

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

氏 名 小林 アズサ

論 文 題 目

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)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

林 良 敬 

名古屋大学教授

委員

室 原 豊 明 

名古屋大学教授

委員

有 馬 寛 

名古屋大学教授

指導教授

丸 山 彰 一 

論文審査の結果の要旨

今回、遺伝性 C57BL/6J^{lpr/lpr} マウスと薬剤イミキモド誘導性マウスの、2種類の全身性エリテマトーデス(SLE)モデルを用いて、エイコサペンタエン酸(EPA)の混餌投与が SLE 病態へ及ぼす影響を評価した。EPA 負荷は、血中自己抗体価の上昇や腎糸球体への IgG、C3の沈着を軽減し、SLE 病態を改善した。リンパ組織における B 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が特異的に減少した。そのメカニズムとして EPA は、B 細胞内の EPA 含有リン脂質を増加させ、ナイーブ B 細胞の形質細胞分化を抑制することを明らかにした。この結果、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。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. SLE モデルマウスに対する EPA 負荷が、B 細胞において特異的に起こっているかは検討されていない。しかし、EPA の投与により血清中の EPA 濃度が上昇したことから、全身の細胞に EPA が取り込まれ、膜流動性を増加させている可能性がある。細胞毎に EPA の取り込み率や膜流動性の変化率が異なるかどうかは、今後の検討課題である。
2. EPA は SLE だけでなく、関節リウマチや 1 型糖尿病に対しても病態抑制効果を示すことが報告されている。その作用メカニズムは、好中球などの自然免疫に対する抗炎症作用と、T 細胞に対する分化制御作用である。本研究は EPA の樹状細胞に対する抗炎症作用に加えて、B 細胞に対する形質細胞分化抑制作用を明らかにしている。EPA の B 細胞分化に対する影響については、これまで報告がなく、EPA が B 細胞分化を抑制し、自己抗体産生を抑制した点が、他の自己免疫疾患と異なる作用メカニズムであると考えられる。
3. 臨床試験のメタアナリシスで、スタチンは SLE の疾患活動性は低下させないが、CRP などの炎症マーカーを抑制することが報告されている。EPA の摂取と SLE 発症に関する報告はないが、オメガ 3 多価不飽和脂肪酸の摂取が少ない患者ほど、SLE の疾患活動性が高いこと、健常者と比較して SLE 患者では血中 EPA 濃度が低下していることが報告されている。
4. 本研究において、SLE モデルマウスに対する EPA 負荷により、自己抗体価は減少したが、総 IgG、IgM は変化しなかった。既報では EPA はインフルエンザ感染後のインフルエンザ抗体の産生を低下させないこと、肺炎球菌肺炎による臓器障害を軽減させることが報告されている。実際、野生型マウスに抗原を投与した時、EPA は抗原特異的抗体産生を抑制しなかった。以上より、EPA は感染症のリスクを上昇させることなく、自己抗体を抑制する可能性があると考えられる。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	小林アズサ
試験担当者	主査	林 良敬	副査 ₁	室原豊明
	副査 ₂	有馬寛	指導教授	丸山彰一
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none">1. SLEモデルマウスに対するEPA負荷による膜流動性の変化について2. EPAの自己免疫疾患抑制効果について3. EPAや他の脂質低下薬における臨床試験について4. EPA投与による感染症リスクについて <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、腎臓内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				