

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K11765

研究課題名(和文)自己免疫疾患発症における脂質の量と質の意義の解明

研究課題名(英文)Quality and amount of lipid in autoimmune diseases

研究代表者

伊藤 綾香 (Ito, Ayaka)

名古屋大学・環境医学研究所・講師

研究者番号：80508333

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：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るが根治療法が確立されておらず、病態の発症や悪化のメカニズムの全容にも不明な点が多い。本研究では、異なる病因によって発症する2種類の自己免疫疾患モデルマウスを用いて、オメガ3系多価不飽和脂肪酸であるエイコサペンタエン酸(EPA)の経口摂取が自己抗体の産生や腎系球体への免疫複合体沈着などの特徴的な病態を改善することを見出した。また、そのメカニズムとしてEPAは、B細胞の脂質の対なミックな量的・質的变化をもたらし、抗体産生細胞への分化を抑制することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、細胞内の栄養代謝が免疫細胞機能を制御する「Immunometabolism - 免疫代謝」という学問領域が注目されている。本研究により、免疫細胞内の多価不飽和脂肪酸含有リン脂質を中心としたダイナミックな脂質の質的・量的変容がB細胞や樹状細胞などの免疫細胞機能に影響し、自己免疫応答を抑制するという、新しい免疫代謝のメカニズムが明らかとなった。また、EPAは魚油の成分であり、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すでに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の摂取がSLEにおける新たな予防・治療法につながる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Accumulating evidence suggests that cholesterol accumulation in leukocytes is causally associated with the development of autoimmune diseases. However, the mechanism by which fatty acid composition influences autoimmune responses remains unclear. In this study, we found that dietary EPA supplementation ameliorated representative disease manifestations, including autoantibody production and immunocomplex deposition in the kidneys. A combination of lipidomic and membrane dynamics analyses revealed that EPA remodels the lipid composition and fluidity of B cell membranes, thereby preventing B cell differentiation into autoantibody-producing plasma cells. These results highlight a previously unrecognized mechanism by which fatty acid composition affects B cell differentiation into autoantibody-producing plasma cells during autoimmunity, and imply that EPA supplementation may be beneficial for therapy of autoimmune diseases.

研究分野：免疫代謝学

キーワード：自己免疫疾患 脂質代謝 免疫代謝

1. 研究開始当初の背景

自己免疫疾患は、自己免疫寛容に破綻をきたし、自己に対して免疫系が過剰に反応することによって発症するが、その分子機構は未だ十分に理解されておらず、特に栄養代謝異常の関与は明らかにされていない。全身性エリテマトーデス (SLE: Systemic Lupus Erythematosus) は、難病 (指定難病 49) に指定される代表的な自己免疫疾患であり、比較的若年の女性に多く認められる。SLE を根治する治療法は確立しておらず、従来の主流な治療法である免疫抑制療法は、慢性化や合併症の併発、副作用が問題となる事例が多いこと、また近年、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 の病態解明や新規治療法の開発は喫緊の課題である。

2. 研究の目的

申請者はこれまでに、抗原提示細胞内の脂質蓄積が炎症性変化と自己免疫疾患の発症を促進すること、一方で、コレステロール逆輸送系を促進することによって抗原提示細胞内のコレステロール量を減少させると、免疫細胞機能変容を介して病態を改善することを世界に先駆けて報告してきた (*eLife* 4: e08009, 2015, *Immunity* 45: 1311-1326, 2016)。本研究では、申請者独自の知見に基づき、自己免疫疾患が脂質代謝異常に起因する可能性、脂質代謝が自己免疫疾患の治療標的となる可能性を検証することを目的とした。

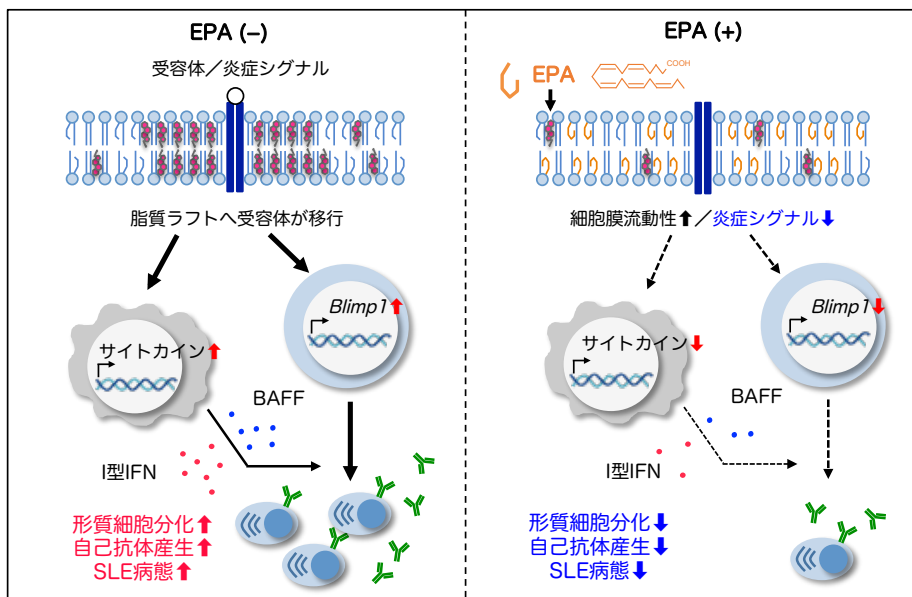
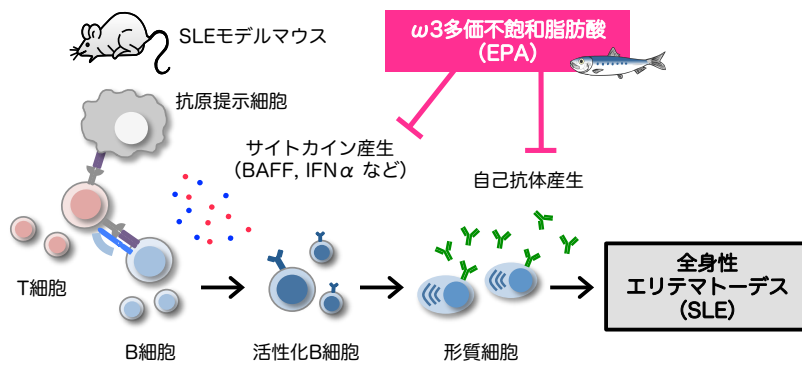
3. 研究の方法

本研究では、複数の異なる SLE モデルに共通の初期病態として、抗原提示細胞内の脂質の“量と質”に着目した。遺伝性モデル (C57BL/6J^{lpr/lpr}) マウス、及び薬剤 (toll-like receptor 7 アゴニストであるイミキモド) 誘導性モデルマウスを用いて、免疫細胞を経時的に解析することにより病態の発症・進展と、免疫細胞内脂質代謝の変化を解析した。SLE モデルマウスにおいて脂質代謝を改善させた際の病態進展に対する影響を検討ため、魚油の主成分であるオメガ3 系多価不飽和脂肪酸であり、既に高脂血症治療薬として臨床応用されているエイコサペンタエン酸 (EPA) を経口摂取させた時の病態への影響を解析した。

4. 研究成果

2 種類の SLE モデルマウスに EPA を経口摂取させると、SLE モデルマウスで認められる血中自己抗体価の増加や、腎糸球体への免疫複合体沈着が抑制され、SLE に特徴的な病態が改善されることを見出した。また、EPA の経口摂取により、SLE モデルマウスにおけ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した。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 の影響を受けなかったことから、EPA が形質細胞数を特異的に減少させることを明らかにした。さらに、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た。従来、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、複数報告されている。本研究では、リピドーム解析を行うことにより、EPA を摂取したマウスの B 細胞では EPA 含有リン脂質が顕著に増加すること、また、それに伴い B 細胞膜の流動性が高ま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、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た。従来、SLE の発症・進展に伴い、樹状細胞から B 細胞増殖因子である BAFF (B cell activating factor belonging to the tumor necrosis factor family) 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る。本研究では、EPA が樹状細胞に作用し、BAFF やインターフェロンの産生を抑制することも明らかにし、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 病態を改善すると示唆された。

本研究成果は、*Front in Immunol* 12: 650856, 2021 に掲載された (下図)。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 0件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kobayashi Azusa, Ito Ayaka, Shirakawa Ibuki, Tamura Atsushi, Tomono Susumu, Shindou Hideo, Hedde Per Niklas, Tanaka Miyako, Tsuboi Naotake, Ishimoto Takuji, Akashi-Takamura Sachiko, Maruyama Shoichi, Suganami Takayoshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Dietary Supplementation With Eicosapentaenoic Acid Inhibits Plasma Cell Differentiation and Attenuates Lupus Autoimmunity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 650856
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fimmu.2021.650856	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kurita Kento, Ohta Hiroya, Shirakawa Ibuki, Tanaka Miyako, Kitaura Yasuyuki, Iwasaki Yorihiro, Matsuzaka Takashi, Shimano Hitoshi, Aoe Seiichiro, Arima Hiroshi, Ogawa Yoshihiro, Ito Ayaka, Suganami Takayoshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Macrophages rely on extracellular serine to suppress aberrant cytokine production	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 11137
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-90086-w	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計13件（うち招待講演 0件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 伊藤綾香, 小林アズサ, 白川伊吹, 菅波孝祥
2. 発表標題 自己免疫応答におけるオメガ3脂肪酸の意義
3. 学会等名 第62回日本脂質生化学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊藤綾香, 小林アズサ, 白川伊吹, 菅波孝祥
2. 発表標題 自己免疫応答におけるオメガ3脂肪酸の意義
3. 学会等名 第74回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小林アズサ, 伊藤綾香, 白川伊吹, 古川嘉純, 石本卓嗣, 丸山彰一, 菅波孝祥
2. 発表標題 全身性エリテマトーデスに対するエイコサペンタエン酸の効果と作用メカニズムの解明
3. 学会等名 第63回 日本腎臓学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小林アズサ, 伊藤綾香, 白川伊吹, 石本卓嗣, 丸山彰一, 菅波孝祥
2. 発表標題 全身性エリテマトーデスに対するエイコサペンタエン酸の効果と作用メカニズムの解明
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小林アズサ, 伊藤綾香, 白川伊吹, 石本卓嗣, 丸山彰一, 菅波孝祥
2. 発表標題 全身性エリテマトーデスに対するエイコサペンタエン酸の効果と作用メカニズムの解明
3. 学会等名 第33回腎と脂質研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ayaka Ito, Azusa Kobayashi, Takayoshi Suganami
2. 発表標題 Dietary supplementation of omega-3 fatty acid in mouse models of systemic lupus erythematosus
3. 学会等名 第48回 日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ayaka Ito, Azusa Kobayashi, Takayoshi Suganami
2. 発表標題 Dietary supplementation of omega-3 fatty acid in mouse models of systemic lupus erythematosus
3. 学会等名 Keystone Symposia on Integrating Metabolism and Immunity (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊藤綾香、小林アズサ、白川伊吹、菅波孝祥
2. 発表標題 自己免疫応答におけるオメガ3脂肪酸の意義
3. 学会等名 第62回 日本脂質生化学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊藤綾香、小林アズサ、白川伊吹、菅波孝祥
2. 発表標題 自己免疫応答におけるオメガ3脂肪酸の意義
3. 学会等名 第74回 日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊藤綾香、小林アズサ、白川伊吹、伴野勤、田村篤志、高村(赤司)祥子、菅波孝祥
2. 発表標題 身性自己免疫疾患における免疫細胞内脂肪酸組成の意義の解明
3. 学会等名 第75回 日本栄養食糧学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤綾香、小林アズサ、白川伊吹、伴野勸、田村篤志、菅波孝祥
2. 発表標題 全身性エリテマトーデスにおける免疫細胞内脂肪酸組成の意義の解明
3. 学会等名 第94回 日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小林アズサ、伊藤綾香、白川伊吹、丸山彰一、菅波孝祥
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第94回 日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ayaka Ito, Azusa Kobayashi, Ibuki Shirakawa, Atsushi Tamura, Susumu Tomono, Hideo Shindou, Per Niklas Hedde, Miyako Tanaka, Naotake Tsuboi, Takuji Ishimoto, Sachiko Akashi-Takamura, Shoichi Maruyama, Takayoshi Suganami
2. 発表標題 Dietary supplementation with eicosapentaenoic acid inhibits plasma cell differentiation and attenuates lupus autoimmunity
3. 学会等名 第50回 日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 伊藤綾香、菅波孝祥	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メディカルレビュー社	5. 総ページ数 7
3. 書名 The Lipid	

1. 著者名 伊藤綾香、菅波孝祥	4. 発行年 2019年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 5
3. 書名 内分泌・糖尿病・代謝内科	

1. 著者名 伊藤綾香、菅波孝祥	4. 発行年 2019年
2. 出版社 先端医学社	5. 総ページ数 5
3. 書名 炎症と免疫	

1. 著者名 伊藤綾香、菅波孝祥	4. 発行年 2022年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 7
3. 書名 実験医学増刊 栄養・代謝物シグナルと食品機能	

〔産業財産権〕

〔その他〕

名古屋大学 環境医学研究所 分子代謝医学分野 http://www.riem.nagoya-u.ac.jp/4/mmm/index.html 名古屋大学 高等研究院 http://www.aip.nagoya-u.ac.jp/ru/menu_b/post-35.html 名古屋大学 環境医学研究所 分子代謝医学分野 http://www.riem.nagoya-u.ac.jp/4/mmm/index.html
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------