

報道機関各位

熊本大学

**がんの転移抑制へ期待****がん転移を促進する因子の同定と作用メカニズムを解明！**

熊本大学 大学院生命科学研究部(医学系)の尾池雄一教授、遠藤元誉助教らは、肺がん、乳がんにおいてがん浸潤・転移を促進させる因子の同定とその機構を解明しました。

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。特にがんの浸潤・転移はがん死亡の直接的な原因となるために、その原因の解明は急務となっています。これまでの研究により、がんの原発巣(発がん部位)の組織内では、低酸素や低栄養などのがん組織内の微小環境の変化によって、がん細胞が浸潤能や転移能を獲得するためにがん病態が進展すると考えられていました。しかし、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糖尿病の誘因となるアンジオポエチン様たんぱく質2(ANGPTL2)が、低酸素や低栄養などのがん組織内微小環境によってがん細胞そのものから分泌されるようになり、がん細胞から分泌された ANGPTL2 は、①がん細胞の転移に重要な血管新生を増加させること、②がん細胞自身に作用しがん細胞の運動性を増強させ、その結果がん細胞の浸潤や転移が促進されることを見出しました。また、がん細胞における ANGPTL2 の発現レベルの検討は、がん再発の予測の指標になりうる可能性も見出しました。今回の研究成果によりがん細胞から分泌される ANGPTL2 が、腫瘍血管新生を増加させ、さらにがん細胞の運動能を増強させることにより、がんの浸潤・転移促進の原因の一つとなっていることがわかりました。

今後、ANGPTL2 のがん細胞における発現・分泌、その作用を抑えることによって新たながんの抗転移薬の開発につながるものと期待されます。

本研究成果は、2月17日付け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

文部科学省 科学研究費補助金 新学術領域研究

領域:「がん微小環境ネットワークの統合的研究」

研究課題名:「新規炎症関連因子 **ANGPTL2** による癌の発症・浸潤・転移の分子機構解明」

研究者:遠藤 元誉(熊本大学 大学院生命科学研究部(医学系) 助教)

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23~24年度

文部科学省 次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム

「次世代がん研究戦略推進プロジェクト」「革新的がん医療シーズ育成グループ」

領域:「がん微小環境を標的とした革新的治療法の実現」

研究課題名:「がん発症・進展における慢性炎症病態解明と新規治療法開発」

研究者:遠藤 元誉(熊本大学 大学院生命科学研究部(医学系) 助教)

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23~25年度

## <研究の背景と経緯>

我が国における死因の第 1 位はがんであり、今後その割合はますます増加することが予想され、がんの発症・進展メカニズムを解明し、有効な診断・治療法の開発は急務である。特にがんの浸潤・転移はがん死亡の直接的な原因となるために、その原因を明らかにすることは世界的に重要な課題となっています。

## <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<sup>注1)</sup>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(Angiopoietin-like protein2: ANGPTL2) (2009 年 Cell Metabolism 誌に報告)<sup>注2)</sup>が、マウスを用いた実験で化学物質誘発性のマウス皮膚がん発症の感受性およびがん転移に關与していることを昨年明らかにしました (2011 年 Cancer Research 誌に報告)。今回の研究において、がん組織内の微小環境変化によってヒトのがん細胞で Angptl2 発現および分泌が誘導され、がん細胞自身に作用し、がん細胞の運動性を高めることにより、ヒトの肺がんや乳がんの病態においても、がん浸潤・転移を促進する因子として機能していることを明らかにしました。

- 1) ヒト肺がん患者における非がん正常組織部位とがん組織部位における Angptl2 mRNA 発現レベルの比較を行ったところ、がん組織部位における Angptl2 の発現が高くなっており、がん細胞自身が ANGPTL2 を産生・分泌していることが明らかとなりました (図 1)。
- 2) ANGPTL2 を発現している肺がん細胞株を免疫不全マウスに皮下移植して 4 週間後に肺転移を解析したところ、ANGPTL2 を発現していない細胞株と比較して肺転移が増強していました (図 2)。
- 3) ANGPTL2 を強く発現している肺がん細胞株を作成し免疫不全マウスの皮下に移植すると、ANGPTL2 を発現レベルが低い肺がん細胞株を移植した場合と比較して生存日数の短縮が認められました (図 3)。
- 4) ANGPTL2 を高発現している肺がん細胞株は、ANGPTL2 低発現肺がん細胞株と比較して細胞の運動能が増強していました (図 4)。
- 5) ANGPTL2 の発現を抑制した乳がん細胞株を免疫不全マウスの乳腺に移植し、ANGPTL2 を高発現している乳がん細胞株と肺転移の程度を比較すると、ANGPTL2 の発現を抑制した乳がん細胞株では肺転移が抑制されました (図 5)。
- 6) 肺がん原発巣組織内において、ANGPTL2 を強く発現しているがん細胞の比率が高い肺がん患者は、ANGPTL2 を強く発現しているがん細胞の比率が低い肺がん患者と比較して無病生存期間 (転移や再発がない状態で生きていられる割合) が短縮していました (図 6)。
- 7) ANGPTL2 はがん細胞周囲の血管内皮細胞に作用して血管新生を促進するとともに、がん細胞自身にも作用して運動能を増強し、がんの転移を促進する因子であることを明らかにしました (図 7)。

以上の結果から、ヒトがん細胞における ANGPTL2 の発現レベルが高くなる程、がん浸潤・転移が増加することがわかりました。がん細胞から分泌される ANGPTL2 により、がん細胞の転移に必要な血管新生が促されることに加えて、ANGPTL2 が、がん細胞自身に作用し、がん細胞の運動能を高め転移を促進させることがわかりました。また、尾池教授らは ANGPTL2 の誘導メカニズムについても解明しており、ANGPTL2 の発現やその作用の抑制を標的とした、がん転移の新たな治療法開発の可能性が期待されます。

### <今後の展開>

がんの浸潤・転移はがん死亡の直接的な原因となるために、本研究により、がん浸潤・転移のメカニズムが解明されることで、従来のがん治療とは異なった新たなメカニズムによる治療薬の開発などが期待されます。

### <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)の中野正啓特任助教、門松 毅助教、慶應義塾大学医学部の野守裕明教授、名古屋大学大学院医学系研究科の高橋 隆教授らとの共同研究によって得られました。

### <参考図>

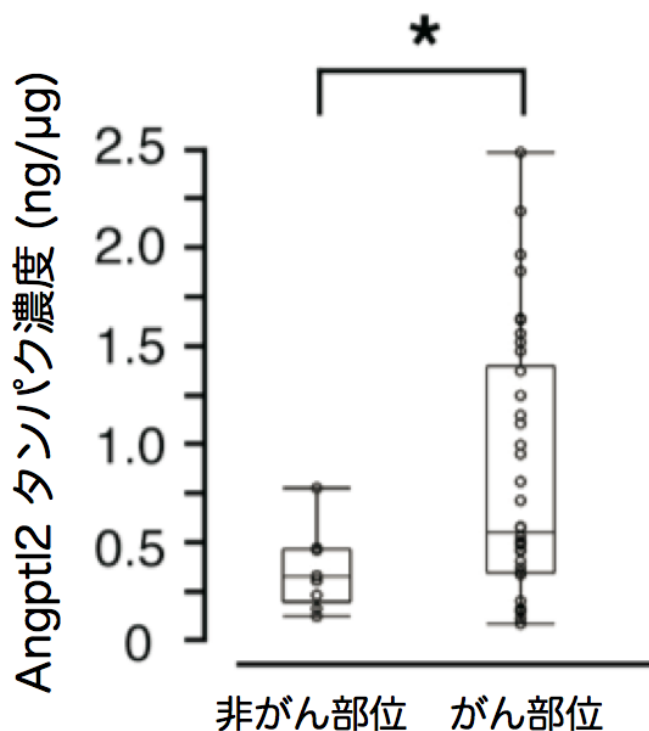


図1 ヒト肺がん組織における非がん部位とがん部位における Angptl2 mRNA の比較

がん部位での Angptl2 発現量が高いことが明らかとなり、がん細胞自身が Angptl2 を分泌することが明らかになった。

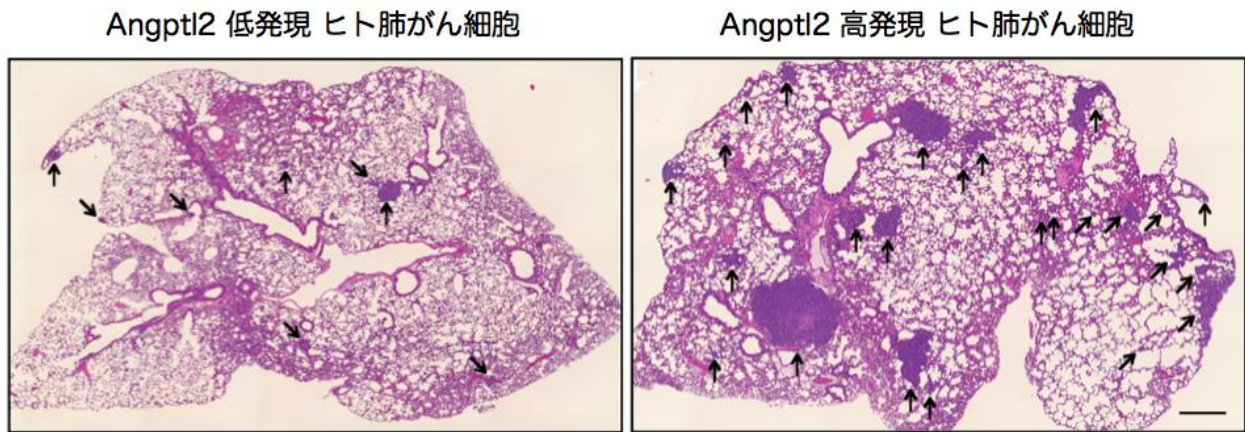


図2 肺癌細胞における Angptl2 発現と転移の連関

Angptl2 高発現ヒト肺癌細胞株を免疫不全マウスの皮下に移植(右)して4週間後に肺転移を解析したところ、Angptl2 低発現ヒト肺癌細胞株を皮下に移植(左)したマウスと比較して肺転移が増加していた。

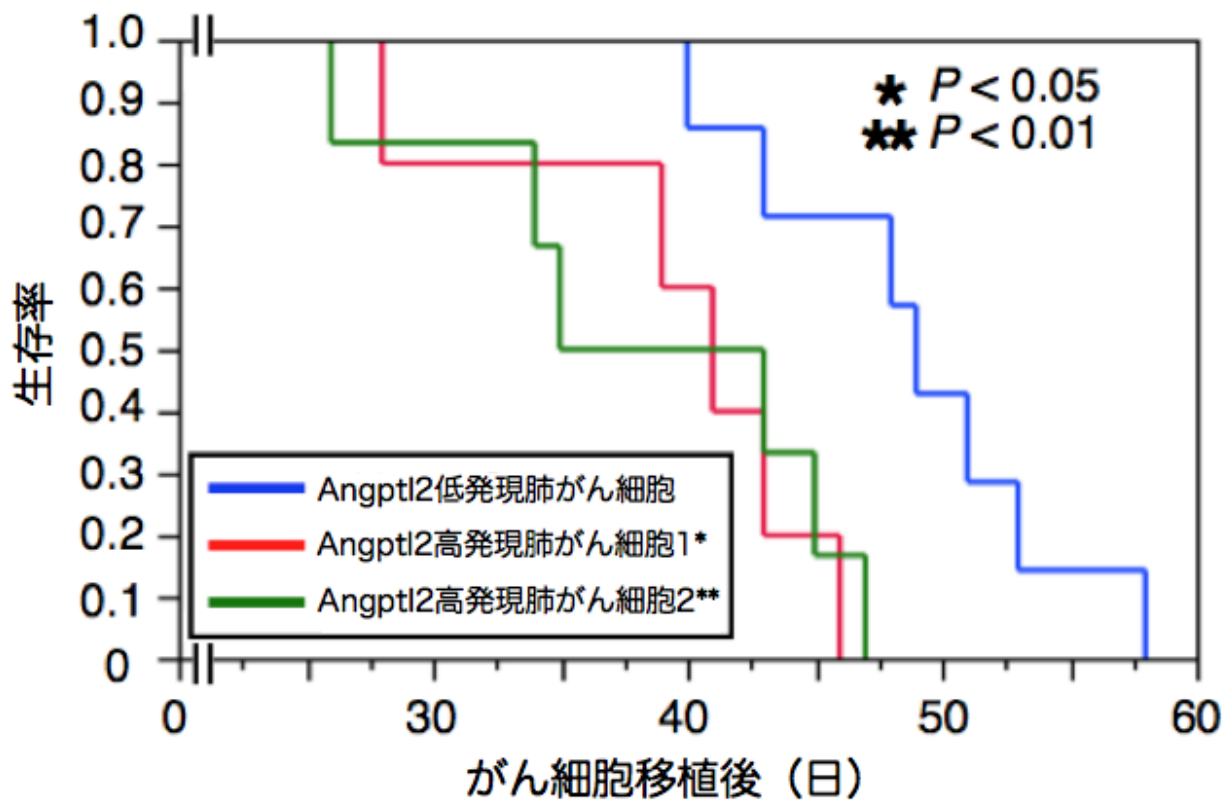
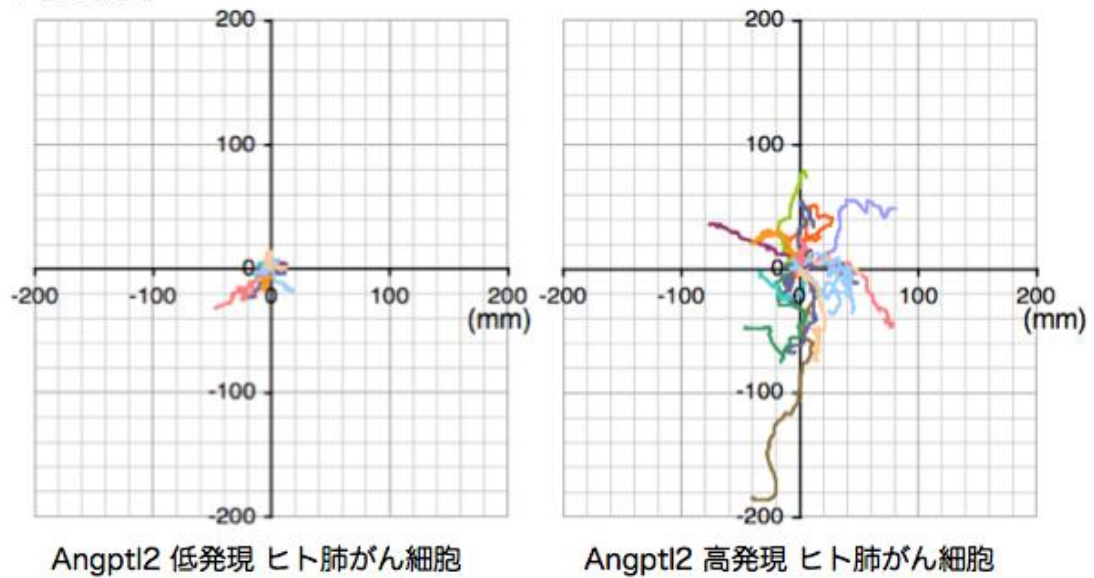


図3 マウス担がんモデルにおける生存率

ヒト肺癌細胞株を免疫不全マウスの皮下に移植したマウス担がんモデルを作成し、Angptl2 高発現細胞株と Angptl2 低発現細胞株における生存日数を比較すると、Angptl2 高発現細胞株を移植したマウスでは、生存日数の短縮が認められた。

## 細胞の移動度



## アクチン染色

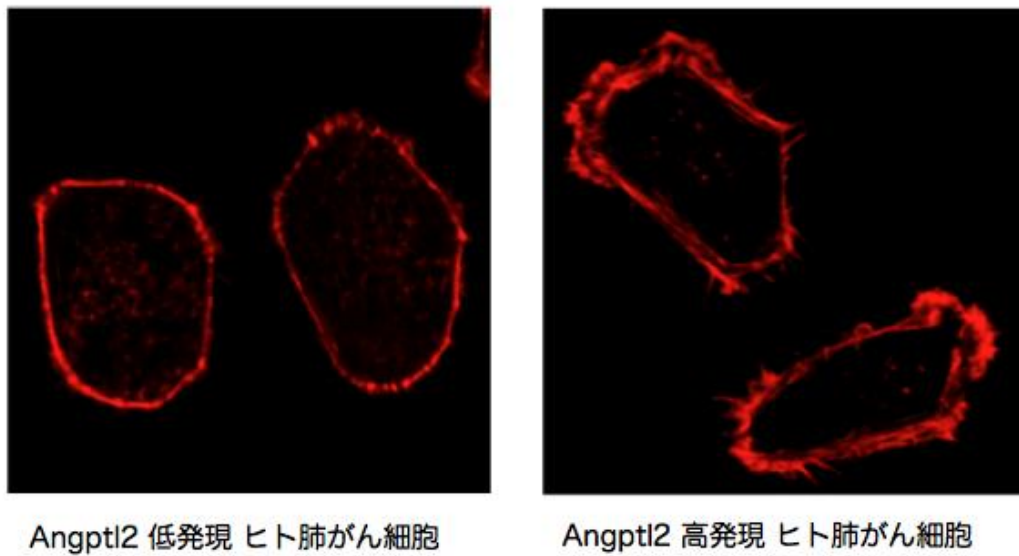


図4 Angptl2 の発現と細胞の運動能比較

(上段) Angptl2 を高発現しているヒト肺がん細胞株は、Angptl2 を低発現している細胞株と比較して細胞の運動能が亢進していた。(下段) 細胞の運動能亢進の指標の一つとなる細胞辺縁のアクチンを免疫染色にて確認したところ、Angptl2 を高発現しているヒト肺がん細胞株は、Angptl2 を低発現している細胞株と比較して細胞辺縁のアクチンが増強していた。

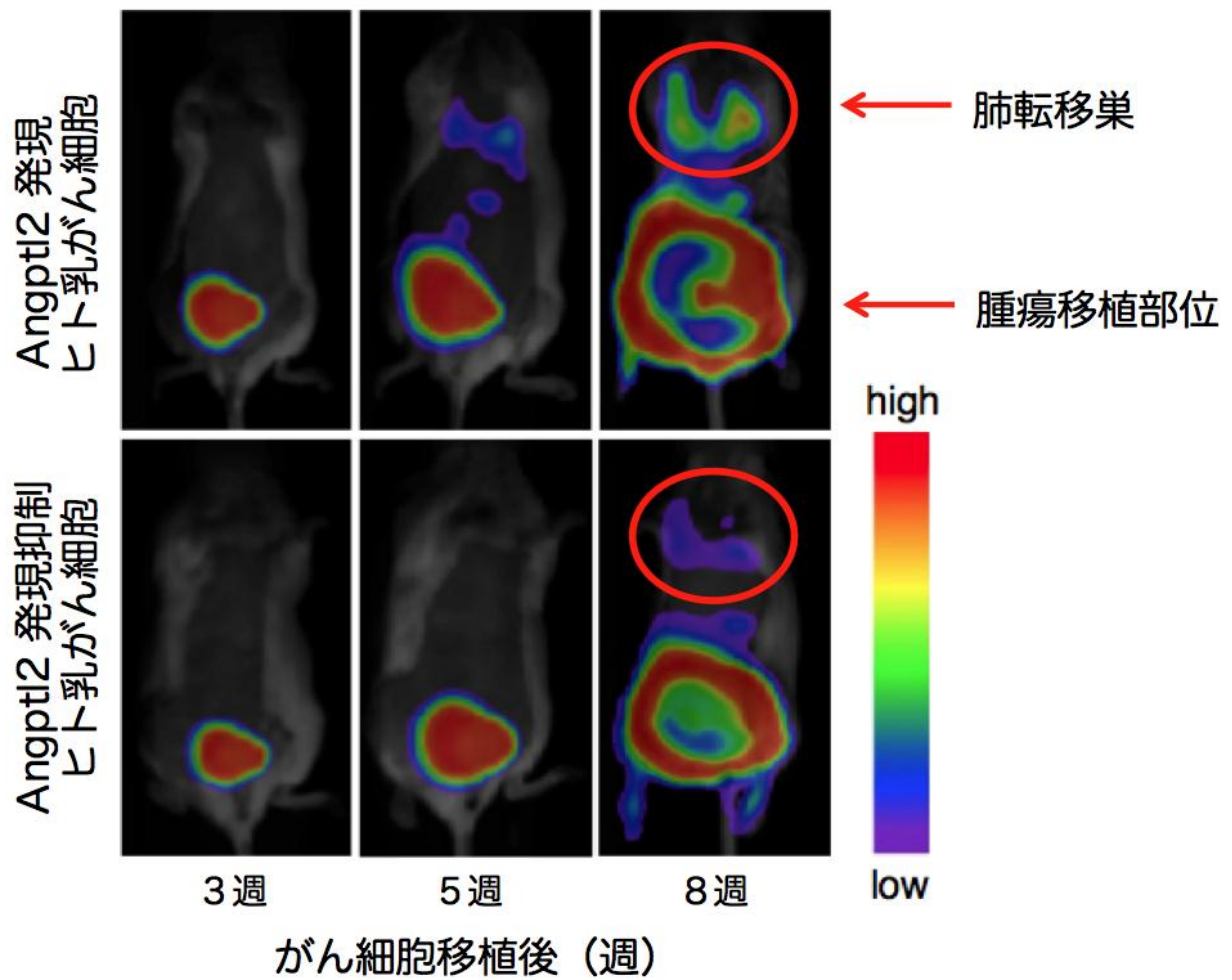


図5 Angptl2 の発現抑制による乳がん細胞株の肺転移比較

ヒト乳がん細胞株にルシフェラーゼ遺伝子を導入し、がんの転移を可視化できる細胞株を作成した。Angptl2 の発現を抑制した乳がん細胞株を免疫不全マウスの乳腺に移植 (下段) すると、Angptl2 を発現している乳がん細胞株を移植 (上段) した場合と比較して肺転移の抑制が認められた (がん細胞移植後 5 週、8 週)。

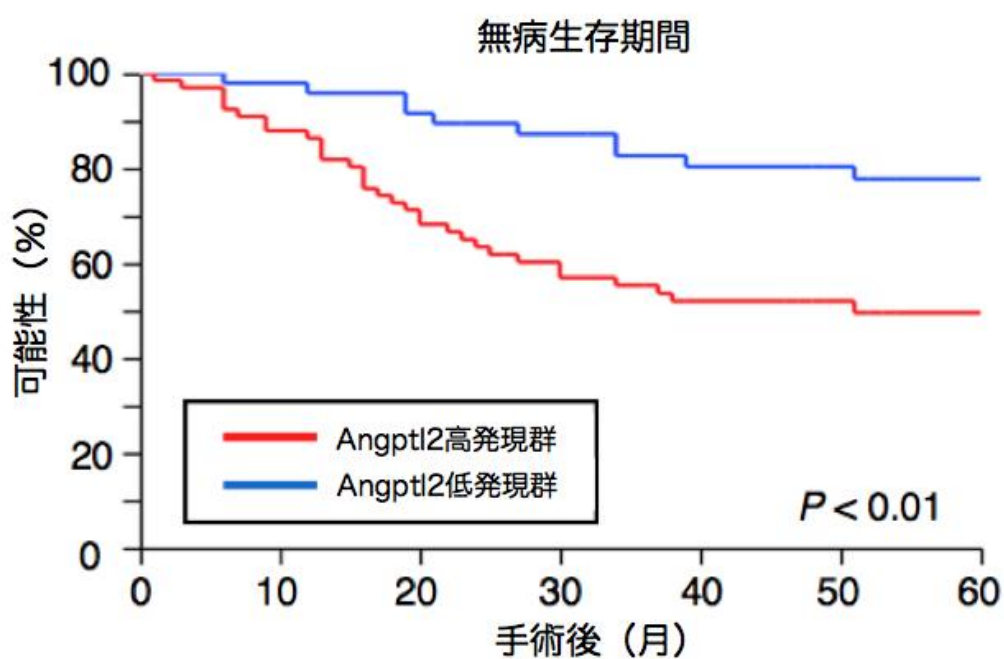
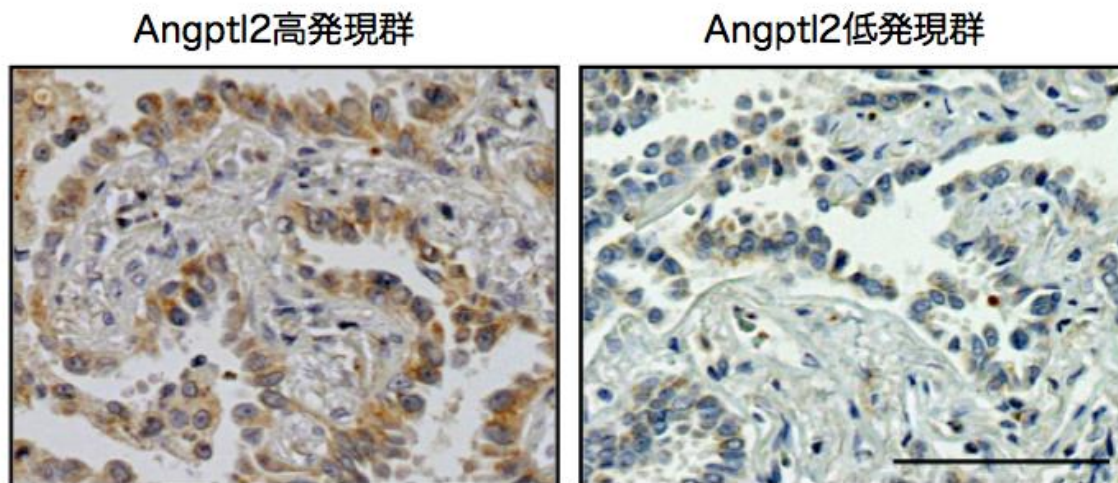


図6 がん細胞における Angptl2 の発現量の違いと無病生存期間

(上段)ヒト肺がん組織においては、Angptl2 を強く発現するタイプ (Angptl2 高発現群)と Angptl2 の発現が弱いタイプ (Angptl2 低発現群)が存在する。(下段)Angptl2 高発現群と Angptl2 低発現群において、無病生存期間 (転移や再発がない状態で生きていられる割合)を調べてみたところ、Angptl2 を強く発現している肺がん患者は、Angptl2 の発現が弱い肺がん患者と比較して無病生存期間の短縮がみられた。



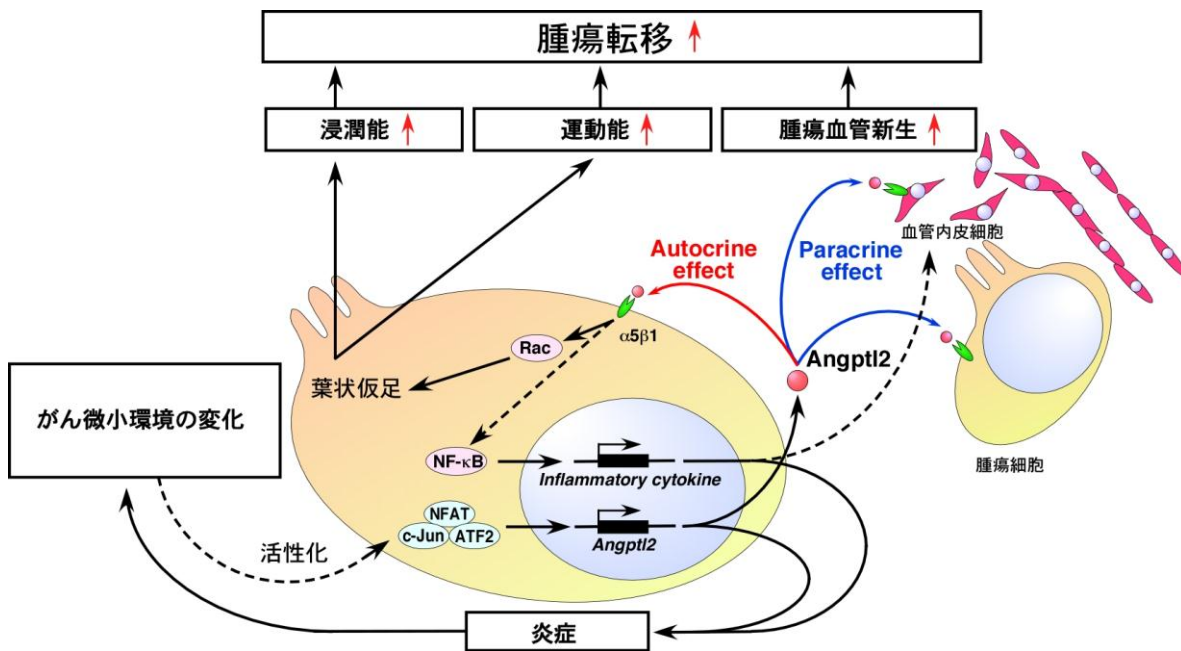


図7 がん細胞における Angptl2 の発現と転移促進メカニズム

Angptl2 はがん細胞周囲の微小環境の変化により分泌されるが、分泌された Angptl2 は傍分泌的に血管内皮細胞に作用して血管新生を促進させると同時に、がん細胞自身にも自己分泌的に作用して、がん細胞の運動能を促進させることで、がん細胞の転移を促進することが明らかとなった。

### <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: ANGPTL2)

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。

<論文名>

“Tumor cell-derived angiopoietin-like protein ANGPTL2 is a critical driver of metastasis”  
(がん細胞から分泌される ANGPTL2 は、がん転移の重要な促進因子である)

<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](mailto:oike@gpo.kumamoto-u.ac.jp)

携帯:090-4771-7170