

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 10 日現在

機関番号：33916

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26670278

研究課題名(和文) 関節リウマチ患者におけるプログランニューリンおよびグラニューリン測定意義

研究課題名(英文) Increased serum GP88 (Progranulin) concentrations in rheumatoid arthritis.

## 研究代表者

齋藤 邦明 (SAITO, Kuniaki)

藤田保健衛生大学・保健学研究科・教授

研究者番号：80262765

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：増殖因子として同定されたプログランニューリン(Progranulin;PGRN)は、関節リウマチ(Rheumatoid arthritis、RA)において診断と治療のターゲット分子として注目されている。

血清PGRN値は、変形性関節症(Osteoarthritis; OA)およびRA症例において、健常人に比較して有意な増加がみられた。また関節液における値は、OA症例に比較してRA症例において顕著に高いことが明らかとなった。血清PGRN値は、血清TNF- $\alpha$  (r=0.373)およびsTNFR II (r=0.309)と弱い相関がみられた。血清PGRN測定は、臨床的予後予測分子として有効である事が示された。

研究成果の概要(英文)：GP88 (Progranulin; PGRN) is a secreted glycosylated protein with therapeutic target for rheumatoid arthritis (RA). However, the serum PGRN level in RA patients has not been investigated. We used enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) to quantify the serum levels of PGRN. A significant increase in serum PGRN levels was observed in RA ( $50.2 \pm 11.1$  ng/ml) and OA ( $45.4 \pm 6.6$  ng/ml) groups compared to those in age-matched healthy controls ( $40.4 \pm 9.9$  ng/ml) ( $P < 0.05$ ). Further, PGRN levels in the synovial fluid of RA patients ( $68.4 \pm 3.4$  ng/ml) were found to be significantly higher than those in OA patients ( $35.9 \pm 16.8$  ng/ml). Circulating PGRN in RA patients was weakly associated with TNF- $\alpha$  and sTNFR II concentration. Furthermore, PGRN/TNF- $\alpha$  ratio was correlated the stage of the disease in RA patients. Our results showed that the serum PGRN may be a useful approach to monitor the disease activity in RA patients.

研究分野：病態生化学

キーワード：プログランニューリン 関節リウマチ

1. 研究開始当初の背景

プログランニューリン(Progranulin;PGRN)は、グラニューリン/エピセリン・プレカーサー蛋白質として同定された血管新生並びに増殖因子である。これまでに、関節リウマチ(Rheumatoid arthritis, RA)の局所においてPGRNがTNF受容体と結合して炎症抑制作用を示すこと、一方でPGRNの分解産物であるグラニューリン(GRN)が炎症促進作用をもち、その分解はエラスターゼで調節されていることなどが明らかにされている。これらの分子の動態とその変動はRAの診断と治療のターゲットとして注目されているが、血中のPGRNの動態に着目して、臨床検体における測定意義を明らかにしようとした報告は見られない。

2. 研究の目的

RA疾患の病態に深く関与していると考えられるPGRNであるが、これまでにヒト血清中におけるPGRN基準値の設定やRA症例における血清PGRNの測定は行われていない。そこで本研究では、新規ヒトPGRN ELISA法を確立し、健康人およびRA症例におけるプログランニューリン値を測定し、測定系について評価を行った。またRA症例における血清PGRN測定の有用性について検討を行った。

3. 研究の方法

PGRN測定は新規に確立したELISA法を用いて検討を行った。健康人(n=417)、RA(n=56)およびOA (osteoarthritis, n=31)の血清中PGRN量を測定した。またRA,OA症例については関節液中PGRN量の測定も行った。さらにRA患者血清中のTNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ )およびTNFR (tumor necrosis factor receptor)についても測定を行った。RA患者におけるPGRN産生細胞の特定を行うために、関節滑膜切除症例を用いて免疫組織化学染色を行い、産生細胞の特定を行った。

4. 研究成果

健康人における血清PGRN基準値は $40.1 \pm 8.7 \text{ ng/ml}$ であり、年齢差、男女差は見られなかった(図1)。また血清PGRN値と一般検査項には、相関関係は認められなかった。OA症例における血清PGRN値は $45.4 \pm 6.6 \text{ ng/ml}$ 、RAにおける血清PGRN値は $50.2 \pm 11.1 \text{ ng/ml}$ であり、健康人に比較して有意に血清PGRNの増加がみられた(図2)。関節液における値は、OA症例に比較してRA症例において顕著に高いことが明らかとなった。

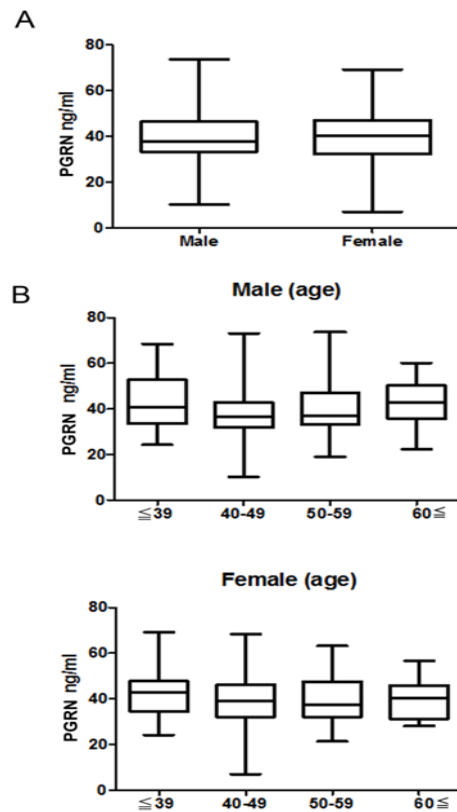


図1 性差、年齢差が血清PGRN値に及ぼす影響

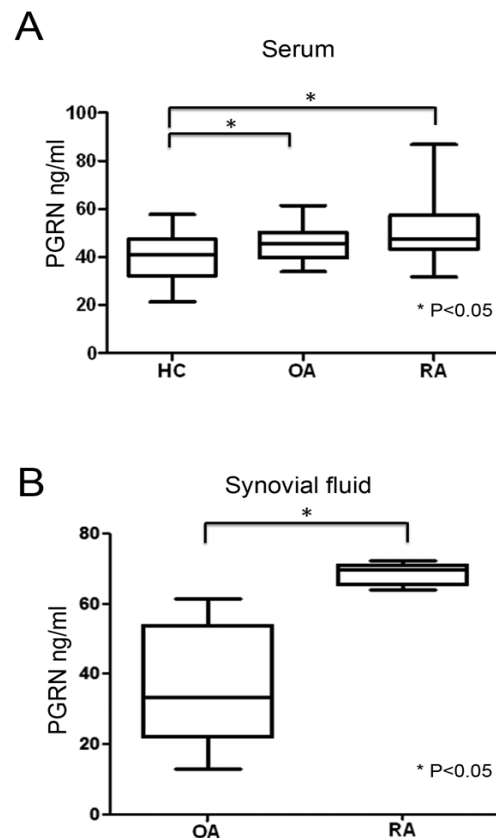


図2 関節炎患者と健康人との血清および関節液中PGRN値比較

血清 PGRN 値は、血清 TNF- $\alpha$  ( $r=0.373$ ) および sTNFR II ( $r=0.309$ ) と弱い相関関係が認められた (図 3)。関節滑膜切除症例を用いた免疫組織化学染色による検討により、PGRN 産生細胞は関節組織に浸潤している免疫系細胞であることが明らかとなった (図 4)。

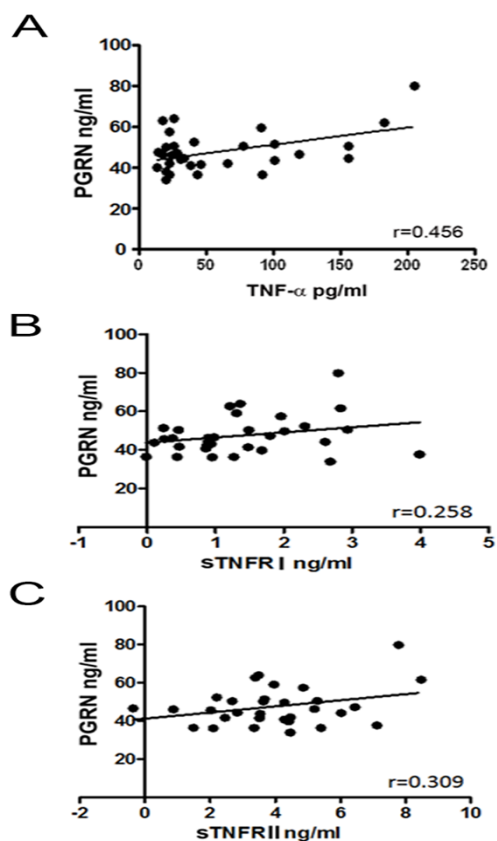


図 3 PGRN と TNF- $\alpha$  および可溶性 TNFR との相関

RA 症例では、健常人に比べ有意に血清 PGRN 値の上昇が認められ、その産生細胞は浸潤細胞であることが推定された。今回の検討により血清 PGRN 測定は RA 症例において、臨床的予後予測分子および薬効予測分子として有効である可能性が示唆された。

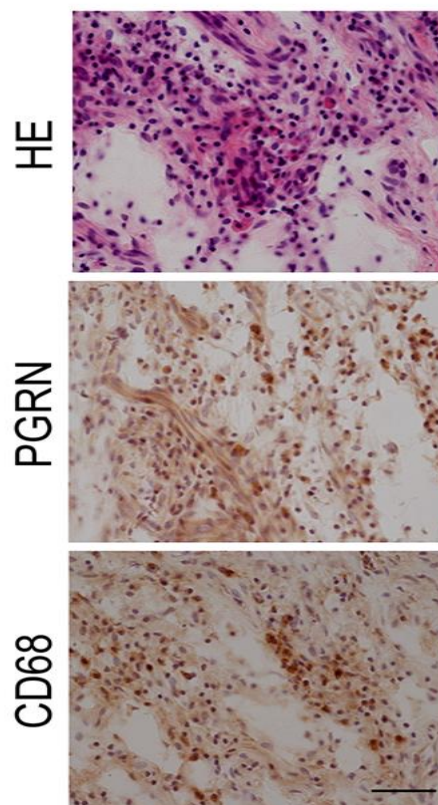


図 4 関節切除症例における PGRN 発現細胞の特定

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

1. Yamamoto Y, Takemura M, Serrero G, Hayashi J, Yue B, Tsuboi A, Kubo H, Mitsuhashi T, Mannami K, Sato M, Matsunami H, Matuo Y, Saito K. Increased serum GP88 (Progranulin) concentrations in rheumatoid arthritis. *Inflammation*. 2014 Oct;37(5):1806-13. 査読有.

[学会発表] (計 4 件)

1. Increased serum GP88 (Progranulin) concentrations in rheumatoid arthritis. Yasuko Yamamoto, Masao Takemura, Ginette Serrero and Kuniaki Saito. International federation of clinical chemistry and laboratory medicine; Paris, France, 2015.

2. RA 患者におけるバイオマーカー GP88 の検討 竹村正男、佐藤正夫、山本康子、斎藤邦明、第 27 回中部リウマチ学会、2015 年 9 月 4 日、5 日

3. 関節リウマチ症例における血清  
Progranulin の測定

山本康子, 竹村正男, 佐藤正夫, 齋藤邦明  
第 55 回日本臨床化学会 2015 年 10 月 30 日  
～11 月 1 日

4. Can GP88 (Progranulin) be Used as a  
Biomarker for the Diagnosis and Therapy  
Evaluation of Rheumatoid Arthritis?

Masao Sato, Masao Takemura, Yasuko  
Yamamoto, and Kuniaki Saito. American  
College of Rheumatology Annual Meeting  
2014 November 11-16.

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

齋藤 邦明(SAITO, Kuniaki)  
藤田保健衛生大学・保健学研究科・教授  
研究者番号：80262765

(2)研究分担者

山本康子 (YAMAMOTO, Yasuko)  
藤田保健衛生大学・保健学研究科・准教授  
研究者番号：00331869