

令和 6 年 6 月 13 日現在

機関番号：13901

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化(B)）

研究期間：2019～2023

課題番号：19KK0249

研究課題名（和文）慢性炎症性疾患の免疫細胞における脂質リプログラミングの意義の解明

研究課題名（英文）Immune cell lipid reprogramming in chronic inflammatory 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） 12,900,000円

研究成果の概要（和文）：肥満や動脈硬化、自己免疫疾患など、種々の慢性疾患に共通の基盤病態として「慢性炎症」注目されている。我々は、免疫細胞内の脂質代謝に着目し、免疫細胞の機能制御や慢性炎症性疾患の病態制御における意義の解明を目的として研究を行なった。代表的な慢性炎症性疾患である自己免疫疾患の免疫では、ダイナミックな脂質の量的・質的の変容を認めた。特に脂肪酸代謝を制御する酵素の発現変動が認められたため、多価不飽和脂肪酸であるエイコサペンタエン酸を経口摂取させたところ、自己免疫疾患病態が改善した。また、内因的に脂肪酸代謝に介入した際にも自己免疫疾患病態の改善が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、自己免疫疾患の進展過程において、免疫細胞内の脂質変容が起こることが明らかとなった。特に、脂肪酸の内因的・外因的变化は、細胞膜のリン脂質組成を変容させることにより、免疫細胞の機能変容をもたらすこと、それによって自己免疫疾患病態も影響を受けることが新たに見出された。エイコサペンタエン酸は魚油の主成分であり、高脂血症薬としても臨床応用されていることから、自己免疫疾患の新たな治療標的となる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：Chronic inflammation is a common molecular basis underlying various chronic diseases, such as obesity, atherosclerosis and autoimmune diseases. We focused on lipid metabolism in immune cells to elucidate its significance in the regulation of immune cell functions and pathophysiology of chronic inflammatory diseases. We observed dynamic quantitative and qualitative alterations of lipids in immune cells of autoimmune diseases. In particular, the expression of enzymes that regulate fatty acid metabolism was found to be altered. We found that dietary eicosapentaenoic acid, a polyunsaturated fatty acid, ameliorated representative autoimmune lupus manifestations, including autoantibody production and immunocomplex deposition in the kidneys. We also found that the endogenous intervention in lipid metabolism by deleting an enzyme regulating fatty acid metabolism resolved the disease pathology.

研究分野：免疫代謝学

キーワード：免疫代謝 脂質代謝 自己免疫

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、自己免疫疾患のみならず、肥満や動脈硬化などの生活習慣病や神経変性疾患、がんにも共通の基盤病態として「慢性炎症」が注目されている。これらの疾患は、遺伝要因と環境要因が複雑に関与して発症する多因子疾患であり、食習慣の乱れが環境要因のひとつである可能性が示唆される。実際、自己免疫疾患症例では、HDL コレステロールの機能低下が報告され (*Ann Rheum Dis* 71: 1157-1162, 2012; *Arthritis Rheum* 54: 2541-2549, 2006) 全身の脂質代謝が免疫応答を制御する可能性が示唆されているが、自己免疫疾患と脂質代謝異常の関連性について、直接的な因果関係を示す報告はない。研究代表者は、海外共同研究者である Peter Tontonoz 博士 (カリフォルニア大学ロサンゼルス校) と共に、核内受容体 LXR (liver X receptor) に着目して脂質代謝と免疫応答のクロストークの分子機構解明に取り組み、抗原提示細胞にコレステロールが蓄積すると、細胞膜の流動性の低下を介して炎症シグナル伝達を増強し、結果として自己免疫疾患を惹起することを報告してきた (*eLife* 4: e08009, 2015; *Immunity* 45: 1311-1326, 2016)。また、LXR はコレステロールだけでなく、リン脂質の脂肪酸組成を変化させることも報告した (*Cell Metab* 18: 685-697, 2013)。これらの知見は、免疫細胞におけるダイナミックな脂質変容「脂質リプログラミング」が免疫細胞機能や自己免疫疾患の病態進展に関与する可能性を示唆している。

2. 研究の目的

本研究では、慢性炎症性疾患の発症・進展に伴う免疫細胞内脂質の量的・質的变化とそのメカニズムの解明を目的とした。また、代表的な慢性炎症性疾患として自己免疫疾患に着目し、脂質リプログラミングのメカニズム解明と治療標的としての可能性を検証することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 自己免疫疾患の免疫細胞における脂質リプログラミング制御の解明

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) を対象とし、遺伝性および薬剤誘導性のモデルマウスと、各健常対照マウスを経時的に解析した。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 を自然発症する *lpr/lpr* マウスを用いた。また、薬剤誘導モデルとして、TLR7 アゴニストを耳に塗布して病態を誘導するモデルを用いた。SLE 病変として、血中自己抗体価、リンパ節や脾臓における免疫細胞の数や割合、腎臓における免疫複合体の沈着などを解析した。また、各モデルマウスから単離した免疫細胞を用いてリポドーム解析及び RNA-seq 解析を行なった。

(2) 免疫細胞の脂質が病態に与える影響の解明

免疫細胞の脂質代謝を外因的に変化させる目的で、SLE モデルマウスに高脂肪・高コレステロール食、あるいは、魚油の主成分であり多価不飽和脂肪酸であるエイコサペンタエン酸 (EPA) を混合した食餌を与え、SLE 病態に及ぼす影響を検討した。また、内因的な脂質代謝介入として、(1)により得られた脂質代謝酵素 A の欠損マウスを作出した。酵素 A 欠損マウスに対して TLR7 アゴニストにより SLE を誘導したときの病態に与える影響を検討した。

4. 研究成果

(1) 自己免疫疾患の免疫細胞における脂質リプログラミング制御の解明

遺伝性モデルマウスでは、16 週齢以降に血中の自己抗体価の上昇やリンパ組織における免疫細胞数の増加を認めた。一方、免疫細胞の脂質蓄積は病態の発症に先行して認められることを明らかにした。この時、血中の総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、中性脂肪の量には大きな変化を認めなかった。また、肝臓における脂質代謝関連遺伝子にも大きな変化を認めなかったことから、全身の脂質代謝には影響せず、免疫細胞に脂質が蓄積すると考えられた。実際、リポドーム解析により、脂質の量的・質的な変化が認められることを見出し、RNA-seq 解析から、脂肪酸代謝に関わる酵素の発現量が変化していたことから、病態発症過程において、免疫細胞が自律的に脂質代謝を変容させていると考えられた。

(2) 免疫細胞の脂質が病態に与える影響の解明

外因的に免疫細胞の脂質代謝を変化させる目的で SLE モデルマウスに高脂肪・高コレステロール食を与えたところ、一部の炎症性サイトカインが増加する傾向を示したものの、SLE 病態には大きな影響をもたらさなかった。一方、EPA を経口摂取させたところ、血中自己抗体価の増加や、腎糸球体への免疫複合体沈着などの SLE に特徴的な病態が改善されることを見出した。このメカニズムとして、EPA は免疫細胞に取り込まれて、膜脂質組成を変化させることにより、炎症や抗体産生細胞への分化を抑制することを明らかにした。また、脂質代謝酵素 A の欠損マウス

スに対して、薬剤で SLE を誘導したところ、病態の改善が認められたことから、酵素 A は自己免疫応答の増強に寄与していると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Itoh Michiko, Tamura Atsushi, Kanai Sayaka, Tanaka Miyako, Kanamori Yohei, Shirakawa Ibuki, Ito Ayaka, Oka Yasuyoshi, Hidaka Isao, Takami Taro, Honda Yasushi, Maeda Mitsuyo, Saito Yasuyuki, Murata Yoji, Matozaki Takashi, Nakajima Atsushi, Kataoka Yosky, Ogi Tomoo, Ogawa Yoshihiro, Suganami Takayoshi	4. 巻 220
2. 論文標題 Lysosomal cholesterol overload in macrophages promotes liver fibrosis in a mouse model of NASH	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 e20220681
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1084/jem.20220681	査読の有無 有
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 Inoue Takayuki, Fu Bin, Nishio Miwako, Tanaka Miyako, Kato Hisashi, Tanaka Masashi, Itoh Michiko, Yamakage Hajime, Ochi Kozue, Ito Ayaka, Shiraki Yukihiro, Saito Satoshi, Ihara Masafumi, Nishimura Hideo, Kawamoto Atsuhiko, Inoue Shian, Saeki Kumiko, Enomoto Atsushi, Suganami Takayoshi, Satoh-Asahara Noriko	4. 巻 15
2. 論文標題 Novel Therapeutic Potentials of Taxifolin for Obesity-Induced Hepatic Steatosis, Fibrogenesis, and Tumorigenesis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 350 ~ 350
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/nu15020350	査読の有無 有
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 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 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

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 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yoshioka Naoki, Tanaka Miyako, Ochi Kozue, Watanabe Akiko, Ono Kenji, Sawada Makoto, Ogi Tomoo, Itoh Michiko, Ito Ayaka, Shiraki Yukihiro, Enomoto Atsushi, Ishigami Masatoshi, Fujishiro Mitsuhiko, Ogawa Yoshihiro, Suganami Takayoshi	4. 巻 140
2. 論文標題 The sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor Tofogliflozin prevents the progression of nonalcoholic steatohepatitis-associated liver tumors in a novel murine model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedicine & Pharmacotherapy	6. 最初と最後の頁 111738 ~ 111738
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biopha.2021.111738	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計28件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 伊藤バディジャ綾香
2. 発表標題 脂質代謝と免疫応答の密接な関係
3. 学会等名 第24回動脈硬化教育フォーラム (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 伊藤バディジャ綾香
2. 発表標題 栄養代謝異常によるサイトカイン恒常性破綻と慢性炎症性疾患の発症・進展における分子機構解明
3. 学会等名 第97回日本内分泌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 伊藤バディジャ綾香
2. 発表標題 慢性炎症性疾患における細胞内脂質代謝の意義の解明
3. 学会等名 第96回日本内分泌学会学術総会(招待講演)(招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 伊藤バディジャ綾香
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第66回日本腎臓学会学術総会(招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Ito A, Nanahara Y, Shirakawa I, Kobayashi M, Arima H, Suganami T
2. 発表標題 Activation of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor attenuates inflammation through decreasing cellular glutathione levels
3. 学会等名 Keystone Symposia, Immunometabolism: From Mechanisms to Pathways to Therapies(国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Ito A, Shirakawa I, Kobayashi A, Kobayashi M, Takahashi K, Suganami T
2. 発表標題 Significance of fatty acid metabolism in lupus autoimmunity and antibody production
3. 学会等名 第96回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 伊藤パディジャ綾香, 白川伊吹, 小林光子, 菅波孝祥
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第65回日本脂質生化学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 伊藤パディジャ綾香
2. 発表標題 Molecular crosstalk between lipid metabolism, inflammation and autoimmunity
3. 学会等名 日本生理学会 第100回記念大会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 伊藤パディジャ綾香
2. 発表標題 細胞内脂質代謝異常による炎症・自己免疫制御破綻のメカニズム
3. 学会等名 第95回 日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤パディジャ綾香
2. 発表標題 細胞内脂質代謝による免疫代謝と慢性炎症の分子機構
3. 学会等名 第54回 日本動脈硬化学会総会・学術集会 (創設50周年記念大会) (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤パディジャ綾香
2. 発表標題 細胞内脂質代謝と免疫応答のクロストーク
3. 学会等名 第40回 内分泌代謝学サマーセミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤パディジャ綾香, 小林アズサ, 白川伊吹, 小林光子, 菅波孝祥
2. 発表標題 抗体産生における多価不飽和脂肪酸代謝の意義の解明
3. 学会等名 第64回 日本脂質生化学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤パディジャ綾香, 小林アズサ, 白川伊吹, 小林光子, 菅波孝祥
2. 発表標題 抗体産生における多価不飽和脂肪酸代謝の意義の解明
3. 学会等名 第76回日本栄養食糧学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤パディジャ綾香, 小林アズサ, 白川伊吹, 小林光子, 菅波孝祥
2. 発表標題 抗体産生における脂肪酸代謝の意義の解明
3. 学会等名 第95回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋克也, 伊藤綾香, 小林アズサ, 白川伊吹, 小林光子, 李賢哲, 横溝岳彦, 菅波孝祥
2. 発表標題 身性エリテマトーデスにおける多価不飽和脂肪酸組成の意義
3. 学会等名 第86回生化学会中部支部大会
4. 発表年 2022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 全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, 伴野勤, 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

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 日本免疫学会集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ayaka Ito, Azusa Kobayashi, Ibuki Shirakawa, 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

〔図書〕 計6件

1. 著者名 伊藤パディジャ綾香, 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 栄養・代謝物シグナルと食品機能「細胞内脂質代謝による免疫代謝と慢性炎症性疾患」	

1. 著者名 亀井 康富	4. 発行年 2022年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 236
3. 書名 栄養・代謝物シグナルと食品機能	

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 2023年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 5
3. 書名 臨床免疫・アレルギー科	

〔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
研究分担者	菅波 孝祥 (Suganami Takayoshi) (50343752)	名古屋大学・環境医学研究所・教授 (13901)	
研究分担者	原 雄一郎 (Hara Yuichiro) (70709708)	公益財団法人東京都医学総合研究所・ゲノム医学研究センター・主席研究員 (82609)	

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