

特集：ストレス応答分子：分子メカニズムの解明と病態の理解

組織恒常性維持応答機構における アンジオポエチン様因子2 (ANGPTL2) の役割と その変容による生活習慣病・がんの発症・進展

門 松 毅, 尾 池 雄 一

近年の生活習慣の多様化により、生体は様々な内的・外的ストレスに常に暴露されており、その結果、生体内の各組織には機能的、構造的に微小な損傷が生じている。この組織の損傷を修復するため、実質細胞と間質細胞の細胞間接着や液性因子を介した相互作用によって生じる組織リモデリングが、生体の恒常性維持に重要な役割を果たしている。アンジオポエチン様因子2 (ANGPTL2) は、組織リモデリングによる損傷修復を促進し組織における微小環境の恒常性維持に寄与している。一方、生活習慣の多様化による過食や運動不足によるストレスによりその発現制御機構異常が引き起こされ、ANGPTL2による修復機構の不全またはその過剰状態によって生じる不可逆的な組織リモデリングに起因する慢性炎症が、代謝性疾患や動脈硬化性疾患、がんなどの生活習慣病の発症や進展に関わっている。

1. はじめに

近年の生活習慣の多様化により、生体は様々な内的・外的ストレスに常に暴露されており、その結果、生体内の各組織には、機能的、構造的に微小な損傷が生じている。この損傷を修復する生体の恒常性維持応答機構として、各組織における実質細胞と間質細胞との細胞間接着や液性因子を介した相互作用、及びその結果として誘導される可逆的な組織のリモデリングが重要であることが解明されてきている¹⁾。しかし、長期的あるいは過度のストレスに暴露されることで、生体の恒常性維持応答機構の応答不全や過剰応答が生じる。特に、過剰応答により組織において微弱な

炎症が持続し、いわゆる慢性炎症がもたらされることで不可逆的な組織のリモデリングが生じ、種々の生活習慣関連疾患の発症につながるものが解明されてきている^{1,2)}。このことより、様々な疾患が生体の恒常性維持機構の破綻よりもたらされる慢性炎症の観点から、その発症分子機構を捉え直し、その成果を新規治療法開発へ応用しようという試みが行われている。

アンジオポエチン (angiotensin1~4) は、構造上N末端側にコイルドコイルドメインとC末端側にフィブリノーゲン様ドメインを有する分泌タンパク質で、血管新生や幹細胞の維持に重要な機能を有する³⁾。その後、構造上Angiotensinに類似するが、アンジオポエチンの特異的受容体であるTie2やそのファミリーメンバーであるTie1には結合できない分子が7種同定され、アンジオポエチン様因子 (angiotensin-like protein: ANGPTL1~7) と命名されている⁴⁾。ANGPTLファミリー分子の生物学的機能としてはその多くが血管新生制御に何らかの作用を示すことが明らかとなっている⁴⁾(表1)。一方でANGPTL3, ANGPTL4, ANGPTL6 (AGF: angiotensin-related growth factor) は、糖・脂質代謝やエネルギー代謝に関与するなど多様な機能

熊本大学大学院生命科学研究部 (医学系) 分子遺伝学分野 (〒860-8556 熊本市中央区本荘 1-1-1)

Roles of angiotensin-like protein ANGPTL2 in tissue microenvironmental stress response and the development of lifestyle-related diseases and cancer

Tsuyoshi Kadomatsu and Yuichi Oike (Department of Molecular Genetics, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University, 1-1-1 Honjo, Chuo-ku, Kumamoto 860-8556, Japan)

表1 アンジオポエチン様因子 (angiotensin-like protein: ANGPTL) ファミリー

	機 能			受 容 体
	血管新生作用	代 謝 作 用	その他の病態における作用	
ANGPTL1	促進/抑制 ^{6, 28)}			?
ANGPTL2	促進 ⁶⁾	全身のインスリン抵抗性の誘導 ⁸⁾	慢性炎症の誘導および慢性炎症関連疾患の発症や進展に関与 ^{8~11, 29)}	LILRB2/Pir-B ²⁷⁾ $\alpha 5\beta 1$, $\alpha 4$, $\beta 2$ インテグリン ⁸⁾
ANGPTL3	促進 ³⁰⁾	LPL 活性の抑制と血中 TG レベルの上昇 ³¹⁾		? $\alpha v\beta 3$ インテグリン ³⁰⁾
ANGPTL4	促進/抑制 ^{32, 33)}	LPL 活性の抑制と血中 TG レベルの上昇 ³¹⁾	がん細胞の肺転移促進や食事由来の飽和脂肪酸による炎症の制御 ^{34, 35)}	? $\beta 1$, $\beta 5$ インテグリン ³⁶⁾
ANGPTL5	?			LILRB2/Pir-B ²⁷⁾
ANGPTL6	促進 ³⁷⁾	エネルギー代謝の亢進 ⁵⁾	がん細胞の肝転移促進 ³⁸⁾	? $\alpha 6\beta 4$, αv インテグリン ^{38, 39)}
ANGPTL7	?			?

LPL: lipoprotein lipase, TG: triglyceride, LILRB2: leukocyte immunoglobulin-like receptor B2.

を有することが明らかとなっている^{4, 5)} (表1)。これまでの我々の研究成果より、ANGPTL2は血管新生制御因子であること⁶⁾、組織損傷の修復やリモデリングに関与すること⁷⁾、その機能過剰により慢性炎症を引き起こし、種々の疾患発症・進展に関連することを明らかにした^{8, 9)}。本稿では、ANGPTL2の観点から生体の恒常性維持機構及びその破綻によってもたらされる慢性炎症、不可逆的組織リモデリング、疾患の発症や進展について概説したい。

2. 血管新生及び組織修復と ANGPTL2

我々は、ANGPTL2が血管新生において何らかの機能を有する可能性を考え、ゼブラフィッシュにおける *Angptl* ファミリーを同定し、モルフオリノ法を用い *Angptl2* ノックダウンゼブラフィッシュを作製し解析した⁶⁾。その結果、*Angptl2* 単独ノックダウンでは、血管系の異常は認められなかった。そこで、ゼブラフィッシュにおいて進化的に一番近縁のファミリー因子である ANGPTL1 が補完している可能性を考慮し、ゼブラフィッシュを用いて *Angptl1* と *Angptl2* のダブルノックダウンを行ったところ、血管内皮細胞のアポトーシスが増加し、血管システム構築が著しく阻害されていた。以上より、魚類の個体発生期においては、*Angptl1* と *Angptl2* は相補的、協調的に血管内皮細胞に作用して血管内皮細胞の生存や、血管新生を誘導することが明らかとなった⁶⁾。次に、ANGPTL2が血管新生を促進する機能を有するかどうか検討を行うために、マウス角膜ポケット血管新生解析やマトリゲル血管新生解析など種々の血管新生解析を行い、ANGPTL2が血管新生を促進する因子であることを見いだした。ANGPTL2の血管新生に対する作用が個体発生に重要かどうかを検討するため、*Angptl2* ノックアウト (KO) マウスを作製し検討を行ったが、血管発生・形成には大きな異常を認めなかった。しかし、*Angptl2* KO マウスを用いた発がんなどの種々の病

態モデルにおいて、腫瘍血管新生など病的血管新生は減弱しており^{10, 11)}、種々の病態形成における ANGPTL2の血管新生作用の重要性が示唆されている。

ゼブラフィッシュは、高い組織再生能を持ったモデル生物として知られている。我々は、ゼブラフィッシュの尾ヒレを切断すると、尾ヒレの再生が活発になる切断後12~48時間の時期に *Angptl2* 発現が誘導されることを見いだした⁷⁾。特に、脱分化した細胞が集合し再生の起点となる芽体 (blastema) において *Angptl2* が発現しており、ANGPTL2が組織の損傷修復に関与することが示唆された。さらに、デキストラン硫酸ナトリウム (DSS) やブレオマイシンを用いた組織損傷修復マウスモデルにおいて、*Angptl2* KO マウスでは野生型マウスに比べて組織損傷に対して修復不全が生じ死亡する割合が高くなることを見いだした。このことは、血管新生作用以外の ANGPTL2の組織修復における機能の存在、さらに ANGPTL2による組織の修復機構が種を超えて保存されていることを示唆するものであり、ANGPTL2が組織修復作用を介して生体の恒常性維持に重要な役割を担っていることが明らかとなった。

3. 肥満病態と ANGPTL2

ANGPTL2は、特に内臓脂肪組織に強く発現している⁸⁾。肥満病態の初期では、脂肪細胞の肥大化、脂肪組織の増大が認められるが、これは増加した生体内の余剰なエネルギーを脂質として脂肪細胞に蓄積するための生体の応答機構である。この過程には、脂肪細胞やマクロファージなどの間質細胞から分泌される matrix metalloproteinases (MMPs) によって生じる細胞外マトリックスの分解に起因する脂肪組織のリモデリングが重要であり¹²⁾、MMPsの阻害によって脂肪細胞分化が抑制され、脂肪組織量が減少することも報告されている¹³⁾。脂肪組織から分泌される ANGPTL2は、血管新生促進や MMPsの発現、活性を増加

し¹⁴⁾、細胞外マトリックスの分解を促進することで脂肪組織の可逆的リモデリングにおいて大事な役割を果たしている。高脂肪食負荷肥満マウスの脂肪組織では、血管の炎症性変化やマクロファージ浸潤が促進されるなど、脂肪組織内で慢性炎症が惹起されることで不可逆的な組織リモデリングが生じ、全身のインスリン抵抗性が引き起こされる。*Angptl2* KO マウスでは、脂肪組織へのマクロファージの浸潤や *interleukin-6* (*Il-6*) や *tumor necrosis factor- α* (*Tnf- α*) など炎症性サイトカインの発現量が減少し、野生型マウスに比べて脂肪組織内の慢性炎症および不可逆的な組織リモデリングが減弱しており、良好な耐糖能やインスリン感受性が保たれていた⁸⁾。逆に、脂肪組織に *Angptl2* を持続的に高発現するトランスジェニック (Tg) マウスでは非肥満であるにもかかわらず、通常、肥満病態でみられる脂肪組織におけるマクロファージの浸潤や血管壁に接着した白血球の増加、*Il-6*、*Tnf- α* 、*interleukin-1 β* (*Il-1 β*) など炎症性サイトカインの発現量が上昇し、脂肪組織内の慢性炎症および不可逆的な組織リモデリングが増強し、全身性のインスリン抵抗性が認められた⁸⁾。以上より、脂肪組織における ANGPTL2 は、肥満病態では過剰エネルギーの蓄積といった合目的な応答機構として機能しているが、高度の肥

満のような脂肪組織における過剰のストレス下では、肥満脂肪組織内の低酸素状態や小胞体ストレスによって ANGPTL2 発現が誘導され、過剰応答が生じる。その結果、脂肪組織の血管内皮細胞の炎症経路活性化や血管の透過性の亢進、さらにはマクロファージの脂肪組織への浸潤が促進され、脂肪組織内の慢性炎症および不可逆的な組織リモデリングをもたらすことで、肥満から全身性インスリン抵抗性、糖尿病発症など代謝異常を伴う肥満症への病態促進に関わると考えられる (図 1)。

ANGPTL2 による慢性炎症誘導の分子メカニズムとして、ANGPTL2 は、 $\alpha 5 \beta 1$ インテグリンを介して血管内皮細胞に作用し、低分子量 Rho GTPase である Rac を活性化することで細胞の運動能を促進するだけでなく、nuclear factor- κB (NF- κB) の抑制因子である inhibitor of nuclear factor- κB (I κB) の分解とそれに続く NF- κB の核内移行を促進することで炎症関連遺伝子の発現を活性化させ、組織リモデリングを促進することが明らかとなった⁸⁾ (図 2)。さらに、本来発現が低い皮膚に *Angptl2* を持続的に高発現する Tg マウスを作製し解析すると、皮膚の発赤や腫脹、血管壁への多数の白血球の接着および血管の透過性亢進が認められ、局所における ANGPTL2 の持続的高発現が直接

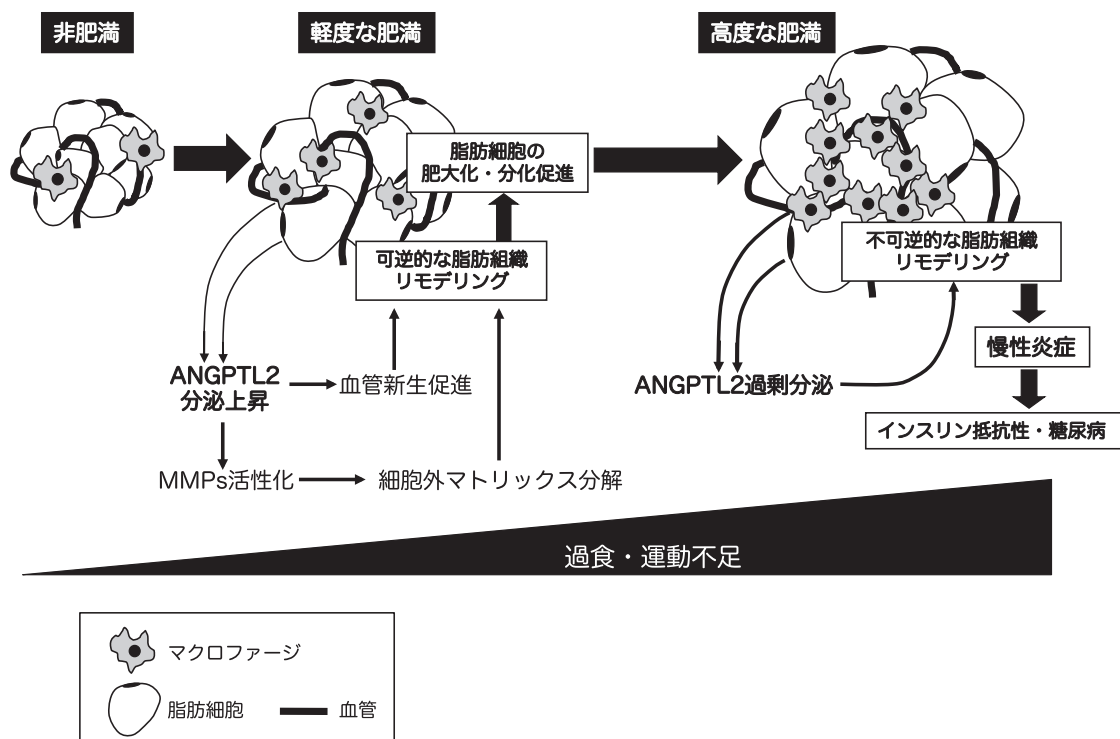


図 1 肥満病態と ANGPTL2

ANGPTL2 は、脂肪細胞分化や肥大化により脂肪組織への余剰なエネルギー蓄積を容易にするために、MMPs による細胞外マトリックスの分解を誘導し、可逆的な脂肪組織リモデリングを促進することが考えられる。そのため、高度の肥満では ANGPTL2 発現が過剰となり、マクロファージの浸潤や血管内皮細胞の炎症経路活性化によって脂肪組織における慢性炎症とそれに伴う不可逆的な組織リモデリングを生じ、肥満から全身性インスリン抵抗性、糖尿病発症など代謝異常を伴う肥満症への病態促進に関わると考えられる。

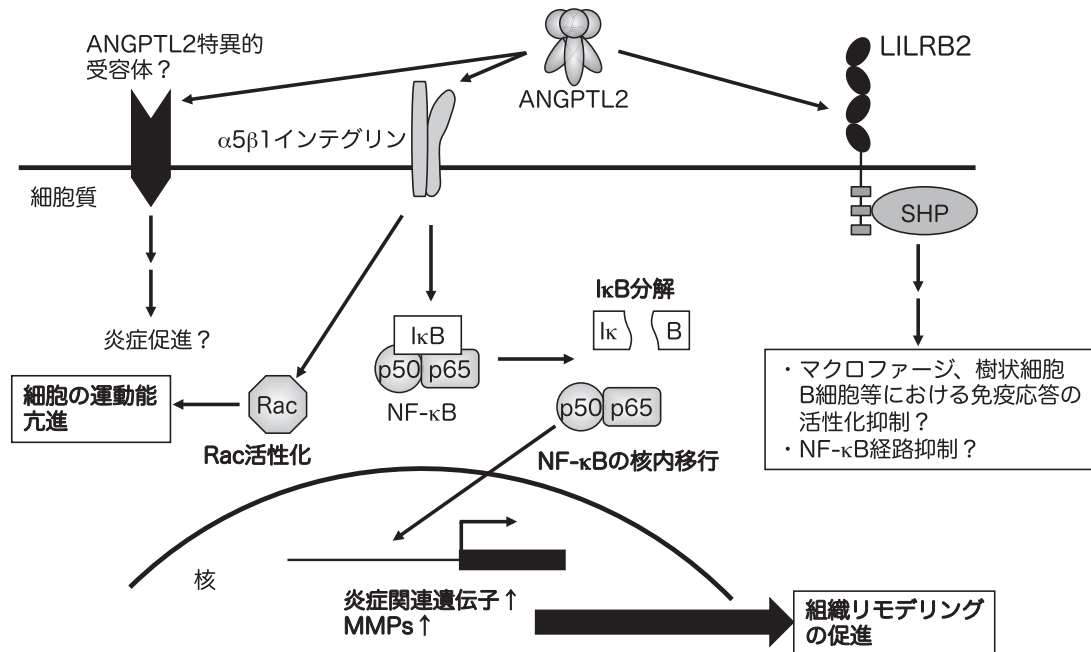


図2 ANGPTL2の作用機序

ANGPTL2は、α5β1インテグリンを介してRacによる細胞の運動能を亢進する。さらに、NF-κB経路活性化による炎症関連遺伝子やMMPsの発現を活性化することで細胞外マトリックスの分解や血管新生を誘導し、組織リモデリングを促進すると考えられる。

炎症を誘導することが示された⁸⁾。

4. 動脈硬化性疾患とANGPTL2

我々は、冠動脈疾患患者や血管内皮機能障害を有する患者群では、血中ANGPTL2濃度が有意に上昇していることを見いだした¹⁴⁾。また、心血管疾患およびそのリスク病態のない若年者の血管組織では、ANGPTL2は血管内皮に弱く発現しているのに対し、心血管疾患およびそのリスク病態を有する患者由来の血管組織では、特に動脈硬化プラーク部位で血管内皮細胞のみならず集積してきたマクロファージに強く発現していた。そこで、血管組織で発現誘導されるAngptl2の意義についてマウスを用いて検討を行った。通常食飼育下のマウスの血管内皮細胞では、ANGPTL2の発現はほとんど認められないが、高脂肪食負荷マウスの血管内皮細胞では、ANGPTL2を高発現していることを見いだした。高脂肪食負荷により、野生型マウスはアセチルコリン負荷による内皮依存性血管弛緩反応（以下、内皮依存性血管内皮機能と略）が障害されるが、高脂肪食負荷を行ったAngptl2 KOマウスでは、内皮依存性血管内皮機能は保たれていた。逆に血管内皮特異的にAngptl2を持続的に高発現するTgマウスでは、野生型マウスと比べ、体重、脂質、耐糖能などに明らかな差を認めないにもかかわらず、内皮依存性血管内皮機能が障害されていた。以上より、肥満をはじめとする心血管疾患発症の高リスク病態の初期において、血管内皮細胞における

ANGPTL2の分泌が増加することで、おそらく生体の応答機構として血管組織の組織リモデリングが誘導される。しかし、心血管疾患発症の高リスク病態の持続により、血管内皮細胞におけるANGPTL2分泌上昇が持続し、血管組織の慢性炎症、不可逆的なリモデリングが惹起され、血管内皮機能障害や動脈硬化性プラーク形成を促進することが示唆された。肥満症を中心病態とするメタボリックシンドロームと心血管疾患発症をつなぐ分子基盤の中で、各組織における持続的なANGPTL2分泌上昇が鍵となっている可能性が考えられる（図3）。

腹部大動脈瘤（AAA）の形態学的特徴は、動脈壁の菲薄化と動脈内腔の拡大といった動脈組織の不可逆的なリモデリング像であり、動脈硬化性変化の生じた動脈壁での慢性炎症がその基盤病態である。最近我々は、ヒトAAA病変部組織、特に瘤起始部においてANGPTL2発現が非動脈瘤領域の大動脈に比べ上昇していること、特に血管組織に集積しているマクロファージにANGPTL2が強く発現していることを見いだした¹⁵⁾。Angptl2 KOマウスおよび対照野生型マウスを用いてマウス腹部大動脈壁への塩化カルシウム塗布によるマウスAAAモデルを作製し、AAA形成におけるANGPTL2の機能を検討した¹⁶⁾。マウスAAAモデルにおいて、腹部大動脈病変部位におけるAngptl2の発現は術後7日から上昇しており、同様にIL-1βやIL-6などの炎症性サイトカインやMmp-9、Mmp-2の発現の上昇が認められた。組織学的検討では、ヒトAAAと同様にAAA

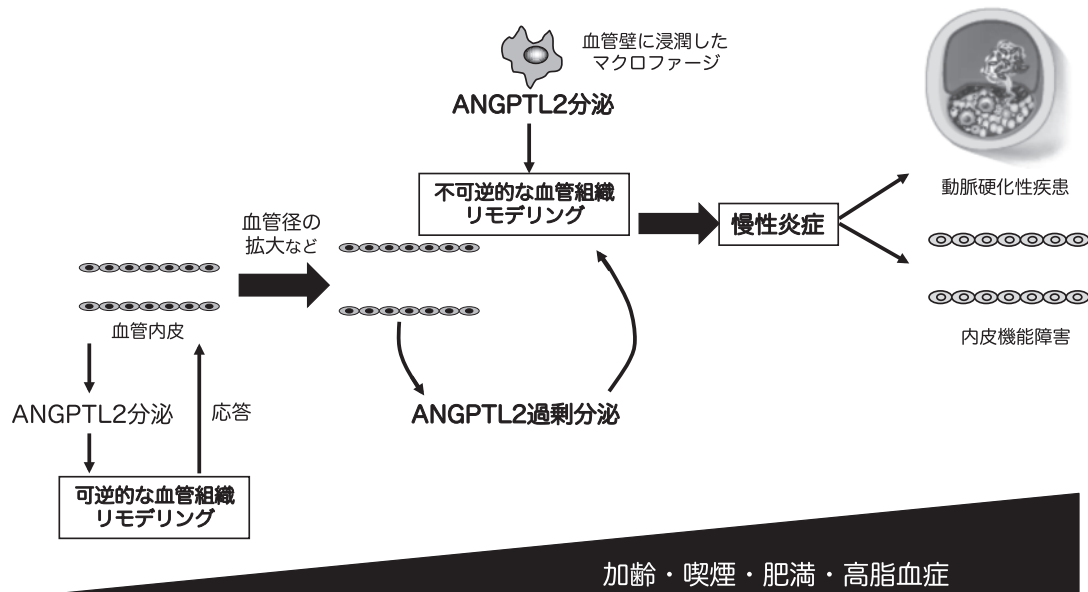


図3 動脈硬化性疾患と ANGPTL2

血管内皮細胞における ANGPTL2 の分泌が増加することで、生体の応答機構として血管組織の組織リモデリングが誘導される。しかし、心血管疾患発症の高リスク病態の持続により、血管内皮細胞における ANGPTL2 分泌上昇が持続し、血管組織の慢性炎症、不可逆的なリモデリングが惹起され、血管内皮機能障害や動脈硬化性プラーク形成を促進すると考えられる。また、病巣内に集積したマクロファージにおける ANGPTL2 の高発現は、MMP の活性化や炎症といった組織修復機構の過剰応答状態を誘導し、不可逆的な血管組織リモデリングを促進する。

病変部へ集積しているマクロファージに ANGPTL2 の強い発現を認めた。Angptl2 KO マウスを用いて AAA を作製した場合、野生型マウスに比べ *Il-1β* や *Il-6* および *Mmp-9* の発現量が減少し、明らかに大動脈瘤のサイズが縮小していた。さらに骨髄移植実験の結果、野生型マウスの骨髄を Angptl2 KO マウスもしくは野生型マウスに移植した群に比べ、Angptl2 KO マウスの骨髄を Angptl2 KO マウスもしくは野生型マウスに移植した群で、大動脈瘤のサイズが有意に縮小していた。また、Angptl2 KO マウス由来のマクロファージでは、野生型マウス由来のマクロファージに比べ *Mmp-9* の発現量が著しく低下していた。以上より、AAA 病変部位に集積するマクロファージにおける ANGPTL2 の高発現が持続的な MMP の活性化や炎症といった組織修復機構の過剰応答状態を誘導し、血管壁における組織リモデリングを促進することで、腹部大動脈瘤形成に関与していることが示唆された (図3)。

5. がんと ANGPTL2

近年、本邦において2人に1人が何らかのがんに罹患し、3人に1人ががんにより死亡している。がん死の多くは、がんの原発巣から他の組織への浸潤や遠隔組織への転移による病態の進行が原因となっており、新規治療法開発のためにもその分子機構の解明が望まれている。近年、発がんやがんの浸潤・転移に、正常組織における組織修復機

構と同様の機構が用いられていることが注目されている^{17,18)}。我々は、ヒト皮膚組織における ANGPTL2 発現が加齢や露光に伴い上昇することを見だし¹⁰⁾、皮膚組織においても種々のストレスによって誘導される ANGPTL2 が可逆的な組織のリモデリングを誘導し、恒常性維持応答機構として機能している可能性を考えている。皮膚組織における ANGPTL2 の機能解析のため、皮膚組織に Angptl2 を持続的に高発現する Tg マウスを作製し解析を行った⁸⁾。皮膚組織においても持続的な ANGPTL2 過剰分泌は、持続的な炎症性変化をもたらすことを確認した^{8,10)}。この Tg マウスを用いて化学物質塗布による皮膚がん誘発実験を行うと、野生型マウスに比べ前がん病変である過形成、その後生じる発がんの頻度が高まることを明らかにした¹⁰⁾。逆に、Angptl2 KO マウスでは、野生型マウスに比べ皮膚組織における炎症レベルが低下しており、過形成および発がんも抑制された¹⁰⁾。以上より、加齢や露光による皮膚組織の損傷修復のための応答機構として誘導された ANGPTL2 発現上昇が、その発現制御機構の変容により持続的かつ過剰な状態となり、慢性炎症が惹起されることで、発がんの感受性を高めることが示唆された (図4)。

さらに上述の化学物質塗布による皮膚がん誘発実験における他臓器転移を検討したところ¹⁰⁾、野生型マウスでは肺転移しか認めなかったのに対し、皮膚組織に Angptl2 を持続的に高発現する Tg マウスでは、結果としてがん組織に

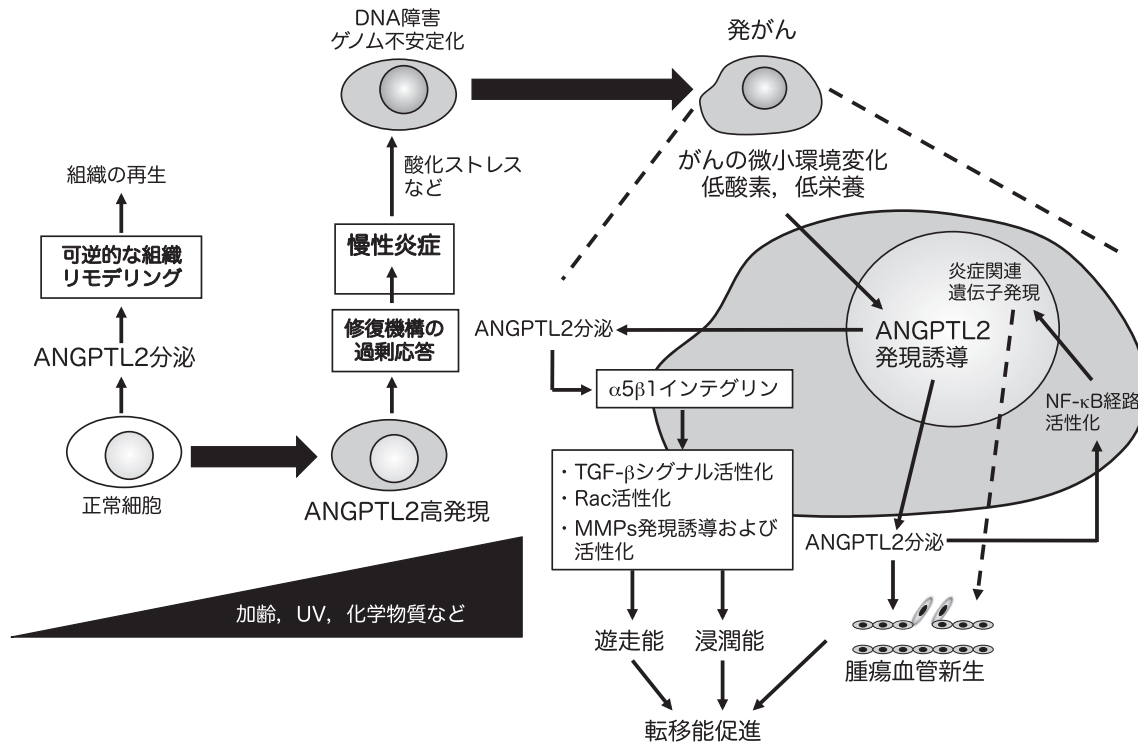


図4 がんの発症・進展と ANGPTL2

加齢や露光による皮膚組織の損傷修復のための応答機構として誘導された ANGPTL2 発現上昇が、持続的かつ過剰な状態となり、慢性炎症が惹起されることで、発がんの感受性を高める。一方、ANGPTL2 を高発現するようになったがん細胞は、TGF- β シグナルや MMPs の活性化、血管新生といった正常組織における組織修復機構を ANGPTL2 分泌の増加により獲得し、がんの微小環境における組織リモデリングを促進することで転移に有利な環境を整えていると考えられる。

においても *Angptl2* が持続的に高発現し、肺転移のみならず肝臓や脾臓にも転移が認められ、生存率も野生型マウスと比較して低下していた。逆に *Angptl2* KO マウスでは、肺も含め遠隔臓器への転移は全く認められず、生存期間の延長も認められた。これらの結果から、がん細胞から分泌される ANGPTL2 が、がん浸潤・転移に関与することが示唆された。そこで、ANGPTL2 を高発現するヒト肺がん、乳がん、および骨肉腫細胞株を用いて ANGPTL2 ノックダウン株を樹立し、重度免疫不全マウスの皮下、乳腺組織、骨内への移植実験を行った¹¹⁾。いずれのがん細胞株においても、ANGPTL2 をノックダウンすることで細胞増殖や原発巣のサイズはコントロールの細胞と比較しても差は認められないが、原発巣内における腫瘍血管新生や肺またはリンパ節への転移が有意に減少していた。さらに、ANGPTL2 をノックダウンしたがん細胞株では浸潤能が低下し、細胞外マトリックスの分解によって組織リモデリングに作用する MMP-9 や MMP-13 の発現が低下することを見出した(未発表データ)。一方、本来 ANGPTL2 発現量の低い各種がん細胞株に ANGPTL2 を恒常的に高発現すると、細胞増殖や原発巣のサイズはコントロールの細胞と比べても差は認められないが、原発巣内における腫瘍血管新生や肺また

はリンパ節への転移が有意に増加していた¹¹⁾。さらに、ANGPTL2 を恒常的に高発現させた肺がん細胞株では、コントロールの細胞に比べ Rac 活性化により細胞の運動能が亢進し、transforming growth factor- β (TGF- β) シグナルの活性化¹¹⁾や MMP-9、MMP-13 の発現量、活性の上昇が認められた(未発表データ)。また、低酸素状態や低栄養状態などのがんの微小環境を模倣した負荷において、がん細胞における ANGPTL2 発現が誘導されることを明らかにしている¹¹⁾。がんの微小環境の変化に伴う ANGPTL2 発現誘導により、ANGPTL2 がオートクリン・パラクリン的にがん細胞や血管内皮細胞に作用し、がん細胞の運動能や腫瘍血管新生を促進することで、がんの転移を促進することが明らかとなった。ANGPTL2 を高発現するようになったがん細胞は、TGF- β シグナルや MMPs の活性化、血管新生といった正常組織における組織修復機構を ANGPTL2 分泌の増加により獲得し、がんの微小環境における組織リモデリングを促進することで転移に有利な環境を整えていると考えられる(図4)。

6. おわりに

最近、我々は、マウスの様々な末梢組織における

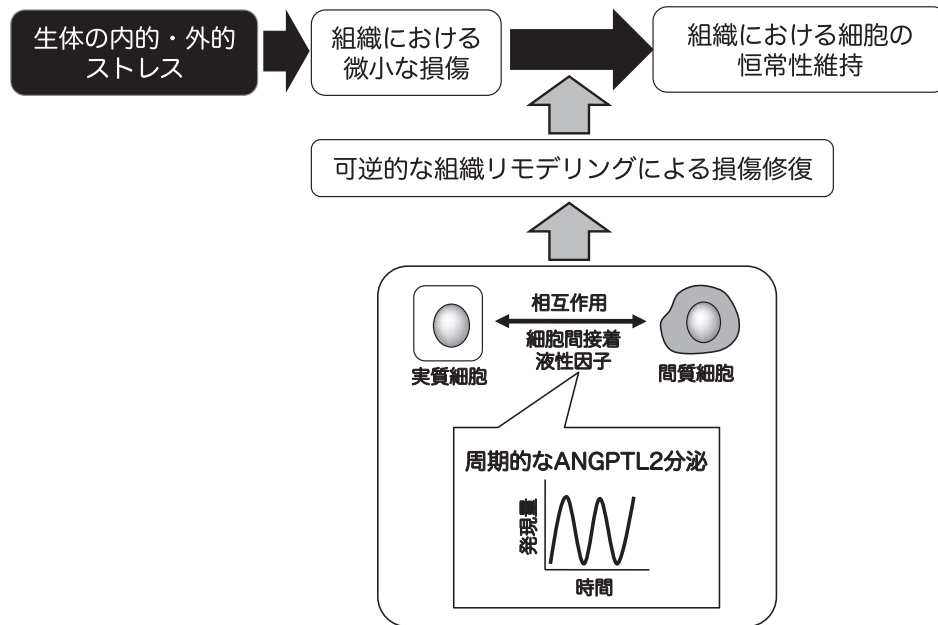


図5 恒常性維持機構における ANGPTL2 の機能

実質細胞や間質細胞における ANGPTL2 の発現が1日に1回周期的に上昇することが、生理的なストレスによる組織のダメージを修復し恒常性を維持する上で重要であると考えられる。

Angptl2 の発現に概日リズムが存在すること、周期的な Angptl2 の発現は分子時計によって制御されていることを見いだした¹⁹⁾。生体の様々な生理機能は概日リズムを有しており、中枢のみならず末梢のほとんどの細胞において概日時計機構が機能している²⁰⁾。マクロファージや白血球なども例外ではなく、マクロファージにおける炎症性サイトカインの発現や血中の白血球数、さらには血管内皮への白血球の接着なども概日リズムを有することが報告されている^{21,22)}。このことは、概日リズムと生体防御機構および恒常性維持機構が密接に関わっていることを示唆している。Angptl2 を各組織に持続的に高発現した Tg マウスは組織における慢性炎症を引き起こし、その結果、不可逆的な組織リモデリングを生じ、病態の発症や進展に促進的に作用している。このことから、実質細胞やマクロファージなどの間質細胞における ANGPTL2 の発現が1日に1回周期的に上昇することが、生理的なストレスによる組織の微小な損傷を修復し恒常性を維持する上で重要であると考えている (図5)。

近年、過食などの生活習慣の変化により概日時計機構が破綻し、メタボリックシンドロームや動脈硬化性疾患などの原因となることが注目されている。概日時計機構の主要な構成遺伝子の KO マウスの多くは、肥満、メタボリックシンドローム、高脂血症などの生活習慣病関連症状を示すことが報告されている^{23,24)}。実際、我々は、概日時計機構の主要な構成遺伝子である cryptochrome (Cry) 1 と Cry2 のダブル KO マウス^{25,26)}において、Angptl2 の発現リズム

が消失していることを見いだしている。過食や運動不足などの持続的なストレスによる組織修復機構の変調や破綻に起因した生活習慣病の発症・進展の分子基盤として、ANGPTL2 発現制御異常に伴う発現周期性の消失が重要である可能性が考えられる (図6)。ANGPTL2 の発現量が減少する場合、ANGPTL2 による組織の損傷修復が十分に行われず結果として生活習慣病の発症・進展につながると考えられる。一方、ANGPTL2 の発現量が増加する場合、修復機構の過剰応答により慢性炎症状態となり不可逆的な組織リモデリングが生じ、生活習慣病の発症・進展につながると考えられる。

最近、 $\alpha 5 \beta 1$ インテグリン以外の受容体として、単球やマクロファージ、樹状細胞などの免疫細胞の細胞表面に高発現する leukocyte immunoglobulin-like receptor B2 (LILRB2) が ANGPTL2 の受容体として機能することが報告された²⁷⁾。生体の恒常性維持に ANGPTL2 が関与していると考えられることから、これら生体防御や恒常性維持に関わる細胞での ANGPTL2 の機能解明が今後の課題である。また、最近、我々は ANGPTL2 の発現制御にエピジェネティック制御機構が重要な役割を果たしていることを見いだしている。今後、エピジェネティック制御機構による ANGPTL2 発現制御に加え、LILRB2 を介した ANGPTL2 下流シグナルなどの作用機序を明らかにすることが、恒常性維持機構における ANGPTL2 の機能解明とその破綻に起因する慢性炎症を基盤病態とする疾患の新たな治療法や予防法の開発につながると期待される。

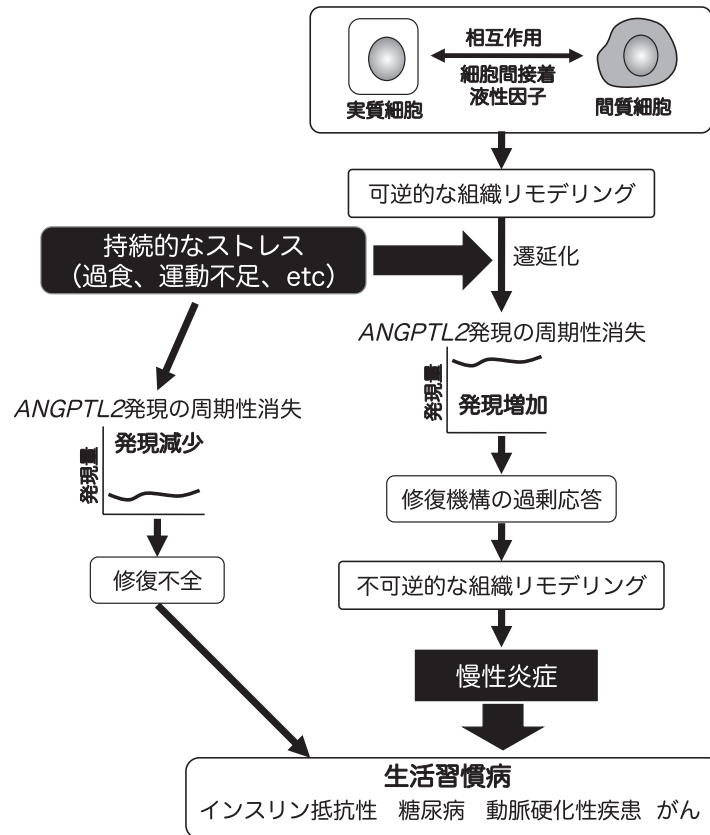


図6 ANGPTL2による組織修復機構の異常と生活習慣病

過食や運動不足などのストレス刺激が持続することで、ANGPTL2の発現制御機構の異常を引き起こし、ANGPTL2の発現リズムの消失につながる事が考えられる。ANGPTL2の発現量が低下する場合、ANGPTL2による組織の損傷修復が十分に行われず結果として生活習慣病の原因となる。一方、ANGPTL2の発現量が増加する場合、修復機構の過剰応答により慢性炎症状態となり不可逆的な組織リモデリングが生じ、生活習慣病の発症・進展につながると考えられる。

謝辞

本稿は、熊本大学大学院生命科学研究部分子遺伝学分野において、遠藤元誉氏、田爪宏和氏、小田切陽樹氏、堀尾英治氏の研究成果も含まれており、ここに感謝申し上げます。

文 献

- 1) Medzhitov, R. (2008) *Nature*, 454, 428-435.
- 2) Handschin, C. & Spiegelman, B.M. (2008) *Nature*, 454, 463-469.
- 3) Morisada, T., Kubota, Y., Urano, T., Suda, T., & Oike, Y. (2006) *Endothelium*, 13, 71-79.
- 4) Hato, T., Tabata, M., & Oike, Y. (2008) *Trends Cardiovasc. Med.*, 18, 6-14.
- 5) Oike, Y., Akao, M., Yasunaga, K., Yamauchi, T., Morisada, T., Ito, Y., Urano, T., Kimura, Y., Kubota, Y., Maekawa, H., Miyamoto, T., Miyata, K., Matsumoto, S., Sakai, J., Nakagata, N., Takeya, M., Koseki, H., Ogawa, Y., Kadowaki, T., & Suda, T. (2005) *Nat. Med.*, 11, 400-408.
- 6) Kubota, Y., Oike, Y., Satoh, S., Tabata, Y., Niikura, Y., Morisada, T., Akao, M., Urano, T., Ito, Y., Miyamoto, T., Nagai, N., Koh, G.Y., Watanabe, S., & Suda, T. (2005) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102, 13502-13507.
- 7) Kubota, Y., Oike, Y., Satoh, S., Tabata, Y., Niikura, Y., Morisada, T., Akao, M., Urano, T., Ito, Y., Miyamoto, T., Watanabe, S., & Suda, T. (2005) *Gene Expr. Patterns*, 5, 679-685.
- 8) Tabata, M., Kadomatsu, T., Fukuhara, S., Miyata, K., Ito, Y., Endo, M., Urano, T., Zhu, H.J., Tsukano, H., Tazume, H., Kaikita, K., Miyashita, K., Iwawaki, T., Shimabukuro, M., Sakaguchi, K., Ito, T., Nakagata, N., Yamada, T., Katagiri, H., Kasuga, M., Ando, Y., Ogawa, H., Mochizuki, N., Itoh, H., Suda, T., & Oike, Y. (2009) *Cell Metab.*, 10, 178-188.
- 9) Kadomatsu, T., Tabata, M., & Oike, Y. (2011) *FEBS J.*, 278, 559-564.
- 10) Aoi, J., Endo, M., Kadomatsu, T., Miyata, K., Nakano, M., Horiguchi, H., Ogata, A., Odagiri, H., Yano, M., Araki, K., Jinnin, M., Ito, T., Hirakawa, S., Ihn, H., & Oike, Y. (2011) *Cancer Res.*, 71, 7502-7512.
- 11) Endo, M., Nakano, M., Kadomatsu, T., Fukuhara, S., Kuroda, H., Mikami, S., Hato, T., Aoi, J., Horiguchi, H., Miyata, K.,

- Odagiri, H., Masuda, T., Harada, M., Horio, H., Hishima, T., Nomori, H., Ito, T., Yamamoto, Y., Minami, T., Okada, S., Takahashi, T., Mochizuki, N., Iwase, H., & Oike, Y. (2012) *Cancer Res.*, **72**, 1784–1794.
- 12) Sun, K., Kusminski, C.M., & Scherer, P.E. (2011) *J. Clin. Invest.*, **121**, 2094–2101.
- 13) Maquoi, E., Munaut, C., Colige, A., Collen, D., & Lijnen, H.R. (2002) *Diabetes*, **51**, 1093–1101.
- 14) Tian, Z., Miyata, K., Tazume, H., Sakaguchi, H., Kadomatsu, T., Horio, E., Takahashi, O., Komohara, Y., Araki, K., Hirata, Y., Tabata, M., Takahashi, S., Takeya, M., Hao, H., Shimabukuro, M., Sata, M., Kawasuji, M., & Oike, Y. (2013) *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **57C**, 1–12.
- 15) Oike, Y. & Tabata, M. (2009) *Circ. J.*, **73**, 2192–2197.
- 16) Tazume, H., Miyata, K., Tian, Z., Endo, M., Horiguchi, H., Takahashi, O., Horio, E., Tsukano, H., Kadomatsu, T., Nakashima, Y., Kunitomo, R., Kaneko, Y., Moriyama, S., Sakaguchi, H., Okamoto, K., Hara, M., Yoshinaga, T., Yoshimura, K., Aoki, H., Araki, K., Hao, H., Kawasuji, M., & Oike, Y. (2012) *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **32**, 1400–1409.
- 17) Kessenbrock, K., Plaks, V., & Werb, Z. (2010) *Cell*, **141**, 52–67.
- 18) Grivennikov, S.I., Greten, F.R., & Karin, M. (2010) *Cell*, **140**, 883–899.
- 19) Kadomatsu, T., Uragami, S., Akashi, M., Tsuchiya, Y., Nakajima, H., Nakashima, Y., Endo, M., Miyata, K., Terada, K., Todo, T., Node, K., & Oike, Y. (2013) *PLOS ONE*, in press.
- 20) Bass, J. & Takahashi, J.S. (2010) *Science*, **330**, 1349–1354.
- 21) Keller, M., Mazuch, J., Abraham, U., Eom, G.D., Herzog, E. D., Volk, H.D., Kramer, A., & Maier, B. (2009) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 21407–21412.
- 22) Scheiermann, C., Kunisaki, Y., Lucas, D., Chow, A., Jang, J. E., Zhang, D., Hashimoto, D., Merad, M., & Frenette, P.S. (2012) *Immunity*, **37**, 290–301.
- 23) Bechtold, D.A., Gibbs, J.E., & Loudon, A.S. (2010) *Trends Pharmacol. Sci.*, **31**, 191–198.
- 24) Takahashi, J.S., Hong, H.K., Ko, C.H., & McDearmon, E.L. (2008) *Nat. Rev. Genet.*, **9**, 764–775.
- 25) van der Horst, G.T., Muijtjens, M., Kobayashi, K., Takano, R., Kanno, S., Takao, M., de Wit, J., Verkerk, A., Eker, A.P., van Leenen, D., Buijs, R., Bootsma, D., Hoeijmakers, J.H., & Yasui, A. (1999) *Nature*, **398**, 627–630.
- 26) Griffin, E.A., Jr., Staknis, D., & Weitz, C.J. (1999) *Science*, **286**, 768–771.
- 27) Zheng, J., Umikawa, M., Cui, C., Li, J., Chen, X., Zhang, C., Huynh, H., Kang, X., Silvany, R., Wan, X., Ye, J., Canto, A. P., Chen, S.H., Wang, H.Y., Ward, E.S., & Zhang, C.C. (2012) *Nature*, **485**, 656–660.
- 28) Dhanabal, M., LaRochele, W.J., Jeffers, M., Herrmann, J., Rastelli, L., McDonald, W.F., Chillakuru, R.A., Yang, M., Boldog, F.L., Padigar, M., McQueeney, K.D., Wu, F., Minskoff, S.A., Shimkets, R.A., & Lichenstein, H.S. (2002) *Cancer Res.*, **62**, 3834–3841.
- 29) Okada, T., Tsukano, H., Endo, M., Tabata, M., Miyata, K., Kadomatsu, T., Miyashita, K., Semba, K., Nakamura, E., Tsukano, M., Mizuta, H., & Oike, Y. (2010) *Am. J. Pathol.*, **176**, 2309–2319.
- 30) Camenisch, G., Pisabarro, M.T., Sherman, D., Kowalski, J., Nagel, M., Hass, P., Xie, M.H., Gurney, A., Bodary, S., Liang, X.H., Clark, K., Beresini, M., Ferrara, N., & Gerber, H.P. (2002) *J. Biol. Chem.*, **277**, 17281–17290.
- 31) Kersten, S. (2005) *Biochem. Soc. Trans.*, **33**, 1059–1062.
- 32) Le Jan, S., Amy, C., Cazes, A., Monnot, C., Lamande, N., Favier, J., Philippe, J., Sibony, M., Gasc, J.M., Corvol, P., & Germain, S. (2003) *Am. J. Pathol.*, **162**, 1521–1528.
- 33) Ito, Y., Oike, Y., Yasunaga, K., Hamada, K., Miyata, K., Matsumoto, S., Sugano, S., Tanihara, H., Masuho, Y., & Suda, T. (2003) *Cancer Res.*, **63**, 6651–6657.
- 34) Padua, D., Zhang, X.H., Wang, Q., Nadal, C., Gerald, W.L., Gomis, R.R., & Massague, J. (2008) *Cell*, **133**, 66–77.
- 35) Lichtenstein, L., Mattijssen, F., de Wit, N.J., Georgiadi, A., Hooiveld, G.J., van der Meer, R., He, Y., Qi, L., Koster, A., Tamsma, J.T., Tan, N.S., Muller, M., & Kersten, S. (2010) *Cell Metab.*, **12**, 580–592.
- 36) Goh, Y.Y., Pal, M., Chong, H.C., Zhu, P., Tan, M.J., Punugu, L., Lam, C.R., Yau, Y.H., Tan, C.K., Huang, R.L., Tan, S.M., Tang, M.B., Ding, J.L., Kersten, S., & Tan, N.S. (2010) *Am. J. Pathol.*, **177**, 2791–2803.
- 37) Oike, Y., Ito, Y., Maekawa, H., Morisada, T., Kubota, Y., Akao, M., Urano, T., Yasunaga, K., & Suda, T. (2004) *Blood*, **103**, 3760–3765.
- 38) Marchio, S., Soster, M., Cardaci, S., Muratore, A., Bartolini, A., Barone, V., Ribero, D., Monti, M., Bovino, P., Sun, J., Giavazzi, R., Ascoli, S., Cassoni, P., Capussotti, L., Pucci, P., Bugatti, A., Rusnati, M., Pasqualini, R., Arap, W., & Bussolino, F. (2012) *EMBO Mol. Med.*, **4**, 1156–1175.
- 39) Zhang, Y., Hu, X., Tian, R., Wei, W., Hu, W., Chen, X., Han, W., Chen, H., & Gong, Y. (2006) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **347**, 100–108.