

研究紹介

腎臓における Pentraxin3 (PTX3)の発現と血中濃度の関係

- 1) 新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎・膠原病内科学分野
- 2) 神戸大学大学院医学研究科 腎臓内科学 腎・血液浄化センター
- 3) 新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎泌尿器病態学分野

吉田 一 浩¹⁾、今井 直 史¹⁾、西 慎 一²⁾、
中川 由 紀³⁾、齋藤 和 英³⁾、高橋 公 太³⁾、
成田 一 衛¹⁾

はじめに

Pentraxin3 (PTX3) は interleukin (IL) -1 や tumor necrosis factor- α (TNF- α) の刺激によって炎症局所の細胞から産生される急性反応性蛋白であり、肝臓で産生される炎症性マーカーである C 反応性蛋白質 (CRP) や血清アミロイド P (SAP) よりも敏感に局所的な感染や炎症に反応する。既に幾つかの臨床研究において、血漿中 PTX3 濃度が特定の炎症性疾患の重症度や予後などと相関すると報告されている^{1), 2)}。

透析患者や CKD 患者でも血漿中 PTX3 濃度が上昇するとの報告がみられ^{3), 4)}、IgA 腎症、膜性増殖性糸球体腎炎、ループス腎炎では腎組織内で PTX3 が発現していることが報告されている⁵⁾。しかし、移植腎における検討はなされていない。

我々は腎炎及び移植腎における PTX3 の発現意義、および血漿中 PTX3 濃度との関係についての検討を行っており、その一部を報告する。

1. Pentraxin3 (PTX3)

PTX3 は 1992 年 Breviario らが初めて単離に成功した蛋白で⁶⁾、補体活性化や好中球の食作用刺激などの生理活性を有し、pentraxin super family に属する。Pentraxin super family はカルボキシル末端に共通の pentraxin ドメインを有し、unrelated long アミノ末端ドメインを有する long pentraxin と有さない short pentraxin に大別される。炎症性マーカーとしてよく知られる CRP や SAP は short pentraxin に分類され、PTX3 は

long pentraxin に分類される。

PTX3 は、リポ多糖体 (LPS) や IL-1、TNF- α などの炎症性サイトカインの刺激により血管内皮細胞やマクロファージ、線維芽細胞、血管平滑筋細胞などの炎症局所で産生されるため、主に IL-6 の刺激により肝臓で産生される CRP より、鋭敏に局所的な感染や炎症を反映するバイオマーカーと考えられている。

血漿中 PTX3 濃度は正常な状態では極めて低いが、いったん炎症が生じると急激に上昇するため、様々な疾患や病態での検討が進んでいる。急性心筋梗塞では、血漿中 PTX3 濃度は CRP に比べ比較的早期に上昇しそして正常範囲に戻るため、早期の虚血傷害の病態変動を反映していると考えられている⁷⁾。また、潰瘍性大腸炎やクローン病といった炎症性腸疾患の血漿中 PTX3 濃度は、活動期にのみ有意に上昇しており、重症度判定や治療予後の予測などに有用と報告されている²⁾。

2. 腎炎における PTX3

Bussolati らは、IgA 腎症や膜性増殖性糸球体腎炎 I 型、メサンギウム増殖を伴うループス腎炎では、メサンギウム領域や糸球体内皮細胞で PTX3 の発現が亢進し、正常例や膜性腎症、巣状分節性糸球体硬化症などでは PTX3 の発現が見られないこと、および間質傷害を伴う例では間質に PTX3 が発現していることを報告し、腎炎でも PTX3 が糸球体や間質傷害に関与している可能性を示唆している³⁾。

我々の検討でも、線維性半月体や硬化糸球体といったいわゆる慢性病変周囲ではPTX3の発現は見られないものの、細胞性半月体等のいわゆる活動性病変周囲でPTX3の発現が亢進していることが確認されている（未報告）。

3. 移植腎における PTX3

腎移植の抗体関連型拒絶反応では移植腎の傍尿管毛細血管（PTC）へのC4d沈着が重要視されているが、ABO血液型不適合移植においては抗体関連拒絶反応とは関係なくC4dがPTCへ沈着する症例が存在するため、C4dとは別の組織学的な拒絶反応のマーカーが期待されている。

そこで我々は移植腎におけるPTX3の発現意義についても検討を進めている。当施設で生体腎移植術が施行され、移植時及び移植後の腎生検が施行された症例を対象とし、PTX3の発現と、臨床データや組織病変との関連について検討した。移植腎ではPTX3は主に間質に発現していた。移植腎間質中の抗PTX3抗体陽性領域の割合（PTX3%）は、移植時は5%未満であったが、拒絶反応発症時には有意に増加し、治療により有意に減少していた。PTX3%は、生検時蛋白尿や血清クレアチニン値、CRPやSAAと正の相関を示し、推定糸球体ろ過量とは負の相関を示した。また、移植腎の病理学組織学的な診断基準であるBanff分類の組織病変スコアのうち、急性病変スコアのt、v、ptc、C4dスコアでは重症度と共にPTX3%は増加したが、iとgおよび慢性病変スコアとは関連がなかった。以上から移植腎組織におけるPTX3の発現は、急性拒絶反応の組織学的な指標になる可能性が示唆された⁷⁾。

現在は更に腎移植レシピエントにおける血漿中PTX3濃度の経時変化についても検討を加えながら症例の蓄積を行っている。

4. 結語

さらなる症例の検討によって腎炎や腎移植におけるPTX3の発現意義を明らかにし、バイオマーカーとしての可能性を確立することを目標としている。

5. 謝辞

本研究に対して平成23年新潟県医師会研究助成金を賜り、この場をお借りして感謝申し上げます。

文献

- 1) Peri G, Inrona M, Corradi D, et al : PTX3, A prototypical long pentraxin, is an early indicator of acute myocardial infarction in humans. *Circulation* 2000; 102: 636-641.
- 2) Kato S, Ochiai M, Sakurada T, et al : Increased expression of long pentraxin PTX3 in inflammatory bowel diseases. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1910-1916.
- 3) Boehme M, Kaehne F, Kuehne A, et al : Pentraxin 3 is elevated in haemodialysis patients and is associated with cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2224-2229.
- 4) Tong M, Carrero JJ, Qureshi AR, et al : Plasma pentraxin 3 in patients with chronic kidney disease: associations with renal function, protein-energy wasting, cardiovascular disease, and mortality. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 889-897.
- 5) Bussolati B, Peri G, Salvidio G, et al : The Long Pentraxin Ptx3 Is Synthesized in IgA Glomerulonephritis and Activates Mesangial Cell. *The Journal of Immunology* 2003; 170: 1466-1472.
- 6) Breviario F, d'Aniello EM, Golay J, et al : Interleukin-1-inducible genes in endothelial cells. Cloning of a new gene related to C-reactive protein and serum amyloid P component. *J Biol Chem* 1992; 31: 22190-22197.
- 7) 今井直史, 西慎一, 吉田一浩, 他 : 移植腎におけるペントラキシン3の発現. 第44回日本臨床腎移植学会記録集 腎移植症例集 2011: 75-78.