

慢性炎症性疾患における脂質代謝の意義の解明

名古屋大学 環境医学研究所 分子代謝医学分野

伊藤 綾香

はじめに

自己免疫疾患は、代表的な慢性炎症性疾患であり、自己免疫寛容に破綻をきたすことにより自己の細胞や組織に対して免疫系が過剰反応することによって発症する。自己免疫疾患のひとつである全身性エリテマトーデス (SLE: Systemic Lupus Erythematosus) は、遺伝的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ることから、発症機構には未だ不明な点が多い。先進諸国における自己免疫疾患の罹患率が発展途上諸国のそれと比べて高いことから、欧米型食生活 (脂質や糖質の過剰摂取) が環境要因のひとつである可能性が考えられる。特に、動脈硬化症は、SLE 患者における最も大きな死因であることに加え、ヒト SLE 症例では、初診時に既に高脂血症を合併していることがあると報告されている。また、ゲノムワイド関連解析 (GWAS) や eQTL 解析において、脂質代謝関連遺伝子と自己免疫疾患との関連が指摘されているが、SLE 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。

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 (参考論文 1)。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 (参考論文 2)、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 (発表論文 1)、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。本研究では、申請者独自の研究成果に基づき、自己免疫疾患の発症や病態の促進が、コレステロール代謝の異常とそれに伴う細胞内脂質の質的变化に起因するという仮説を立て、本研究では、SLE の発症・進展における脂質代謝の意義を解明することを目的とした。

方法

(1) SLEモデルマウスの病態発症・進展と脂質代謝の経時的変化の解析

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した。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、全身および抗原提示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) 抗原提示細胞における脂質代謝と機能の解析

抗原提示細胞内の脂質蓄積による細胞機能への影響を検討するため、脾臓から単離したCD11c陽性細胞あるいは骨髄由来樹状細胞を用いて、抗原提示細胞機能の評価を行なった。具体的には、サイトカイン発現・産生、抗原取込能、T細胞増殖能を検討した。脂質蓄積の影響を検討するため、薬剤Aを用いて脂質代謝を改善させた際の抗原提示細胞機能への影響を検討した。

(3) 全身の脂質代謝の変化がSLEの病態進展に及ぼす影響の検討

SLEモデルマウスに高脂肪・高コレステロール食を負荷して全身の脂質代謝を悪化させた場合、あるいは薬剤投与により全身の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した。高脂肪・高コレステロール食負荷は8週間の影響を解析した。また、脂質代謝改善の介入方法として遺伝的SLEモデルマウスであるlpr/lprマウスに薬剤Aを4週間、あるいは12週間混餌投与した。両実験とも、血中免疫グロブリン濃度、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) SLEモデルマウスの病態発症・進展と脂質代謝の経時的変化の解析

遺伝性モデルマウスlpr/lprマウス（C57BL/6Jマウス）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マウスあるいはMRLマウス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、抗原提示細胞の脂質蓄積は、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モデルマウスにおいても同様に、病態の発症に先行して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) 抗原提示細胞における脂質代謝と機能の解析

上記マウスの骨髄細胞から樹状細胞を分化、あるいは脾臓よりCD11c陽性細胞を単離し、SLE発症に関わるB細胞増殖因子であるBAFFおよびAprilの遺伝子発現を検討したところ、SLEモデルマウスの細胞ではBAFFおよびAprilの発現量が高かった。また、SLE病態を呈するマウスの細胞では、抗原取込能の低下が認められた。この抗原取込能の低下は、脂質代謝改善を目的とした薬剤Aの添加により改善された。

(3) 全身の脂質代謝の変化がSLEの病態進展に及ぼす影響の検討

全身の脂質代謝を悪化させたときの病態進展への影響を検討するため、lpr/lprマウスに高脂肪・高コレステロール食を8週間負荷したところ、IL-6などの一部の炎症性サイトカインの遺伝子発現が増加傾向を示したが、BAFF発現や免疫細胞数には変化がなく、8週間という短期では食餌中の脂質量はSLE病態に影響しないと考えられた。一方、lpr/lprマウスに薬剤Aを混餌投与したところ、脾臓白脾髄面積と脾臓およびリンパ節において免疫細胞数の減少傾向が認められ、SLE病態の一部が改善した。

まとめ・考察

遺伝性SLEモデルマウス、および薬剤誘導性SLEモデルマウスのいずれにおいても、病態の発症に先行して免疫細胞内の脂質蓄積が認められることが明らかとなった。このとき、血中の脂質プロフィールや肝臓における脂質代謝関連遺伝子発現には大きな変化が認められなかったことから、SLE発症に伴う免疫細胞内脂質代謝異常は、全身の脂質代謝とは独立して制御されると示唆される。特に、抗原提示細胞内の脂質蓄積は、BAFFおよびAprilの発現・産生量を増加することにより、病態悪化に寄与していると考えられた。

SLEモデルマウスにおける病態は、8週間のみの高脂肪・高コレステロール食負荷では影響がなかった。現在、より長期の高脂肪・高コレステロール食負荷の影響を検討している。一方、全身の脂質代謝を改善する薬剤Aの投与では、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の治療標的となる可能性が示唆された。

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。今後は、全身とは独立して制御される抗原提示細胞内の脂質蓄積のメカニズムを解明し、抗原提示細胞

内の脂質の量と質の変化に着目してより詳細に研究を進めることにより、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。

最後に、本研究を遂行するにあたり、本助成金を賜りました公益財団法人アステラス病態代謝研究会と関連の先生方に厚く御礼申し上げます。

発表論文・参考文献

・ 参考論文

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* 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

・ 発表論文

1. 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