

# 学位論文抄録

皮膚筋炎におけるアンジオポエチン様因子 2 の役割  
(A chronic inflammatory mediator, Angiopoietin-like protein2  
contributes to dermatomyositis)

緒方 亜紀

熊本大学大学院医学教育部博士課程医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博士課程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博士課程医学専攻分子遺伝学

## 学位論文抄録

[ 目的 ] 皮膚筋炎 (Dermatomyositis:DM) は、皮膚と骨格筋組織での慢性炎症を特徴とし、臨床的にはヘリオトロープ疹に代表される多様な皮疹と、近位筋優位の筋力低下を特徴とする自己免疫疾患の一つである。その病因は未だ不明な点が多い。アンジオポエチン様因子 2 (Angiopoietin-like protein 2 ; Angptl2) は慢性炎症を基盤とした肥満及び関連代謝疾患、関節リウマチ、がんなど、様々な疾患の病態の発症・進展に関与することが解明されている。

本研究は、DM における Angptl2 の役割解明が目的である。

[ 方法 ] DM 患者皮疹部の生検組織を用いて、皮膚における Angptl2 の発現と局在を検討した。さらに Angptl2 が DM 患者の病態形成を促進するか、表皮細胞特異的に Angptl2 を持続発現させた K14-Angptl2 transgenic (Tg) マウスを用いて解析した。また、ヒトケラチノサイトを用いた *in vitro* 実験により、Angptl2 の発現誘導機構と作用機構について検討した。

[ 結果 ] DM 患者の皮疹部では非 DM 正常皮膚に比較して、表皮細胞に Angptl2 の豊富な発現を認めた。K14-Angptl2 Tg マウスは、DM 患者に類似した皮膚の肉眼・病理組織所見を呈したが、筋逸脱酵素上昇や筋力低下などの筋所見は呈さなかった。ヒトケラチノサイトを用いた実験では、低酸素刺激で Angptl2 の発現が誘導され、ヒト Angptl2 タンパクを添加すると、NF- $\kappa$ B 経路が活性化し炎症性サイトカイン IL-1 $\beta$ 、IL-6 の発現が誘導された。DM 患者の筋細胞にも Angptl2 の発現を認めた。マウス骨格筋細胞を用いた *in vitro* 実験においても、低酸素刺激で Angptl2 の発現が誘導され、Angptl2 刺激により NF- $\kappa$ B 経路の活性化がみられることが確認された。

[ 考察 ] 本研究により、DM の皮疹部における病態形成には皮膚由来の Angptl2 が重要な役割を果たすことを明らかにした。補体関連の微小血管障害が毛細血管の破壊や血流障害を引き起こしている DM の病変部では慢性的な低酸素状態にあると考えられるため、DM の皮膚では Angptl2 発現が誘導され、NF- $\kappa$ B 経路を活性化して慢性炎症を引き起していると考えた。また、DM 患者の筋細胞にも Angptl2 の発現を認め、筋由来の Angptl2 が DM 患者の筋症状にも影響を与える可能性を示したが、Angptl2 と筋症状の関連については骨格筋に Angptl2 を過剰発現させたマウスなどを用いたさらなる検討が必要であると考えられる。

[ 結論 ] 皮膚由来の Angptl2 は、慢性炎症の誘導を介して皮膚筋炎の皮疹部における病態形成に関与しており、新たな治療標的となり得る可能性がある。