

最先端・次世代研究開発支援プログラム  
事後評価書

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
研究機関・部局・職名	熊本大学・大学院生命科学研究部・教授
氏名	尾池 雄一

**【研究目的】**

生活習慣関連生体内ストレス刺激によって誘導される生体の恒常性応答機構の一躍を担う因子として申請者が同定した Angpt1 分子が、恒常性応答機構の分子基盤の中で、どのような役割を有しているのか、またその破綻の分子機構解明、さらに、応答性機構の変調・破綻を基盤病態とする様々な生活習慣関連疾患の発症、特にがん（発生・浸潤・転移）、循環器疾患（血管内皮機能障害、動脈硬化性病変、大動脈瘤、心肥大、心不全、脳血管障害）、代謝性疾患（メタボリックシンドローム、肥満、糖尿病）における Angpt1 ファミリー分子、特に Angpt12 と AGF/Angpt16 の意義解明を行う。具体的には、(1) 健常及び病態における Angpt12 及び AGF/Angpt16 発現調節機構解明、(2) Angpt12 及び AGF/Angpt16 受容体の同定とシグナル機構解明に関する研究、(3) 恒常性応答及び病態における Angpt12 及び AGF/Angpt16 の機能に関する研究、(4) がんの進行度及び生活習慣病の病勢（活動性）や加齢に伴うヒト血中 Angpt12 濃度変動（ダイナミクス）に関する研究、(5) 抗 Angpt12 抗体の開発研究、(6) 寿命及び加齢関連変性疾患における Angpt12 の機能解明を実施する。以上より、生体の恒常性応答機構としての Angpt1 分子、特に Angpt12 及び AGF/Angpt16 の意義を解明し、その応答異常による生活習慣病とがんの発症及び進展の共通分子基盤解明を行い、その制御法解明による新規治療法の開発への可能性を明らかにすることを本研究プロジェクトの目的とする。

**【総合評価】**

	特に優れた成果が得られている
○	優れた成果が得られている
	一定の成果が得られている
	十分な成果が得られていない

**【所見】**

① 総合所見

研究代表者らが発見したアンジオポエチン様因子ファミリー、特に Angpt12 及び AGF/Angpt16 を中心に分子の発現調節機序、受容体の同定と情報伝達機序、生体内機

能と病態への関与、がんとの関連性、抗体の開発、寿命との関連性について、生活習慣関連疾患の共通基盤としての慢性炎症の立場から解明する研究課題であり、各テーマについて優れた成果が得られており、循環器疾患とがんの共通基盤を形成する分子機構として注目に値する研究である。

## ② 目的の達成状況

・所期の目的が

( 全て達成された ・  一部達成された ・  達成されなかった)

Angpt12, Angpt16 を中心にアンジオポエチン様因子ファミリーの分子機構及び病態生理機構の解明に関する 6 つのテーマ (①発現調節機能の解明、②受容体の同定とシグナル機構解明、③恒常性応答及び病態における機能、④がん、生活習慣病、加齢における血中 Angpt12 の変動、⑤抗体の開発、⑥加齢変性疾患における機能解析) はいずれも順調に進捗しており、所期の目標を達成していると評価できる。

血管周囲脂肪組織やがん細胞から分泌される Angpt12 はマトリックスメタロプロテアーゼ活性化を介して、がんの浸潤・転移を促進すると共に、血管内皮障害を惹起させることを明らかにした。加齢や動脈硬化疾患で Angpt12 が患者の予後と関係すること、がんの進行度に応じて Angpt12 が上昇することから、生活習慣病とがんの共通基盤を形成する鍵分子であることを示した。

Angpt16 のエピジェネティックな機能解析など若干の残された課題もあるが、ほぼ所期目的は達成されたと考えられる。

## ③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が

( ある ・  ない)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が

( 創出された ・  創出されなかった)

・当初の目的の他に得られた成果が ( ある ・  ない)

研究代表者は、Angpt 様蛋白 (Angpt1) 分子ファミリーの研究で世界をリードしており、Angpt12 が肥満関連代謝異常症や動脈硬化、自己免疫疾患、がんの発症・浸潤・転移に関与するという知見は、先進的な成果で優位性も高い。新規の Angpt12 の受容体の同定もブレークスルー成果と考えられる。PHD3 が Angpt12 の発現制御に関与すること、及び Angpt12 の切断分子の同定及び機能変化の解明は当初の目的外の成果である。

## ④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が

( 見込まれる ・  見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が

( 見込まれる ・  見込まれない)

Angpt12, Angpt16 は種々の病態や生体機能の維持に重要であり、とくに、がんや生活習慣病の発症や進展に共通する分子基盤となっている可能性は関連研究分野の進展に大きく貢献するものと考えられる。さらに、肥満関連代謝異常や動脈硬化性疾患、関節リウマチなどの自己免疫疾患の病態形成に関与することが明らかになれば、さらに社会的課題への波及効果が見込まれる。

#### ⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われた ・ 行われなかった)

本研究代表者は、教員と複数の大学院生からなる4つの研究グループで目的指向型の研究を行っており適切にマネジメントされ、論文発表も積極的に行われている。また、メディアやWebを通じて情報発信を行っている。Angpt1分子に関わる研究者は徐々に増えてきており、今後、研究展開が期待されている分子であり、更なる研究の進展を期待したい。