

# 学位論文抄録

アンジオポエチン様因子2の癌転移における役割  
(A critical role of Angiopoietin-like protein 2 in tumor metastasis)

中野正啓

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻乳腺内分泌外科学

指導教員

岩瀬 弘敬 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻乳腺内分泌外科学

尾池 雄一 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻分子遺伝学

## 学位論文抄録

【目的】慢性炎症は癌の進展に重要な役割を果たすと考えられている。慢性炎症促進因子であるアンジオポエチン様因子2 (Angiopoietin-like protein 2: Angptl2)が化学物質誘発皮膚癌マウスモデルにおいて発癌や転移に関連することが明らかになったが、ヒトについての報告はない。本研究ではヒト乳癌および肺癌において Angptl2 が浸潤や転移に及ぼす影響や Angptl2 発現の分子メカニズムを解明することを目的とした。

【方法】ヒト乳癌患者血清を用いて乳癌の進行度と血清 Angptl2 濃度の関係について解析した。乳癌細胞および肺癌細胞を用いて Angptl2 発現細胞の特徴を観察し、*Angptl2* 遺伝子のノックダウンや過剰発現による癌細胞の形質の変化について検討した。また、免疫不全マウスにこれらの癌細胞を移植することにより生体内における *Angptl2* ノックダウン細胞や *Angptl2* 過剰発現細胞の働きについて検討した。また、癌細胞に *Angptl2* レポータープラスミドを導入することで発現制御について解析した。

【結果】ヒト乳癌患者の解析で、遠隔転移のある乳癌患者では転移のない患者にくらべて血清 Angptl2 濃度が有意に高いことがわかった。Angptl2 は癌細胞が発現・分泌しており、自己分泌あるいは傍分泌的な作用により癌細胞自身の遊走能、浸潤能や血管新生能を亢進することが明らかになった。また、癌細胞における *Angptl2* 遺伝子のノックダウンは癌細胞マウス移植モデルにおいて肺転移を減少させ生存期間を延長させることができた。逆に *Angptl2* 遺伝子の過剰発現でマウスの肺転移が増加し生存期間が短縮した。Angptl2 の制御機構では、転写因子 NFAT、ATF2 および c-Jun が Angptl2 を誘導していることが明らかになった。

【考察】本研究結果で、Angptl2 の作用によりヒトの癌において癌細胞がより間葉系の形質を獲得することがわかり、これによって転移能を促進させるという癌種を越えた普遍的な機能があることが明らかになった。Angptl2 を制御する NFAT は抗血管新生治療により活性化されることも報告されており、Angptl2 が癌の治療抵抗性にも関与していることが示唆される。

【結論】Angptl2 はヒトの進行再発癌における新たな治療標的となり得る可能性がある。