原　　著

HIV 感染者における血漿 Pentraxin 3 濃度と生活習慣病

南　留 美，高濱宗一郎，小山　和彦，小松真梨子，
城崎　真弓，長与由紀子，犬丸　真司，山本　政弘
国立病院機構九州医療センター臨床研究センター・免疫感染症内科

緒言：Pentraxin 3（PTX3）は急性炎症に反応して種々の細胞から産生され，炎症性疾患の重症度と相関する。一方，抗炎症作用やインスリン抵抗性の改善作用を有し，肥満やメタボリック症候群などの慢性炎症状態では血漿中の PTX3 濃度が低下していると報告されている。近年，HIV 感染においては慢性炎症が引き起こすさまざまな病態，特に生活習慣病が大きな問題となっている。今回，HIV 感染者において血漿中 PTX3 の測定を行い，PTX3 に影響を与える因子および生活習慣病との関連を検討した。

方法：抗 HIV 療法（ART）下の HIV 感染者 275 名に対し血漿中の PTX3 を ELISA 法にて測定し，臨床所見との関連について単変量解析および多変量解析にて検討した。また ART 開始前後での血漿中 PTX3 の変化を検討した。

結果：骨密度低下がみられる症例では PTX3 が低下傾向にあった。ART 期間，HDL-コレステロールが PTX3 増加に関連し，喫煙，肥満，中性脂肪が低下に関連した。多変量解析では HDL-コレステロール，肥満が独立した因子であった。BMI≧25 kg/m^2 群において ART 開始後 PTX3 が低下した。

考察：PTX3 濃度はさまざまな因子が複雑に絡み合って決定される。PTX3 濃度と生活習慣病との関連については対象疾患によりさまざまである。今回，HIV 感染者において肥満者や脂質代謝異常者にて PTX3 濃度が低下しており骨密度低下との関連もみられた。生活習慣病合併 HIV 感染者における PTX3 低下の正確なメカニズムに関しては今後検討が必要であるが，HIV 非感染者では食事，運動療法による PTX3 増加が報告されている。肥満や脂質異常症を合併した HIV 感染者においては運動をはじめ生活習慣改善が重要であると考えられた。

キーワード：Pentraxin 3，生活習慣病，肥満

日本エイズ学会誌 **22** : 28–35，2020

緒　　言

HIV 感染症は適切な抗 HIV 療法（antiretroviral therapy ; ART）を継続することによって長期生存が可能な疾患となった。その一方で HIV 感染では，慢性的な炎症により老化が進行することが報告されている[1)]。実際，HIV 陽性者では早期から骨粗鬆症，糖尿病，脂質代謝異常，高血圧，腎障害などの加齢に伴う生活習慣病の合併率が高い[2)]。

C 反応性蛋白（CRP），PTX3 はともに急性反応性蛋白である。CRP は炎症性サイトカインである interleukin-6（IL-6）により主に肝臓で産生され DNA，クロマチン，免疫複合体，補体などのリガンドと接合することで外来抗原に対する防御機能を発揮する。一方 PTX3 はリポ多糖類（LPS）や IL-1β，TNF-α などの炎症性メディエーターにより炎症局所で産生され，産生細胞も樹状細胞やマクロファージ，好中球，線維芽細胞，血管内皮細胞，脂肪細胞など多岐にわたるため，反応も CRP に比較して鋭敏である。またアポトーシス細胞除去，血管保護作用，抗炎症作用，組織修復作用，インスリン抵抗性の改善作用など局所での作用も多彩である[3~5)]。血漿中の PTX3 は主に血管内の好中球に由来する。好中球で産生され細胞内顆粒に貯蓄されたものが刺激により放出されている。好中球は炎症部位に遊走し PTX3 を放出して局所の抗炎症，組織修復に関与する[6)]。血漿 PTX3 濃度と生活習慣病との関連については対象となる疾患や病態によりさまざまであるが[7)]，肥満など慢性炎症状態では血漿 PTX3 濃度が低下しているとの報告もある[8)]。HIV 感染症における PTX3 測定例は少なく，合併する生活習慣病と PTX3 の関連性についても報告例は少ない[9)]。今回，われわれは HIV 感染者において血漿 PTX3 濃度の測定を行い，PTX3 に影響を与える因子および生活習慣病との関連を検討した。

方　　法

対象は，(1) 2016 年 12 月から 2017 年 3 月の間に当科外来を受診した HIV 感染者のうち，ART 継続中で日和見感染症を含め活動性の感染症の合併がない症例かつ HIV-

著者連絡先：南　留美（〒810–8563　福岡市中央区地行浜 1–8–1 国立病院機構九州医療センター内科・臨床研究センター）

2019 年 4 月 25 日受付；2019 年 11 月 18 日受理

RNA＜20 コピー/mL を 6 カ月以上維持できている症例，(2) 2011 年 8 月から 2017 年 7 月の間に当院にて ART を開始した症例のうち ART 導入前後で日和見感染症を含め活動性の感染症の合併を認めず，ART 導入前後とも CRP＜0.3 mg/dL 前後で，体重の変化が 2 kg 以内を満たす症例を対象とした。血漿中の PTX3 の測定は ELISA キット（Perseus Proteomics Inc. Tokyo, Japan）を用いた。各検体を 2 回測定しその平均値をデータとして使用した。(1) に対しては年齢，喫煙，血圧，BMI，体脂肪，腹囲（InBody ; InBody Japan Inc. にて測定），体型（InBody により測定した BMI および体脂肪率により分類，InBody の判定に準拠），脂質代謝異常，ART 開始前および現在の CD4 陽性細胞数，ART 開始前の HIV-RNA，ART 継続期間，ART の種類，頭部 MRI における脳虚血性変化の有無，頸動脈エコーによる頸動脈内膜肥厚（intima-media thickness ; IMT＞1.0 mm）および狭窄（狭窄率＞50%）の有無，骨密度（dual-energy X-ray absorptiometry ; DEXA 法にて測定）と血漿 PTX3 濃度との関連について単変量解析および多変量解析にて検討した。(2) に対しては BMI＜25 kg/m^2 群と BMI≧25 kg/m^2 群に分けて ART 前後の血漿中の PTX3 濃度を検討した。

当研究は単施設研究として当院倫理審査委員会の審査と承認を得て行った（承認番号：11-95）

結　　果

本研究の対象となった ART 継続中の HIV 感染者 275 例 (1) の背景を表 1 に示す。男性 266 例，女性 9 例，年齢中央値は 45 歳。評価項目のうち体脂肪，体型，腹囲は 94 例，脳虚血性変化は 170 例，頸動脈内膜肥厚は 84 例，骨密度は 95 例でそれぞれ検討を行い，それ以外の項目は全例で検討を行った。喫煙者では非喫煙者に比べ有意に血漿 PTX3 の低下がみられた。禁煙者は喫煙者，非喫煙者と有意差を認めなかった（図 1a）。体型に関しては「適正」と分類された群に比べ「肥満」「やせ」では有意に血漿 PTX3 の低下がみられた（図 1b）。一方，BMI，腹囲に関しては有意な関連が認められなかった（表 2）。慢性脳虚血性変化の有無と血漿 PTX3 に関連は認めなかった慢性脳虚血性変化無 138 例 vs. 虚血性変化有 32 例；平均値 1.93 ng/mL vs. 1.83 ng/mL ; $p = 0.93$, Mann-Whitney の U 検定）。頸動脈病変に関しては頸動脈狭窄の有無（頸動脈狭窄無 75 例 vs. 狭窄有 9 例；平均値 1.98 ng/mL vs. 1.48 ng/mL ; $p = 0.24$, Mann-Whitney の U 検定），頸動脈肥厚の有無（頸動脈肥厚無 34 例 vs. 肥厚有 50 例；平均値 1.88 ng/mL vs. 1.95 ng/mL ; $p = 0.70$, Mann-Whitney U 検定）ともに差を認めなかった。骨密度に関しては骨密度低下群（Young Adult Mean ; YAM＜80%）にて有意ではないが血漿 PTX3 低値の傾向があった（図 1c）。脂質異常症治療薬に関してはフィブラート系の薬剤を使用している 39 例（14.2%）において非使用例に比べ有意に血漿 PTX3 の低下がみられた（図 2a）。スタチン使用の有無では有意差を認めなかった（スタチン使用無 257 例 vs. スタチン使用有 18 例；平均値 1.82 ng/mL vs. 1.92 ng/mL ; $p = 0.25$, Mann-Whitney の U 検定）。経口血糖降下薬に関しては 11 例で使用しており，内訳はメトホルミン 7 例，DPP4 阻害剤 4 例，SGLT2 阻害剤 1 例，スルホニル尿素薬 1 例，α-グルコシダーゼ阻害薬 1 例（重複例あり）であった。経口血糖降下薬使用例（経口血糖降下薬使用無 vs. 経口血糖降下薬使用有；平均値 1.82 ng/mL vs. 2.14 ng/mL ; $p = 0.24$,

表 1　対象者の背景

症例数（男性/女性）	275 例（266 例/9 例）
年齢*（歳）	45（21～76）
20～30 歳代/40～50 歳代/60 歳以降	84 例/164 例/27 例
BMI*（kg/m^2）	23.4（15.6～42.5）
喫煙歴（非喫煙/禁煙/喫煙）	110 例/51 例/114 例
高血圧（無/有）	236 例/39 例
CD4 陽性細胞数（最低値）*（/μL）	201（2～577）
CD4 陽性細胞数（測定時）*（/μL）	558（137～1,690）
ART 前 HIV-RNA 数 *（$\log_{10}$ c/mL）	4.79（2.98～6.95）
ART 継続期間*（月）	81（17～238）
Key drug（INSTI/NNRTI/PI/others）	177 例/13 例/54 例/31 例
Backbone（TVD/DVY/EZC/NRTI sparing）	134 例/18 例/98 例/25 例

* 中央値（幅）。BMI：Body Mass Index, INSTI：インテグラーゼ阻害剤，NNRTI：非核酸系逆転写酵素阻害剤，PI：プロテアーゼ阻害剤，others（INSTI＋PI：11 例，INSTI+NNRTI：13 例，PI＋NNRTI：3 例），TVD：ツルバダ，DVY：デシコビ，EZC：エプジコム，NRTI sparing：核酸系逆転写酵素阻害剤非使用。

Mann-Whitney の U 検定），特にメトホルミン使用例（図 2b）においては，有意差は認めないが血漿 PTX3 が高値の傾向があった。HIV 感染に関連する因子では ART 開始前および現在の CD4 陽性細胞数，ART 開始前の HIV-RNA 数と血漿 PTX3 の関連はみられなかった。ART 継続期間は単回帰分析では関連を認めたが，重回帰分析では関連を認めなかった（表 2）。抗 HIV 薬に関してはキードラッグ（HIV を抑制する効果がより強力な薬剤で本研究ではインテグラーゼ阻害剤，非核酸系逆転写酵素阻害剤，プロテアーゼ阻害剤）間，バックボーン（キードラッグを補足しウイルス抑制

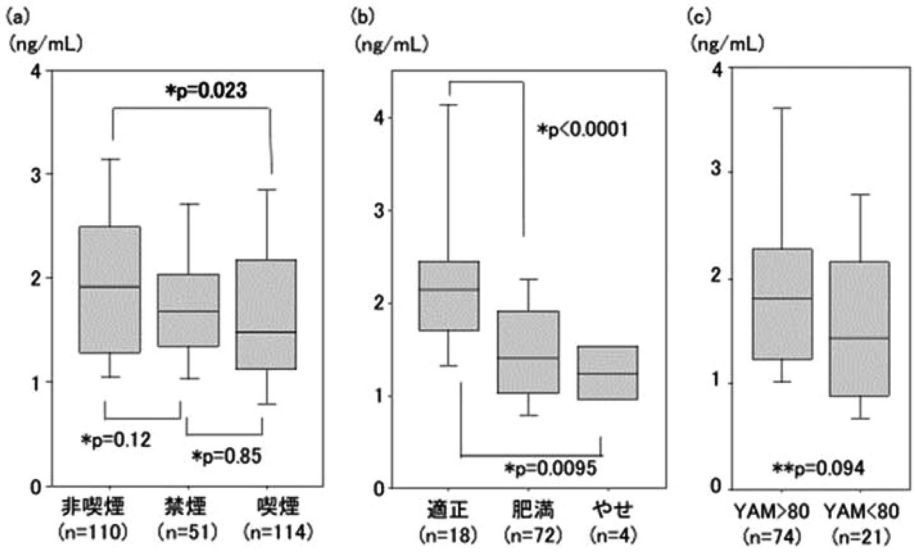

図 1　生活習慣および骨密度と血漿 PTX3 値
（a）喫煙と PTX3 値。* Bonferroni-Dunn test.（b）体型と PTX3 値。* Bonferroni-Dunn test.
（c）骨密度と PTX3 値。** Mann-Whitney の U 検定。

表 2　PTX3 に影響する因子

	Simple linear regression analysis		Multiple regressions analysis	
	Regression coefficient	*p* Value	Regression coefficient	*p* Value
年齢（歳）	0.028	0.6388		
喫煙[1)]	−0.135	0.0254	0.006	0.9588
Body Mass Index	−0.08	0.1918		
腹囲（cm）	−0.146	0.162		
肥満型[2)]	−0.406	＜0.001	−0.405	0.0001
eGFR	−0.076	0.2122		
LDL-コレステロール	−0.011	0.8626		
HDL-コレステロール	0.127	0.0456		
中性脂肪	−0.159	0.0089		
中性脂肪/HDL-コレステロール	−0.181	0.0042	−0.217	0.0366
血糖（mg/dL）	0.062	0.3122		
CD4 陽性細胞数（最低値）	0.001	0.9876		
CD4 陽性細胞数（測定時）	−0.075	0.2131		
ART 前 HIV-RNA 数（$\log_{10}$ c/mL）	−0.011	0.8671		
ART 継続期間（月）	0.121	0.0456	−0.077	0.4538

1）喫煙無：score＝0，喫煙有：score＝1，2）肥満無；score＝0，肥満有：score＝1（体型については本文参照）。
eGFR：推算糸球体濾過量。

効果を高める役割をもつ薬剤で本研究では核酸系逆転写酵素阻害剤）間において有意差を認めなかった（キードラッグ；インテグラーゼ阻害剤；平均値 1.85 ng/mL，非核酸系逆転写酵素阻害剤；平均値 1.48 ng/mL，プロテアーゼ阻害剤；平均値 1.85 ng/mL，その他；平均値 1.89 ng/mL；各郡間において有意差を認めず。Bonferroni/Dunn 法），（バックボーン；ツルバダ；平均値 1.79 ng/mL，デシコビ；平均値 1.53 ng/mL，エプジコム；平均値 1.99 ng/mL，NRTI sparing；平均値 1.66 ng/mL；各郡間において有意差を認めず。Bonferroni/Dunn 法）

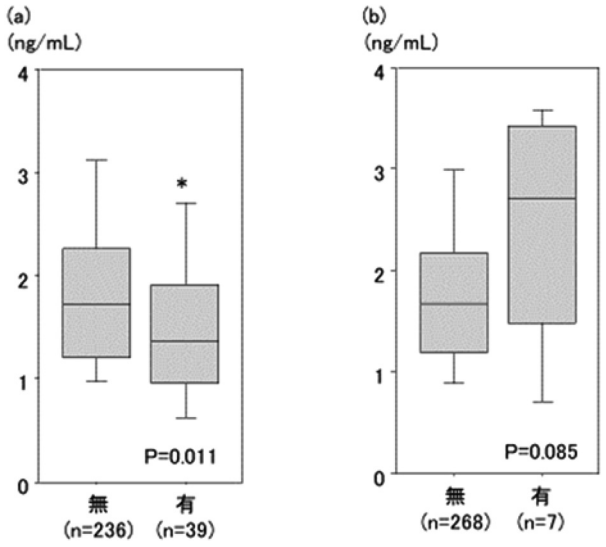

図 2 生活習慣病治療薬と血漿 PTX3 値
（a）フィブラート系薬内服の有無と血漿 PTX3 値。Mann-Whitney の U 検定。（b）メトホルミン内服の有無と血漿 PTX3 値。Mann-Whitney の U 検定。

上記解析にて有意差を認めた喫煙の有無，肥満体型およびその他の臨床的マーカーと血漿 PTX3 の関連について回帰分析を行った（表 2）。単回帰分析では，喫煙，肥満体型，血清 TG 値，血清 TG/HDL-C 比が血漿 PTX3 値に負に関連し，HDL-C は正に関連していた。重回帰分析では，肥満体型と血清 TG/HDL-C が独立して血漿 PTX3 値に関連していた。

ART 開始前後の血漿 PTX3 の変化を評価した 41 例に関しては表 3 に示した。BMI＜25 kg/m^2 群 25 例，BMI≧25 kg/m^2 群 16 例，全例男性であった。両群間では年齢，ART 前の CD4 陽性細胞数，HIV-RNA 数，ART 後の CD4 陽性細胞数に有意差は認めなかった。また両群とも ART 前後で有意な体重変化を認めなかった。血漿 PTX3 は，BMI≧25 kg/m^2 群において ART 前後で有意に低下した。

考　　察

PTX3 は急性反応性蛋白であり，急性冠動脈症候群などの急性炎症では急激に血中に分泌され，炎症の重症度を鋭敏に表す[10]。また，炎症反応や免疫反応において重要な役割を果たし IL-1 や TNF-α，LPS などの炎症性の刺激に反応して血管内皮細胞，血管平滑筋細胞，マクロファージ，線維芽細胞，脂肪細胞，滑膜細胞などさまざまな細胞より産生される。そのため局所の感染や炎症に鋭敏に反応して血漿中の濃度が上昇する[5]。HIV 感染症に関しても ART 導入

表 3 ART 開始時，開始 6 ヵ月後の値

	Total		BMI＜25kg/m^2		BMI≧25kg/m^2		*p* Values
症例数（男性）	41 例（41 例）		25 例（25 例）		16 例（16 例）		
年齢*（歳）	37（22～59）		36（22～59）		39（28～55）		0.48[1)]
20～30 歳代/40～50 歳代/60 歳以降	25 例/16 例/0 例		15 例/10 例/0 例		10 例/6 例/0 例		
BMI*（kg/m^2）（ART 開始時）	23.5（14.5～36.9）	0.93[2)]	22.1（14.5～24.1）	0.38[2)]	27.8（25.1～36.9）	0.26[2)]	＜0.0001[1)]
BMI*（kg/m^2）（ART 開始 6 ヵ月後）	23.8（14.2～37.4）		22.2（14.2～24.5）		27.6（25.0～37.4）		＜0.0001[1)]
CD4 陽性細胞数*（/μL）（ART 開始時）	416（349～780）	＜0.0001[2)]	420（349～624）	＜0.0001[2)]	413（354～780）	＜0.0001[2)]	0.41[1)]
CD4 陽性細胞数*（/μL）（ART 開始 6 ヵ月後）	628（396～953）		609（473～943）		659（396～953）		0.44[1)]
ART 前 HIV-RNA 数*（$\log_{10}$ c/mL）	4.56（3.61～5.54）		4.49（3.61～5.54）		4.67（3.61～5.53）		0.64[1)]
Key drug（INSTI/PI）	30 例/11 例		18 例/7 例		12 例/4 例		
Backbone（TVD/DVY/EPC）	18 例/5 例/18 例		11 例/2 例/12 例		7 例/3 例/6 例		
Pentraxin 3**（ng/mL）（ART 前）	2.30（1.169）	0.09[2)]	2.03（0.96）	0.86[2)]	2.70（1.38）	0.0087[2)]	0.082[1)]
Pentraxin 3**（ng/mL）（ART 開始 6 ヵ月後）	1.89（1.309）		1.94（1.63）		1.83（0.61）		0.53[1)]

* 中央値（幅），** 平均値（標準偏差）。1）Mann-Whitney U 検定（BMI＜25 kg/m^2 vs. BMI≧25 kg/m^2）。2）Paired *t*-test（ART 開始時 vs. ART 開始 6 ヵ月後）。BMI：Body Mass Index，INSTI：インテグラーゼ阻害剤，PI：プロテアーゼ阻害剤，TVD：ツルバダ，DVY：デシコビ，EZC：エプジコム。

後に血漿 PTX3 濃度が低下したことから，ART 開始前の HIV-RNA が血漿中に高濃度で存在する状況では，LPS や種々の炎症性サイトカインが上昇しているため局所での PTX 3 が誘導され，ART にて血漿中の HIV が低下すると LPS や炎症性サイトカインが低下し PTX3 産生が低下すると考えられた。一方，PTX3 は好中球やマクロファージからの炎症性蛋白の発現を抑制するとともに IL-10 などの抗炎症性サイトカインの産生を促進することが報告されている[11]。さらに炎症によって生じたアポトーシス細胞を除去することにより不要な自己免疫反応の惹起を予防したり[12]，過剰な免疫反応を抑えて組織障害を抑制する働きがあると考えられ[13]，炎症に対しては抑制的に働くと考えられる。

糖尿病や高血圧，脂質異常などの生活習慣病は内臓性肥満を基盤に引き起こされる。内臓性肥満では過剰なエネルギーが蓄積し，さまざまな炎症性サイトカインが活性化されることにより脂肪組織で炎症が誘発されている。実際，肥大化した脂肪細胞から産生された monocyte chemotactic protein-1 などにより脂肪組織にマクロファージが浸潤してさらに炎症が進展するとともに，IL-6, plasminogen activatorinhibitor-1 などの炎症性サイトカインの産生が増大することにより炎症が持続する状態となっている[14]。

近年，肥満やメタボリック症候群などの脂肪組織の慢性炎症状態では，血中 PTX3 が低下していることが報告されている[11]。血中トリグリセライド値やインスリン，血糖，HOMA-IR, BMI が血中 PTX3 値と逆相関を示したとの報告もある[15]。PTX3 は好中球の脂肪組織への侵入を減弱化し肥満における炎症を調整していると報告されており[16]，肥満者での PTX3 低下はさらに慢性炎症の持続に関与している可能性がある。肥満者での血中 PTX3 低下の機序としては諸説あるが，PTX3 産生促進作用のある HDL-C の低下[17]や脂肪細胞からの PTX3 産生が細胞過密状態では抑制される[18] ことなどが関与していると考えられる。また，血中 PTX3 産生の主体である好中球からの産生障害や放出障害もしくは局所での放出，消費によるものなどが想定されているが，正確な機序はわかっていない。

HIV 感染症は持続的なウイルス感染に伴う慢性炎症状態と考えられている。抗 HIV 療法下であっても腸管や脂肪組織のリンパ組織もしくは中枢神経に HIV は潜伏しており局所でのさまざまなサイトカインやケモカインの産生促進に関与している。HIV 感染者の CD4 陽性細胞では PTX3 の mRNA の発現が低下していると報告されており[19]，HIV 非感染の肥満者における PTX3 低下と同様，慢性炎症の持続に関与している可能性がある。今回，HIV 感染において，慢性炎症を背景とする合併症と血漿中の PTX3 濃度の関係を検討するために，ウイルスコントロール良好な HIV 感染者において血漿 PTX3 を検討した。血漿中の PTX3 濃度は HIV-1 感染に関連する因子（CD4 陽性細胞数，HIV-RNA 数，抗 HIV 薬の種類）との関連はなく，HIV 非感染者で報告されているのと同様，肥満，低 HDL-C 血症，インスリン抵抗性の指標となる TG/HDL-C 比と関連し，特に肥満体型と血清 TG/HDL-C が独立して PTX3 濃度に関連していた。骨密度低下に関しては PTX3 濃度低下と関連が認められた。HIV 感染における骨粗鬆症に関しては，抗 HIV 薬の影響とともに炎症性サイトカインによる骨代謝の変化が重要な要因の 1 つである。PTX3 は炎症性の刺激により誘導され骨芽細胞の増殖，分化，機能を調節することにより骨のホメオスターシス維持に関与している[20]。今回の結果から HIV 感染に伴う骨粗鬆症に関しては PTX3 が保護的に関与していることが示唆された。動脈硬化は血管壁における慢性炎症が病態の主体であり，HIV 感染者でも動脈硬化性病変が進行しやすい。今回の検討では，動脈硬化の 1 つの指標である慢性脳虚血性変化および頸動脈狭窄病変は PTX3 濃度低下と関連が認められなかった。PTX3 は抗炎症作用の他に血管平滑筋に対しては増殖抑制作用が報告されている[21]。動脈硬化性病変と PTX3 の関連については対象によって異なり一定の見解が得られていない。本研究と同様，初期の動脈硬化病変と PTX3 間に関連を認めなかったとする報告[22] もある一方，高齢の高血圧患者[23] や糖尿病性腎障害の患者[24] など特定の状況では血管内皮機能や頸動脈肥厚との関連が認められたと報告されている。HIV 感染者の動脈硬化病変との関連に関してはさらに症例を増やし詳細な検討が必要である。

フィブラート系脂質改善薬内服例では血漿 PTX3 低下がみられたが，フィブラート系脂質改善薬内服中の患者に肥満者が多かったことが要因と考えられる。またメトホルミン内服例では血漿 PTX-3 が高い傾向があったが，メトホルミンと PTX3 の関連を検討した報告はなく，今回は本薬剤内服例において，PTX-3 産生促進作用のある HDL-C が高かったことに起因すると考えられる。「やせ」の症例でも血漿 PTX3 低下がみられたが，PTX3 産生の場である成熟脂肪細胞の低下が関与していると考えられる。また，ART 前後の血漿 PTX3 の経時変化においては，BMI25 以上の群において ART 前後で血漿 PTX3 が有意に低下した。このことからも HIV 感染に伴う血漿中 PTX3 の調整に脂肪組織が関与していることが示唆された。

今回，HIV 感染者において肥満者や脂質代謝異常者にて血漿 PTX3 濃度の低下が認められ，骨密度低下との関連もみられた。PTX3 は慢性炎症状態では抗炎症作用を示すため持続的な PTX3 の低下は予後に影響しうる。長期的な予後との関係ついては今後さらに検討していく必要がある。PTX3 と喫煙習慣の関与に関しては，今回，喫煙者と非喫煙者間で血漿 PTX3 に有意差がみられたが喫煙者と禁煙者

間では有意な差がみられなかった。禁煙後も喫煙の影響が残存している可能性があり，禁煙の効果に関しては長期的に観察を行っていく必要がある。食事，運動習慣に関しては，HIV 非感染の肥満者において体重の適正化による血漿 PTX3 濃度の上昇が報告されている[25]。HIV 感染者においては，HIV に伴う慢性炎症を認めるため，運動，食事療法が非感染者と同等の PTX3 上昇効果をもたらすか不明であるが，PTX3 低下のリスク因子である肥満や脂質代謝異常の改善のためにも食事・運動をはじめ生活習慣改善が重要であると考えられた。禁煙や運動，食事療法の効果の正確な評価のためには，今後経時的変化をみていく必要があると考えられる。

謝辞

本研究にご協力いただきました皆様に深謝いたします。

利益相反：本研究において利益相反に相当する事項はない。

文　　献

1）Jenny NS : Inflammation in aging : cause, effect, or both ?. Discov Med 13 : 451−460, 2012.

2）Pirrone V, Libon DJ, Sell C, Lerner CA, Nonnemacher MR, Wigdahl B : Impact of age on markers of HIV-1 disease. Future Virol 8 : 81−101, 2013.

3）Abderrahim-Ferkoune A, Bezy O, Chiellini C, Maffei M, Grimaldi P, Bonino F, Moustaid-Moussa N, Pasqualini F, Mantovani A, Ailhaud G, Amri EZ: Characterization of the long pentraxin PTX3 as a TNFα-induced secreted protein of adipose cells. J Lipid Res 44 : 994−1000, 2003.

4）Shiraki A, Kotooka N, Komoda H, Hirase T, Oyama JI, Node K : Pentraxin-3 regulates the inflammatory activity of macrophages. Biochem Biophys Rep 14 : 290-295, 2016. doi : 10.1016/j.bbrep.2016.01.009

5）奥谷大介：新しいメディエーター，pentraxin 3 の炎症反応における役割．日本臨床免疫学会会誌 29：107−113，2006.

6）Slusher AL, Huang CJ, Acevedo EO : The potential role of aerobic exercise-induced pentraxin 3 on obesity-related inflammation and metabolic dysregulation. Mediators Inflamm 2017 : 1092738. doi : 10.1155/2017/1092738

7）Kunes P, Holubcova Z, Kolackova M, Krejsek J : Pentraxin 3 (PTX 3) : an endogenous modulator of the inflammatory response. Mediators Inflamm 2012 ; 2012 : 920517. doi : 10.1155/2012/920517

8）Ogawa T, Kawano Y, Imamura T, Kawakita K, Sagara M, Matsuo T, Kakitsubata Y, Ishikawa T, Kitamura K, Hatakeyama K, Asada Y, Kodama T : Reciprocal contribution of pentraxin 3 and C-reactive protein to obesity and metabolic syndrome. Obesity 18 : 1871−1874, 2010. doi : 10.1038/oby.2009.507

9）古西満，宇野健司，善本英一郎，治田匡平，松島紫乃，小川拓，米川真輔，笠原敬，前田光一，三笠桂一：HIV 感染者の推算糸球体濾過量（eGFR）に関連する臨床的因子―ペントラキシン 3 の有用性．日本エイズ学会誌 15：164−168，2013.

10）Temelli B, Yetkin Ay Z, Savaş HB, Aksoy F, Kumbul Doğuç D, Uskun E, Varol E : Circulation levels of acute phase proteins pentraxin 3 and serum amyloid A in atherosclerosis have correlations with periodontal inflamed surface area. J Appl Oral Sci 26 : e20170322, 2018. doi : 10.1590/1678-7757-2017-0322

11）Slusher AL, Huang CJ, Acevedo EO : The potential role of aerobic exercise-induced pentraxin 3 on obesity-related inflammation and metabolic dysregulation. Mediators Inflamm 2017 : 1092738. doi : 10.1155/2017/1092738

12）小川恒夫，今村卓郎，北村和雄：メタボリック症候群とペントラキシン 3．生物試料分析 33：339−346，2010.

13）Bottazzi B, Inforzato A, Messa M, Barbagallo M, Magrini E, Garlanda C, Mantovani A : The pentraxins PTX3 and SAP in innate immunity, regulation of inflammation and tissue remodelling. J Hepatol 64 : 1416-1427, 2016. doi: 10.1016/j.jhep.2016.02.029. Epub 2016 Feb 26

14）坊内良太郎，小川佳宏：肥満・糖尿病と腸内細菌．日内会誌 104：57−65，2015.

15）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 : 471-477, 2009. doi : 10.1515/CCLM.2009.110

16）Deban L, Russo RC, Sironi M, Moalli F, Scanziani M, Zambelli V, Cuccovillo I, Bastone A, Gobbi M, Valentino S, Doni A, Garlanda C, Danese S, Salvatori G, Sassano M, Evangelista V, Rossi B, Zenaro E, Constantin G, Laudanna C, Bottazzi B, Mantovani A : Regulation of leukocyte recruitment by the long pentraxin PTX3. Nat Immunol 11 : 328−334, 2010. doi: 10.1038/ni.1854

17）Norata GD, Marchesi P, Pirillo A, Uboldi P, Chiesa G, Maina V, Garlanda C, Mantovani A, Catapano AI : Long pentraxin 3, a key component of innate immunity, is modulated by high-density lipoproteins in endothelial cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol 28 : 925−931, 2008.

18）Abderrahim-Ferkoune A, Bezy O, Chiellini C, Maffei M, Grimaldi P, Bonino F, Moustaid-Moussa N, Pasqualini F,

Mantovani A, Ailhaud G, Amri EZ : Characterization of the long pentraxin PTX3 as a TNFα-induced secreted protein of adipose cells. J Lipid Res 44 : 994−1000, 2003.

19) Yi L, Zhao J, Lu J, Chen Y, Chen L, Cheng J, Sun Y, Li Z, Men R, Yang L, Kung H, Yang Z, He ML : Gene expression profiling of $CD4^+$ T cells in treatment-naive HIV, HCV mono- or co-infected Chinese. Virol J 11 : 27, 2014. doi : 10.1186/1743-422X-11-27

20) Scimeca M, Salustri A, Bonanno E, Nardozi D, Rao C, Piccirilli E, Feola M, Tancredi V, Rinaldi A, Iolascon G, Orlandi A, Gasbarra E, Maffulli N, Brandi ML, Tarantino U : Impairment of PTX3 expression in osteoblasts : a key element for osteoporosis. Cell Death Dis 8 : e3125, 2017. doi : 10.1038/cddis.2017.514

21) 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 : 1837−1842, 2005.

22) Jylhävä J, Haarala A, Kähönen M, Lehtimäki T, Jula A, Moilanen L, Kesäniemi YA, Nieminen MS, Hurme M : Pentraxin 3 (PTX3) is associated with cardiovascular risk factors : the Health 2000 Survey. Clin Exp Immunol 164 : 211-217, 2011. doi : 10.1111/j.1365-2249.2011.04354.x

23) Yano Y, Matsuda S, Hatakeyama K, Sato Y, Imamura T, Shimada K, Kodama T, Kario K, Asada Y : Plasma pentraxin 3, but not high-sensitivity C-reactive protein, is a useful inflammatory biomarker for predicting cognitive impairment in elderly hypertensive patients. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 65 : 547−552, 2010. doi : 10.1093/gerona/glq030

24) Yilmaz MI, Axelsson J, Sonmez A, Carrero JJ, Saglam M, Eyileten T, Caglar K, Kirkpantur A, Celik T, Oguz Y, Vural A, Yenicesu M, Lindholm B, Stenvinkel P : Effect of renin angiotensin system blockade on pentraxin 3 levels in type-2 diabetic patients with proteinuria. Clin J Am Soc Nephrol 4 : 535−541, 2009. doi : 10.2215/CJN.04330808

25) Zempo-Miyaki A, Kumagai H, Yoshikawa T, Myoenzono K, So R, Otsuki T, Tanaka K, Maeda S : Pentraxin 3 increases in adult overweight and obese men after weight loss by dietary modification with exercise training. Appl Physiol Nutr Metab 44 : 111−117, 2019. doi : 10.1139/apnm-2018-0214

Association between Plasma Pentraxin 3 Levels and Lifestyle Related Diseases in HIV Infected Individuals

Rumi Minami, Soichiro Takahama, Kazuhiko Koyama, Mariko Komatsu, Mayumi Jozaki, Yukiko Nagayo, Shinji Inumaru and Masahiro Yamamoto

Internal Medicine, Clinical Research Institute, National Hospital Organization, Kyushu Medical Center

Objective : Pentraxin 3 (PTX3) is an acute-phase protein that is produced by a variety of cells in response to proinflammatory stimulation. PTX3 plays an anti-inflammatory role by producing anti-inflammatory cytokines and downregulating proinflammatory cytokines. Recently it has been reported that plasma PTX3 levels are reduced in some chronic inflammatory states such as obesity. HIV infection induces chronic inflammation and causes certain lifestyle related comorbidities such as metabolic disorders. The aim of this study was to evaluate the association between plasma PTX3 levels and lifestyle related comorbidities, and to examine which biological variables determined the PTX3 levels in HIV-infected individuals.

Methods : Two hundred and seventy-five HIV-infected individuals on stable antiretroviral therapy (ART) were enrolled in this study. We also examined plasma PTX3 before and after initiation of ART. Plasma PTX3 levels were measured using an enzyme-linked immunosorbent assay.

Results : Plasma PTX3 levels were low in individuals with obesity and osteopenia. Simple linear regression analysis showed that obesity, smoking, low ratio of HDL-cholesterol to triglyceride and duration of ART were significantly correlated with low PTX3 levels. Multivariate regression analysis indicated that obesity and low ratio of HDL-cholesterol to triglyceride were independently correlated with low PTX3 levels. HIV-related variables such as CD4 + T cell counts, HIV-RNA load before ART and the type of ART did not correlate with plasma PTX3 levels. Plasma PTX3 decreased in individuals with BMI $\geqq$ 25 kg/m^2 after initiation of ART.

Conclusions : Our results show the correlation between low plasma PTX3 level and certain lifestyle related comorbidities in HIV-infected patients. Weight reduction, habitual exercise and dietary modification have been reported to increase PTX3 levels. Lifestyle modification to enhance PTX3 levels can help improve outcomes among HIV-infected individuals on stable ART.

Key words : Pentraxin 3, lifestyle related comorbidities, obesity