

Serum progranulin levels are elevated in patients with systemic lupus erythematosus, reflecting disease activity

田中, 淳

<https://hdl.handle.net/2324/1441089>

出版情報：九州大学, 2013, 博士（医学）, 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（2）



氏 名：田中 淳

論文題名：Serum progranulin levels are elevated in patients with systemic lupus erythematosus, reflecting disease activity
(全身性エリテマトーデス患者において血清プログランニューリン濃度は上昇しており、疾患活動性を反映する)

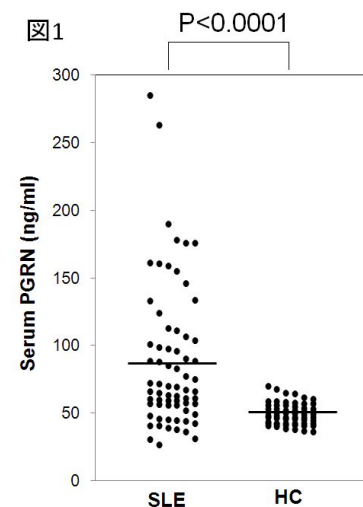
区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

背景と目的：Progranulin (PGRN)は、CpG-DNA 刺激により誘導される TLR9 シグナルの共役因子、Granulin (GRN)の前駆体である。全身性エリテマトーデス (SLE)においては TLR9 シグナルが病態に重要な役割を果たしているため、我々は PGRN が SLE の病態への関与の有無を明らかにする事を目的とした。

方法：SLE 患者 68 名および健常者 60 名の血清中の PGRN および IL-6 濃度を ELISA で測定した。次に血清 PGRN 濃度と確立された疾患活動性マーカーの相関を評価した。血清 PGRN 濃度が 80 ng/ml 以上の場合、治療後の再評価も行った。また、健常人末梢血単核球(PBMC)を a) 各種 TLR リガンド±リコンビナント PGRN で刺激、b) 抗 PGRN 中和抗体あるいは control 抗体の存在下で 10% SLE 患者血清±DNase 処理で刺激し、上清中の IL-6 濃度を測定した。

結果：SLE 患者の血清 PGRN 濃度は健常人と比較し有意に高く(図 1)、臨床症状と有意に関連していた(表 1)。また、SLE 患者の血清 PGRN 濃度は、疾患活動性マーカーである



血清抗 ds-DNA 抗体
や SLEDAI とは有意
な正の相関を、
CH50、C3、C4 とは
有意な負の相関を
認め(図 2)、治療
は有意に低下して
いた(図 3)。リコン
ビナント PGRN は
CpG B の存在下特

表1

Feature	Number	Mean PGRN (95% confidence interval)		P
		Positive ^a	Negative ^a	
Serologic feature ^b				
Anti-Sm	25/17	111.8 (93.4-130.1)	94.1 (56.5-131.7)	0.381 ^c
Anti-nRNP	23/12	128.9 (102.7-155.0)	74.9 (53.5-96.3)	0.002 ^c
Anti-Ro	26/13	102.7 (79.6-125.8)	105.6 (67.6-143.6)	0.888
Anti-CL	20/24	112.4 (84.0-140.8)	87.4 (65.2-109.6)	0.150
Clinical features ^d				
0	22	51.3 (34.5-68.1)		<0.001 ^{ef}
1-2	31	91.8 (81.1-102.5)		<0.001 ^e
3-8	15	132.3 (113.1-151.5)		0.005 ^g

anti-Sm, 抗Sm抗体; anti-nRNP, 抗nRNP抗体; anti-Ro, 抗SS-A抗体; anti-CL, 抗カルジオリピン抗体^a症状の有 (present) or 無 (absent) ^b一部データ欠落あり ^cWelch t test ^d顔面紅斑/円盤状皮疹、脱毛、口内炎、漿膜炎、関節炎、腎炎、中枢神経病変、血管炎、38℃以上の発熱、血小板減少、白血球減少、貧血を含んだ臨床症状数 ^e臨床症状数3-8個と比較して ^f臨床症状数1-2個と比較して ^gP for trend

異的に健常人 PBMC からの IL-6 産生を有意に増強した。また、健常人 PBMC を 10% SLE 患者血清存在下に培養すると IL-6 の産生が亢進するが、この系において、control 抗体を加えた群と比べ、抗 PGRN 中和抗体を加えた群および control 抗体 + 血清を DNase 処理した群では上清中の IL-6 濃度が有意に低下した。SLE 患者において血清 PGRN 濃度は

図2

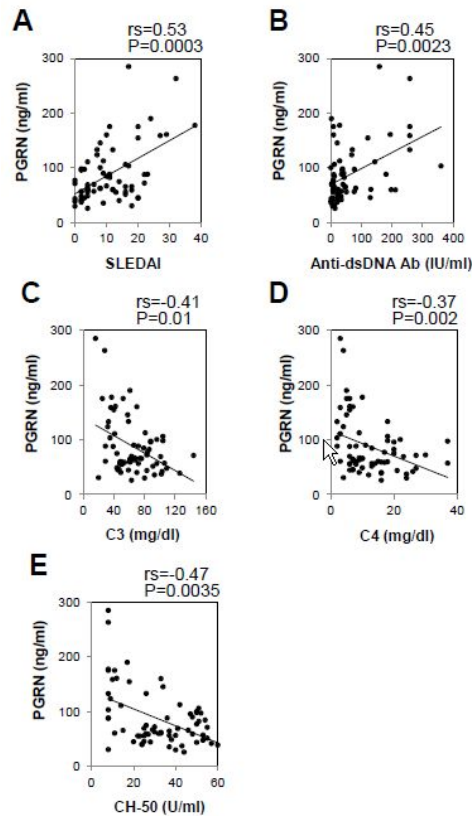
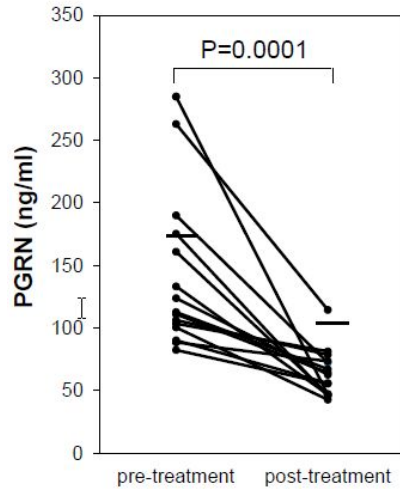


図3



血清 IL-6 濃度と有意な正の相関を示した(図4)。

結論：血清 PGRN 濃度は SLE の有用な疾患活動性マーカーとなり得る。PGRN は TLR9 シグナルを増強することで SLE の病態に関与している可能性が示唆された。

図4

