

令和 3 年 6 月 8 日現在

機関番号：13701

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K16056

研究課題名(和文) 乾癬におけるProgranulinの作用機序の解明

研究課題名(英文) The effects of progranulin on pathogenesis of psoriasis

研究代表者

水谷 陽子 (Mizutani, Yoko)

岐阜大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：60759950

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：乾癬では健常人と比べ血清progranulin (PGRN)濃度が有意に増加し、乾癬の重症度指標であるPASIと相関したが、関節症状の有無で差異はなかった。また血清PGRN濃度は血清中IL-17及びIL-22濃度と相関した。培養表皮細胞においてPGRN添加によりIL-23 mRNA発現量が増加した。さらに種々のサイトカインを添加した際のPGRN mRNA発現量を検討したところIL-22、IL-36、TNF添加によりmRNA発現量が増加した。IL-23、IL-22、IL-36、TNFは乾癬の病態で重要であることからPGRNはサイトカインネットワークを介して乾癬の病態に関与すると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では乾癬の病態において重要な役割を果たす種々のサイトカイン産生にprogranulin (PGRN)が関与することが明らかになった。実際に患者血清において有意にPGRN濃度が増加していた。これらの研究成果からPGRNを中心としたさらなる研究が乾癬および関連の炎症性角化症の新たな治療の開発につながると考える。

研究成果の概要(英文)：We investigated the effects of progranulin (PGRN) on the pathogenesis of psoriasis. Serum PGRN concentrations were significantly higher than those of healthy controls. They were correlated with PASI scores which are a severity marker of psoriasis, but not with presence of arthritis. They were correlated with serum concentrations of IL-17 and IL-22 in the patients with psoriasis. The addition of PGRN increased IL-23 mRNA expression levels in cultured human keratinocytes. In addition, PGRN mRNA expression levels were elevated in cultured keratinocytes by addition of IL-22, IL-36, TNF. Because these cytokines are known to be important in the pathogenesis of psoriasis, it is suggested that PGRN can be involved in the pathogenesis of psoriasis via these cytokine network.

研究分野：皮膚科学

キーワード：progranulin 乾癬

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

PGRN は granulin epithelin precursor、PC-cell-derived growth factor、proepithelin、acrogranin と呼ばれる 80 kDa の糖タンパクで、がん細胞、線維芽細胞の autocrine growth factor として発見された。上皮細胞、神経細胞、軟骨細胞、マクロファージなどで分泌され、細胞増殖、創傷治癒、炎症において重要な役割を果たしている。表皮細胞では皮膚の創傷治癒過程で抗炎症に働くとともに上皮細胞の増殖促進を誘導し組織再生に働く。また PGRN は tumor necrosis factor (TNF)- α 受容体に結合することが知られており、TNF α シグナルの阻害により抗炎症に働くと考えられている。TNF α 受容体 (TNFR) には TNFR1 と TNFR2 があり、前者はアポトーシスを誘導するのに対し、後者は細胞の生存シグナルである。PGRN は TNFR2 に対して TNF- α の 600 倍以上の affinity を持って結合する。

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 TNF- α は発症とともに TIP-DC (TNF- α 、iNOS-producing dendritic cell) を持続活性化させ、乾癬皮疹の慢性化にも関与することが明らかになっている。

2. 研究の目的

PGRN は表皮細胞にも発現し、特に乾癬表皮で発現が増加しているが、その意義は不明である。そこで、本研究では乾癬病態における PGRN の役割を、特にサイトカインとの関連に絞って解明することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 血清 PGRN 濃度の測定

乾癬および健常人血清中 PGRN 濃度を CircuLex human progranulin enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) kit (MBL) を用いて測定した。乾癬患者の値については乾癬の臨床的重症度マーカーである psoriasis area and severity index (PASI) との相関を検討した。さらに血清中のサイトカイン(インターロイキン(IL)-17、IL-22、IL-36 γ 、インターフェロン(IFN)- γ 、TNF- α) 濃度を ELISA で測定し、PGRN 濃度との関連を検討した。

(2) 培養表皮細胞における PGRN によるサイトカイン産生

培養表皮細胞 (HaCaT 細胞) を培養し、培養液に PGRN を添加し、一定時間後の培養細胞中のサイトカイン(IL-8、IL-23、IL-36 γ 、TNF- α) mRNA 発現量を quantitative PCR (qPCR) を用いて検討した。

(3) 培養表皮細胞における PGRN 産生に対するサイトカインの作用

培養表皮細胞を培養し種々のサイトカイン(IL-12、IL-17、IL-22、IFN- γ 、IL-36 γ 、TNF- α) を添加して一定時間後の PGRN mRNA 発現量を qPCR を用いて検討した。

(4) 以上の実験で得られたデータは Student's *t*-test により解析した。

4. 研究成果

(1) 血清 PGRN 濃度の測定

乾癬では健常人に比べ有意に血清 PGRN 濃度が増加した(図 1a)。乾癬患者において血清 PGRN 濃度は PASI スコアと正の相関があった(相関係数 0.413、*p* 値 0.0451)が、関節症状の有無で差異はなかった(図 1b)。また血清中の IL-17 (図 2) および IL-22 濃度(相関係数 0.762、*p* 値 0.037) と相関した。

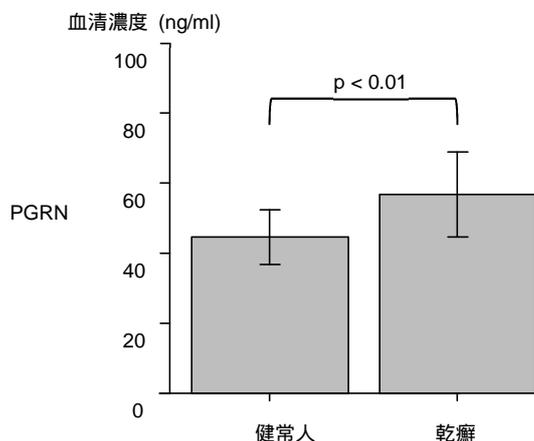


図 1a: 乾癬患者および健常人の血清 PGRN 濃度の比較

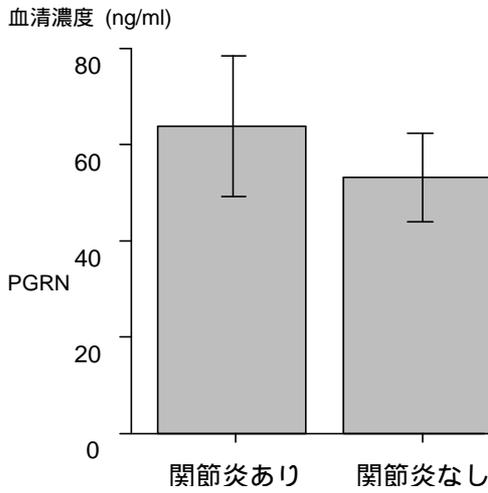


図 1b: 乾癬血清 PGRN 濃度の関節炎の有無による比較

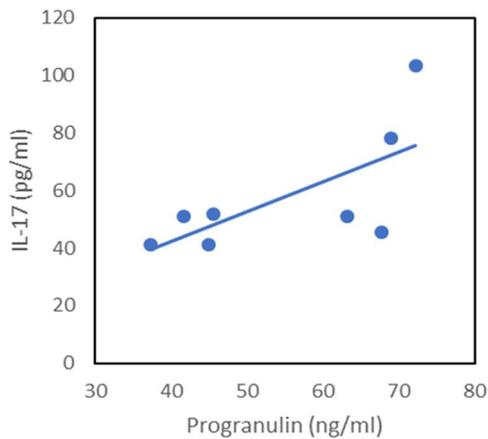


図 2: 乾癬血清 PGRN と IL-17 濃度の相関 ($r=0.735$, $p=0.038$)

(2) 培養表皮細胞における PRGN によるサイトカインの産生の変化

PGRN を 2 ng、20 ng、200 ng/ml の濃度で培養液に添加したところ IL-23 のみ有意に mRNA 発現量が増加した。IL-8、IL-36 γ 、TNF- α は変化がなかった。

(3) 培養表皮細胞におけるサイトカインによる PGRN 産生に対する作用

IL-22、IL-36 γ (図3a)、TNF- α (図3b) は有意に PGRN mRNA 発現量を増加させた。IL-12、IL-17、IFN- γ では変化がなかった。

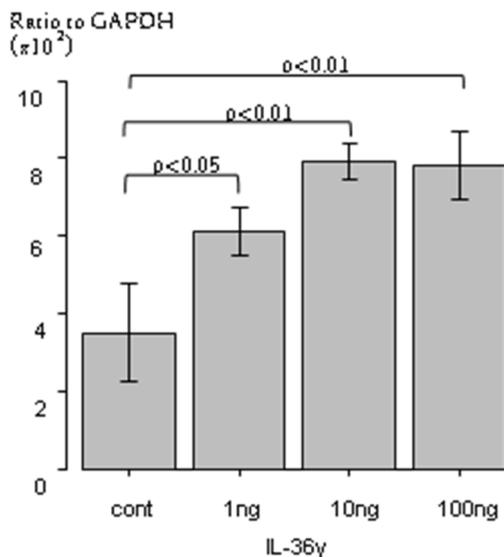


図 3a: IL-36 γ 添加による PGRN mRNA 発現量の増加

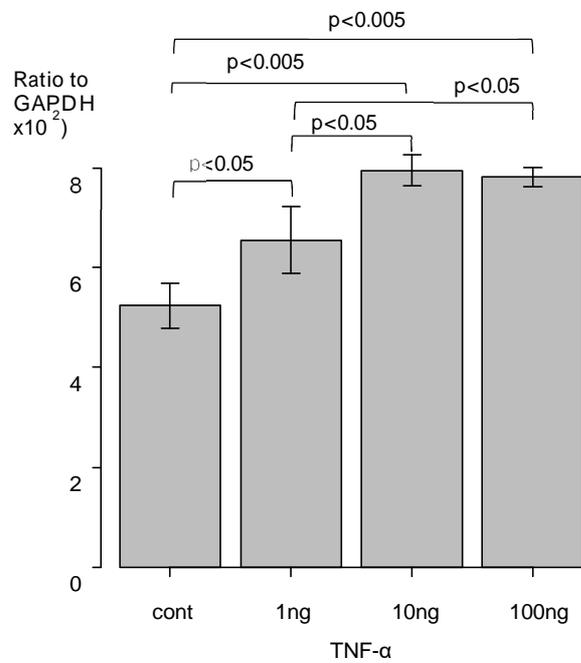


図 3b : TNF- α 添加による PGRN mRNA 発現量の増加

以上の結果から PGRN は乾癬の病態においてサイトカインネットワークを介して役割を果たすことが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10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 K, Takahashi T, Matsuyama K, Fujii A, Mizutani Y, Ohnishi H, Seishima M.	4. 巻 47
2. 論文標題 Impetigo herpetiformis with a CARD14 Thr791le variant successfully treated with granulocyte and monocyte adsorption apheresis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 e84-e85
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/1346-8138.15241.	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 Fujii A, Mizutani YH, Kawamura M	4. 巻 4
2. 論文標題 Serum progranulin level is a novel tool for monitoring disease activity of dermatomyositis with antimelanoma 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 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/cia2.12160.	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 Kawamura M, Mizutani YH, Mizutani Y	4. 巻 4
2. 論文標題 Clinical and pathological differences between skin-limited IgM/IgG vasculitis and skin-limited IgA vasculitis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Cutan Immunol Allergy	6. 最初と最後の頁 28-33
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/cia2.12156.	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 Kadowaki S, Kimura T, Shiraki M, Mizutani Y, Nakama M, Kobayashi K, Suzui N, Kawamoto N, Ohnishi H, Seishima M	4. 巻 48
2. 論文標題 Case of Muckle-Wells syndrome with erythema dominantly infiltrated by lymphocytes.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Dermatol	6. 最初と最後の頁 e100-e101
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/1346-8138.15686.	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 Mizutani Y, Fujii K, Kawamura M, Inoue M, Mizutani YH, Matsuyama K, Doi T, Nagaya S, Seishima M	4. 巻 47
2. 論文標題 Intensive granulocyte and monocyte adsorption apheresis for generalized pustular psoriasis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Dermatol	6. 最初と最後の頁 1326-1329
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15569.	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 Fujii K, Yamamoto Y, Mizutani Y, Saito K, Seishima M	4. 巻 21
2. 論文標題 Indoleamine 2,3- dioxygenase 2 deficiency exacerbates imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 5515
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21155515.	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 Mizutani Y, Mizutani YH, Matsuyama K	4. 巻 47
2. 論文標題 Generalized pustular psoriasis in pregnancy, successfully treated with certolizumab pegol.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Dermatol	6. 最初と最後の頁 e262-e263
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15355	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 Akagawa M, Hattori Y, Mizutani Y, Shu E, Miyazaki T, Seishima M	4. 巻 12
2. 論文標題 Palisaded neutrophilic and granulomatous dermatitis in a patient with granulomatosis with polyangiitis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Case Rep Dermatol	6. 最初と最後の頁 52-56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000506670	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 Ohnishi H, Kadowaki T, Mizutani Y, Nishida E, Tobita R, Abe N, Yamaguchi Y, Eto H, Honma M, Kanekura T, Okubo Y, Seishima M, Fukao T, Ikeda S	4. 巻 28
2. 論文標題 Genetic background and therapeutic response in generalized pustular psoriasis patients treated with granulocyte and monocyte adsorption apheresis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Eur J Dermatol	6. 最初と最後の頁 108-111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2017.3174	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 Morishima T, Mizutani Y, Takahashi T, Miyazaki T, Seishima M	4. 巻 45
2. 論文標題 Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease) with vasculitis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Dermatol	6. 最初と最後の頁 e98-e99
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.14143	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5件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Fujii A, Hattori Y, Kawamura M, Mizutani Y, Shu E, Seishima M
2. 発表標題 A case of pustular psoriasis deteriorated during the second pregnancy was successfully treated with intensive GMA and certolizumab pegol
3. 学会等名 The 12th World Congress of International Society for Apheresis 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 水谷陽子 服部有希 藤井麻美 川村美保 周 円 松山かなこ 志賀友美 清島真理子
2. 発表標題 インフリキシマブ投与中に再燃し顆粒球単球吸着療法を併用した妊娠合併膿疱性乾癬の1例
3. 学会等名 第118回日本皮膚科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 水谷陽子 藤井建人 川村美保 藤井麻美 清島真理子
2. 発表標題 岐阜大学における妊娠合併乾癬患者6例の治療経験
3. 学会等名 第34回日本乾癬学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mizutani Y, Seishima M, Kanai Y, Murotani K, Imafuku S
2. 発表標題 Short-term effectiveness of brodalumab on the extent and severity of sleep problems in Japanese patients with plaque psoriasis in real-life clinical practice: Results from ProLOGUE study.
3. 学会等名 29th Congress of the European Academy of Dermatology and Venerology (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Fujii K, Yamamoto Y, Mizutani Y, Saito K, Seishima M
2. 発表標題 Indoleamine 2,3 -dioxygenase 2 knockout exacerbates imiquimod-induced psoriasis-like dermatitis.
3. 学会等名 29th Congress of the European Academy of Dermatology and Venerology (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------