

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（歯学）	氏名	西山 沙由理
学位授与の条件	学位規則第4条第①2項該当		
論文題目 LILRB2 controls inflammation induced by ANGPTL2 in synoviocytes (LILRB2 は滑膜細胞において ANGPTL2 による炎症を制御する)			
論文審査担当者			
主査	教授	吉子 裕二	印
審査委員	教授	宿南 知佐	
審査委員	教授	太田 耕司	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>変形性顎関節症（TMJ-OA）は，下顎頭軟骨の変性・破壊を特徴とする退行性病変であり，進行すると開咬などの不正咬合を引き起こす難治性疾患である。TMJ-OAの初期段階では滑膜炎を伴うことが多く，発症および進行の原因の一つと考えられている。滑膜細胞はサイトカインなどの炎症誘発性メディエーターを関節腔内に放出し，最終的に MMPs といった基質分解酵素を過剰に誘導することで軟骨は破壊される。</p> <p>アンジオポエチン様因子 2（ANGPTL2）は，組織損傷の修復やリモデリングに関与しており，その機能亢進は慢性炎症を引き起こし，様々な疾患の発症・増悪に関連することが明らかになっている。インテグリン<math>\alpha 5 \beta 1</math> は ANGPTL2 の受容体として知られており，炎症性疾患との関連も多く報告されている。我々も軟骨細胞においてインテグリン<math>\alpha 5 \beta 1</math> を介する炎症関連因子の発現誘導を確認している。一方，白血球免疫グロブリン様受容体 B2（LILRB2）は 2012 年に ANGPTL2 の受容体であることが確認され，造血幹細胞の増殖や癌の発生，進行に関与していることが明らかとなった。しかしながら，ANGPTL2-LILRB2 axis の滑膜の炎症への関与は不明である。本研究は，滑膜細胞における LILRB2 を介した ANGPTL2 の炎症関連因子への影響を解明するとともに，近年 OA との関連が報告されている JAK/STAT シグナルについても検討を加えた。</p> <p>1. ヒト膝関節由来線維芽細胞様滑膜細胞（HFLS）におけるインテグリン<math>\alpha 5</math>，インテグリン<math>\beta 1</math> および LILRB2 の発現を確認するため，定量 PCR を行った。</p> <p>2. HFLS において ANGPTL2 が炎症関連因子の遺伝子誘導するか否かを確認するため，上記受容体および炎症関連因子（IL-1<math>\beta</math>，IL-6，TNF-<math>\alpha</math>，COX-2，bFGF，MCSF，MMP-3）の遺伝子発現をリアルタイム PCR で定量した。また，MAPKs，NF-<math>\kappa</math>B および Akt シグナルについてウェスタンブロットを用いて検討した。</p> <p>3. HFLS 細胞を用い，ANGPTL2 誘導性の炎症に対する LILRB2 の関与を明らかにするため，LILRB2 中和抗体を用い，ANGPTL2 依存性の炎症関連因子の遺伝子発現への影響をリアルタイム PCR によって解析した。また，MAPKs，NF-<math>\kappa</math>B および Akt のリン酸化をウェスタンブロット解析を用い検討した。</p> <p>4. ANGPTL2 誘導性の炎症による JAK シグナル伝達経路への影響を確認するため，</p>			

HFLS に ANGPT2 および LILRB2 中和抗体を添加し、JAKs (JAK1, JAK2, JAK3 および Tyk2) のリン酸化に及ぼす影響についてウェスタンブロット解析を用いて検討した。

これらの実験より、以下のことが明らかとなった。

1. HFLS においてインテグリン  $\alpha 5$ ,  $\beta 1$  および LILRB2 の遺伝子発現が認められた。
2. ANGPTL2 はインテグリン  $\alpha 5$ ,  $\beta 1$ , LILRB2 およびいずれの炎症関連因子の遺伝子発現レベルを上昇させた。また、MAPKs, NF- $\kappa$ B および Akt のリン酸化が亢進された。
3. LILRB2 中和抗体は ANGPTL2 依存性の炎症関連因子の遺伝子発現と、MAPK, NF- $\kappa$ B および Akt のリン酸化を抑制した。
4. ANGPTL2 は JAK1, JAK2, JAK3 および Tyk2 のリン酸化を促進したが、LILRB2 中和抗体は JAK1, JAK2, Tyk2 のリン酸化を抑制した。

以上の結果、滑膜細胞においては、ANGPTL2 は LILRB2 を介して MAPKs, NF- $\kappa$ B, Akt, JAK1, JAK2 および Tyk2 のリン酸化を促進することによって、炎症を惹起する可能性が示唆された。

よって審査委員会委員全員は、本論文が西山 沙由理に博士 (歯学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。