

## 緒方 亜紀氏の学位論文審査の要旨

### 論文題目

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)

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 ; Angpt12) は慢性炎症を基盤病態とした肥満及び関連代謝疾患、関節リウマチ、がんなどの様々な疾患の発症・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Angpt12の役割を解析したものである。

方法として、DM患者皮疹部の生検組織を用いて、皮膚におけるAngpt12の発現と局在を検討した。さらにAngpt12がDM患者の病態形成を促進するか、表皮細胞特異的にAngpt12を持続発現させたK14-Angpt12 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、Angpt12の発現誘導機構と作用機構について検討した。

本研究の結果として、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Angpt12の豊富な発現を認めた。K14-Angpt12 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Angpt12の発現が誘導され、ヒトAngpt12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Angpt12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Angpt12の発現が誘導され、Angpt12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。以上より申請者は、皮膚由来のAngpt12がオートクリン/パラクリンのように皮膚細胞に作用し、NF- $\kappa$ B経路を介して慢性炎症を誘導する結果、DMの皮疹部における病態促進に関与していることを明らかにした。

公開審査では、(1) DM患者における血清Angpt12上昇の解釈；(2) DMの他の実験モデル；(3) DMの治療薬；(4) K14-Angpt12 Tgマウスにおいて筋組織に変化が見られない理由；(5) DMでの発がんにおけるAngpt12の役割；(6) Angpt12の誘導のメカニズム；(7) K14-Angpt12 Tgマウスにおける免疫機能；(8) DM特異的皮疹におけるAngpt12の役割；(9) 筋肉組織にDM病変を発症させる実験系；(10) Angpt12の受容体；(11) DMにおけるAngpt12の特異性、(12) 他皮膚疾患におけるAngpt12の発現および発現誘導メカニズムなど、について活発な質疑が行われ、申請者からは概ね適切な回答が得られた。

本研究は、DM患者の生検組織、Angpt12Tgマウス、培養ケラチノサイトを用いた実験により、皮膚由来のAngpt12が慢性炎症の誘導を介してDMの皮疹の病態に関与していることを明らかにし、新たな治療標的となる得る可能性を示したものであり、高く評価される。

審査委員長 細胞情報薬理学担当教授

中西 宏之

審査結果

学位申請者名：緒方亜紀

専攻分野： 皮膚機能病態治療再建学

学位論文名：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)

指導教官名： 尹 浩信 教授  
尾池 雄一 教授

判定結果：

㊦

不可

不可の場合： 本学位論文名での再審査

可

不可

平成24年2月8日

審査委員長 細胞情報薬理学担当教授

中西 宏之

審査委員 呼吸器外科学分野担当教授

鈴木 寛

審査委員 幹細胞誘導分野担当教授

江良 拓実

審査委員 神経内科学分野担当講師

平野 照之