

令和 6 年 4 月 22 日現在

機関番号：33703

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K08788

研究課題名（和文）炎症性皮膚疾患の病態におけるプログランニリンの役割

研究課題名（英文）The role of progranulin in the pathogenesis of inflammatory skin diseases

研究代表者

清島 真理子 (SeishimaThe, Mariko)

朝日大学・歯学部・教授

研究者番号：00171314

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：乾癬では健常人に比べ有意に血清プログランニリン（PGRN）濃度が増加しPASIスコアと正の相関があった。また血清中のIL-17およびIL-22濃度と相関した。アトピー性皮膚炎患者血清でもPGRN濃度が有意に高く、TARC値およびIL-36濃度と正の相関がみられた。次に、培養表皮細胞ではPGRNを添加した際に細胞でのIL-23発現量が増加した。サイトカインを添加した際のPGRN発現量を検討したところ、IL-22、IL-36、TNF- α 添加により発現量の有意な増加がみられた。以上からPGRNは乾癬、アトピー性皮膚炎の病態においてサイトカインを介して役割を果たすことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

プログランニリンはサイトカイン産生を介して乾癬、アトピー性皮膚炎などの皮膚疾患の病態形成に関与することが明らかになり、今後の病態解明と創薬に役立つと考えられる。

研究成果の概要（英文）：Serum PGRN (progranulin) concentrations were significantly increased in psoriasis compared to healthy subjects and were positively correlated with PASI (psoriasis area and severity index) score, a clinical marker of psoriasis. We also found a correlation with serum PGRN concentrations and serum IL-17 and IL-22 concentrations. PGRN concentrations were significantly higher in sera from patients with atopic dermatitis and correlated positively with TARC (thymus and activation-regulated chemokine) and IL-36 concentrations.

The effects of PGRN on cultured epidermal cells were examined: IL-23 expression in epidermal cells was increased when PGRN was added to the culture medium. Furthermore, the expression of PGRN was significantly increased by the addition of IL-22, IL-36, and TNF- α to the culture medium. These results suggest that PGRN plays a role in the pathogenesis of psoriasis and atopic dermatitis via cytokines.

研究分野：皮膚科学

キーワード：プログランニリン 乾癬 アトピー性皮膚炎 サイトカイン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

プログランニューリン (PGRN) は上皮細胞、神経細胞、軟骨細胞、マクロファージなどで産生され、細胞増殖、遊走、形質転換、創傷治癒、腫瘍形成、炎症、薬剤耐性において重要な役割を果たす糖タンパクである。PGRN は好中球、マクロファージの活性化を抑制し、interleukin (IL) -8 などの proinflammatory (炎症惹起性) サイトカイン産生を低下させることが知られている。種々の疾患における役割を明らかにすることにより、疾患病態の解明や創薬につながる可能性が考えられる。

過去の研究において、種々の自己免疫疾患で血清中 PGRN 濃度の上昇と病勢との正の相関が報告されている。関節リウマチでは血清および関節液で有意に PGRN 濃度が増加する。全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、間質性肺疾患を合併する皮膚筋炎でも血清 PGRN の増加が報告されている。われわれは抗 MDA (melanoma differentiation-associated gene) 5 抗体陽性の皮膚筋炎で血清中 PGRN 濃度が有意に高値であること、治療に伴い正常化することを報告しており、皮膚筋炎におけるバイオマーカーとしての応用を検討している。

一方、皮膚疾患における PGRN の役割は不明な点が多い。乾癬の病態において樹状細胞、マクロファージから産生された Tumor necrosis factor (TNF)- α は発症とともに T1P-DC (TNF- α , iNOS-producing dendritic cell) を持続活性化させ、IL-23 や IL-17 を介して乾癬皮疹の形成に関与することが知られている。そこで TNF- α 阻害薬、IL-23 阻害薬、IL-17 阻害薬は乾癬で著効を示す。乾癬表皮で PGRN の発現が増加するという報告や乾癬における、PGRN の Treg 誘導作用の報告もあるが詳細は不明である。

アレルギー疾患である気管支喘息では健常人に比べ血清濃度が低いという報告もある。しかし、アレルギー性皮膚疾患の代表であるアトピー性皮膚炎については明らかになっていない。

2. 研究の目的

本研究では乾癬とアトピー性皮膚炎について、患者血清中の PGRN 濃度を測定し、健常人と比較するとともに疾患の重症度、治療法、疾患重症度マーカーやサイトカイン濃度との関連についても明らかにする。

培養表皮細胞における PGRN 添加時のサイトカインの変化およびサイトカイン添加時のサイトカインの発現を検討し、これらの皮膚疾患の病態モデルにおける PGRN の役割を解明する。

3. 研究の方法

乾癬患者、アトピー性皮膚炎患者、健常人より採血し、血清 PGRN 濃度を ELISA 法で測定する。さらに、乾癬の病型 (尋常性、関節症性など) による差異、治療内容、有効性評価などについても詳細に検討する。乾癬の臨床的重症度マーカーである PASI (psoriasis area and severity index) スコア、血清 IL-8、IL-17、IL-22、IL-23、TNF- α 、interferon (IFN)- γ 濃度も測定する。

アトピー性皮膚炎患者については臨床的重症度マーカーである EASI (eczema area and severity index) および SCORAD (severity scoring of atopic dermatitis) を用いて、臨床的重症度と血清 PGRN 濃度との相関を検討する。さらに、血清 IgE 濃度および Th2 サイトカインのマーカーとして臨床で使用されている thymus and activation-regulated chemokine (TARC) 値との相関も検討する。

また、培養実験において、培養表皮細胞の培養液に PGRN を添加し、細胞増殖を検討する。さらに培養液中の IL-8、IL-17、IL-22、IL-23、TNF- α 、IFN- γ の濃度を ELISA 法で測定するとともに real-time PCR により培養細胞中のこれらの遺伝子発現を検討する。また、培養表皮細胞の培養液に、IL-22、IL-36、TNF- α 添加後の PGRN 濃度を測定する。

4. 研究成果

乾癬では健常人に比べ有意に血清 PGRN 濃度が増加し、乾癬の臨床的マーカーである PASI スコアと正の相関があった。しかし、関節症状の有無で差異はみられなかった。血清中の IL-17 濃度および IL-22 濃度と相関することも見出した。しかし、IFN- γ 、TNF- α 、IL-36 とは相関しなかった。

アトピー性皮膚炎患者血清でも PGRN 濃度が有意に高く、TARC 値および IL-36 濃度と正の相関があることを明らかにした。一方、IL-17、IL-22 とは相関しなかった。また、アトピー性皮膚炎の臨床的重症度マーカーである EASI および SCORAD スコア、血清 IgE 値と血清中 PGRN 濃

度の相関はなかった。

次に、培養表皮細胞における PGRN の作用を検討した。PGRN を培養液に添加した際に表皮細胞での IL-23 発現量が増加した。さらに種々のサイトカインを培養液に添加した際の PGRN 発現量を検討したところ、IL-22、IL-36、TNF- α 添加により発現量の有意な増加がみられた。

以上から PGRN は乾癬、アトピー性皮膚炎の病態においてサイトカインを介して役割を果たすことが示唆された。PGRN の臨床応用としては血清濃度を測定することにより種々の疾患における疾患および病勢のマーカーとしての意義が考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Fujii A, Mizutani YH, Kawamura M, Matusyama K, Mizutani Y, Shu E, Seishima M	4. 巻 4
2. 論文標題 Serum progranulin level is a novel tool for monitoring disease activity of dermatomyositis with anti-melanoma differentiation-associated protein 5 antibodies	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Cutan Immunol Allergy	6. 最初と最後の頁 50-56
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 清島真理子	4. 巻 41
2. 論文標題 プログランニューリンの臨床的意義	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 アレルギーの臨床	6. 最初と最後の頁 809-813
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究分担者	水谷 陽子 (Mizutani Yoko) (60759950)	岐阜大学・医学部附属病院・講師 (13701)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------