

学位論文抄録

アンジオポエチン様因子 2 は皮膚がんの発症と進展を促進する
(The role of Angiopoietin-like protein 2 in carcinogenesis and tumor cell metastasis)

青井 淳

熊本大学大学院医学教育部博士課程臨床医科学専攻皮膚機能病態学

指導教員

尹 浩信 教授

熊本大学大学院医学教育部医学専攻皮膚病態治療再建学

尾池 雄一 教授

熊本大学大学院医学教育部医学専攻分子遺伝学

学位論文抄録

【目的】慢性炎症はがんの発症、進展において重要な役割を果たしている。しかし、その詳細な機序は未だ不明な点が多い。近年、肥満などのメタボリックシンドロームといわれる一連の疾患群において、脂肪細胞から分泌されるアンジオポエチン様因子 2(Angiopoietin-like protein 2; *Angptl2*)が慢性炎症を惹起し、その結果インスリン抵抗性を引き起こすことが報告されている。本研究では、がんの発症、進展・転移における *Angptl2* の役割機能解明が目的である。

【方法】表皮特異的に *Angptl2* が発現している K14-*Angptl2* transgenic マウス、*Angptl2* knockout マウスとそれぞれの遺伝子型の同腹子の野生型マウスを用いて、化学物質誘発皮膚がんモデルを作製し、発がんおよび転移について検討した。

【結果】K14-*Angptl2* transgenic マウスにおける化学物質誘発皮膚がんモデルでは、野生型マウスと比較して発がん及び血管新生が促進され、他臓器転移が増加し、生存期間は短縮した。一方、*Angptl2* knockout マウスでは野生型マウスと比較して、発がん及び転移は著明に減少し、生存期間の延長に至った。これらの結果より、*Angptl2* 発現レベルと発がん及び転移は関与することが明らかとなった。

【考察】本研究結果より、化学物質誘発皮膚がんの発症、がん浸潤・転移には、*Angptl2* が重要な役割を果たしていることが明らかとなった。化学物質誘発皮膚がんモデルでは、まだ“pre-neoplastic change”と“malignant conversion”は皮膚における *Angptl2* 発現レベルと相関する。*Angptl2* は発がんへの感受性を上げて SCC の発症を促す。また、*Angptl2* の発現レベルは転移の頻度や重症度に相関する。がん細胞によって産生される *Angptl2* は腫瘍関連血管新生・リンパ管新生を促すだけでなく、TGF- β /Smad 経路を活性化することで間葉系の性質の獲得を促進する。

【結論】*Angptl2* は、がんの発症、進展・転移を抑制するための新たなターゲットとなりうる。