

奨励金No.1542

自己免疫疾患における多価不飽和脂肪酸代謝の意義の解明

伊藤パディジャ 綾香
名古屋大学環境医学研究所 講師

Significance of polyunsaturated fatty acid metabolism in autoimmune diseases

Ayaka Ito,
Research Institute of Environmental Medicine, Associate Professor/Lecturer



自己免疫疾患は、自己に対する抗体産生や炎症など、免疫が過剰に反応することによって発症するが、未だ根本的な治療法は開発されていない。また、従来の自己免疫疾患治療は、感染症などの副作用が致命的な問題となる事例もある。本研究では、免疫細胞における脂質の量的・質的变化「脂質リモデリング」に着目し、副作用を回避できるような自己免疫疾患治療の可能性を検討した。

Autoimmune diseases are diverse group of disorders in which the host immune system abnormally responses against self-antigens and characterized by autoantibody production, immune complex deposition and chronic inflammation. Currently, there is no definitive curative treatments available. Moreover, conventional immunosuppressive therapy for autoimmune diseases sometimes often provokes life-threatening side effects, including the development of severe infections due to the sustained suppression of immune response. In this study, we focused on cellular lipid remodeling which refers to the quantitative and qualitative alteration of lipid composition in immune cells, and investigated its potential as a therapeutic strategy for autoimmune diseases that circumvents these adverse effects.

1. 研究内容

1.1 研究背景

自己免疫疾患は、自己に対する免疫寛容が破綻し、抗体産生や炎症など免疫の過剰反応によって発症するが、その分子機構は未だに十分に理解されていない。従来の主流な治療法である非特異的な免疫抑制療法は、感染症罹患により致命的な問題となる事例が多いことから、自己免疫応答と感染免疫応答を切り分けられる、すなわち、自己抗体産生は抑制するが、生体防御に必要な抗体産生には影響しないような新規治療法の開発が喫緊の課題である。申請者は、免疫細胞内の脂質代謝異常が代表的な自己免疫疾患である全身性エリテマトーデス（systemic lupus erythematosus, SLE）の

発症を促進することを世界に先駆けて報告し、樹状細胞やB細胞などの免疫細胞における脂質含量の減少や多価不飽和脂肪酸の増加が細胞機能変容を介して、治療標的となる可能性を示唆してきた（*eLife* 4: e08009, 2015; *Immunity* 45: 1311-1326, 2016; *Front Immunol* 12: 650856, 2021）。本研究では、自己免疫応答を抑制する多価不飽和脂肪酸の経口摂取が、自己免疫応答と外来抗原に対する抗体産生へ与える影響を検討した。

1.2 方法

近年、SLE患者は、B細胞機能異常型と抗原提示細胞機能異常型の少なくとも2つに大別されると報告されており（*Cell* 165: 551-565, 2016）、申

請者は遺伝性 SLE モデル・C57BL/6J^{lpr/lpr} マウスは BAFF シグネチャーが高い B 細胞／抗体産生細胞機能異常型、toll-like receptor 7 リガンド誘導性に SLE を発症するモデルマウスは、I 型インターフェロングネチャーが高い樹状細胞／抗原提示細胞機能異常型であることを見出している (*Front Immunol* 12: 650856, 2021)。本研究ではこの2つのモデルマウスを用いて、解析を進めた。遺伝性 C57BL/6J^{lpr/lpr} マウスに ω 3 多価不飽和脂肪酸であるエイコサペンタエン酸 (EPA) を 16 週間混餌投与、あるいはイミキモド誘導性モデルマウスに EPA を 6 週間混餌投与した。SLE 病変として、血中免疫グロブリン濃度、自己抗体価、腎臓における IgG、C3 の沈着、糸球体病変、B 細胞増殖因子 BAFF の血中濃度、リンパ節や脾臓における免疫担当細胞の細胞数や分化マーカーを解析した。また、外来抗原として T 細胞依存的に抗体産生を誘導する NP-KLH 複合体を腹腔内投与し、NP に対する抗体産生への影響を 2 週間、経時的に解析した。

1.3 結果

1.3.1 EPA による自己抗体産生への影響

EPA の経口摂取により、SLE モデルマウスにおける自己抗体価の上昇や腎糸球体への IgG、C3 の沈着、脾臓におけるリンパ球集簇領域・白脾髄の肥大化などの特徴的な SLE 病態に改善が認められた。また、リンパ組織における免疫細胞のサブセット解析より、抗体産生細胞である形質細胞が減少することを見出した。一方、B 細胞全体の数や、濾胞 B 細胞、辺縁帯 B 細胞、胚中心 B 細胞には大きな変化がなく、自己免疫疾患との関連が示唆されている制御性 T 細胞やその他の免疫細胞の数は EPA による影響を受けなかったことから、EPA は B 細胞分化には影響がないものの、抗体産生細胞への分化を抑制することによって自己抗体産生を抑制しているものと考えられた。また、EPA を経口摂取させたマウスの脾臓から B 細胞を

単離して、抗体産生細胞へ分化させたところ、EPA 添加により形質細胞への分化が抑制された。EPA の作用機序として、脂肪酸受容体を介するものや、EPA の代謝産物によるものなど複数の報告があるが、本研究では、EPA を摂取したマウスの B 細胞において EPA 含有リン脂質の増加を含むダイナミックなリン脂質組成の変化が認められ、結果として B 細胞膜の流動性が増加することを明らかにした。EPA による B 細胞膜の流動性の亢進は、B 細胞から抗体産生細胞への分化に必要な受容体シグナルの減少をもたらすことにより、抗体産生細胞への分化と自己抗体産生を低下させると考えられた。

1.3.2 EPA による外来抗原応答性抗体産生への影響

EPA による B 細胞から抗体産生細胞への分化抑制は、感染時あるいはワクチン接種時などの生体防御に必要な抗体産生をも抑制することが懸念される。そこで、遺伝性 C57BL/6J^{lpr/lpr} マウスに EPA を混餌投与した後、NP-KLH 複合体を腹腔内投与し、NP に対する抗体産生への影響を 2 週間、経時的に解析したところ、C57BL/6J^{lpr/lpr} マウスでは、対照野生型と比較して外来抗原に対する抗体産生能が抑制されていた。一方、対照野生型マウス、C57BL/6J^{lpr/lpr} マウスの両者において、EPA による抗体産生の低下は認められなかった。また、EPA 合成に必要な酵素を欠損するマウスにおいても NP-KLH 複合体を腹腔内投与し、抗体産生への影響を検討したところ、NP に対する抗体産生には影響が認められなかった。

1.4 考察と今後の展望

以上より、EPA の経口摂取は自己抗体産生を抑制する一方、外来異物に対する抗体産生には影響しないことが明らかとなった。また、脂肪酸代謝を制御する遺伝子の欠損マウスを用いた解析より、食餌性の EPA 摂取のみならず、内因性に合成され

る EPA の量も外来抗原に対する抗体産生には影響しないと考えられた。EPA は、自己免疫疾患における自己抗原の生成を抑制する可能性が示唆され、今後、詳細な分子機構の解明を目指したい。

2. 発表（研究成果の発表）

1. 伊藤パディジャ綾香. 脂質代謝と免疫応答の密接な関係. 第24回動脈硬化教育フォーラム. 2024年1月（東京）
2. 伊藤パディジャ綾香. 全身性ループスエリテマトーデスにおける細胞内脂質代謝の意義. 第66回日本腎臓学会学術総会. 2023年6月（神奈川）
3. 伊藤パディジャ綾香. 慢性炎症性疾患における細胞内脂質代謝の意義の解明. 第96回日本内分泌学会学術総会. YEC セミナー. 2023年6月（愛知）
4. Ayaka Ito, Ibuki Shirakawa, Azusa Kobayashi, Mitsuko Kobayashi, Katsuya Takahashi, Takayoshi Suganami. Significance of fatty acid metabolism in lupus autoimmunity and antibody production. 第96回日本内分泌学会学術総会. 2023年6月（愛知）
5. 伊藤パディジャ綾香. 白川伊吹、小林光子、菅波孝祥. 自己免疫疾患における抗体産生と多価不飽和脂肪酸の意義の解明. 第65回日本脂質生化学会. 2023年6月（熊本）