

＝説 説＝

液性パターン認識受容体ペントラキシン3の小児疾患への関与  
-川崎病、若年性特発性関節炎から新型コロナウイルス感染症まで-  
**Involvement of the Soluble Pattern Recognition Receptor Pentraxin 3  
in the Pathogenesis of Pediatric Diseases  
-from Kawasaki disease and juvenile idiopathic arthritis to novel coronavirus infection-**

鬼頭 敏幸\*

Toshiyuki Kitoh\*, M.D., Ph.D.

愛知学院大学薬学部疾患病態学講座

*Laboratory of Pediatrics, School of Pharmacy, Aichi-Gakuin University,*

**Summary**

Pentraxin 3 (PTX3) plays an important role in immunity and inflammation. It is produced by systemic cells such as vascular endothelial cells and macrophages in response to inflammation and may serve as a sensitive indicator of local infection and inflammation. In clinical practice, blood levels of PTX3 have been reported to correlate with disease severity, response to treatment, and prognosis in diseases such as sepsis and Kawasaki disease. We will discuss the role of PTX3 in pediatric inflammatory disease, focusing on the significance of PTX3 in novel coronavirus infection. We would like to emphasize the importance of anti-PTX3 antibody as a new specific marker of juvenile idiopathic arthritis unique to children and its clinical application.

**Keywords:** COVID-19 associated multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C), juvenile idiopathic arthritis, Kawasaki disease, pentraxin 3, soluble pattern recognition receptor

\*Corresponding author:

Toshiyuki Kitoh\*, M.D., Ph.D.

Tel: +81-52-757-6794, Fax: +81-52-757-6799

e-mail address: tkitoh@dpc.agu.ac.jp

**1. はじめに**

自然免疫の第一線は、細胞性、体液性のメディエーターによって担われている。ペントラキシン3 (Pentraxin 3; PTX3) は、TSG-14 (TNF-inducible gene 14 protein) と呼ばれ、もともと腫瘍壊死因子 (TNF) で刺激したヒト線維芽細胞およびインターロイキン-1 (IL-1) で刺激した血管内皮細胞から1992年にMantovaniらにより単離されたものである<sup>1</sup>。PTX3は、構造的モチーフであるPentraxinドメインを特徴とする進化的に保存され

た自然免疫の体液性メディエーターのタンパク質群からなるPentraxinスーパーファミリーの一員である<sup>2</sup>。

Pentraxin類はLong PentraxinとShort Pentraxinに分類される。その共通点はC-末端Pentraxinドメインを有することで、違いはLong Pentraxinにはunrelated long N-末端ドメインが存在することである。CRP (C-reactive protein)、血清アミロイドA (Serum amyloid protein; SAP) などの短いアミノ端領域を有するShort Pentraxin比べ、PTX3は長い

アミノ端領域を有することから Long pentraxin と分類される (Figure 1) <sup>3</sup>。

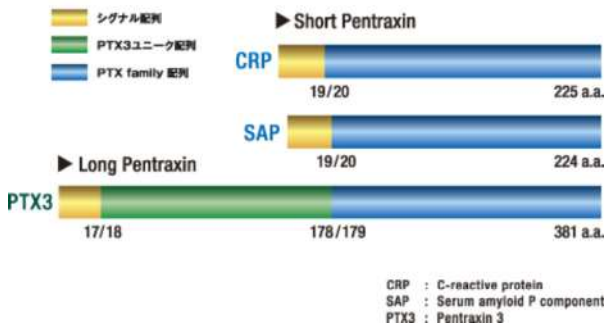


Fig. 1. Amino acid sequence of PTX3 and Pentraxin Family. From Product Information Page; Pentraxin3 ELISA Kit from Cosmobio, Japan [https://www.cosmobio.co.jp/product/detail/01340016.asp?entry\\_id=960](https://www.cosmobio.co.jp/product/detail/01340016.asp?entry_id=960)

PTX3 は、内皮細胞、平滑筋細胞、脂肪細胞、線維芽細胞、単核貪食細胞、樹状細胞等の様々な細胞種によって産生される。PTX3 の発現は、IL-1、TNF、微生物等の一次炎症シグナルによって誘導される<sup>2</sup>。PTX3 は、急性期糖タンパク質であり、病原体に対する自然免疫抵抗性、炎症、組織リモデリングおよび修復に役割を果たす<sup>4,5</sup>。PTX3 は、真菌、細菌、ウイルス由来の病原体に対する自然免疫の重要なメディエーターとして、また、補体の活性化や細胞外遊出を調節している。このタンパク質は白血球や血管内皮細胞に存在し、炎症部位で局所的に分泌される。急性期の大多数のタンパク質に比べて血中濃度が低いのがその特徴である。正常な状態では、血液中の PTX3 レベルは極めて低いが、一旦激しい炎症が起こるとそのレベルは急激に上昇する。骨髄系細胞による病原体認識を促進することにより炎症の調節因子として働いている。PTX3 は、いくつかの炎症性疾患のバイオマーカーとして機能している<sup>6</sup>。

PTX3 はバイオマーカーとしての働きだけでなく、炎症の組織障害作用を抑制し、治療薬としての可能性ももっているタンパクでもある。重症敗血症の臓器不全の原因として、通常は細胞内の核にあるヒストンが壊れた組織や炎症細胞から細胞外へ放出される細胞外ヒストンによる傷害作用が重要であると考えられている。Hamakubo らは、PTX3 がヒストンと凝集反応を起こすことを突き

止めた。さらに、敗血症を発症しているモデルマウスや培養された血管内皮細胞を用いて、PTX3 が細胞外ヒストンによる血管内皮細胞の傷害作用を抑制し生存率を画期的に改善することを示した (Figure 2) <sup>7</sup>。敗血症の治療薬としての recombinant PTX3 の開発が期待される所以である。以下に、疾患発症、疾患の進展・悪化・予後に関連する役割を急性疾患・慢性疾患に分けて概説する。

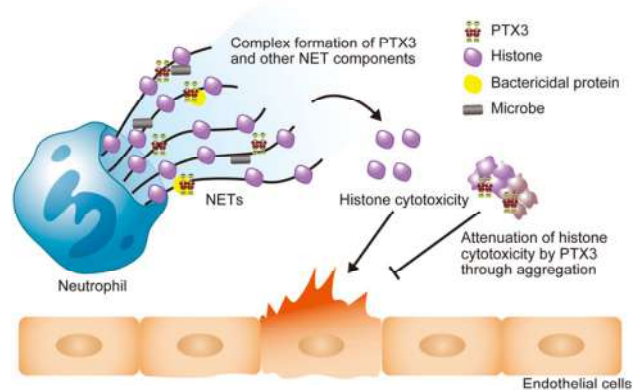


Fig. 2. Schematic illustration of the roles of PTX3 in NETs. The PTX3 present in NETs forms a complex with other NET component proteins, including bactericidal proteins. This might enhance microbial clearance via synergistic effects. NET histones exert cytotoxicity toward endothelial cells, but PTX3 attenuates this cytotoxicity through aggregation. Thus, PTX3 function to maintain the balance of the beneficial and detrimental effects of neutrophils. From Front Immunol. 2016; 7: 344.

## 2. 急性疾患発症における意義

急性期疾患マーカーとして役割が冠動脈疾患、敗血症、川崎病などで報告されている。なお、この際の検討では、血漿、血清いずれにおいても測定されている。採血後直ちに分離され凍結保存された検体で測定値には差はない。血中 PTX3 と表現される場合もある。

### 1) 冠動脈疾患

狭心症、急性心筋梗塞などの急性冠症候群では、血中 PTX3 濃度の上昇が認められることが報告されバイオマーカーとなっている<sup>8</sup>。井上らは、安定狭心症では PTX3 血中濃度はさほど上昇せず、急性冠症候群発症後に顕著に上昇することを報告した<sup>9</sup>。この研究の際に、浜窪らにより PTX3 ノックアウトマウスを用いモノクローナル抗体を作成され、ヒト高感度 PTX3 ELISA 系が構

築された<sup>9</sup>。現在、この系は PTX3 濃度を測定する際に、国内ペルセウスプロテオミクス社から「Human Pentraxin3 / TSG-14 ELISA System」キットとして提供されている<sup>10</sup>。

## 2) 敗血症

敗血症は重篤な致死性疾患である。重症度の早期判定と早期の的確な治療は、生命予後の改善につながる。血漿 PTX3 濃度は、症状の重症度、患者の生存率、治療への反応と関連している<sup>11</sup>。小児例の検討で、soluble CD14 subtype (Presepsin) および PTX3 が重症小児のモニタリングや敗血症の診断に有用とされる報告がある。PTX3 は死亡率と関連し、生存者と非生存者の識別が可能であった。一方、Presepsin は機械的人工呼吸器使用の割合が高いこと、PICU 滞在期間が長いことと関連していた。両者の有用性の確立にはより大規模な研究が必要であるとされている<sup>12</sup>。

## 3) 川崎病

川崎病 (KD) は、主に乳幼児に発症する全身の血管炎を主病態とする小児の代表的な炎症性症候群である。合併症として冠動脈瘤 (coronary artery aneurysm) をはじめとする病変があり時に致死的である。第一選択治療法として 2 g/kg 単回投与の大量ガンマグロブリン (intravenous immunoglobulin; IVIG) 療法が確立している。しかし、初回 IVIG 治療に反応しない不応例が約 15~20% 存在し、これら IVIG 不応例において高率に冠動脈瘤が発生する。冠動脈瘤はその後、冠動脈血栓を生じ、心筋梗塞の結果、死に至る重篤な病態である。このようなハイリスク患者を判別しより有効な救援治療を行うためのマーカーを確立することが治療面での課題である。著者らの研究により、川崎病において PTX3 が重症度の判定に非常に有用であり、IVIG 不応性の症例、冠動脈瘤後遺症を来す症例を初診時の PTX3 の値で判別できることが示された<sup>13</sup>。PTX3 は、IVIG 不応性、冠動脈瘤発症に関して他の N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP)、Presepsin などに比較しても、高い予測能力をもつものであった<sup>14</sup>。大規模試験によっての有用性が実証され、冠動脈後遺症を予防するのに広く活用されることを望んでやまない。

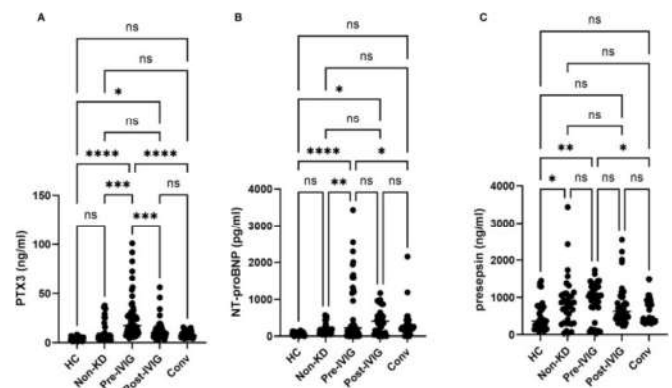


Fig. 3. Plasma levels of PTX3, NT-proBNP and Presepsin

during the disease course of KD. Unpaired Student t-test. Comparison of the level of PTX3 (A), NT-proBNP (B), and Presepsin (C) in healthy non-febrile controls, non-KD febrile controls, and KD. Between-group differences were determined using ANOVA and logical regression analysis. A: Circulating levels of PTX3 throughout KD. B: Circulating levels of NT-proBNP throughout KD. C: Circulating levels of Presepsin throughout KD. ns, not significant; \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.005$ , \*\*\*\* $p < 0.001$ . HC, healthy controls; Non-KD, non KD febrile disease; at the time of onset of KD or before IVIG (Pre-IVIG), after IVIG (Post-IVIG); Conv, convalescent. modified from Front Immunol. 2021; 12: 624802.

## 4) 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19)

COVID-19 感染症において多くの患者において骨髄単球細胞および内皮細胞が PTX3 を高レベルで発現していることが明らかになった。COVID-19 患者において血漿中 PTX3 濃度の上昇が検出され、COVID-19 入院患者の多変量解析において、PTX3 が 28 日後死亡率の独立した予測因子として従来の炎症マーカーよりも優れていると報告された<sup>16</sup>。また、血清 PTX3 値は凝固障害と正の相関があり、血清 PTX3 値の検出は入院時に重症患者を特定するのに役立つ、COVID-19 患者の凝固障害の治療ターゲットとなる可能性があるとの報告もある<sup>17</sup>。2020 年の流行の際の入院患者の検討で 30 日後死亡率は 26.2% であった。死亡した患者で入院時の PTX3 濃度中央値は 19.5 ng/mL であったのに対し、生存者では 6.6 ng/mL と有意であった<sup>18</sup>。PTX3 は COVID-19 患者の重症度や凝固障害、30 日後呼吸不全および死亡リスクを予測する有用な臨床バイオマーカーであると思われる。

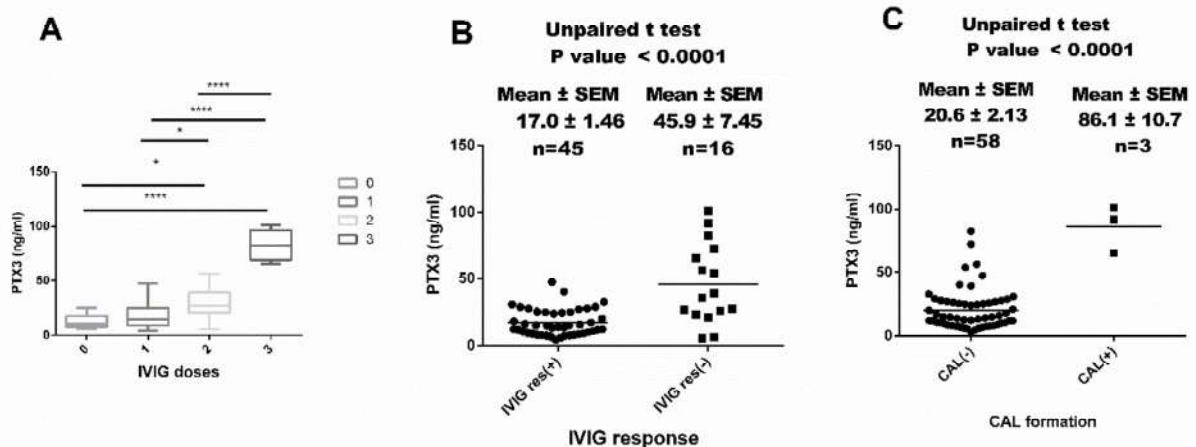


Fig. 4. Correlation between PTX3 level and number of IVIG doses, IVIG unresponsiveness, and development of coronary aneurysm.

IVIG res (+); IVIG responsive, IVIG res (-); IVIG unresponsive, CAL (+); coronary artery aneurysm complicated cases, CAL (-); CAL uncomplicated cases. PTX3 level and number of IVIG doses (A). The Zero display shows an example of IVIG not in use. T-test between the 4 groups showed significant difference \*,  $p < 0.05$ , \*\*,  $p < 0.01$ , \*\*\*,  $p < 0.005$ , \*\*\*\*,  $p < 0.001$ , \*\*\*\*\*,  $p < 0.0005$ . Furthermore, PTX3 levels and the number of IVIG administrations were significantly correlated. Comparison of PTX3 values in IVIG non-responders and responders (B). Comparison of PTX3 values in patients with and without coronary artery aneurysm (C). modified from Nihon Rinsho 2016; 74 (Suppl. 6): 513-7.<sup>15</sup>

## 5) COVID-19 関連多系統炎症性症候群 (MIS-C/PIMS)

COVID-19 感染後の回復期に小児・思春期に起こる川崎病に似た全身性の炎症疾患が報告された<sup>19</sup>。MIS-C/PIMS は、COVID-19 に感染してから 2 ~ 6 週間後の回復期に、川崎病を疑わせるような多臓器に強い炎症を起こす病気です。症状は川崎病と似ている。ただ、MIS-C/PIMS は、COVID-19 感染後の回復期に 21 歳未満の人に起こる新しい疾患概念であり、川崎病とは別の病気と位置付けられている<sup>20</sup>。症状についても川崎病とは異なり、消化器症状を伴うことが多く、急速に心不全、ショック症状を起こしやすいことが報告されている。検査値では、川崎病よりも血小板数とリンパ球の減少症例が多くみられている<sup>20</sup>。MIS-C/PIMS では 7 割の患者が集中治療管理され、体外式膜型人工肺 (extracorporeal membrane oxygenation: ECMO) が必要になる場合もある<sup>21</sup>。MIS-C/PIMS の病態に PTX3 が有用である可能性が高いが検証はされていない。

現在、PTX3 濃度を測定する際に国内ペルセウスプロテオミクス社において構築された<sup>9</sup> 「Human Pentraxin3 / TSG-14 ELISA System」キットが使用されている。ただし、本キットではベッドサイドで迅速に測定できないのが難点である。

同社と湧永製薬株式会社の間で川崎病をはじめとする炎症に関わる疾患や COVID-19 等の感染症における重篤化を予測するバイオマーカーとして「迅速な血中ペントラキシン 3 の測定キット開発に向けた共同研究」の契約締結がなされ研究が進められている<sup>22,23</sup>。PTX3 の迅速測定法が開発され普及され多くの急性期疾患において有用性を発揮されることが期待される。

## 3. 慢性リウマチ性疾患における意義

### 1) 全身性エリテマトーデス (SLE)

成人の研究において、PTX3 は大血管炎、小血管炎、SLE のいずれにおいても、活動性の血管炎の指標であることが示されている<sup>24,25</sup>。最新のメタアナリシスの結果では循環血中 PTX3 濃度は、SLE 患者で上昇し、年齢、SLEDAI に影響される<sup>24</sup>。小児期発症の全身性エリテマトーデス (cSLE) は、小児期発症の血管炎による炎症性臓器障害を特徴とする多臓器型自己免疫疾患である。cSLE 患者では健常対照者と比較して血清中の PTX3 濃度が上昇していた (平均 ± SD ;  $10.6 \pm 8.2$  ng/mL vs  $2.7 \pm 1.3$  ng/mL,  $p < 0.001$ )。また、PTX3 濃度は SLE の疾患活動性の評価指標である SLEDAI と相関があった ( $r = 0.57$ ,  $p < 0.001$ )。

PTX3 は cSLE の活発な皮膚血管炎を反映し、疾患活動性と相関していることが示唆された<sup>25</sup>。

Augusto らは、SLE における抗ペントラキシン 3 (PTX3) 抗体の存在を初めて報告した<sup>26</sup>。SLE 患者は抗 PTX3 抗体の頻度と力価が高く、抗 PTX3 自己抗体は活動性ループス腎炎患者では腎臓病変のない SLE に比べて少ない。ループス腎炎患者の糸球体で PTX3 が発現しており、主に、抗 PTX3 抗体陰性患者で腎線維化と相関があることが判明している<sup>27</sup>。抗 PTX3 抗体は腎臓病変に対して保護作用を発揮している可能性があることが示されている<sup>28</sup>。

小児における検討で、cSLE 患者は、上記のように、健康対照者と比較して血清 PTX3 レベルが上昇し、PTX3 は cSLE の活発な皮膚血管炎を反映し疾患活動性と相関していることが示唆されたが、この研究では抗 PTX3 抗体は検討されていない<sup>25</sup>。今後の検討が待たれる。

## 2) 関節リウマチ Rheumatoid Arthritis (RA)

PTX3 濃度は、疾患活動性の低い RA 被験者で有意に高いことが判明し、PTX3 が RA の血管病変の短期バイオマーカーである可能性が示唆された<sup>29-31</sup>。Sharma らは、血清および滑液の両方で PTX3 濃度の上昇が指数関数的であり、PTX3 は RA の疾患活動性の新規急性期マーカーとして使用できる可能性があることを報告した<sup>32</sup>。日本における3年間の前向き研究で、女性 RA 患者の血漿中 PTX3 濃度が女性対照群と比較して有意に高いことが見出されている<sup>33</sup>。成人の関節リウマチ性疾患は、血清マーカーリウマチ因子 (RF) あるいは抗環状シトルリン化ペプチド (cyclic citrullinated peptide: CC) 抗体 (ACPA) の存在が高頻度であり、比較的診断容易な疾患である。最近 ACPA 陰性 RA の早期診断に有用な自己抗体の検索がなされ、その一つとして抗ペントラキシン 3

(PTX3) 抗体が見いだされた<sup>34</sup>。その研究によると、RA559 名 (ACPA 陽性 276 名、ACPA 陰性 283 名)、疾患対照 (DC) 239 名、健康対照 (HC) 213 名から合計 1011 名の血清を採取し、ACPA 陰性 RA における最も有望な候補の存在を検証した結果、抗 PTX3 抗体は最も高い感度を示した。全体で 27.37% (153/559) が陽性であり、

ACPA 陰性 RA、ACPA 陽性 RA における抗 PTX3 の陽性率はそれぞれ 27.56% および 27.17% で、健康対照の 4.69% よりも有意に高かった。抗 PTX3 抗体は、ACPA 陰性 RA を診断するための新たなバイオマーカーとして同定された<sup>34</sup>。

## 3) 若年性特発性関節炎 juvenile idiopathic Arthritis (JIA)

若年性特発性関節炎 JIA とは「16 歳未満で発症し、6 週間以上持続する原因不明の関節炎で、他の病因によるものを除外したもの」と定義される。小児の JIA における単一施設で追跡調査された 75 人の JIA 患者コホートの滑膜液 PTX3 測定の追跡結果では、高い滑膜液 PTX3 レベルは、疾患の重症度や予後データを反映するいくつかの臨床的特徴と関連していたとされているが<sup>35</sup>、血中 PTX3 のマーカーとしての有益性は報告されていない。

JIA は、成人の関節リウマチ性疾患とは病型が異なる。本邦における有病率は小児人口 10 万人あたり約 10 人と関節リウマチの 1/50~1/100 程度での頻度である。病型別では、大きく全身型 sJIA が 40%、少関節型 oJIA が 20%、リウマトイド因子陰性多関節型 RF (-) pJIA が 14%、リウマトイド因子陽性多関節型 RF (+) JIA が 18%、腱附着部炎関連型が 2%、その他が 5% である。このうち、全身型は自己免疫よりも自己炎症の要素が強いが、全身型、少関節型、リウマトイド因子陰性多関節型などあわせて全体の 2/3 の症例で疾患特異的な自己抗体が不明である。

Table 1. Detailed character of anti-PTX3(+) cases according to JIA classification.

	Examined cases	positive cases	Positivity ratio	Serology of anti-PTX3 Positive cases			
				RF(-) ACPA(-)	RF(+) only	ACPA(+) only	RF(+) ACPA(+)
sJIA	8	4	50	4	0	0	0
oJIA	17	7	41.4	3	4	0	0
pJIA	13	4	30	2	0	0	2
KD	8	6	75				
SLE	1	1			1	0	0
JDM	1	0			0	0	0

sJIA, systemic Juvenile Idiopathic Arthritis; oJIA, oligoarticular JIA; pJIA, polyarticular JIA; KD, Kawasaki Disease; SLE systemic lupus erythematosus; JDM; juvenile dermatomyositis; RF, rheumatoid factor; ACPA, anti-cyclic citrullinated peptide antibody.

JIA の特異的な自己抗体候補として、抗 PTX3 抗体の有用性を検討することとした。愛知医科大学の倫理委員会承認（UMIN 登録番号 000014119）および、愛知学院大学薬学部倫理委員会の倫理委員会承認（承認番号 92）を得て実施された。JIA 症例 38 例の抗 PTX3 抗体の測定結果を以下に示す。全体で 28.9%（11/38）が陽性であり、成人例と同様の陽性率であった。成人 RA では ACPA 陰性 RA、ACPA 陽性 RA における抗 PTX3 の陽性率は差がないのに対して、ACPA 陰性 JIA、ACPA 陽性 JIA における抗 PTX3 の陽性率はそれぞれ、35%（10/28 例）、10%（1/10 例）で、ACPA 陰性 JIA の方が高い陽性率を示した。より詳細に ACPA/RF 陽性・陰性の分割解析で解析すると、抗 PTX3 抗体の陽性例/測定例は（ACAP-/RF-）；9/22 例、（ACPA-/RF+）；1/6 例、（ACPA+/RF-）；1/4 例、（ACPA+/RF+）；2/6 例であった。JIA においては、ACPA/RF いずれか陽性の JIA では 12.5%（2/16）陽性で、いずれも陰性である sero-negative 症例で 40%（9/22）での陽性率が一番高かった。JIA の病型分類では sJIA；4、oJIA；7、pJIA；4 例が陽性であった。全身型、少関節型、リウマトイド因子陰性多関節型、リウマトイド因子陽性多関節型いずれの病型においても陽性例が見いだされた。ACPA 陰性かつ RF 陰性 22 例のうち 9 例で抗 PTX3 抗体陽性であった。抗 PTX3 抗体はこれらの病型の疾患マーカーになり得る可能性を有している。病型分類では、oJIA で陽性例が多い傾向があったが、少数例での検討で確定的ではないと考えられる。今後は、国内での多施設共同研究による多数例での検討により、JIA 症例における抗 PTX3 自己抗体の意義を明確にしていきたいと考えている。

以上述べたように、血中 PTX3 値は、急性冠動脈疾患、敗血症、川崎病、新型コロナウイルス感染症などの疾患マーカーとしての役割を果たしている。また、血管炎をはじめとするリウマチ性疾患においても、診断的、病勢把握のマーカーとして重要である。また、抗 PTX3 抗体についても、SLE における腎病変の把握をはじめとして、関節リウマチ、若年性特発性関節炎の特異的診断マーカーとしての期待がされており、リウマチ性疾患

におけるその意義の検討は今後も有望な課題である。

Table 2. Anti-PTX3 autoantibody detection rate according to the positivity of autoantibodies (ACAP, RF, ANA).

	Examined	positive cases	positivity ratio
ACPA(-)RF(-)	22	9	40.9
ACPA(+ )RF(-)	6	1	16.7
ACPA(-)RF(+)	4	1	25.0
ACPA(+ )RF(+)	6	2	33.3
ANA(+)	18	3	16.7
ANA(-)	20	3	15.0

RF, rheumatoid factor; ACPA, anti-cyclic citrullinated peptide antibody; ANA antinuclear antibody.

#### 4. 謝辞

40 年来の友人であり、ペントラキシン 3 の存在について教えていただき、10 年来共同研究を行ってきた株式会社 PhotoQ 社ファウンダー 代表取締役 浜窪隆雄東京大学名誉教授、元東京大学先端科学技術研究センター教授、元日本医科大学教授に深謝いたします。

開示すべき利益相反はない。

#### 文献

- Breviario, F., d'Aniello, E. M., Golay, J., Peri, G., Bottazzi, B., Bairoch, A., Saccone, S., Marzella, R., Predazzi, V., Rocchi, M. (1992) 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**, 22190-22197
- Garlanda, C., Bottazzi, B., Bastone, A., and Mantovani, A. (2005) Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility. *Annu Rev Immunol* **23**, 337-366
- Inforzato, A., Riviaccio, V., Morreale, A. P., Bastone, A., Salustri, A., Scarchilli, L., Verdoliva, A., Vincenti, S., Gallo, G., Chiapparino, C., Pacello, L., Nucera, E., Serlupi-Crescenzi, O., Day, A. J., Bottazzi, B., Mantovani, A., De Santis, R., and Salvatori, G. (2008) Structural characterization of PTX3 disulfide bond network and its multimeric status in cumulus matrix organization. *J Biol Chem* **283**, 10147-10161
- Garlanda, C., Bottazzi, B., Magrini, E., Inforzato, A., and Mantovani, A. (2018) PTX3, a Humoral Pattern Recognition Molecule, in Innate Immunity, Tissue Repair, and Cancer. *Physiol Rev* **98**, 623-639
- Bottazzi, B., Inforzato, A., Messa, M., Barbagallo, M., Magrini, E., Garlanda, C., and Mantovani, A. (2016) The pentraxins PTX3 and SAP in innate immunity, regulation of inflammation and tissue remodelling. *J Hepatol* **64**, 1416-1427

6. PTX3 pentraxin 3 [Homo sapiens (human)] - Gene – NCBI <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5806> (accessed 8/30/2022).
7. Daigo, K., Nakakido, M., Ohashi, R., Fukuda, R., Matsubara, K., Minami, T., Yamaguchi, N., Inoue, K., Jiang, S., Naito, M., Tsumoto, K., and Hamakubo, T. (2014) Protective effect of the long pentraxin PTX3 against histone-mediated endothelial cell cytotoxicity in sepsis. *Sci Signal* **7**, ra88
8. Inoue, K., Kodama, T., and Daida, H. (2012) Pentraxin 3: a novel biomarker for inflammatory cardiovascular disease. *Int J Vasc Med* **2012**, 657025
9. Inoue, K., Sugiyama, A., Reid, P. C., Ito, Y., Miyauchi, K., Mukai, S., Sagara, M., Miyamoto, K., Satoh, H., Kohno, I., Kurata, T., Ota, H., Mantovani, A., Hamakubo, T., Daida, H., and Kodama, T. (2007) Establishment of a high sensitivity plasma assay for human pentraxin3 as a marker for unstable angina pectoris. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **27**, 161-167
10. PTX3 測定キット \_ 株式会社 ペルセウスプロテオミクス. <https://www.ppmx.com/products/elisakit.html> (accessed 8/30/2022)
11. Porte, R., Davoudian, S., Asgari, F., Parente, R., Mantovani, A., Garlanda, C., and Bottazzi, B. (2019) The Long Pentraxin PTX3 as a Humoral Innate Immunity Functional Player and Biomarker of Infections and Sepsis. *Front Immunol* **10**, 794
12. El Gendy, F. M., El-Mekkawy, M. S., Saleh, N. Y., Habib, M. S. E., and Younis, F. E. (2018) Clinical study of Presepsin and Pentraxin3 in critically ill children. *J Crit Care* **47**, 36-40
13. Kitoh, T., Ohara, T., Muto, T., Okumura, A., Baba, R., Koizumi, Y., Yamagishi, Y., Mikamo, H., Daigo, K., and Hamakubo, T. (2021) Increased Pentraxin 3 Levels Correlate With IVIG Responsiveness and Coronary Artery Aneurysm Formation in Kawasaki Disease. *Front Immunol* **12**, 624802
14. 吉兼由佳子, 深澤隆治, 廣野恵一, 高月晋一, 小林奈歩, 今中恭子, 勝部康弘. (2022) 難治性川崎病をバイオマーカーで予測する テネイシン C,ペントラキシン 3. *日本小児科学会雑誌* **126**, 275
15. 鬼頭敏幸. (2016) 【最新冠動脈疾患学(下)-冠動脈疾患の最新治療戦略-】川崎病の臨床 川崎病の検査・診断 冠動脈病変マーカー(PTX3、sLOX-1、MMP). *日本臨床* **74**, 513-517
16. Brunetta, E., Folci, M., Bottazzi, B., De Santis, M., Gritti, G., Protti, A., Mapelli, S. N., Bonovas, S., Piovani, D., Leone, R., My, I., Zanon, V., Spata, G., Bacci, M., Supino, D., Carnevale, S., Sironi, M., Davoudian, S., Peano, C., Landi, F., Di Marco, F., Raimondi, F., Gianatti, A., Angelini, C., Rambaldi, A., Garlanda, C., Ciccarelli, M., Cecconi, M., and Mantovani, A. (2021) Macrophage expression and prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in COVID-19. *Nat Immunol* **22**, 19-24
17. Tong, M., Xiong, Y., Zhu, C., Xu, H., Zheng, Q., Hu, C., Jiang, Y., Zou, L., Xiao, X., Chen, F., and Zhu, Y. (2021) Elevated Serum Pentraxin-3 Levels is Positively Correlated to Disease Severity and Coagulopathy in COVID-19 Patients. *Mediterr J Hematol Infect Dis* **13**, e2021015
18. Hansen, C. B., Sandholdt, H., Moller, M. E. E., Perez-Alos, L., Pedersen, L., Bastrup Israelsen, S., Garred, P., and Benfield, T. (2022) Prediction of Respiratory Failure and Mortality in COVID-19 Patients Using Long Pentraxin PTX3. *J Innate Immun*, 1-9
19. Henderson, L. A., Canna, S. W., Friedman, K. G., Gorelik, M., Lapidus, S. K., Bassiri, H., Behrens, E. M., Ferris, A., Kernan, K. F., Schulert, G. S., Seo, P., Son, M. B. F., Tremoulet, A. H., Yeung, R. S. M., Mudano, A. S., Turner, A. S., Karp, D. R., and Mehta, J. J. (2021) American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. *Arthritis & Rheumatology* **73**, e13-e29
20. 日本小児科学会、日本小児感染症学会、日本小児リウマチ学会、日本小児循環器学会、日本集中治療医学会. (2021/5/12) 小児 COVID-19 関連多系統炎症性症候群 (MIS-C/PIMS) 診療コンセンサスステートメント
21. Jonat, B., Gorelik, M., Boneparth, A., Geneslaw, A. S., Zachariah, P., Shah, A., Broglie, L., Duran, J., Morel, K. D., Zorrilla, M., Svoboda, L., Johnson, C., Cheng, J., Garzon, M. C., Silver, W. G., Gross Margolis, K., Neunert, C., Lytrivi, I., Milner, J., Kernie, S. G., and Cheung, E. W. (2021) Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Children's Hospital in New York City: Patient Characteristics and an Institutional Protocol for Evaluation, Management, and Follow-Up. *Pediatr Crit Care Med* **22**, e178-e191
22. 湧永製薬株式会社. (2022/2/10) 株式会社ペルセウスプロテオミクスとの共同研究契約締結に関するお知らせ. [http://www.wakunaga.co.jp/news/%A5%D7%A5%EC%A5%B9%A5%EA%A5%EA%A1%BC%A5%B9%B0%C6\\_220209%C%D%AF%B1%CA%C0%BD%CC%F4.pdf](http://www.wakunaga.co.jp/news/%A5%D7%A5%EC%A5%B9%A5%EA%A5%EA%A1%BC%A5%B9%B0%C6_220209%C%D%AF%B1%CA%C0%BD%CC%F4.pdf) (accessed 8/30/2022)
23. 株式会社ペルセウスプロテオミクス. (2022/2/10) 血中 Pentraxin 3 の迅速計測キット開発に向けた 湧永製薬株式会社との共同研究契約締結に関するお知らせ. <https://contents.xj-storage.jp/xcontents/AS82027/a35c342e/7405/4281/bee1/966366aa23da/140120220209585385.pdf> (accessed 8/30/2022)
24. Wu, Q., Guan, S.-Y., Dan, Y.-L., Zhao, C.-N., Mao, Y.-M., Liu, L.-N., Li, X.-M., Wang, D.-G., and Pan, H.-F. (2019) Circulating pentraxin-3 levels in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Biomarkers in Medicine* **13**, 1417-1427
25. Sahin, S., Adrovic, A., Barut, K., Durmus, S., Gelisgen, R., Uzun, H., and Kasapcopur, O. (2017) Pentraxin-3 levels are associated with vasculitis and disease activity in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus* **26**, 1089-1094
26. Augusto, J. F., Onno, C., Blanchard, S., Dubuquoi, S., Mantovani, A., Chevailler, A., Jeannin, P., and Subra, J. F. (2009) Detection of anti-PTX3 autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* **48**, 442-444
27. Bassi, N., Del Prete, D., Ghirardello, A., Gatto, M., Ceol, M., Zen, M., Bettio, S., Mantovani, A., Iaccarino, L., Punzi, L., and

- Doria, A. (2015) PTX3, Anti-PTX3, and Anti-C1q Autoantibodies in Lupus Glomerulonephritis. *Clin Rev Allergy Immunol* **49**, 217-226
28. Yuan, M., Tan, Y., Pang, Y., Li, Y. Z., Song, Y., Yu, F., and Zhao, M. H. (2017) Anti-pentraxin 3 auto-antibodies might be protective in lupus nephritis: a large cohort study. *Ren Fail* **39**, 465-473
  29. Luchetti, M. M., Piccinini, G., Mantovani, A., Peri, G., Matteucci, C., Pomponio, G., Fratini, M., Fraticelli, P., Sambo, P., Di Loreto, C., Doni, A., Introna, M., and Gabrielli, A. (2000) Expression and production of the long pentraxin PTX3 in rheumatoid arthritis (RA). *Clin Exp Immunol* **119**, 196-202
  30. Wu, X. Y., Li, K. T., Yang, H. X., Yang, B., Lu, X., Zhao, L. D., Fei, Y. Y., Chen, H., Wang, L., Li, J., Peng, L. Y., Zheng, W. J., Hou, Y., Jiang, Y., Shi, Q., Zhang, W., Zhang, F. C., Zhang, J. M., Huang, B., He, W., and Zhang, X. (2020) Complement C1q synergizes with PTX3 in promoting NLRP3 inflammasome over-activation and pyroptosis in rheumatoid arthritis. *J Autoimmun* **106**, 102336
  31. Boutet, M. A., Nerviani, A., Lliso-Ribera, G., Leone, R., Sironi, M., Hands, R., Rivellese, F., Del Prete, A., Goldmann, K., Lewis, M. J., Mantovani, A., Bottazzi, B., and Pitzalis, C. (2021) Circulating and Synovial Pentraxin-3 (PTX3) Expression Levels Correlate With Rheumatoid Arthritis Severity and Tissue Infiltration Independently of Conventional Treatments Response. *Front Immunol* **12**, 686795
  32. Sharma, A., Khan, R., Gupta, N., Sharma, A., Zaheer, M. S., Abbas, M., and Khan, S. A. (2018) Acute phase reactant, Pentraxin 3, as a novel marker for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta* **480**, 65-70
  33. Asanuma, Y. F., Aizaki, Y., Noma, H., Yokota, K., Matsuda, M., Kozu, N., Takebayashi, Y., Nakatani, H., Hasunuma, T., Kawai, S., and Mimura, T. (2020) Plasma pentraxin 3 is associated with progression of radiographic joint damage, but not carotid atherosclerosis, in female rheumatoid arthritis patients: 3-year prospective study. *Mod Rheumatol* **30**, 959-966
  34. Li, K., Mo, W., Wu, L., Wu, X., Luo, C., Xiao, X., Jia, X., Yang, H., Fei, Y., Chen, H., Zhang, F., Li, Y., Zhao, L., and Zhang, X. (2021) Novel autoantibodies identified in ACPA-negative rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*
  35. Padeh, S., Farzam, N., Chayen, G., Gerstein, M., and Berkun, Y. (2013) Pentraxin 3 is a marker of early joint inflammation in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Immunol Res* **56**, 444-45