
分子遺伝学講座

【研究プロジェクト名および概要】

I. 加齢および加齢関連疾患（生活習慣病、がん）発症の分子基盤解明

ヒトの体を構成する細胞は、肥満や生活習慣の乱れによって生じるストレスに応答し、様々な因子を産生・分泌し、生体を構成する組織の恒常性の維持に機能する。しかしそのストレスが過度になると細胞も過剰応答となり、組織に非可逆的な変化をもたらす様々な生活習慣病やがんの発症につながるということが解明されてきている。一方、個体の加齢に伴い、構成する個々の細胞も細胞老化（cellular senescence）し、増殖因子やサイトカインを産生・分泌するようになる表現型（SASP: senescence-associated secretory phenotype）を示し、これら分泌された因子の作用が、個体の加齢性変化、さらには加齢関連疾患の発症促進につながるということが解明されてきている。生活習慣病発症につながる生体の過剰応答機構と加齢関連疾患発症につながる SASP に共通する基盤病態として“慢性炎症”が注目されている。“慢性炎症”の分子基盤を解明することは、生活習慣の乱れや老化に伴い発症する生活習慣病やがんの発症・進展の解明と新しい診断・治療・予防法の開発に必須である。

我々はこれまでに、ANGPTL ファミリー分子の一つである ANGPTL2 が、生体の恒常性維持に重要な役割を担っていること（*PNAS* 2005, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2016, *EMBO J* 2017, *Osteoarthritis Cartilage* 2018）、一方、その過剰機能により、組織において“慢性炎症”が誘導され、肥満・代謝異常症（*Cell Metab* 2009）や動脈硬化性疾患（*ATVB* 2012, 2014, *JMCC* 2013）の発症や進展に関わることを解明した（*Trend Endocrinol Metab* 2014）。腎においては、TGF- β との相互作用により“慢性炎症”“線維化”が誘導され、慢性腎臓病の発症や進展に関わることを解明した（*Kidney Int* 2016）。また、加齢に伴い筋細胞からの ANGPTL2 産生・分泌が増加し、筋組織において炎症、酸化ストレスが惹起され、サルコペニアを促進することを報告した（*J Biol Chem* 2018）。さらに、正常組織における ANGPTL2 の持続的高発現が慢性炎症を誘導し、発がんの感受性を高めること（*Cancer Res* 2011, *Mol Cancer Res* 2014）、がん細胞から分泌された ANGPTL2 が、がん細胞周囲の微小環境に対して、血管・リンパ管新生や炎症・免疫細胞の集積を促進させる一方、がん細胞自身へも直接作用し、がん細胞の走化性及び浸潤能を活性化させることにより、がん細胞の転移・浸潤を促進させる重要な役割を果たしていることを解明した（*Cancer Res* 2012, *Sci Signal* 2014）。さらに最近、がん組織内に存在する間質細胞のうち、一部の線維芽細胞が ANGPTL2 を分泌しており、線維芽細胞由来 ANGPTL2 が樹状細胞の活性化や炎症性マクロファージの分化を促進することで、腫瘍免疫応答を活性化し、がん抑制に作用することを解明した（*Genes Dev* 2019, *Oncogene* 2021）。

本プロジェクトでは、加齢関連疾患の発症・進展の分子メカニズムを ANGPTL2 シグナル伝達経路および発現調節機構解明により明らかにし、生活習慣病やがんをはじめとする加齢関連疾患に対する新規治療法開発を目指す。

II. 生体の恒常性維持とその破綻による疾患発症分子機構解明

我々の生体は、外界からの環境要因の変化に対して、生体の恒常性を維持する機構が備わっているが、その変容・破綻が生活習慣病など様々な疾患の発症に寄与することが解明されてきている。ANGPTL ファミリー因子が、中枢での摂食調節の制御、脂質及び

エネルギー代謝調節機構に重要であり、臓器間ネットワークを介して代謝恒常性維持機構に深く関わっている (*Trend Mol Med* 2005)。AGF/ANGPTL6 シグナルは、糖・エネルギー代謝における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躍を担っていること (*Nat Med* 2005) を解明した。この発見から 15 年以上経ってしまったが、現在、AGF/ANGPTL6 のエネルギー代謝制御機構の詳細な分子機構について検討を行なっている。一方、ANGPTL2 の新たな機能としてミトコンドリアエネルギー代謝との連関を解明した (*Nat Commun* 2016)。現在、ANGPTL2 シグナルによるミトコンドリアエネルギー代謝制御の詳細な分子機構解明を進めている。

近年、海外の他グループから ANGPTL3 の機能消失型遺伝子変異が、血清脂質値低下、生涯に渡る心血管病発症の低リスク状態をもたらす (*N Engl J Med* 2010) ことが報告されて以降、ANGPTL3 を標的とした抗体やアンチセンスオリゴを用いた脂質異常症の治療の有用性に関する報告が *N Engl J Med* に多数報告されている。我々もまた ANGPTL3 を標的としたワクチン治療が脂質異常症や関連疾患に有用であることを明らかにし (*Cell Rep Med* 2021)、臨床応用に向けた研究開発を進めている。

鉄は生体内の多くの酸化還元反応を触媒し、地球上のほとんどの生物にとって広範な生命機能に必須の役割を担う一方、鉄による脂質の過酸化が惹起する新しい細胞死「フェロトシス」が見出され、鉄による細胞傷害が注目されている。我々は、細胞内の遊離鉄量を操作可能な遺伝子改変マウスを用いた心病態の解析により、鉄代謝が心筋細胞におけるミトコンドリア代謝の制御に関わることを、さらに心機能の制御に関わることを見出し (未発表)、現在その分子機構解明を進めている。

本プロジェクトでは、生体の恒常性維持、特にエネルギー代謝制御機構、脂質代謝制御機構とその破綻による関連疾患の発症・進展の分子メカニズム解明を目指す。

III. 長鎖ノンコーディング RNA による生理的及び病態生理機能解明

我々はジーントラップ法を用いて様々な疾患に関わる新規因子同定に成功してきた (*Blood* 1999, *Hum Mol Genet* 1999, *Nat Genet* 2002)。近年、タンパク質をコードしていないノンコーディング RNA が、発生・分化のみならず、様々な疾患における機能が明らかとなってきており注目されている。ごく最近、心臓に特異的発現を示す新規長鎖ノンコーディング RNA として、cardiomyocyte-enriched noncoding transcript (*Caren*) の同定に成功した。これまでの解析から、*Caren* が心機能維持において重要な役割を果たしており、心不全病態形成に対して保護的作用を有していることを明らかにした (*Nat Commun* 2021)。さらに、*Caren* による心保護作用のメカニズムとして、近年、心不全の発症メカニズムとして注目されている心筋細胞における DNA 損傷応答活性化とミトコンドリアエネルギー代謝機能低下を抑制することを明らかにしている (*Nat Commun* 2021)。本プロジェクトでは、長鎖ノンコーディング RNA の生理的及び病態生理機能とその制御機構解明を目指す。

IV. 血中 ANGPTL 濃度と生理・病態との連関解析

ANGPTL ファミリーに属する因子は、血中へ分泌されるタンパク質であり、その血中濃度と様々な生理・病態との連関解析を行ってきた。特に血中 ANGPTL2 濃度が、肥満、炎症、加齢、腎機能障害、心機能低下の程度、透析患者における死亡リスク、高齢者における死亡リスク (*Cell Metab* 2009, *ATVB* 2014, *Circ J* 2013, 2017, *Nephrol Dial Transplant* 2019, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2022) と相関すること、血中 ANGPTL2 濃度が、将来の新規糖尿病、動脈硬化性疾患発症と連関すること (*Diabetes Care* 2013, *ATVB* 2016)、また、生活習慣への介入により血中 ANGPTL2 濃度を低下できること (*Nutr Diab* 2011) を解明した。さらにこれらの成果を還元するために、平成 29 年 7 月より熊本

大学病院検査カフェで将来の新規糖尿病、動脈硬化性疾患発症を予測するマーカー因子として測定出来る体制を整えた。本プロジェクトでは、現在進行中の複数の疫学コホート研究との共同研究による長期にわたる追跡研究と関連させ、血中 ANGPTL 濃度の生理・病態における意義解明に挑む。

【教職員および大学院学生】	【メールアドレス(任意)】	【研究プロジェクト】
教授	尾池 雄一 oike@kumamoto-u.ac.jp	研究の統括
准教授	寺田 和豊	I, II
講師	門松 毅	I, II, III
客員教授	宮田 敬士	II, III
特任助教	森永 潤 総合臨床研究部 研究展開センター	II, IV
特任助教	堀口 晴紀 再春館・先進老化医学共同研究講座	I, II
特任助教	佐藤 迪夫 生命資源研究・支援センター	II, III
研究員	杉崎 太一 慶應義塾大学 腎臓内分泌代謝内科	III
研究員	深水 大天 腎臓内科	II, IV
研究員	平島 要 医療法人 平心会 ひらしま小児科医院	II
大学院学生 (博士課程)	草場 稜子 小児科	II
大学院学生 (博士課程)	山村 修司 皮膚科	I
大学院学生 (博士課程)	倉嶋 愛 腎臓内科 柴三郎プログラム	II
大学院学生 (博士課程)	松永 英士 腎臓内科	I
大学院学生 (博士課程)	湯本 信成 消化器外科	I
大学院学生 (博士課程)	蔵野 宗太郎 消化器内科	II
大学院学生 (博士課程)	木下 裕哉 小児科	III
技術補佐員	岩木 サヨミ	II, III
技術補佐員	白井 教子	I, II, III
技術補佐員	鎌田 真弓	III
技術補佐員	伊藤 百合	II, III
技術補佐員	宮田 美恵	II, III
事務補佐員	多武 清加	

【連絡先】 電話: 096-373-5142 Fax: 096-373-5145

【ホームページ】 <http://www.kumamoto-u-molgene.jp>

【関連講座】

再春館・先進老化医学共同研究講座, 生命資源研究・支援センター

【特殊技術・特殊装置】

1. 小動物用代謝測定装置
2. 小動物用 CT 装置
3. 小動物用エコー
4. 生体イメージング装置
5. フローサイトメーター
6. 小動物用トレッドミル
7. リアルタイム PCR 装置
- 8.

【英文原著】

1. Horiguchi H., Kadomatsu T., Yumoto S., Masuda T., Miyata K., Yamamura S., Sato M., Morinaga J., Ohtsuki S., Baba H., Moroishi T. and Oike Y. Tumor cell-derived ANGPTL2 promotes β -catenin-driven intestinal tumorigenesis. **Oncogene** 41, 4028-4041, 2022.
2. Zhao W., Morinaga J., Ukawa S., Endo M., Yamada H., Kawamura T., Wakai K., Tsushita K., Ando M., Suzuki K., Oike Y. and Tamakoshi A., Plasma angiopoietin-like protein 2 levels and mortality risk among younger-old Japanese people: a population-based case-cohort study. **J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.** 77, 1150-1158, 2022.
3. Cui G., Shimba A., Jin J., Ogawa T., Muramoto Y., Miyachi H., Abe S., Asahi T., Tani-ichi S., Dijkstra J M., Iwamoto Y., Kryukov K., Zhu Y., Takami D., Hara T., Kitano S., Xu Y., Morita H., Zhang M., Zreka L., Miyata K., Kanaya T., Okumura S., Ito T., Hatano E., Takahashi Y., Watarai H., Oike Y., Imanishi T., Ohno H., Ohteki T., Minato N., Kubo M., Holländer G. A., Ueno H., Noda T., Shiroguchi K. and Ikuta K. A circulating subset of iNKT cells mediates antitumor and antiviral immunity. **Sci. Immunol.** 7, eabj8760, 2022.
4. Yoshizawa T., Sato Y., Sobuz U.S., Mizumoto T., Tsuyama T., Karim Md.F., Miyata K., Tasaki M., Yamazaki M., Kaiba Y., Araki N., Araki E., Kajimura S., Oike Y., Braun T., Bober E., Auwerx J. and Yamagata K. SIRT7 suppresses energy expenditure and thermogenesis by regulating brown adipose tissue functions in mice. **Nat. Commun.** 13, 7439, 2022.
5. Mizumoto T., Yoshizawa T., Sato Y., Ito T., Tsuyama T., Satoh A., Araki S., Tsujita K., Tamura M., Oike Y. and Yamagata K. SIRT7 deficiency extends lifespan in male mice with an increase of fibroblast growth factor 21. **Cells** 11, 3609, 2022.
6. Funasaki S., Mehanna S., Wenjuan M., Nishizawa H., Kamikubo Y., Sugiyama H., Ikeda S., Motoshima T., Hasumi H., Linehan M. W., Schmidt S. L., Ricketts C., Suda T., Oike Y., Kamba T. and Baba M. Targeting chemoresistance in Xp11.2 translocation renal cell carcinoma using a novel polyamide-chlorambucil conjugate. **Cancer Sci.** 113, 2352-2367, 2022.

【和文総説】

1. 門松 毅, 尾池雄一. 細胞外フラックス解析. **実験医学別冊 論文図法を読む作法** 147-149, 2022.
2. 宮田敬士, 尾池雄一. 代謝ケージによるマウス代謝測定. **実験医学別冊 論文図法を読む作法** 158-159, 2022.
3. 尾池雄一. 老化のスピードを速める生活習慣病. **くまもと経済** 497, 100-103, 2022.
4. 門松 毅, 尾池雄一. 心不全とRNA創薬. **Precision Medicine フレッシュメンテーション** 5, 24-27, 2022.