

〈特集：ゲノム解析で見つかったProtein Markerの意義  
—PTX3は新たな炎症マーカーとして認知されるか—〉

## 序と総説

井上 健司

### Pentraxin 3

Kenji Inoue

**Summary** Pentraxin 3 (PTX3) has been called as a 'brand-new protein in a traditional family'. The pentraxin family includes a C-reactive protein (CRP) or serum protein A (SAP), but the clinical papers published explosively in clinical situation in this 3 years. Unlike CRP, PTX3 is expressed predominantly in atherosclerotic lesions that involve macrophages, neutrophils, dendritic cells, or smooth muscle cells. Interestingly, among more than 6,000 human genes pitavastatin suppresses PTX3 gene expression mostly in human endothelial cells. Therefore, we expect PTX3 to serve as a new biomarker for inflammatory vascular disease. To be an ideal biomarker, PTX3 must satisfy the following criteria: 1) the ability to standardize the assay and to control the variability of the measurement; 2) independence from established risk factors; 3) an association with cardiovascular disease clinical end points in observational studies and clinical trials; 4) the presence of population norms to guide interpretation of results; 5) an ability to improve the overall prediction beyond that of traditional risk factors. Further cridence is needed of the effectiveness of this brand-new biomarker.

**Key words:** Inflammation, Innate immune response, Cardiovascular disease, Infection

#### I. はじめに

近年バイオマーカーに注目が集まっている。バイオマーカーとは、実際に測定し、定量できるバイオリジカルパラメーター（特殊な酵素濃度、ホルモン濃度、遺伝子フェノタイプ、基質など）の意味である。バイオマーカーは健康や生理学的な状態や、病気に罹患する危険性、

精神障害や環境の影響、病気の診断、進行状況の把握、薬物中毒や妊娠などの情報を提供する<sup>1)</sup>。2001年にNIHワークショップでバイオマーカーとは通常健康状態において、移り変わる病態生理の変化、薬物の効果や副作用の程度を反映し、評価しうるもの、と定義された。バイオマーカーには病気の同定、危険性の把握、スクリーニング検査、病態の把握、予後の規定、

順天堂大学医学部附属練馬病院 循環器内科  
〒177-8521 東京都練馬区高野台3-1-10

Department of Cardiology,  
Juntendo University Nerima Hospital,  
3-1-10 Takanodai, Nerima, Tokyo 177-8521, Japan

薬効評価のモニタリング、等様々な用途がある。最近の分子生物学や生化学の急速な進歩により、多くのバイオマーカーが世にでた。そこで Pearsonらは理想的なバイオマーカーは以下の項目をみたまふべきと提唱した（一部改変<sup>2)</sup>。1) 簡便で標準化された測定系を有する事。2) 他の古典的心血管因子と独立した因子である事。3) 病気と関連する事。4) 正常値がきちんと定められている事。5) 治療介入により、数値の変動を理論的にみられる事（この項目のみは満たさなくていいとも言われている。たとえば「正常値内」ということで病気が「ない」と診断できれば、十分なバイオマーカーとしての役割を担う）。もちろん大前提として、病態生理に矛盾ない候補タンパクの同定が最も重要であることはいうまでもない。筆者が以前在籍していた東京大学先端科学技術研究センターシステム生物学ではジーンチップを用いた遺伝子発現の網羅的解析を精力的に行われていた。およそ2cm×2cmの大きさのチップに全遺伝子が配置されており、そこにわずか数ng程度のRNAをハイブリダイズさせることで瞬時に遺伝子発現パターンがわかる。森川らは、脂質低下剤のスタチンのターゲット遺伝子をこのジーンチップを使って調べていた。ヒト臍帯静脈細胞（HUVEC）にピタバスタチンを添加し24時間培養したあとRNAを回収してどの遺伝子が一番スタチンで抑制されるかを調べたところ、それがPentraxin 3（PTX3）であった<sup>3)</sup>。我々にとって当時初めて耳にするそのタンパクは非常に有名な炎症性タンパク、C-reactive protein（CRP）と同じPentraxin familyに属していた。

本特集ではこのPTX3が新たな炎症マーカーとして認知されるか、というテーマのもと、各分野の御専門の先生方にそれぞれの各論の解説をお願いし、本稿では総論として御説明申し上げたい。

## II. 発見の経緯、ゲノム、構造

Breviarioraらが、1992年に初めてPTX3の単離に成功した<sup>4)</sup>。彼らはHUVECにInterleukin（IL）-1β（20 ug/mL）とCyclohexamide（10 ug/mL）を添加し1時間培養した細胞と刺激なしの細胞のRNAを回収しcDNAライブラリー化したのち、

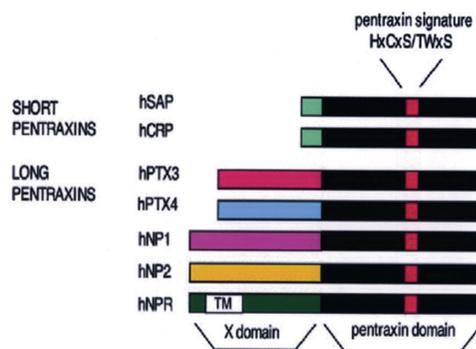


図1 ペントラキシンファミリーの構造。Cecilia Garlanda, et al.: *Annu. Rev. Immunol.*, 23: 337-66, 2005.より改変。  
3つのエクソンよりなるが、第1、2エクソンはシグナルペプチドをコードしている。一方、第3エクソンは他のpentraxin familyであるCRPやSAPとホモロジーを保つ領域に相当する。SAP; Serum A Protein, CRP; C反応性タンパク, NP; neural pentraxin, NPR: neural pentraxin receptor, TM; 膜貫通領域。

differential hybridization法を用いてスクリーニングしたところPTX3が得られた。のちにGustinらもLysophosphatidic acidによって誘導されるタンパクとして2D-DIGEを用いてPTX3を同定した。方法は異なるにせよ、それ相応の動脈硬化モデル、ないしは動脈硬化治療薬を用いた解析法でPTX3は同定される<sup>5)</sup>。

### 1) ゲノム

染色体3番25短腕領域（accession number: X63613）に位置し、1861塩基、381アミノ酸配列よりなる<sup>6)</sup>。CRPやSerum amyloid protein（SAP）と異なり、種間で遺伝子配列、構成、制御システムなど非常に保存されている（遺伝子配列はヒトとマウスでは82%が同一、92%が類似）<sup>6)</sup>。カルボキシル基末端領域（203アミノ酸）はpentraxin domainと呼ばれている（図1）。同部位はCRPやSAPと57%のホモロジーを持つ。一方、アミノ基末端（178アミノ酸）はPTX3独特の塩基配列を有する。特に97-110アミノ酸領域は血管新生因子の一つであるFGF-2（fibroblast growth factor）の結合領域として報告されている<sup>7)</sup>。同論文には、PTX3はFGF-2で誘導される

血管新生や平滑筋細胞の活性化、血管障害後の新生内膜肥厚を抑制することが示されている。

プロモーター領域にはPul、AP-1、NFkB、Sp1やNF-IL-6の結合配列がある<sup>9)</sup>。しかし、CRPやSAPに認めるIL-6の結合配列はない。つまりIL-1、TNF (tumor necrosis factor)- $\alpha$ で誘導されるが、IL-6、IFN- $\gamma$ では誘導されない。なお、CRP、SAPの遺伝子座は1番であり、さまざまな点でゲノムのレベルからPTX3はclassical pentraxinとは異なる。まさに「古いが新種のペントラキシン」と呼ばれる由縁である。

## 2) 構造

分子量は336 kDaで、共有結合により8量体を形成している(図2<sup>9)</sup>)。9つのシステイン残基を有するが、3個はアミノ基末端領域に、6個はカルボキシル基末端領域にある。アミノ基末端領域にある47、49、103番目のシステインが、それぞれS-S結合している。また、317、318番目のシステインが2つの4量体をS-S結合で結び、8量体を形成している。このシステイン残基に変異をいれると8量体形成を維持できなくなり、

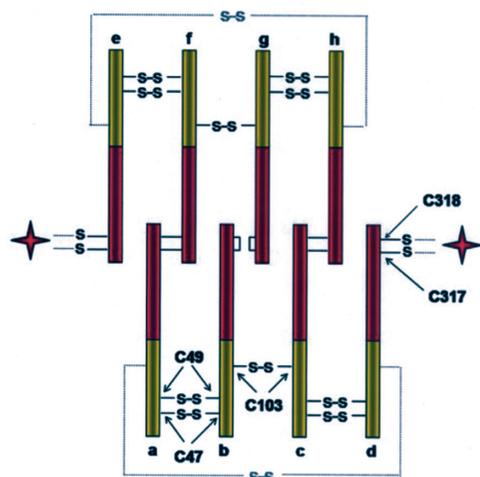


図2 PTX3の8量体構造。Inforzato A et al.: *J Biol Chem*, 283(15): 10147-10161, 2008.より引用。黄色；N-末端、赤色；C-末端。S-S結合領域を矢印で占める。システイン317-318で4量体構造をつなぎとめている。赤星でそれぞれがS-S結合する。システイン47-47とシステイン49-49は2量体を安定的に形成するために必要。

受精卵が着床できなくなる。210と271番目のシステインのS-S結合が、逆平行型のbeta-シートを安定化させている。この構造はCRPやSAPももつ保存された遺伝子配列である。また、アミノ基末端領域にはalpha-helicesがありcoiled-coil domainの形成が推測される。

## Ⅲ. 発現

東京大学先端科学技術研究センターシステム生物学はジーンチップ解析データをweb上に公開している(www.lsbm.org)(図3)。それによるとPTX3は血管平滑筋細胞と内皮細胞に有意に発現していることがわかるが、CRPと異なり肝臓にはほとんどない。IL-1やTNF- $\alpha$ 刺激により、マクロファージや樹状細胞などに発現誘導がかかる<sup>10,11)</sup>。マウスの実験系において、LPS刺激により心臓、卵巣、骨格筋に、LPS脳室内投与により脳で発現誘導が確認されている<sup>12)</sup>。先に述べたプロモーター解析結果にあるように、IL-6のほか、IL-4、IL-13、IL-10でも誘導はあまりかからない。ヒト組織では2002年にRolphらは、動脈硬化を起こした大動脈での内皮細胞や

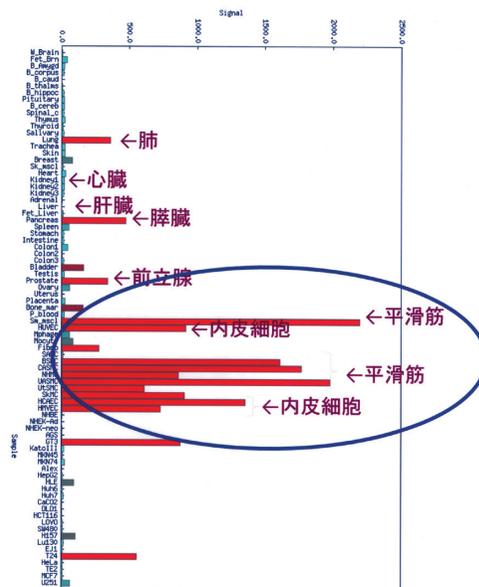


図3 PTX3 mRNA発現パターン。縦軸にヒト細胞、組織をプロットしている。横軸はRNAの発現量。www.lsbm.orgより引用。

平滑筋細胞、プラーク内に浸潤したマクロファージでPTX3の発現を示している（正常の動脈には発現がみられない<sup>13)</sup>。また、BussolatiらはIgA腎症の患者のメサンジウム細胞に発現していることを見出している<sup>14)</sup>。この所見は正常腎機能症例や、増殖性腎炎、膜性腎症、ループス腎炎といった症例では観察されないIgA腎症に特異的な所見といえる。初代培養メサンジウム細胞にTNF- $\alpha$ で刺激するとPTX3の分泌が観察されるが、何故IgA腎症でしかみられない現象であるかが、不明である。

興味深い所見としては、好中球での発現である。LPSやTNF- $\alpha$ などで刺激してもPTX3 mRNAは全く検出されないが、前骨髄芽球や骨髄球の段階ではmRNAの発現をみる。また、同じ白血球でも単球や好塩基球、好酸球、T-, B-リンパ球、NK細胞には発現していない。一方、タンパクレベルはというと、免疫組織染色において、一般的に好中球は非特異的に抗体との結合することがみられるため偽陽性を呈しうる。そこで、JailonらはヒトIgGを添加することによって非特異的結合を抑えた上で抗PTX3抗体を添加したところ、好中球表面でなく、好中球内のMPO陰性/ラクトフェリン陽性顆粒に染まることを共焦点顕微鏡下で確認した<sup>15)</sup>。PTX3は約25 ng/10<sup>6</sup>好中球あたり存在し刺激によって、最大25%ほど放出される。好中球内顆粒内にいるときは単量体で存在しているが、活性化した好中球内では多量体を形成しているとされる。

Savchenkoらは、急性冠症候群の症例で治療の際に使用した血栓吸引カテーテルで得られた血栓内のPTX3を詳細に観察している<sup>16)</sup>。血栓内に浸潤した細胞は、約7割が好中球で残りが3割が単核球であることが知られている。責任血管の破裂病変に付着している血栓内のほとんどの好中球にPTX3は発現している。我々は実際に同部位での血漿PTX3値はその近位部よりも濃度が高いことを見出している（未発表データ）。

心筋に関しては、当初発現している、と報告があったが、東大先端研のジーンチップのデータでも心筋のmRNA発現はほとんど認めておらず、2年前のマントバーニーたちの論文では発現していないとされている<sup>17)</sup>（発現していたのは心筋に浸潤していた好中球によると論じられている。まだ論議は必要かもしれない。

#### IV. 機能

大きく分けて、免疫・炎症と、妊娠維持の2つがあげられる。前者は、さらにアポトーシス、臓器保護作用、動脈硬化形成と感染症にわけられる。

##### 1) アポトーシスでの関与

炎症刺激により好中球より放出され、好中球細胞周囲にある‘NETs’（突出したDNAによって構成されている）内に一部局在し、病原菌捕獲などの、免疫応答としての機能をもつ。好中球内でラクトフェリン陽性顆粒に局在し、炎症刺激により細胞表面に移動し、bleb内に集簇し貪食細胞に対し‘私を食べて (eat-me)’とサインをおくり貪食を惹起させる<sup>18)</sup>。PTX3は抗体のように病原菌に結合し、補体を活性化しオプソニン効果によりアポトーシス細胞を除去している<sup>19)</sup>。なお、C1qやSAP、CRPも細胞処理に関与している。

##### 2) 臓器保護作用

Salioらは、2008年にCirculationに心筋梗塞モデルを用い、PTX3の役割を報告している<sup>17)</sup>。通常臨床現場では心筋梗塞を発症した患者に対し、早期の血管再開通を目指す。心筋は血流途絶により壊死を起こすが、血流再還流がはやいほど、心筋の回復が期待される。そこで彼らは、冠動脈結紮により心筋梗塞を作成し梗塞を起こしたのち、そのまま結紮を継続した群と結紮後45分後に解除した群を検討した。梗塞サイズはPTX3の有無では差がない。しかし、血流再開によって回復する心筋の程度をTTC assay法（還元の状態を観察することで、代謝的か、非代謝的かを調べる方法。心筋のviabilityを調べる。）を用いて調べてみると、PTX3欠損マウスの心筋のダメージはより大きいことがわかった。心筋ダメージを受けた組織を詳細に観察すると、好中球やマクロファージといった炎症細胞や処理されないアポトーシス細胞は増えてしまっている一方、毛細血管が減ってしまっていた。本論文はPTX3はストレスから保護的に作用していることを示唆するin vivoでの初めての報告である。ちなみに梗塞を起こしてもPTX3は心筋細胞には発現し

てこないが、血流再疎通によって障害を受けた心筋周囲の間質と内皮細胞および浸潤してきた好中球やマクロファージにPTX3の発現をみる。

### 3) 動脈硬化巣での関与

Norataraは2009年に動脈硬化形成におけるPTX3の役割を検討している<sup>20)</sup>。動脈硬化モデルマウスと知られているApoEノックアウトマウスではPTX3はmRNAレベルで12、18か月から内皮細胞や好中球、マクロファージに発現してくる。対してCRPやSAPは誘導されない。その様子はタンパクレベルでも確認されている。ApoEとPTX3の両欠損マウスではApoE単独欠損マウスに比べ脂質プロファイルに差がないにもかかわらず上行大動脈から大動脈弓にかけてのみ動脈硬化巣の拡大をみる(胸部、腹部大動脈にはその所見はなく両群マウスモデルに差はみられない)。同部位ではNFκBやEGR2、3、GATA3、4やIL6、IGF、接着因子VCAM-1、ICAM-1、ELAM、PECAM等、動脈硬化を増悪させる遺伝子の発現が観察される。一方、マクロファージの浸潤の程度や平滑筋細胞は増量していたが、Tリンパ球の浸潤程度に差は見られず主要カラーゲン分画(1A1、1A2、3A1)のmRNAレベルにも差が認められなかった。以上より、PTX3がないと、特にずり応力のかかる箇所、炎症関連遺伝子の発現を誘導し、プラークを形成しやすくなる。ただし、プラークの安定性にはPTX3は寄与していないようである。

最近Debanらが、PTX3はP-selectinに結合し、好中球のローリングを抑制することによって炎症を抑えていることを報告されている<sup>21)</sup>。白血

球や血小板から分泌されるP-selectinは、好中球に発現しているPSGL-1と相互作用を示し、動脈硬化形成の際、白血球の内皮細胞への接着、ローリング、および内皮下への潜り込みといった現象の重要な役割を果たしている。同論文では、この初期動脈硬化形成にPTX3が抑制的に関与している可能性を示唆している。

### 4) 妊娠維持

PTX3欠損マウスは受精卵の維持ができず、妊娠できない<sup>6, 22)</sup>。PTX3欠損マウスの排卵された卵母細胞は試験管内では受精できることから不妊に至る原因は主には卵丘の不安定な細胞外マトリックスによる形態異常によるものと考えられている。ヒトでも卵丘の周囲の細胞外マトリックスにPTX3の発現をみることから、マウスと同様の病態を呈するのではないかと推測されている。また、近年子癇を起こした患者の血漿PTX3値が増加するという報告もある。まだまだ産科領域での役割は不明なところも多い。今後の報告を待ちたい。

### 5) 感染症における免疫機構

PTX3は*in vitro*で*A. fumigatus*、*P. aeruginosa*、*S. typhim urium*に選択的に結合する<sup>6)</sup>。特に*A. fumigatus*に関して研究が進んでいる。PTX3は菌糸でなく胞子に結合する。同じ真菌のカンジダには結合しない。PTX3欠損マウスはヘルパーT細胞1型の反応不全によりマクロファージによる胞子の処理ができなくなり、野生株に比し、約半分しか生存期間はない。しかしPTX3を投与すると、約2倍に生存期間が回復する。

表1 ヒトPentraxin 3測定系の性能比較。CV: coefficient variation。測定値の再現性を示す。

	ベルセウスプロテオミクス社製	他社キット
Capture Antibody	Mouse monoclonal Antibody	Rat monoclonal Antibody
Detect Antibody	Mouse monoclonal Antibody	Rabbit polyclonal Antibody
Assay Steps	2 steps	3 steps
Assay Samples	EDTA plasma	EDTA plasma
Range	0.10 - 20 ng/mL	0.25 - 12 ng/mL
Detection Limit	0.10 ng/mL	Not Tested
CV% for Samples	0 - 4.3% (n=6)	4 - 30% (n=3)
Recovery Ratio	Average 97.2% (89.8-108.6%)	Average 80% (70-98%)

免疫系では液性免疫の関与が知られている。*Enterobacteraceae*の細胞外膜タンパクとして大腸菌の外膜タンパク質A (OmpA) が知られている。OmpAは、接合から病原性にわたるさまざまな過程で重要な役割をもつ。*Klebsiella pneumoniae*のOmpA、すなわち、KpOmpAはToll like receptor 2 (TLR2) を介して、マクロファージや樹状細胞を活性化する。その際、LOX-1(low-denisty lipoprotein receptor 1)とSREC-1 (scavenger receptor expressed by endothelial cell-I)と結合して、細胞性免疫を担う。一方液性免疫ではKpOmpAによりマクロファージや樹状細胞内でPTX3発現は誘導され、補体を活性化しオプソニン効果で病原菌を処理している。これらの作用はTLR2欠損マウスやPTX3欠損マウスで消失する<sup>25)</sup>。

### V. 測定系

我々はペルセウスプロテオミクス社と共同で、ヒト高感度PTX3 ELISA系を構築した(表1)<sup>24)</sup>。モノクローナル抗体単離にPTX3ノックアウトマウスを用いたため特異性の高い2種類の抗体が得られた。そのためコマーシャルベースのキットに比べ約7倍の感度を有し、再現性を示すcoefficient variationも4%前後におさえられた。CRPやSAPとの交差反応も認めない。最低検出濃度は0.1 ng/mLであり、現時点で最高水準の品

質と自負している。そのため不安定狭心症(Troponin T定性陰性かつ心電図上ST上昇ない急性冠症候群)をも診断できうる。ただし、診断効率はTroponin T定量、H-FABP定量には劣る: PTX3: 62.9%、Troponin T定量: 70.0%、H-FABP定量: 78.6%、高感度CRP: 58.6%; 708症例解析結果: 未発表データ)。採血管にはEDTA-2Na入りを用いる。採血後室温で8時間までは安定しているが、筆者は4時間以内に遠心分離(3,000G×10 min)し採取した血漿を-80度冷凍庫に保存している。この状態で少なくとも1年間は安定していることが確認されている(未発表データ)。同キットはすでにコマーシャルベースにのっている。

### VI. 正常値と冠動脈危険因子との相関

長崎県上五島地域の2,619名の健康診断(2006年度)受診者から同キットを用い、PTX3を測定した<sup>25)</sup>。この健康診断では、採血、胸部X線検査のほか、上部消化管造影、便潜血検査、腹部超音波検査や乳腺X線検査も同時に施行されている。問診、上記検査結果から悪性疾患(疑いも含む)、腎機能障害(血清クレアチニン1.5 mg/dL以上)、膠原病患者を除外し、最終1,754名を対象に解析した(なお、PTX3値を対数変換すると正規分布をとるため、統計解析には対数変換をして行った。表記している数値は幾何平均

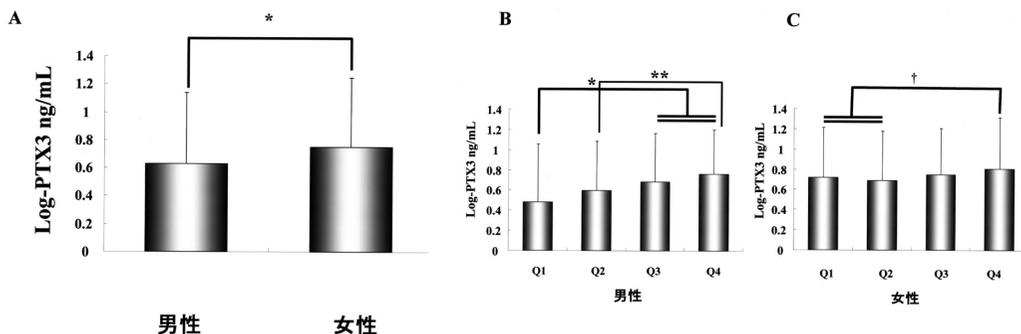


図4 PTX3の正常値。数値は幾何平均値である。全平均値は2.00 [1.95, 2.04] ng/mL。  
 A.: 男性; 1.87 [1.81, 1.94] ng/mLに対し、女性; 2.12 [2.05, 2.19] ng/mLで女性のほうが有意に高値を示す (P<0.0001)。B,C.: 男性、女性の年齢によるPTX3値の分布。  
 B. 男性: Q1: (37-49歳); 1.62 [1.50, 1.74] ng/mL, Q2: (50-57歳) 1.82 [1.70, 1.94] ng/mL, Q3: (58-68歳) 1.98 [1.86, 2.11] ng/mL, Q4: (69-87歳); 2.14 [2.02, 2.27] ng/mL. \*P<0.0001. \*\*P<0.0006  
 C. 女性: Q1: (38-52歳); 2.05 [1.92, 2.18] ng/mL, Q2: (53-61歳); 1.99 [1.87, 2.12] ng/mL, Q3: (62-70歳); 2.10 [1.98, 2.23] ng/mL. Q4: (71-85歳); 2.23 [2.02, 2.46] ng/mL, †P<0.01

である)。全体での平均値は2.00 ng/mL (95%信頼区間: 1.95-2.04)であったが、性差があり、男性のほうが有意に低かった(図4A)。1.87 ng/mL (95%信頼区間: 1.81-1.94) vs 2.12 ng/mL (95%信頼区間: 2.05-2.19)、 $p<0.0001$ )。また、高齢者ほど有意に高くなる(図4B、C)。LDLコレステロール、空腹時血糖値、血圧に影響はされないが、中性脂肪値(TG)が大きいほど、Body mass index (BMI)が大きいほど、血漿PTX3値は有意に低くなる。ただし、相関はそれぞれ弱い(TG: 男性;  $r=-0.19$ 、女性;  $r=-0.18$ 、BMI: 男性;  $r=-0.16$ 、女性;  $r=-0.24$ 、 $p<0.00001$ )。また、循環器疾患で外来に定期通院中の162名の安定的動脈硬化症例群(高血圧、冠動脈疾患で加療中だが、エルゴメーター負荷心電図で陰性所見を示す群)において、頸動脈内膜肥厚の有無(最大厚1 mm以上を有意とする)や脈波異常の有無(1400 mm/sec以上を有意とする)、喫煙歴の有無にも血漿PTX3値は影響されない<sup>24)</sup>。以上より冠動脈危険因子では年齢以外、PTX3値を増加させる因子はなく、極めて独立したマーカーといえる。

## VII. PTX3値の増加する疾患

- 1) 心疾患; 琴岡先生の論文参照
- 2) 肺疾患; 山口先生の論文参照
- 3) 消化器疾患; 加藤先生の論文参照
- 4) 腎疾患: Tongらは、347名のCKD (stage III-V; CKD stage III-IV: 71人、V: 276人)を対象として血漿PTX3値を測定した<sup>26)</sup>。5年間追跡調査したところ29%が死亡した(内訳は60%に心血管疾患: 冠動脈疾患、突然死、脳卒中)。生存者vs死亡者; 5.16 ng/mL vs 7.07 ng/mLで、死亡者群で血漿PTX3値は有意に高かった。PTX3値を四分位にとし最高分位群の43%は死亡している(逆に最低分位群では22%の死亡だった)。脳血管障害発症はそれぞれ25%と13%だった。以上より血漿PTX3高値は死亡率、心血管死亡率とかかわっていると結論されている。
- 5) 膠原病疾患; 慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーシス(SLE)<sup>27)</sup>、強皮症<sup>28)</sup>、Castleman症候群<sup>29)</sup>で上昇することが知られている。
- 6) 感染症疾患; 上記以外に Dengue熱で上昇することが知られている<sup>30)</sup>。

## VIII. 最後に

理想的なバイオマーカーは文当初に示したように、Pearsonらは1)–5)を満たす必要があると提唱している。我々の開発したPTX3測定キットでは1)を満たしていると考えている。同キットを用いた、長崎県上五島での健常者、および、神奈川県新横浜市の動脈硬化病変を有する症例からのデータでは2)、4)を満たすと考える。3)に関しては本特集の各先生方の論文をご参照いただきたい。PTX3が信頼できるマーカーとして認められるためには、5)の項目をクリアする必要がある。昨年JUPITER試験の結果が発表された<sup>31)</sup>。正常LDL値を示す群に対し、hsCRPをロスバスタチン投与により下げると心血管イベントが有意に減ったという報告である。PTX3もPTX3高値症例に治療し、数値を正常化させると予後の改善につながるというデータが必要である。現時点では急性期はともかく、慢性期疾患ではどのようなグループで、血漿PTX3値が高いのか不明であること、どのような薬剤が数値を改善させるか、まだ不明なところも多々あるが、2008年度のEuropean society of cardiologyでLatiniは最後のスライドでPTX3 story has begun.と述べている。安定的キットがあるため、測定は簡単である。検体も長期間保存できる。データはすぐ出せる。しかし、稚拙な臨床研究デザインをもとに得られた結果は誤った方向へ導く。Latiniが言うように臨床現場においてPTX3研究は緒にいたばかりである。丁寧の一つひとつデータを積み重ね、確実に一個一個の問題をクリアすることが、「信頼できるバイオマーカー」という称号がPTX3に授かるのだと思う。

## 参考文献

- 1) Vasan RS: Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation*, 113(19): 2335-2362, 2006.
- 2) Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL et al: Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association.

- Circulation, 107(3): 499-511, 2003.
- 3) Morikawa S, Takabe W, Mataka C, Wada Y, Izumi A, Saito Y, Hamakubo T, Kodama T: Global analysis of RNA expression profile in human vascular cells treated with statins. *J Atheroscler Thromb*, 11(2): 62-72, 2004.
  - 4) Breviario F, d'Aniello EM, Golay J, Peri G, Bottazzi B, Bairoch A, Saccone S, Marzella R, Predazzi V, Rocchi M 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*, 267(31): 22190-22197, 1992.
  - 5) Gustin C, Delaive E, Dieu M, Calay D, Raes M: Upregulation of pentraxin-3 in human endothelial cells after lysophosphatidic acid exposure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 28(3): 491-497, 2008.
  - 6) Garlanda C, Hirsch E, Bozza S, Salustri A, De Acetis M, Nota R, Maccagno A, Riva F, Bottazzi B, Peri G et al: Non-redundant role of the long pentraxin PTX3 in anti-fungal innate immune response. *Nature*, 420(6912): 182-186, 2002.
  - 7) Camozzi M, Zacchigna S, Rusnati M, Coltrini D, Ramirez-Correa G, Bottazzi B, Mantovani A, Giacca M, Presta M: Pentraxin 3 inhibits fibroblast growth factor 2-dependent activation of smooth muscle cells in vitro and neointima formation in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 25(9): 1837-1842, 2005.
  - 8) Basile A, Sica A, d'Aniello E, Breviario F, Garrido G, Castellano M, Mantovani A, Introna M: Characterization of the promoter for the human long pentraxin PTX3. Role of NF-kappaB in tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta regulation. *J Biol Chem*, 272(13): 8172-8178, 1997.
  - 9) Inforzato A, Riviaccio V, Morreale AP, Bastone A, Salustri A, Scarchilli L, Verdoliva A, Vincenti S, Gallo G, Chiapparino C et al.: Structural characterization of PTX3 disulfide bond network and its multimeric status in cumulus matrix organization. *J Biol Chem*, 283(15): 10147-10161, 2008.
  - 10) Alles VV, Bottazzi B, Peri G, Golay J, Introna M, Mantovani A: Inducible expression of PTX3, a new member of the pentraxin family, in human mononuclear phagocytes. *Blood*, 84(10): 3483-3493, 1994.
  - 11) Goodman AR, Levy DE, Reis LF, Vilcek J: Differential regulation of TSG-14 expression in murine fibroblasts and peritoneal macrophages. *J Leuko Biol*, 67(3): 387-395, 2000.
  - 12) Polentarutti N, Bottazzi B, Di Santo E, Blasi E, Agnello D, Ghezzi P, Introna M, Bartfai T, Richards G, Mantovani A: Inducible expression of the long pentraxin PTX3 in the central nervous system. *J Neuroimmunol*, 106(1-2): 87-94, 2000.
  - 13) Rolph MS, Zimmer S, Bottazzi B, Garlanda C, Mantovani A, Hansson GK: Production of the long pentraxin PTX3 in advanced atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 22(5): e10-14, 2002.
  - 14) Bussolati B, Peri G, Salvadio G, Verzola D, Mantovani A, Camussi G: The long pentraxin PTX3 is synthesized in IgA glomerulonephritis and activates mesangial cells. *J Immunol*, 170(3): 1466-1472, 2003.
  - 15) Jaillon S, Peri G, Delneste Y, Fremaux I, Doni A, Moalli F, Garlanda C, Romani L, Gascan H, Bellocchio S et al.: The humoral pattern recognition receptor PTX3 is stored in neutrophil granules and localizes in extracellular traps. *J Exp Med*, 204(4): 793-804, 2007.
  - 16) Savchenko A, Imamura M, Ohashi R, Jiang S, Kawasaki T, Hasegawa G, Emura I, Iwanari H, Sagara M, Tanaka T et al.: Expression of pentraxin 3 (PTX3) in human atherosclerotic lesions. *J Pathol*, 215(1): 48-55, 2008.
  - 17) Salio M, Chimenti S, De Angelis N, Molla F, Maina V, Nebuloni M, Pasqualini F, Latini R, Garlanda C, Mantovani A: Cardioprotective function of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction. *Circulation*, 117(8): 1055-1064, 2008.
  - 18) Jaillon S, Jeannin P, Hamon Y, Fremaux I, Doni A, Bottazzi B, Blanchard S, Subra JF, Chevaller A, Mantovani A et al.: Endogenous PTX3 translocates at the membrane of late apoptotic human neutrophils and is involved in their engulfment by macrophages. *Cell death and differentiation*, 16(3): 465-474, 2009.
  - 19) Bottazzi B, Vouret-Craviari V, Bastone A, De Gioia L, Matteucci C, Peri G, Spreafico F, Pausa M, D'Etterre C, Gianazza E et al.: Multimer formation and ligand recognition by the long pentraxin PTX3. Similarities and differences with the short pentraxins C-reactive protein and serum amyloid P component. *J Biol Chem*, 272(52): 32817-32823, 1997.
  - 20) Norata GD, Marchesi P, Pirillo A, Uboldi P, Chiesa G, Maina V, Garlanda C, Mantovani A, Catapano AL: Long pentraxin 3, a key component of innate immunity, is modulated by high-density lipoproteins in endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 28(5): 925-931, 2008.
  - 21) Deban L, Russo RC, Sironi M, Moalli F, Scanziani M, Zambelli V, Cuccovillo I, Bastone A, Gobbi M, Valentino S et al.: Regulation of leukocyte recruitment by the long pentraxin PTX3. *Nature immunology*, 11(4): 328-334, 2010.
  - 22) Salustri A, Garlanda C, Hirsch E, De Acetis M, Maccagno A, Bottazzi B, Doni A, Bastone A,

- Mantovani G, Beck Peccoz P et al.: PTX3 plays a key role in the organization of the cumulus oophorus extracellular matrix and in in vivo fertilization. *Development* (Cambridge, England), 131(7): 1577-1586, 2004.
- 23) Jeannin P, Bottazzi B, Sironi M, Doni A, Rusnati M, Presta M, Maina V, Magistrelli G, Haeuw JF, Hoeffel G et al.: Complexity and complementarity of outer membrane protein A recognition by cellular and humoral innate immunity receptors. *Immunity*, 22(5): 551-560, 2005.
- 24) Inoue K, Sugiyama A, Reid PC, Ito Y, Miyauchi K, Mukai S, Sagara M, Miyamoto K, Satoh H, Kohno I et al.: Establishment of a high sensitivity plasma assay for human pentraxin3 as a marker for unstable angina pectoris. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 27(1): 161-167, 2007.
- 25) Yamasaki K, Kurimura M, Kasai T, Sagara M, Kodama T, Inoue K: Determination of physiological plasma pentraxin 3 (PTX3) levels in healthy populations. *Clin Chem Lab Med*, 47(4): 471-477, 2009.
- 26) Tong M, Carrero JJ, Qureshi AR, Anderstam B, Heimbürger O, Barany P, Axelsson J, Alvestrand A, Stenvinkel P, Lindholm B 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*, 2(5): 889-897, 2007.
- 27) Luchetti MM, Piccinini G, Mantovani A, Peri G, Matteucci C, Pomponio G, Fratini M, Fraticelli P, Sambo P, Di Loreto C et al.: Expression and production of the long pentraxin PTX3 in rheumatoid arthritis (RA). *Clin Experi Immu*, 119(1): 196-202, 2000.
- 28) Iwata Y, Yoshizaki A, Ogawa F, Komura K, Hara T, Muroi E, Takenaka M, Shimizu K, Hasegawa M, Fujimoto M et al.: Increased serum pentraxin 3 in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatology*, 36(5): 976-983, 2009.
- 29) Rovere P, Peri G, Fazzini F, Bottazzi B, Doni A, Bondanza A, Zimmermann VS, Garlanda C, Fascio U, Sabbadini MG et al.: The long pentraxin PTX3 binds to apoptotic cells and regulates their clearance by antigen-presenting dendritic cells. *Blood*, 96(13): 4300-4306, 2000.
- 30) Mairuhu AT, Peri G, Setiati TE, Hack CE, Koraka P, Soemantri A, Osterhaus AD, Brandjes DP, van der Meer JW, Mantovani A et al.: Elevated plasma levels of the long pentraxin, pentraxin 3, in severe dengue virus infections. *J Med Virol*, 76(4): 547-552, 2005.
- 31) Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG et al.: Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *New Eng J med*, 359(21): 2195-2207, 2008.