
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）。

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（*Genes Dev* 2019, *Oncogene* 2021）、さらに最近、免疫チェックポイント阻害剤によるがん免疫治療効果を線維芽細胞由来 ANGPTL2 が促進することを明らかにした（*Cancer Gene Therapy* 2024）。一方で、がん細胞由来 ANGPTL2 が、エピゲノム制御を介してがん細胞における MHC クラス I の発現を抑制し、免疫細胞からの攻撃を回避するがん免疫逃避機構に寄与することも解明した（*Mol Oncol* 2023）。また、近年、チェックポイント阻害剤を用いたがん免疫治療が注目されているが、同治療法を受けた患者において、免疫関連有害事象と呼ばれる自己免疫疾患様の症状が様々な臓器で出現することが問題となっている。最近、我々は、ANGPTL2 が心臓の筋線維芽細胞におけるケモカインの発現を誘導することで、T 細胞浸潤を促進し、免疫チェックポイント阻害剤に

による心筋炎の増悪に寄与していることを解明した (*Commun Biol* 2023)。

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 シグナルの観点から明らかにし、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, *npj Vaccines* 2023)、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「フェロトーシス」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、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プ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連関させ、血中 ANGPTL 濃度の生理・病態における意義解明に挑む。最近、その成果として、血中 ANGPTL8 濃度が、脂質異常症治療薬によるコレステロール低下治療を受けた日本人の冠動脈疾患患者における心血管イベント再発リスクと相関することを解明した (*ATVB* 2023)。

【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	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
客員 講師	森永 潤	II, IV
特任 助教	堀口 晴紀	I, II
特任 助教	佐藤 迪夫	II, III
博士研究員	杉崎 太一	III
特任助教	深水 大天	II, IV
特別研究員	岡留 由祐	IV
研究員	平島 要	II
大学院学生 (博士課程)	草場 稜子	II
大学院学生 (博士課程)	山村 修司	I
大学院学生 (博士課程)	松永 英士	I
大学院学生 (博士課程)	湯本 信成	I
大学院学生 (博士課程)	蔵野 宗太郎	II
大学院学生 (博士課程)	倉嶋 愛	II
大学院学生 (博士課程)	木下 裕哉	III
大学院学生 (博士課程)	堀野 大智	I
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-molgen.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, Yamashita T, Yumoto S, Horino T, Sato M, Terada K, Miyata K, Moroishi T, Ichigozaki Y, Kimura T, Fukushima S, and Oike Y. Tumor stroma-derived ANGPTL2 potentiates immune checkpoint inhibitor efficacy. *Cancer Gene Therapy*, 2024 in press.
2. Morinaga J, Kashiwabara K, Torigoe D, Okadome Y, Aizawa K, Uemura K, Kurashima A, Matsunaga E, Fukami H, Horiguchi H, Sato M, Sugizaki T, Miyata K, Kadomatsu T, Mukoyama M, Miyauchi K, Hokimoto S, Fukumoto Y, Hiro T, Hibi K, Nakagawa Y, Sakuma I, Ozaki Y, Iwata H, Iimuro S, Daida H, Shimokawa H, Kimura T, Matsuzaki M, Saito Y, Matsuyama Y, Nagai R, and Oike Y. Plasma ANGPTL8 levels and risk for secondary cardiovascular events in Japanese patients with stable coronary artery disease receiving statin therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 43: 1549-1559, 2023.
3. Kadomatsu T, Hara T, Kurahashi R, Horiguchi H, Morinaga J, Miyata K, Kurano S, Kanemaru H, Fukushima S, Araki K, Baba M, Linehan M W, Kamba T, and Oike Y. ANGPTL2-mediated epigenetic repression of MHC-I in tumor cells accelerates tumor immune evasion. *Mol Oncol* 17: 2637-2658, 2023.
4. Horiguchi H, Kadomatsu T, Yamashita T, Yumoto S, Terada K, Sato M, Morinaga J, Miyata K, and Oike Y. ANGPTL2 promotes immune checkpoint inhibitor-related murine autoimmune myocarditis. *Commun Biol* 6: 965, 2023.
5. Fukami H, Morinaga J, Nakagami H, Hayashi H, Okadome Y, Matsunaga E, Kadomatsu T, Horiguchi H, Sato M, Sugizaki T, Miyata K, Torigoe D, Mukoyama M, Morishita R, and Oike Y. Efficacy and safety in mice of repeated, lifelong administration of an ANGPTL3 vaccine. *npj Vaccines* 8: 168, 2023.
6. Okadome Y, Morinaga J, Yamanouchi Y, Matsunaga E, Fukami H, Kadomatsu T, Horiguchi H, Sato M, Sugizaki T, Hayata M, Sakaguchi T, Hirayama R, Ishimura T, Kuwabara T, Usuku K, Yamamoto T, Mukoyama M, Suzuki R, Fukui T, and Oike Y. Increased numbers of pre-operative circulating monocytes predict risk of developing cardiac surgery-associated acute kidney injury in conditions requiring cardio pulmonary bypass. *Clin Exp Nephrol* 27: 329-339, 2023.
7. Murakami Y, Wei F Y, Kawamura Y, Horiguchi H, Kadomatsu T, Miyata K, Miura K, Oike Y, Ando Y, Ueda M, Tomizawa K, and Chujo T. NSUN3-mediated mitochondrial tRNA 5-formylcytidine modification is essential for embryonic development and respiratory complexes in mice. *Commun Biol* 6: 307, 2023.
8. Takami D, Abe S, Shimba A, Asahi T, Cui G, Tani-Ichi S, Hara T, Miyata K, Ikutani M, Takatsu K, Oike Y, and Ikuta K. Lung group 2 innate lymphoid cells differentially depend on local IL-7 for their distribution, activation, and maintenance in innate and adaptive immunity-mediated airway inflammation. *Int Immunol* 35: 513-530, 2023.

9. Terada K, Endo M, Kiyonari H, Takeda H, and Oike Y. Loss of Dj2 accompanies pH deviation in lysosomes and lysosome-related organelles. **J Cell Physiol** 2023 Online ahead of print.
10. Namba N, Kuwahara T, Kondo Y, Fukusaki K, Miyata K, Oike Y, Irie T, and Ishitsuka Y. Fasudil inhibits the expression of C/EBP homologous protein to protect against liver injury in acetaminophen-overdosed mice. **Biochem Biophys Res Commun** 686: 149166, 2023.

【和文総説】

1. 門松 毅, 尾池雄一. ミトコンドリア機能恒常性維持の変容と加齢関連疾患. **実験医学増刊** 41: 760-765, 2023.
2. 尾池雄一, 真鍋一郎. 「Inflammaging/ 炎症老化」を理解し老化の本質解明に迫る. **実験医学【企画担当】** 41: 3076-3082, 2023.