

## 細胞内脂質代謝に着目した自己免疫疾患の新たな病態メカニズムの解明

伊藤綾香

名古屋大学環境医学研究所 分子代謝医学分野

### 【研究の背景】

近年、様々な疾患の基盤病態として慢性炎症が注目されている。肥満の脂肪組織では、脂肪細胞に脂質が蓄積すると炎症性サイトカインの産生が亢進すること、動脈硬化巣では泡沫化したマクロファージが炎症性サイトカインを分泌することが病態の悪化をもたらすことが知られている。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。申請者は、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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>、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 を過剰発現し、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<sup>3)</sup>、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唆した。

従来、自己免疫疾患治療は非特異的な免疫療法が主流であり、病態早期からの特異的な治療法は確立しておらず、自己免疫疾患の活動性を標的とした食事療法もない。近年、EPA などの脂質代謝改善薬が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。

### 【目 的】

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研究代表者独自の研究成果に基づき、自己免疫疾患が免疫細胞内の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した。これにより、自己免疫疾患の発症メカニズムの解明と新規治療法の確立につながる基礎的知見を得ることを目的とした。

### 【方 法】

#### (1) 全身性エリテマトーデス (SLE) の病態発症・進展における脂質代謝の解析

遺伝性および薬剤誘導性の SLE モデルマウスと各対照マウスを経時的にサンプリングした。遺伝性 SLE モデルマウスとして、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* を用いた。また、薬剤誘導性 SLE モデルとして、ミネラルオイルであるプリスタンを腹腔内投与して病態を誘導するモデル、および TLR7 アゴニストであるイミキモド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、血中免疫グロブリン濃度、腎臓における IgG、IgM の沈着、糸球体病変、B 細胞増殖因子 BAFF の血中濃度、リンパ節や脾臓における免疫担当細胞の細胞数や分化マーカーを解析した。また、全身および免疫細胞における脂質代謝の変化を検討することにより、脂質代謝状態と SLE 病変の進展を比較した。

#### (2) SLE の病態進展におけるオメガ 3 脂肪酸負荷の影響の解析

遺伝性 *lpr/lpr* マウス、およびイミキモド誘導性 SLE モデルマウスに  $\omega$ 3 多価不飽和脂肪酸であるエイコサペンタエン酸 (EPA) を 6 週間あるいは 12 週間混餌投与した。血中自己抗体価、腎臓における免疫複合体の沈着、糸球体病変、B 細胞増殖因子 BAFF の血中濃度、リンパ節や脾臓における免疫担当細胞の細胞数や分化マーカーの変化に対する影響を検討した。

## 【結 果】

### (1) 全身性エリテマトーデス(SLE)の病態発症・進展における脂質代謝の解析

遺伝性モデル *lpr/lpr* マウス(C57BL6/J)では、16 週齢以降に血中の抗 DNA 抗体および B リンパ球増殖因子 BAFF 濃度の上昇、リンパ組織における免疫細胞数の増加を示した。これらの変化は、C3H/HeJ あるいは MRL の遺伝的背景を持つ *lpr/lpr* マウスにおいてより強く認められ、腎臓への免疫複合体の沈着なども認められた。一方、免疫細胞の脂質蓄積は、病態の発症に先行して上昇した。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、中性脂肪の量には変化を認めなかった。また、肝臓におけるコレステロール代謝関連遺伝子や脂肪酸代謝関連遺伝子にも大きな変化はなかった。プリスタン誘導性の SLE モデルマウス、およびイミキモド誘導性の SLE モデルマウスにおいても同様に、病態早期に免疫細胞内の脂質蓄積を認めたが、全身の脂質代謝には大きな変化がみられなかった。

### (2) SLE の病態進展におけるオメガ 3 脂肪酸負荷の影響の解析

遺伝性 *lpr/lpr* マウス、あるいはイミキモド誘導性モデルマウスに EPA を混餌投与したところ、血中の総コレステロールや中性脂肪の濃度が低下した。また、EPA 投与により、SLE モデルマウスにおける自己抗体価の上昇や腎臓におけるイムノグロブリン沈着が抑制され、SLE 病態の一部に改善が認められた。

## 【考 察】

SLE モデルマウスの経時的な解析から、SLE の発症や進展の過程における免疫細胞の脂質蓄積は、病態の早期から認められ、全身の脂質代謝とは独立して制御されると考えられた。一方、オメガ 3 脂肪酸の投与により SLE 病態の一部が改善したことから、早期の脂質代謝の改善が SLE 治療標的となる可能性が示唆された。現在、リピドーム解析とトランスクリプトーム解析を組み合わせることにより、詳細なメカニズムを解析中である。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

従来、SLE に対する食事療法としては、腎機能障害発症時におけるタンパク質摂取制限食や動脈硬化性疾患を合併した際の脂質摂取制限、ステロイド誘導性糖尿病併発時のカロリー制限が行われてきたが、SLE の疾患活動性に対する直接的な食事療法は存在しない。今後は、全身とは独立して制御される細胞自律的な脂質蓄積のメカニズムの詳細を解明することにより、SLE の病態メカニズムを明らかにするとともに、SLE の早期診断マーカーや食事療法の開発を目指したい。

## 【参考・引用文献】

1. Ito A, Hong C, Rong X, Zhu X, Tarling EJ, Hedde PN, Gratton E, Parks J, Tontonoz P. LXRs link metabolism to inflammation through Abca1-dependent regulation of membrane composition and TLR signaling. *eLife* 4: 08009, 2015
2. A-Gonzalez N1, Bensinger SJ, Hong C, Beceiro S, Bradley MN, Zelcer N, Deniz J, Ramirez C, Díaz M, Gallardo G, de Galarreta CR, Salazar J, Lopez F, Edwards P, Parks J, Andujar M, Tontonoz P, Castrillo A. Apoptotic cells promote their own clearance and immune tolerance through activation of the nuclear receptor LXR. *Immunity* 31: 245-258, 2009
3. Ito A, Hong C, Oka K, Salazar JV, Diehl C, Witztum JL, Diaz M, Castrillo A, Bensinger SV, Chan L, Tontonoz P. Cholesterol accumulation in antigen presenting cells is a causal and targetable factor in autoimmune disease. *Immunity* 45: 1311-1326, 2016