

主論文の要旨

**Dietary supplementation with eicosapentaenoic acid
inhibits plasma cell differentiation and attenuates
lupus autoimmunity**

（エイコサペンタエン酸の負荷は形質細胞分化を抑制し
自己免疫疾患を改善させる）

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態内科学講座 腎臓内科学分野

（指導：丸山 彰一 教授）

小林 アズサ

【緒言】

全身性エリテマトーデス (SLE: Systemic Lupus Erythematosus) は自己抗体の産生と、それによる多臓器の障害を特徴とする全身性自己免疫疾患である。その病因は未だ不明な点が多く、遺伝的素因に加えて、環境因子も関与する多因子疾患と考えられている。SLE 診断時、約 30% の患者に脂質代謝異常がみられることや、ゲノムワイド関連解析において、脂質代謝関連遺伝子と自己免疫疾患との関連性が指摘されていることから、脂質代謝異常が SLE 発症の環境因子の 1 つである可能性がある。核内受容体 LXR は、脂質代謝を制御する転写因子であり、免疫細胞においては抗炎症作用を有する。共同筆頭著者は、LXR による抗炎症作用が、脂質ラフト内のコレステロール含量の減少を介した二次的作用であることを見出した。また、LXR を欠損するマウスは加齢に伴い SLE 様の自己免疫疾患を発症するが、抗原提示細胞内の脂質蓄積が疾患発症を促進すること、一方、HDL の構成因子である ApoA1 を過剰発現させ、コレステロール逆輸送系を促進することにより、免疫細胞内のコレステロール量を減少させると、疾患発症が抑制されることを報告し、免疫細胞内脂質代謝が自己免疫疾患の治療標的になる可能性を示した。従来 SLE 治療薬は非特異的な免疫抑制療法が主流であり、病態早期からの特異的な治療法は確立していない。近年、エイコサペンタエン酸 (EPA: eicosapentaenoic acid) などの脂質代謝改善薬が自然免疫に対して、抗炎症作用を有することが報告され、免疫応答における脂質の“量”と“質”が注目されている。しかしながら、脂質代謝と自己免疫疾患との関連性について直接的な因果関係は不明である。

本研究では、免疫細胞内の脂質蓄積が炎症を促進するという共同筆頭著者独自の研究成果に基づき、脂質が自己免疫疾患の治療標的となる可能性を検証した。特にオメガ 3 多価不飽和脂肪酸であり、高脂血症治療薬として臨床応用されている EPA を用いて、脂質の質の変化が SLE 病態に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

【対象及び方法】

薬剤誘導および遺伝性の SLE モデルマウスを用いた。薬剤誘導性モデルとして、Toll-like receptor (TLR) 7 アゴニストであるイミキモドを耳に塗布することで、SLE 病態を誘導するイミキモド誘導性モデルを用いた。また遺伝性モデルとして、アポトーシス誘導受容体である Fas に変異を有し、SLE 病態を自然発症する C57BL/6J^{lpr/lpr} (B6^{lpr/lpr}) マウスを用いた。各モデルは SLE 発症機序が異なり、イミキモド誘導性モデルは血中 I 型インターフェロン (IFN)、遺伝性モデル B6^{lpr/lpr} マウスは血中 B 細胞増殖因子 (BAFF) の上昇が認められる。イミキモド誘導性モデルに対しては予防的に、イミキモド投与の 2 週間前から 6 週間、遺伝性モデル B6^{lpr/lpr} マウスに対しては自己抗体上昇が軽度な発症早期の 8 週齢から 16 週間 EPA を混餌投与した。対照マウスには、脂質含量を等しくするため、パルミチン酸を混餌投与した。血中自己抗体価、I 型 IFN または BAFF 濃度、腎糸球体における IgG、C3 の沈着、脾臓における免疫担当細胞の細胞数を解析し、SLE 病態に対する影響を検討した。細胞実験では、骨髄由来樹状細胞を TLR7 アゴニストで刺激し、EPA 添加による炎症性サイトカインの遺伝子発現やタ

ンパク質産生量の変化を検討した。また、脾臓から単離したナイーブ B 細胞を CD40 リガンドで形質細胞へ分化誘導し、EPA 添加による遺伝子発現や形質細胞数の変化を解析した。さらに、リピドミクス解析により B 細胞膜リン脂質組成の変化を、Laurdan 染色により細胞膜流動性の変化を評価した。

【結果】

イミキモド誘導性モデルおよび遺伝性モデル B6^{lpr/lpr} マウスにおいて、EPA 混餌投与により血中脂質濃度が有意に低下することを確認した。両モデルへの EPA 投与は、血中自己抗体価、I 型 IFN または BAFF 濃度の上昇を抑制し、腎糸球体への IgG、C3 の沈着や脾臓の形態異常を軽減して SLE 病態を改善した。脾臓における免疫細胞のサブセット解析では、EPA 投与により、抗体産生細胞である形質細胞のみが特異的に減少していることを見出した (Figure 1, 2)。EPA の作用機序を明らかにするために細胞実験を行なったところ、骨髄由来樹状細胞において、EPA は、I 型 IFN や BAFF といった SLE に特徴的な炎症性サイトカインの産生を抑制した (Figure 3A, B)。さらに EPA は、ナイーブ B 細胞から形質細胞への分化を制御する転写因子 Blimp1 の発現を抑制することで、形質細胞分化を抑制することを明らかにした (Figure 3C, D)。リピドミクス解析により、EPA を添加したマウス B 細胞において、EPA 含有リン脂質が顕著に増加していること、EPA が細胞膜流動性を増加させることを明らかにした (Figure 4)。

【考察】

これまでに、EPA が自然免疫に作用し、抗炎症に働くことが知られていたが、獲得免疫、特に B 細胞分化や自己免疫に及ぼす影響はほとんど分かっていなかった。本研究において我々は、発症メカニズムの異なる 2 種類の SLE モデルマウスに対して、EPA 投与が抗体産生細胞である形質細胞を特異的に減少させ、SLE 病態を改善させることを明らかにし、獲得免疫における EPA の新たな作用を見出した。このメカニズムとして、既に報告されている EPA の抗炎症作用に加えて、B 細胞の形質細胞分化に対する直接的な抑制作用を新たに報告した。従来、EPA の作用機序は、脂質受容体や代謝産物を介したものなど数多く報告されているが、本研究において我々は、EPA 含有リン脂質の増加による細胞膜流動性の亢進が、結果として B 細胞の抗体産生細胞への分化に必要な膜受容体シグナルを抑制し、自己抗体産生を抑制することを示唆した (Figure 5)。共同筆頭著者は先行研究において、脂質膜のコレステロール含量の減少が細胞膜流動性を亢進させ、脂質ラフトの形成を阻害することで、TLR を介する炎症シグナルに抑制的に働くことを明らかにしており、本研究成果によって、細胞内コレステロール含量のみならず脂肪酸の質もまた免疫応答制御において重要であることが明らかとなった。

【結語】

EPA の SLE 病態抑制メカニズムとして、B 細胞における脂肪酸の質的变化の重要性

が明らかになり、病態早期からの EPA 投与は SLE に対する新たな予防・治療戦略となり得ることが示唆された。