

Banyu Foundation Research Grant 2014—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <概要>

所 属	大阪大学医学部附属病院
氏 名	川瀬良太
研究テーマ	抗炎症性 HDL 結合蛋白 Progranulin の慢性炎症・老化における役割の検討

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

申請者らは、抗炎症能など多くの機能を持つ Progranulin (PGRN) が欠損すると動脈硬化が著しく増悪することを見出し報告した (Kawase R et al, *Cardiovasc Res*, 2013)。動脈硬化の検討のために作成した PGRN-ApoE double KO マウス(DKO)は通常飼育を続けていると著しい動脈硬化のみならず、関節炎(関節腫脹)、皮膚炎、炎症性腸疾患(脱肛)、尾部の腫瘍形成などを自然発症し、ApoE KO に比して有意に短命であった。以上より、健全な老化に PGRN は必要であるという仮説のもと研究を行った。

まず①DKO マウスは全身性慢性炎症・早老症の新規モデルマウスになりうるか?という検討を行った。野生型・PGRN KO・ApoE KO・DKO の4群で(1)関節腫脹(2)皮膚炎の発生率を検討したところ、(1)関節腫脹に関してはDKOにのみ認められ、40週齢以上で50%、60週齢以上では80%以上で変化をきたしていた。(2)皮膚炎に関してもDKOの発生率は早期から有意に高く、40週齢以降では80%以上で変化を認めた。野生型ではほぼ変化が無い一方、PGRN KO および ApoE KO では60週齢以降で50-60%程度にとどまった。70週齢の野生型とPGRN KO のテロメア長をPCRにより検討すると有意にPGRN KO のテロメア長は短縮していた。以上よりPGRN が欠損することにより、特にDKOでは全身の慢性炎症が起こりやすく、老化も早いモデルマウスとなる可能性が考えられた。

現在までにPGRNのもつ抗炎症作用の機序として、「PGRNがTNF受容体(TNFR)に結合することにより、TNF α /TNFRの相互作用を競合阻害することで抗炎症作用を発揮する」という機序が2011年のscience誌に報告されているが、その機序だけではこれだけ様々な表現型を説明することは難しいと考えた。そこで②PGRNの作用機序の検討としてまず(a)TNFR以外のPGRNの機序の検討を行った。PGRN添加によりマクロファージのAktシグナルが増強することがこれまでに知られているが、TNFR KOマウスから採取したマクロファージにex vivoでPGRNの添加を行ったところ、TNFRが無いマクロファージに対してもPGRN添加濃度依存的にAktシグナルが増強することを見出した。この結果より、TNFR以外のPGRNの受容体・作用機序の存在が示唆された。次に、(b)マクロファージから分泌されるPGRNの役割の検討として骨髄移植実験を行った。ApoE KOマウスに放射線を照射し、ApoE KOの骨髄を移植する群とDKOの骨髄を移植する群に高脂肪食負荷をかけ動脈硬化の評価を行ったところ、DKOの骨髄を移植した群で有意に動脈硬化が増悪していた(プラークエリア4.3%, 9.3%; p<0.05, n=9)。マクロファージのみPGRNを欠損させても動脈硬化の増悪を認めたことより、マクロファージから分泌されるPGRNに抗動脈硬化作用があることが示唆された。また、HDL結合蛋白という観点から、(c)PGRNがHDLに結合していることの意義について検討を行った。ApoE KOとDKOから採取した血液からコレステロール引き抜き能および抗酸化能(アリステラゼ活性)を測定したところ、コレステロール引き抜き能に関しては有意な差は認めなかったものの、抗酸化能はDKOのHDLでは有意に低下していた。

DKOマウスの様々な表現型(関節腫脹部や皮膚炎)の形態学的検討を行ったところ、関節周囲や皮下組織全体にわたり本来蓄積していない何らかの物質が大量に蓄積していた。PGRNはライゾーム機能の維持にも重要であること、PGRNの遺伝子変異がAlzheimer病や前頭側頭変性症とも関連するといったことも報告されており、PGRN欠損とライゾーム異常、それに伴う異常構造物の蓄積という観点から更なる検討をすることにより動脈硬化のみならず、今後非常に重要な問題となるであろうAlzheimer病などの認知症の根本的治療につながる可能性があるのではないかと考えている。

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ・ 国内外を問わない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2015年3月	日本循環器学会総会(仙台) Ryota Kawase, Tohru Ohama, Hibiki Matsuda, Masami Sairyo, YingHong Zhu, Takeshi Okada, Daisaku Masuda, Masahiro Koseki, Makoto Nishida, Yasushi Sakata and Shizuya Yamashita Macrophage-derived Progranulin Protects from Atherosclerosis
2	2015年7月	日本動脈硬化学会総会(仙台) Ryota Kawase, Tohru Ohama, Masaya Morita, Yuma Kurozumi, Noritoshi Ito, Masami Sairyo, Takeshi Okada, Hajime Nakaoka, Kazuhiro Nakatani, Daisaku Masuda, Masahiro Koseki, Makoto Nishida, Hirotaka Sawano, Yasuharu Doi, Yasushi Sakata and Shizuya Yamashita Roles of Progranulin in the stabilization of vulnerable coronary arterial plaques
3	2015年5月	国際動脈硬化学会総会(アムステルダム) Ryota Kawase, Tohru Ohama, Masaya Morita, Yuma Kurozumi, Noritoshi Ito, Masami Sairyo, YingHong Zhu, Takeshi Okada, Hajime Nakaoka, Kazuhiro Nakatani, Daisaku Masuda, Masahiro Koseki, Makoto Nishida, Yukihiko Ueda, Hirotaka Sawano, Yasuharu Doi, Yasushi Sakata and Shizuya Yamashita Roles of an HDL-associated Anti-inflammatory Protein, Progranulin, in Acute Coronary Syndrome
4	2015年4月	日本循環器学会総会(大阪) Ryota Kawase, Tohru Ohama, Masaya Morita, Yuma Kurozumi, Noritoshi Ito, Masami Sairyo, YingHong Zhu, Takeshi Okada, Hajime Nakaoka, Kazuhiro Nakatani, Daisaku Masuda, Masahiro Koseki, Makoto Nishida, Hirotaka Sawano, Yasuharu Doi, Yasushi Sakata and Shizuya Yamashita Roles of an HDL-associated Anti-inflammatory Protein, Progranulin, in Acute Coronary Syndrome
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	投稿準備中	

2		
3		
4		