

エイコサペンタエン酸の摂取は形質細胞分化を抑制し、全身性エリテマトーデス病態を改善する

名古屋大学環境医学研究所 分子代謝医学分野/大学院医学系研究科 免疫代謝学の菅波孝祥 教授、伊藤綾香 助教、小林アズサ 大学院生を中心とする研究グループは、同大医学系研究科 腎臓内科学等と連携して、魚油の主成分であるエイコサペンタエン酸 (EPA) の経口摂取が自己免疫疾患モデルマウスの病態を改善することを明らかにしました。自己免疫疾患は、自己に対して免疫系が過剰に反応することで発症し、多くが難病指定されています。全身性エリテマトーデス (SLE) は代表的な自己免疫疾患であり、国内の推定患者数は6~10万人に上りますが、根治療法が確立されておらず、病態の発症や促進のメカニズムの全容も未解明です。今回、研究グループは、異なる病因によって発症する2種類のSLEモデルマウスを用いて、EPAの経口摂取が自己抗体産生や腎系球体への免疫複合体沈着を抑制し、SLE病態を改善すること、そのメカニズムとして、B細胞から抗体産生細胞である形質細胞への分化が抑制されることを見出しました。本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構・革新的先端研究開発支援事業 (AMED-CREST) 「生体組織の適応・修復機構の時空間的解析による生命現象の理解と医療技術シーズの創出」 (研究代表者: 京都大学医学研究科 柳田素子 教授)、日本学術振興会・科学研究費助成事業などの支援を受けて行われたもので、その研究成果は、国際科学誌 *Frontiers in Immunology* に掲載されました (2021年6月15日付)。

ポイント

- オメガ3 多価不飽和脂肪酸である EPA の経口摂取が SLE 病態を改善することを見出しました。
- EPA は B 細胞の形質細胞への分化を抑制することを明らかにしました。
- この機序として、EPA は B 細胞膜のリン脂質組成を変化させ、細胞膜の流動性を高めることにより、形質細胞分化に必要なシグナルを抑制することを明らかにしました。

1. 背景

自己免疫疾患は、自己免疫寛容に破綻をきたし、自己に対する抗体産生や炎症など免疫系の過剰反応により発症します。自己免疫疾患の多くは難病指定されており、根治療法が確立されていません。代表的な自己免疫疾患である全身性エリテマトーデス（SLE）も難病指定されており、国内推定患者数は6~10万人にも上ります。これまでに様々な免疫細胞や遺伝子の関与が明らかになり、病態解明が進んでいますが、未だにその治療は非特異的な免疫抑制療法が主流であり、免疫抑制による感染リスクの増加が懸念されています。近年、B細胞および抗体産生細胞を標的とした抗体製剤が臨床応用されているものの、初期治療としては用いられず、治療効果が認められない症例も多いことから、SLEの病態解明と治療法の開発は喫緊の課題です。SLEの病態解明が困難である背景として、SLEの多様性が挙げられます。SLEは遺伝要因の他に環境要因が複雑に関与して発症する多因子疾患ですが、これまで環境要因、特に脂質代謝と病態との関連には焦点が当てられてきませんでした。エイコサペンタエン酸（EPA）は、魚油に多く含まれるオメガ3多価不飽和脂肪酸で、高脂血症治療薬として既に臨床応用されています。EPAは、抗血小板作用や抗炎症作用など多面的な効果を有することが知られていますが、自己抗体産生に及ぼす影響は検討されていませんでした。

2. 研究成果

■ EPA の経口摂取は SLE 病態を改善する
薬剤イミキモド誘導性 SLE モデルマウス（※1）と遺伝性（C57BL/6J^{lpr/lpr}）マウス（※2）に対して、EPA を5%（重量比）混ぜた餌を与えました。EPA の経口摂取により、SLE モデルマウスで認められる血中自己抗体価増加や、腎系球体への免疫複合体沈着などの特徴的な SLE 病態が抑制されました（図1）。

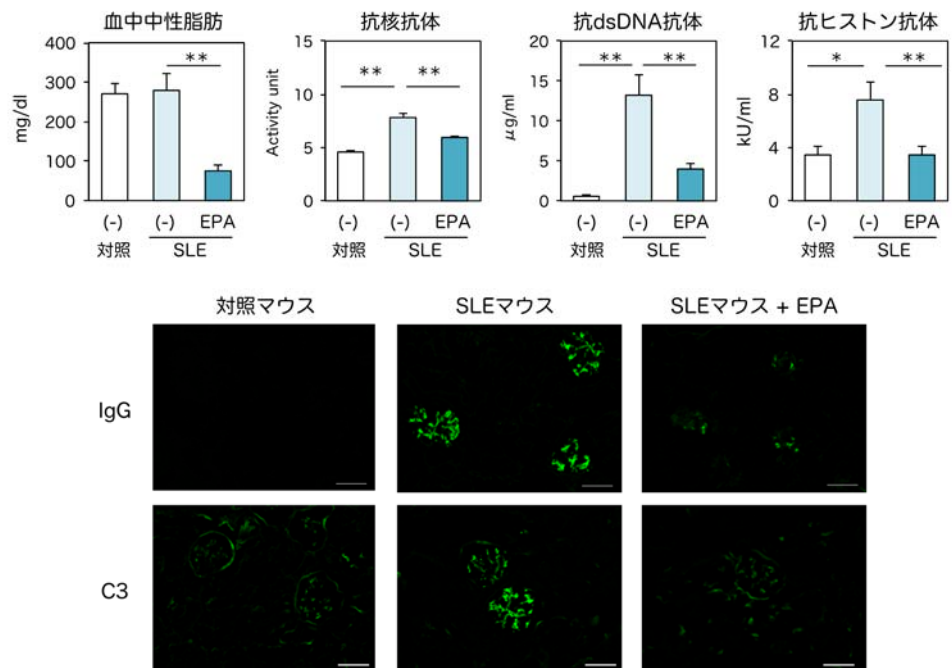


図1. SLE モデルマウスにおける EPA の経口摂取は SLE 病態を改善する血中中性脂肪量と血中自己抗体価（上段）と腎免疫複合体沈着（下段）

■EPA の経口摂取により形質細胞数が減少する

EPA の経口摂取により、SLE モデルマウスにみられる脾臓の形態異常が改善したことから、リンパ組織における免疫細胞を詳細に解析すると、抗体産生細胞である形質細胞が減少することを見出しました(図2)。一方、B 細胞全体の数や、自己免疫疾患との関連が示唆されている制御性 T 細胞、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 は形質細胞数を特異的に減少させることが明らかになりました。

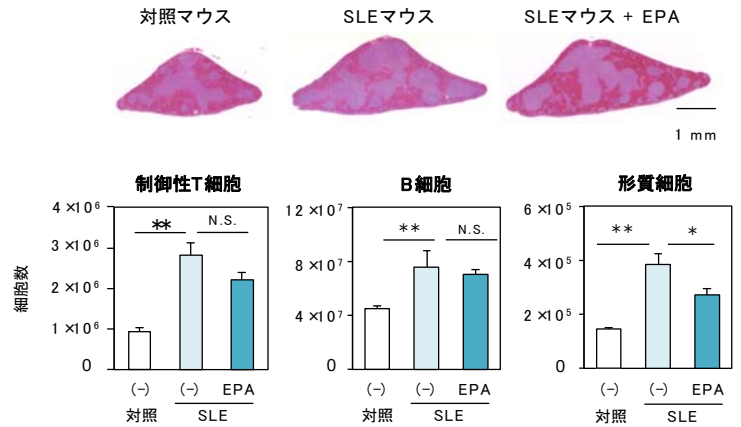


図2. SLE モデルマウスにおける EPA 経口投与は形質細胞を特異的に減少させる

■EPA は B 細胞のリン脂質組成を変化させ、B 細胞から抗体産生細胞への分化を抑制する

マウスの脾臓から B 細胞を単離して、形質細胞に分化させたところ、EPA 添加により形質細胞への分化が抑制されました。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、複数の報告があります。研究グループの先行研究では、細胞膜の脂質組成の変化による細胞膜流動性の増加が、脂質ラフト形成を阻害して、細胞膜受容体シグナルを抑制することを明らかにしています。本研究では、EPA を摂取したマウスの B 細胞においてもリン脂質組成が大きく変化し、膜の流動性が高まることを見出しました(図3)。EPA による B 細胞膜の流動性の増加は、形質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、形質細胞への分化と自己抗体産生を減少させると考えられました。

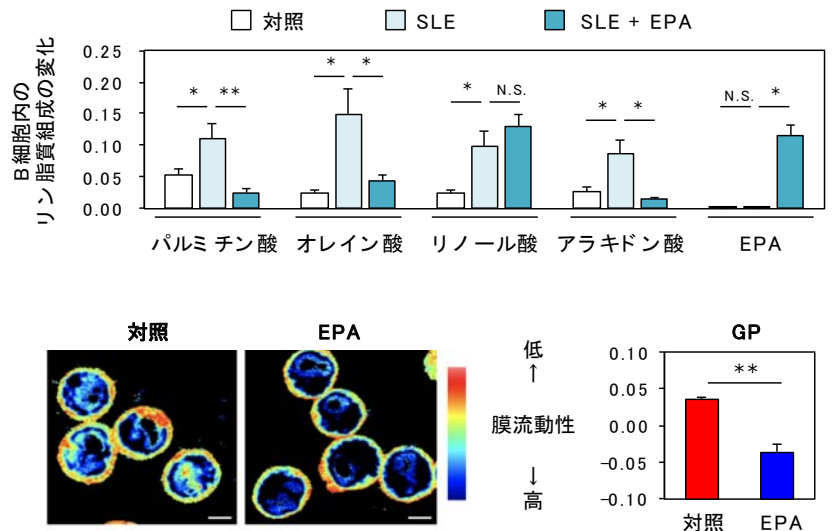


図3. EPA は B 細胞膜のリン脂質組成を変化させ、膜流動性を高める

従来、SLE の発症・進展に伴って、樹状細胞から B 細胞増殖因子 BAFF (※3) や I 型インターフェロンの産生量が増加することが報告されています。本研究では、EPA が樹状細胞に作用し、BAFF や I 型インターフェロンの産生を抑制することを見出しました。このように、EPA は B 細胞および樹状細胞に対して多面的効果を示すことで、SLE の病態改善に働くと考えられました。

3. 今後の展開

本研究では、EPA の摂取が自己抗体産生を抑制し、SLE 病態を改善させることを見出しました。このメカニズムとして、EPA が B 細胞膜の流動性を高めることにより形質細胞分化を抑制すること、樹状細胞からの BAFF や I 型インターフェロンの産生を抑制することを明らかにし、自己免疫応答における脂肪酸代謝の意義の一端が解明されました。EPA は魚油の主成分であり、日常の食生活に取り入れられること、また高脂血症治療薬として臨床応用されており、安全性が確認されていることから、EPA の摂取は SLE における新たな予防法、治療法として有用であると考えられます。

4. 用語説明

※1 薬剤イミキモド誘導性 SLE モデルマウス：イミキモド（TLR7 リガンド）を含有するクリームを耳に塗布することにより、TLR7 依存的に樹状細胞からの I 型インターフェロン産生が誘導され、SLE 様の自己免疫疾患病変を発症するモデルマウス。

※2 遺伝性（C57BL/6J^{lpr/lpr}）マウス：アポトーシス誘導受容体である Fas をコードする遺伝子 *lpr* に変異をもち、SLE 様の自己免疫疾患を自然発症するモデルマウス。同遺伝子の変異を有する SLE 患者も存在します。I 型インターフェロン産生は認めませんが、BAFF の産生が増加します。

※3 BAFF：B 細胞活性化因子。TNF ファミリーに属し、末梢 B 細胞の生存や形質細胞分化の促進に関わる因子で、SLE をはじめとする自己免疫疾患の一部の患者において血中 BAFF 濃度が増加することが報告されています。ステロイドや免疫抑制剤による治療効果が十分でない場合に、BAFF に対する中和抗体が臨床的にも用いられています。

5. 発表雑誌

掲雑誌名：Frontiers in Immunology

論文タイトル：Dietary supplementation with eicosapentaenoic acid inhibits plasma cell differentiation and attenuates lupus autoimmunity

著者：Azusa Kobayashi^{1,2#}, Ayaka Ito^{1,3##}, Ibuki Shirakawa^{1,3}, Atsushi Tamura⁴, Susumu Tomono⁵, Hideo Shindou^{6,7}, Per Niklas Hedde⁸, Miyako Tanaka^{1,3}, Naotake Tsuboi⁹, Takuji Ishimoto², Sachiko Akashi-Takamura⁵, Shoichi Maruyama², Takayoshi Suganami^{1,3*}

所属：¹ Department of Molecular Medicine and Metabolism, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, Nagoya, Japan

² Department of Nephrology, ³ Department of Immunometabolism, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan.

⁴ Department of Organic Biomaterials, Institute of Biomaterials and Bioengineering, Tokyo Medical and Dental University (TMDU), Tokyo, Japan

⁵ Department of Microbiology and Immunology, Aichi Medical University School of Medicine, Nagakute, Japan.

⁶ Department of Lipid Signaling, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan

⁷ Department of Medical Lipid Science, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo,

Tokyo, Japan

⁸ Laboratory for Fluorescence Dynamics, Beckman Laser Institute and Medical Clinic,
Department of Pharmaceutical Sciences, University of California Irvine, Irvine, CA, USA

⁹ Department of Nephrology, Fujita Health University Graduate School of Medicine, Toyoake,
Japan

Azusa Kobayashi and Ayaka Ito contributed equally to this work.

* Corresponding authors

DOI : 10.3389/fimmu.2021.650856

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Fro_in_Imm_210615en.pdf