

## Angiopoietin-like protein 2 は骨芽細胞分化の positive regulator として機能する

高野, 愛子

<https://hdl.handle.net/2324/1806940>

---

出版情報：九州大学, 2016, 博士（歯学）, 課程博士  
バージョン：  
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）

氏 名 : 高野 愛子

論 文 名 : Angiopoietin-like protein 2 は骨芽細胞分化の positive regulator として機能する

区 分 : 甲

### 論 文 内 容 の 要 旨

アンジオポエチン様タンパク質 2 (Angptl2) は慢性炎症を基盤とするメタボリックシンドロームの発症や進展に関与する炎症性メディエーターである。脂肪組織で発現が高いが、低酸素ストレス、小胞体ストレス、炎症性サイトカイン刺激によってその発現が増加し、単球の遊走や、血管内皮細胞の炎症応答を誘導する事で脂肪組織の慢性炎症を惹起する (Tabata M *et al.* 2009 Cell Metab)。炎症性骨破壊は、骨芽細胞による造骨と破骨細胞による骨吸収のバランスの崩壊によって生じる。既存のデータベース (Refex: <http://refex.dbcls.jp/>) から、正常骨組織においても Angptl2 の発現は高い事が示唆されているが、不思議な事に骨組織の炎症及び骨代謝と Angptl2 との関連についての報告はない。

Angptl2 は炎症のメディエーターとして着目されているが、一方で 3T3-L1 の脂肪分化には必須の因子であるという報告もある (Kitazawa M *et al.* 2011 Endocrinology)。骨組織を構成する細胞群は主に造血幹細胞、未分化間葉系幹細胞から分化する。造血幹細胞から分化する単球及び破骨細胞のモデルとして用いた RAW264 細胞の内在性 Angptl2 の mRNA 発現が極めて低レベルであったのに対し、3T3-L1 脂肪細胞と同じ未分化間葉系幹細胞由来である骨芽細胞のモデルとして用いた MC3T3-E1 細胞における Angptl2 の mRNA 発現が高レベルであることを予備実験にて見出した。以上から、Angptl2 が骨芽細胞の生存や分化に何らかの機能を及ぼしているとの仮説を立て研究を行った。

MC3T3-E1 において内在性 Angptl2 の発現は、骨芽細胞分化に伴い減少した。RAW264 において LPS 刺激で Angptl2 の発現が増加したのに対し、MC3T3-E1 においては Angptl2 の発現は TNF- $\alpha$  および LPS 刺激によって減少した。MC3T3-E1 の Angptl2 をノックダウンすると、ALP の発現が抑制され、石灰化も抑制された。未分化間葉系幹細胞のモデルである ST2 細胞の Angptl2 をノックダウンすると脂肪細胞分化、骨芽細胞分化共に抑制された。MC3T3-E1 において Angptl2 はオートクライン的に NF- $\kappa$ B, Akt, JNK, ERK 等のシグナルを活性化したことから、これらの経路で Osterix や ALP の発現を増加させ骨芽細胞分化を促進しているものと考えられた。さらに、分化前の MC3T3-E1 および ST2 の Angptl2 をノックダウンすると細胞増殖が抑制された。

以上から、骨芽細胞においては本来 Angptl2 の発現は比較的高いが、TNF- $\alpha$  や LPS 刺激でその発現が減少し、これによりオートクライン的に骨芽細胞自身の増殖や分化が抑制され、骨代謝のバランスが崩壊し炎症性骨破壊の進行の一因となる可能性が考えられた。すなわち本研究は、Angptl2 が未分化状態の間葉系幹細胞の恒常性の維持、かつ細胞分化初期における分化の positive regulator として機能している可能性を初めて示した。