が上昇していること (図2)に着目し、化学物質によるがん誘発マウスモデルを用いて皮膚がんの発症におけるこのたんぱく質の機能について研究を行い、以下の事を明らかにしました。

- 1) 本来、Angptl2は正常皮膚ではほとんど発現していません。ヒトでは、日光への持続的な暴露や加齢に伴って発現が誘導および増加すること、マウスでは、皮膚に発がんを誘導する化学物質による処理を行うことでAngptl2の発現が誘導されることが分かりました。
- 2) Angptl2の発現を皮膚で増加させたトランスジェニックマウスと野生型マウスに化学発がんを行い比較しました。その結果、Angptl2の発現を増加させたトランスジェニックマウスでは前がん病変である過形成および発がんが著明に増加することが分かりました (図3)。
- 3) Angptl2の発現を欠失させたノックアウトマウスと野生型正常マウスに化学発がんを行い比較しました。その結果、Angptl2の発現を欠失させたノックアウトマウスでは前がん病変である過形成および発がんが著明に抑制されることが分かりました (図4)。
- 4) マウスにおいて、大量のAngptl2発現が認められるがん細胞は、がん細胞の転移が高率に生じ、マウスの生存期間が短縮しました (図5)。
- 5) マウスにおいて、Angptl2発現を欠失させたがん細胞は、がん細胞の転移が著明に阻止され、マウスの生存期間が延長しました (図6)。
- 6) がん細胞が分泌するAngptl2は血管やリンパ管新生を促し、がん細胞の転移を促進さ

せるがん細胞にとって有利な微小環境をつくることが分かりました（図7）。

- 7) がん細胞が分泌する Angpt12 は、がん細胞の上皮間葉移行^{注3)}をすすめ、がん細胞自身が容易に転移・浸潤しやすい形質（細胞生物学的な特徴）をがん細胞に与えることが分かりました。

以上の結果から、Angpt12 の発現レベルが高い程、前がん病変である過形成および発がんが増加することが分かりました。さらに、がん細胞における Angpt12 の発現レベルが高い程、がん細胞の転移が増加するが明らかになりました。がん細胞から分泌される Angpt12 によりがん細胞の増殖や転移に重要な血管やリンパ管の新生が促されることで、がん転移が増加するだけでなく、Angpt12 はがん細胞の形質を易転移性へ変化させることが分かりました。また、尾池教授らはその分子生物学的な詳細なメカニズムの一端についても解明しており、Angpt12 の発現やその作用を抑えることにより、がん予防だけではなく現在は治療では治療困難な転移の解決の可能性が期待されます。

<今後の展開>

本研究により、生活習慣病やがんの発症および進展に共通したメカニズムが解明されることで、それらの疾患に対する新規治療法や診断法の開発につながり、健康長寿社会実現へむけた健康診断や健康増進への応用、従来のものとは異なった新しいメカニズムによる治療薬、予防薬の開発などが期待される。

<付記>

本研究成果は、熊本大学 大学院生命科学研究部（医学系）の遠藤元誉 助教、青井淳 特任助教らとの共同研究によって得られました。

<参考図>

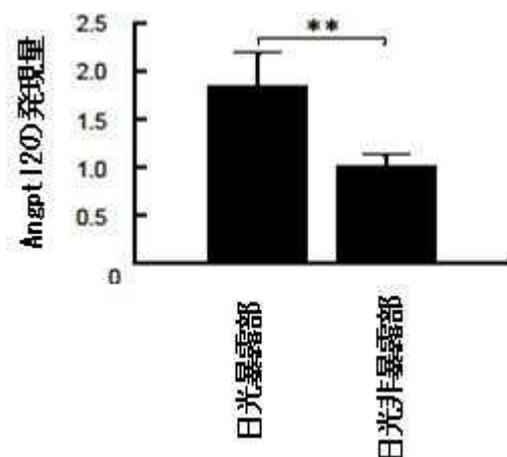


図1 ヒトにおける日光に暴露される部分の皮膚（日光暴露部：顔や手背など）と日光に当たらない部分の皮膚（日光非暴露部：腹部や背部など）での Angpt12 mRNA の比較
日光暴露部での Angpt12 発現量が高いことが明らかとなった。

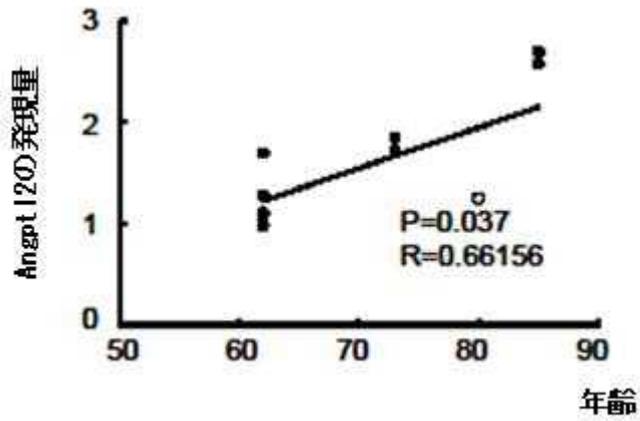


図2 ヒトの皮膚における Angpt12 発現量と加齢の連関

加齢に従いヒト皮膚における Angpt12 の発現量が上昇する。

グラフの縦軸は Angpt12 の発現量、横軸は年齢を表してしている。



Angpt12皮膚過剰発現マウス

野生型マウス

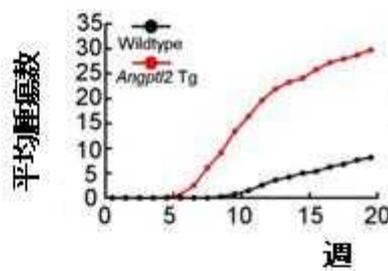
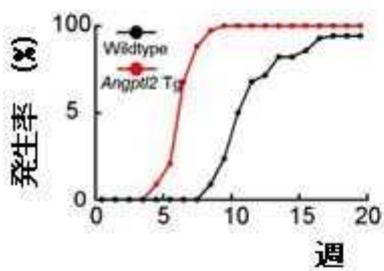


図3 Angpt12 の発現を皮膚で増加させたマウス (Angpt12 皮膚過剰発現トランスジェニックマウス) と野

生型マウスの化学発がんの比較

(上段) 化学物質塗布による発がん実験開始後8週目の写真。皮膚に大量の Angpt12 が発現しているマウスの皮膚では、化学物質塗布により、多数の前がん病変である過形成が出現した。(中段) 化学物質塗布によるがんが出来る割合(上)、がんの数(下)。皮膚に大量の Angpt12 が発現しているマウスの皮膚におけるがんが出来る割合、がん数ともに野生型の皮膚より多かった。(下段) 左の2つのパネルが皮膚に大量の Angpt12 が発現しているマウス、右2つが野生型のマウス。図中の矢頭はがんを示す。皮膚に大量の Angpt12 が発現しているマウスの皮膚でがん発生が増強されていた。以上より、組織における Angpt12 の発現量の増加が、発がんの感受性を上昇させることが明らかとなった。

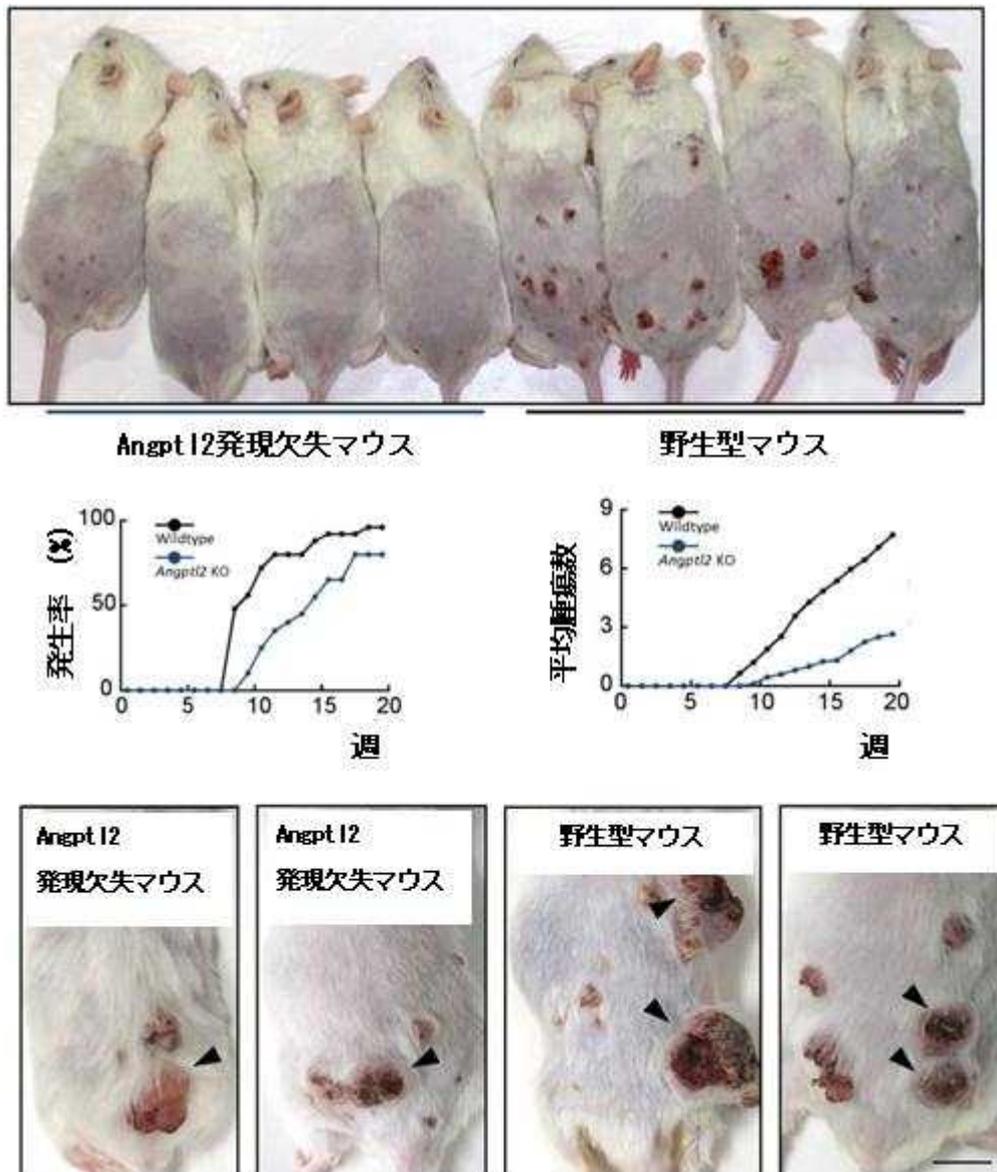


図4 Angpt12発現欠失マウス(ノックアウトマウス)と野生型マウスの化学発がんの比較

(上段) 化学物質塗布による発がん実験開始後18週目の写真。Angpt12の発現を欠失させたノックアウトマウスの皮膚では前がん病変である過形成が著明に低下している。(中段) 化学発がんの経過中のがん発症頻度(上)、がん数(下)。Angpt12の発現を欠失させたノックアウトマウスの皮膚におけるがんが出来る割合、がん数ともに野生型の皮膚より低かった。(下段) 左の2つのパネルが Angpt12 の発現を欠失さ

せたノックアウトマウス、右2つが野生型のマウス。図中の矢頭は、がんを示す。Angpt12の発現を欠失させたノックアウトマウスの皮膚では、がん発生が著明に抑制されていた。以上より、組織におけるAngpt12の発現の欠失が、発がんの感受性を著明に低下させることが明らかとなった。

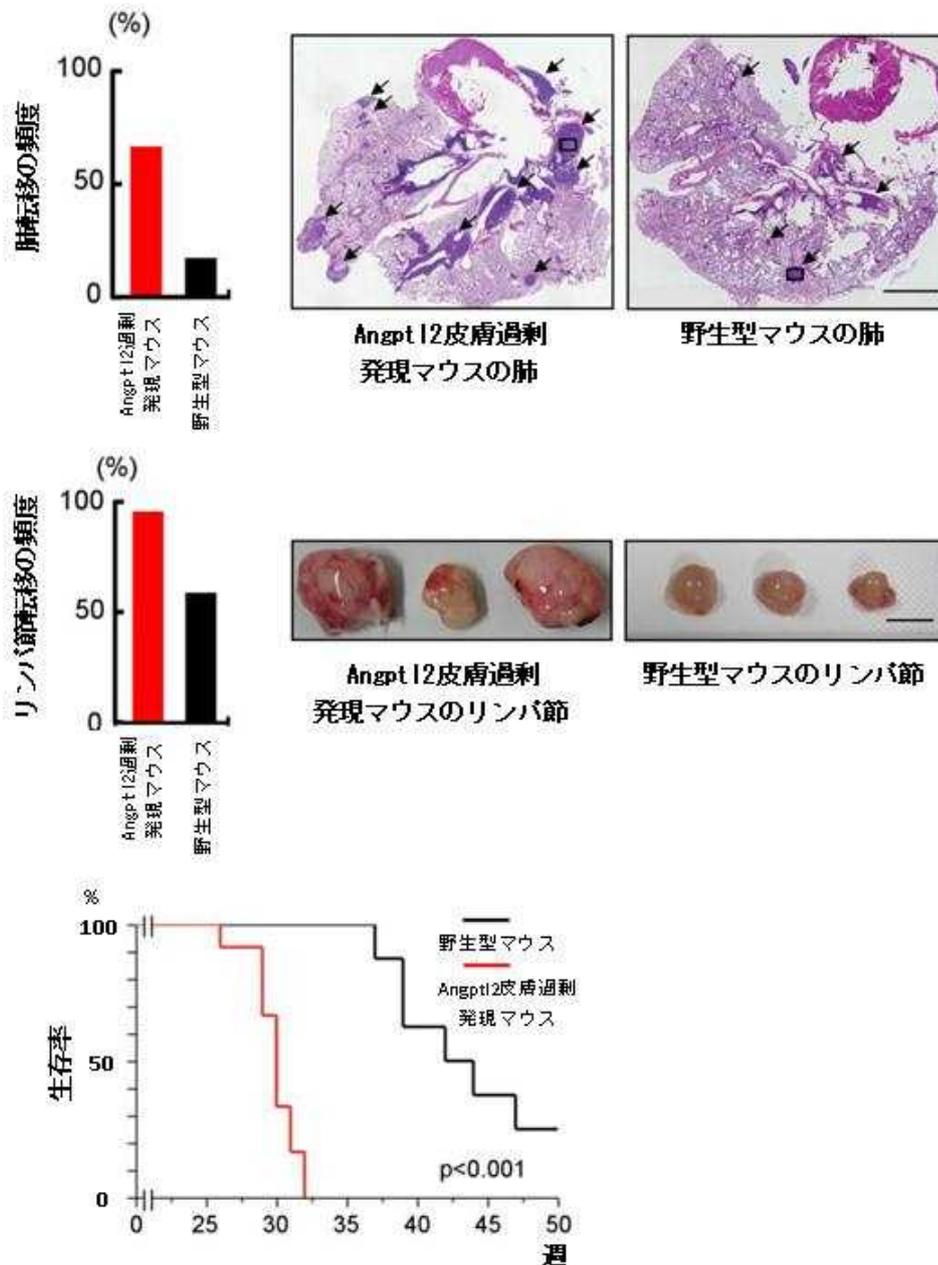


図5 がん細胞におけるAngpt12の発現量の違いによるがん転移の比較

(上段) 肺への転移の頻度 (グラフ)、大量のAngpt12発現が認められるがん細胞は、肺へのがん細胞の転移が効率に生じた。組織の写真中の矢印は肺転移したがんを示す。がん細胞におけるAngpt12の発現量が高い程、肺への転移が増強している。データは示さないが、大量のAngpt12発現が認められるがん細胞のみ、肝臓や脾臓への転移が認められた。(中段) リンパ節転移の頻度 (グラフ)、リンパ節の写真を示すが、大量のAngpt12発現が認められるがん細胞は、リンパ節への転移が増強され、リンパ節が著明に腫大している。(下段) 大量のAngpt12発現が認められるがん細胞を有すマウスの生存期間は有意に短縮した。以上より、がん細胞におけるAngpt12の発現量増大は転移を促進させ、生命予後を悪化させることが明らかとなった。

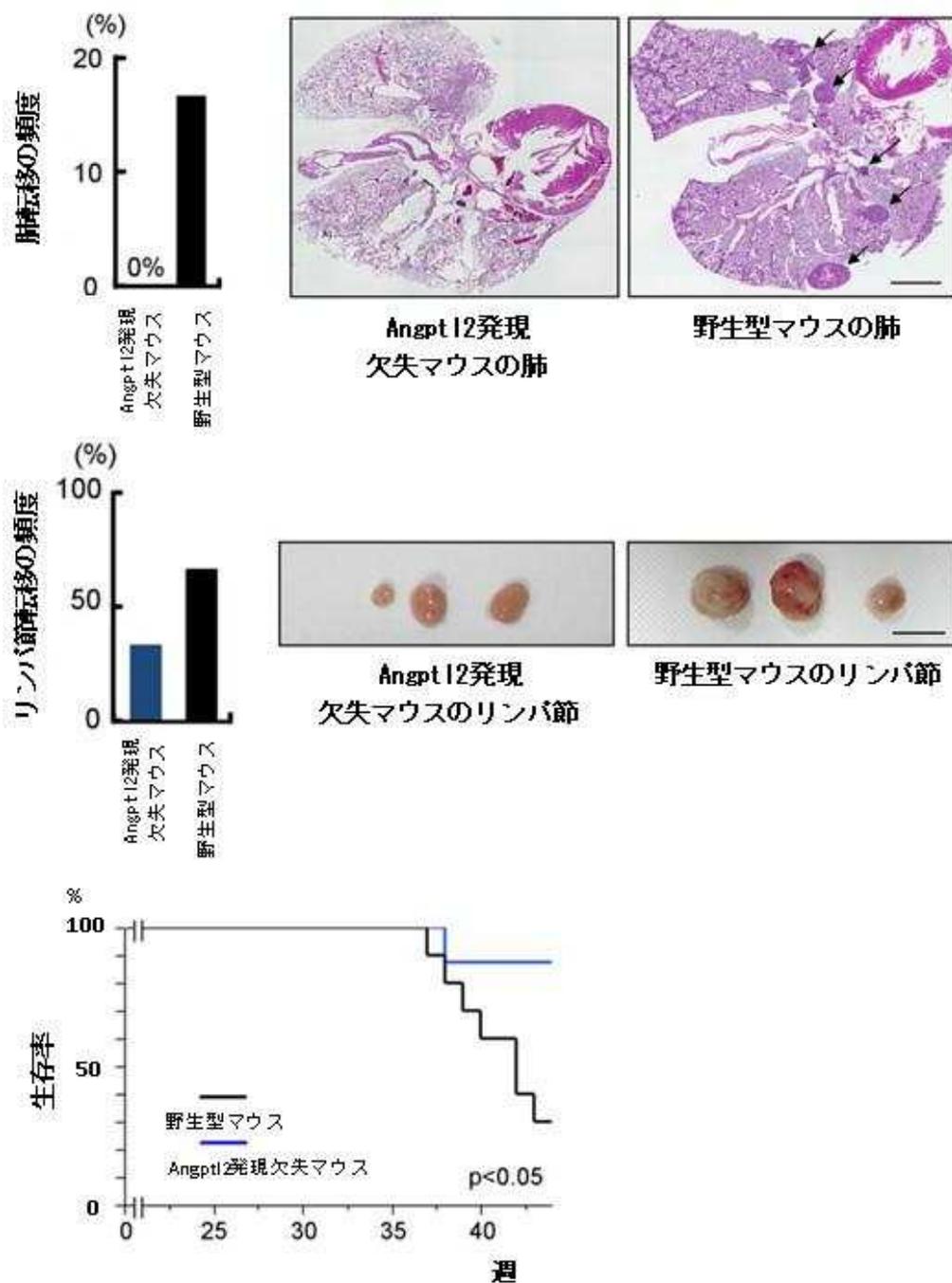


図6 がん細胞における Angpt12 の発現量の違いによるがん転移の比較

(上段) 肺への転移の頻度 (グラフ)、Angpt12 が欠失されたがん細胞は、肺へのがん細胞の転移が全く認められなかった。組織の写真中の矢印は肺転移したがんを示す。(下段) リンパ節転移の頻度 (グラフ)、リンパ節の写真を示すが、Angpt12 が欠失されたがん細胞は、リンパ節への転移は示すものの、その程度は有意に抑制されていた。(下段) Angpt12 が欠失されたがん細胞を有すマウスの生存期間は有意に延長した。以上より、がん細胞における Angpt12 の発現量を下げるとは転移を抑制させ、生命予後を改善させることが明らかとなった。

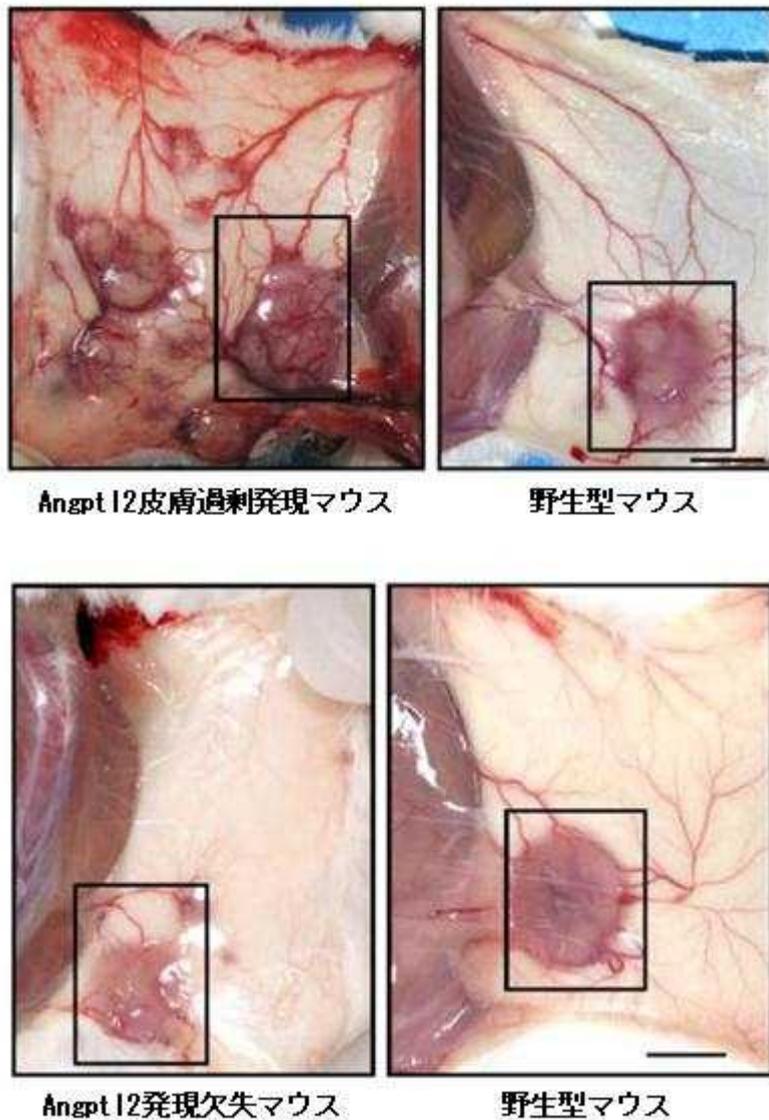


図7 がん細胞における Angpt12 の発現量の違いによる腫瘍血管新生の比較

- (上段) 大量の Angpt12 発現が認められるがん組織では、腫瘍血管新生が著明に増強している。
 (下段) Angpt12 の発現を欠失させたがん組織では、腫瘍血管新生が著明に減少している。

<用語解説>

注1) 慢性炎症

慢性炎症では、比較的短期間に炎症反応の活性化と退縮を生じる急性炎症とは異なり、長期にわたるストレス応答のために実質細胞と多様な間質細胞の相互作用が長引き、適応の破綻により不可逆な「組織リモデリング」を生じて臓器の機能障害をもたらします。特に近年、「組織リモデリング」の前段階として“くすぶったような非常に低いレベルの炎症状態の持続は、肥満、糖尿病や動脈硬化性疾患だけでなく、がんやアルツハイマー病など様々な疾患の発症誘因や病態進展にかかわる共通の基盤病態と考えられています。

注2) アンジオポエチン様たんぱく質2 (Angiopoietin-like protein2: Angpt12)
 アンジオポエチン様たんぱく質は血管新生因子であるアンジオポエチンに構造上類似す

る分泌型たんぱくとして同定され、現在 7 種類存在します。アンジオポエチン様たんぱく質 2 (Angptl2) は、そのファミリーメンバーの一つです。2009 年に尾池教授らにより、肥満の脂肪組織で発現が上昇し、脂肪組織において慢性炎症を引き起こし、その結果メタボリックシンドロームやインスリン抵抗性/糖尿病の誘因となることが報告され (Cell Metabolism 2009)、Angptl2 の量や作用を抑えることによって新たなメタボリックシンドローム・糖尿病治療薬開発につながるものと期待されています。

注 3) 上皮間葉移行

一部のがん細胞は、浸潤や転移するとき、上皮間葉移行という現象を起こします。上皮間葉移行は、生物の正常な発生の過程でみられる胚上皮細胞が間葉系細胞の性質を得て細胞移動する現象ですが、本来上皮系の性質を示すがん細胞の一部が、上皮間葉移行により間葉系細胞の性質を得て、がんの「浸潤」と「転移」を促進していることがわかり注目を集めています。

<論文名>

“Angiopoietin-like protein 2 is an important facilitator of inflammatory carcinogenesis and metastasis”

(Angiopoietin-like protein 2 は炎症性発がんとかん転移を促す重要な因子である)

<お問い合わせ先>

<研究に関すること>

尾池 雄一 (オイケ ユウイチ)

熊本大学 大学院生命科学研究部 (医学系) 分子遺伝学分野 教授

〒860-8556 熊本県熊本市本荘 1 - 1 - 1

Tel : 096-373-5140 Fax : 096-373-5145

E-mail : oike@gpo.kumamoto-u.ac.jp