

2023年1月20日

報道関係者各位

国立大学法人筑波大学
独立行政法人国立病院機構 霞ヶ浦医療センター

脂肪酸のバランス異常は喘息の悪化をもたらす

喘息治療はこの30年間で大きく進歩し、吸入ステロイド薬を中心とした治療によって多くの患者は良好にコントロールされていますが、十分な治療を行っても症状が改善されない重症患者も5%程度存在しています。喘息の発症や悪化のリスク因子の一つとして、肥満、すなわち脂肪酸の過剰蓄積が知られていますが、臓器における脂肪酸組成の不均衡との関連は不明でした。本研究では、炭素数12 (C12) ~C16の飽和および一価不飽和脂肪酸からC18以上の長鎖脂肪酸への合成を担う脂肪酸伸長酵素ELOVL6に着目し、脂肪酸の過剰蓄積がなくても、脂肪酸組成の不均衡が生じると喘息の病態が悪化することを見いだしました。

まず、重症喘息患者の気道上皮でELOVL6の発現が低下していることを明らかにし、さらにELOVL6を欠損させた喘息モデルマウスを用いて、アレルギー性気道炎症におけるELOVL6の役割を検証しました。その結果、ELOVL6欠損喘息モデルマウスの肺では、対照マウスと比較して、C14-C16脂肪酸が増加する一方、C18-C22脂肪酸が減少しており、アレルギー性免疫応答が亢進するとともに、気道炎症が増強していました。また、セラミドとその代謝物S1Pの発現も対照マウスに比べて高く、これらの合成を阻害すると気道炎症が改善したことから、ELOVL6が脂肪酸組成とセラミド-S1P生合成の調節を介して、アレルギー性気道炎症の制御に重要な役割を果たすことが明らかになりました。以上より、重症喘息の要因の一つに脂肪酸組成の不均衡があり、これを制御するELOVL6が喘息治療の新規標的となり得ることが示されました。

研究代表者

筑波大学医学医療系

森島 祐子 准教授

霞ヶ浦医療センター／筑波大学附属病院土浦市臨床教育センター

阿野 哲士 講師

研究の背景

喘息に対する治療法はこの 30 年間で大きく変化し、「発作時にのみ治療する時代」から「慢性気道炎症に対して吸入ステロイド薬を非発作時にも使用する時代」へ、さらには重症喘息^{注1)}に対して「エンドタイプ^{注2)}に応じた分子標的治療を考える時代」へと進化しました。吸入ステロイド薬を中心とした抗炎症治療が普及したことによって、多くの喘息患者の症状は良好にコントロールされ、喘息死も減りつつあります。しかしながら、十分な治療を行っても症状が改善しない重症患者はいまだ5%程度存在し、新たな治療薬の開発が望まれています。

肥満が喘息の発症や重症度に関与することは広く知られており、過剰な脂質（脂肪酸^{注3)}の量的負荷）が炎症性シグナルを活性化し、炎症性疾患の悪化をもたらすことが明らかになっています。また、生体内で合成されない必須脂肪酸であるオメガ3やオメガ6脂肪酸を中心に、それらの摂取量によってアレルギー性炎症が改善あるいは悪化することも報告されています。しかし一方で、臓器に蓄積した脂肪酸組成の不均衡（脂肪酸の質的負荷）が、アレルギー性気道炎症に及ぼす影響は分かっていませんでした。そこで今回、本研究チームは、気道組織における脂肪酸組成のバランスとアレルギー性気道炎症との関連に着目し、脂肪酸組成の制御に関わる酵素が重症喘息に対する新たな治療標的になり得るかについて検討しました。

研究内容と成果

本研究チームは、脂肪酸組成の制御に関わる酵素群の中で、特に炭素数 12 (C12) ~C16 の飽和および一価不飽和脂肪酸から C18 以上の長鎖脂肪酸への合成を担う脂肪酸伸長酵素 Elongation of very-long-chain fatty acids protein 6 (ELOVL6)に着目して検討を進めました。

まず、重症喘息患者と非喘息患者の気道上皮における ELOVL6 の発現を比較し、重症喘息患者の気道上皮で ELOVL6 の発現が有意に低下していることを確認しました。次に、ELOVL6 を欠損させたマウスと野生型マウスにおいて、それぞれ人為的にアレルギー性気道炎症を誘導し（喘息モデル）、両マウスを比較することで、喘息における ELOVL6 の役割について検証しました。両マウスの体重には変化がなかったものの、ELOVL6 欠損喘息モデルマウスの肺では、対照マウスと比較してパルミチン酸 (C16 飽和脂肪酸) やパルミトオレイン酸 (C16 一価不飽和脂肪酸) が増加し、ステアリン酸 (C18 飽和脂肪酸) やオレイン酸 (C18 一価不飽和脂肪酸) が減少していました。アレルギー性気道炎症については、ELOVL6 欠損により、好酸球性気道炎症、好中球性気道炎症、杯細胞過形成、気道過敏性のいずれもが悪化しましたが、その背景として、リンパ節から炎症部位へのリンパ球遊出が増加し、リンパ球から産生されるサイトカイン^{注4)}である IL-5、IL-13、IL-17 も増加していることが明らかになりました。さらにリポドミクス解析^{注5)}を行ったところ、ELOVL6 欠損喘息マウスの気道では、対照マウスと比較してセラミド、スフィンゴシン-1-リン酸 (S1P) の発現が高く、それぞれの合成を阻害することで前述の免疫応答およびアレルギー性気道炎症が改善することが分かりました（参考図）。

これらのことから、ELOVL6 が、脂肪酸組成とセラミドや S1P 生合成の調節を介して、アレルギー性気道炎症の制御に重要な役割を果たすことが明らかになりました。すなわち、重症喘息の要因の一つに脂肪酸組成の不均衡があり、脂肪酸組成を制御する ELOVL6 が喘息治療の新規標的となる可能性が見いだされたこととなります。アレルギー性気道炎症における ELOVL6 の詳細な作用機序については、さらに検証が必要ですが、本研究成果により、重症喘息に対する脂質代謝異常に基づいた新規治療戦略の開発が進むことが期待されます。

今後の展開

重症喘息を治療する上で重要なのは、吸入ステロイド薬を中心とした非特異的抗炎症治療に加えて、的確な分子標的薬を選択することです。そのためには、多様な喘息病態における一つひとつの分子メカニズムを十分に理解し、病態が発現あるいは悪化する過程で鍵となる治療標的を見極めることが大切です。今後、これまで明らかにされていない重症喘息の分子メカニズムに関する解析をさらに進め、的確なテーラーメイド治療の実現を目指します。

参考図

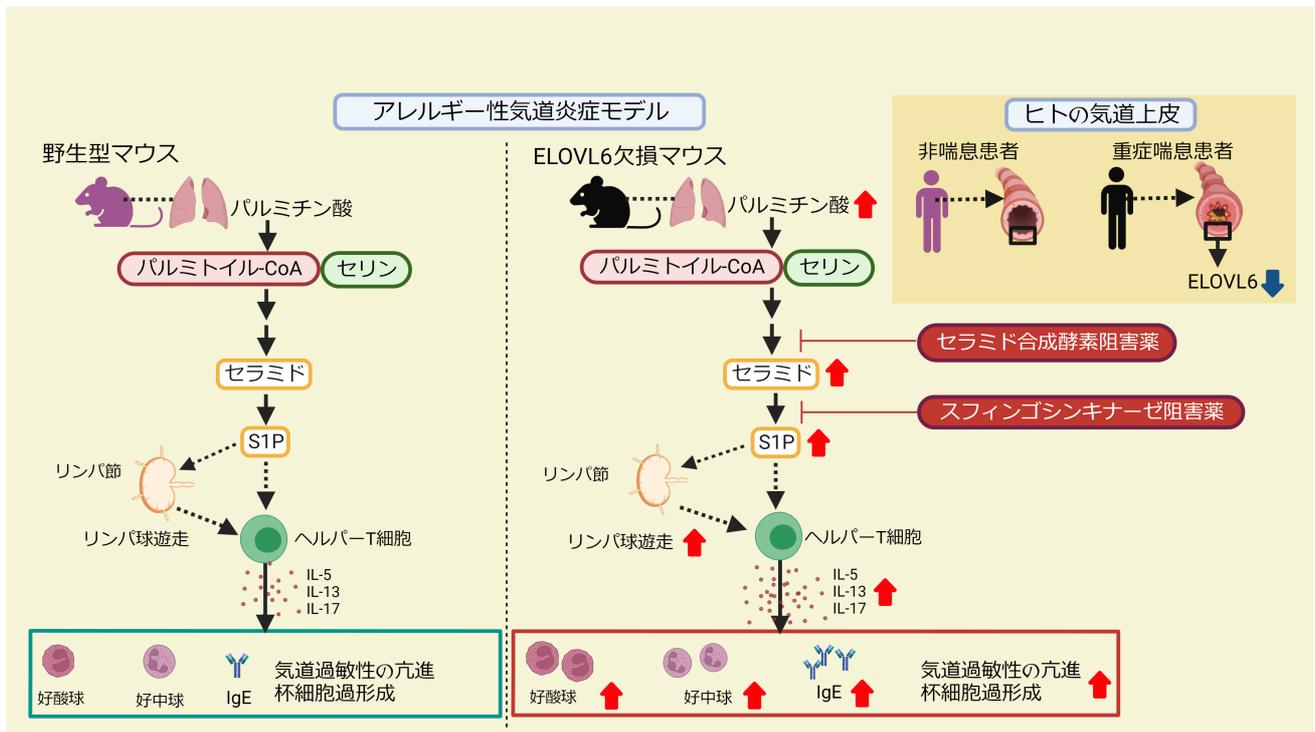


図 本研究成果のまとめ

重症喘息患者の気道上皮では ELOVL6 の発現が有意に低下した。また、ELOVL6 欠損喘息モデルマウスの肺では、対照マウスと比較して、好酸球性気道炎症、好中球性気道炎症、杯細胞過形成、気道過敏性のいずれもが悪化した。そのメカニズムとして、ELOVL6 欠損により、パルミトイル CoA 合成に必要なパルミチン酸が増加したことで、セラミドや S1P の生合成が増加し、ヘルパー T 細胞の誘導やサイトカイン産生が亢進したことが明らかになった。

用語解説

注1) 重症喘息

吸入ステロイド薬を中心とした標準治療を濃厚かつ適切に行っても症状のコントロールが困難な喘息。

注2) エンドタイプ

病気の背景にある機能的・病態生理学的な特徴で分類された病型。

注3) 脂肪酸

脂質の主要な構成要素で、細胞の生命活動に必須な分子。様々な長さの炭化水素鎖の末端にカルボキシル基が付いたもので、飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸、多価不飽和脂肪酸などに大別される。

注4) サイトカイン

主に免疫細胞から分泌されるタンパク質で、さまざまな生理活性を有する。

注5) リピドミクス解析

生体内の脂質を網羅的に解析する手法。

研究資金

本研究は、科研費・基盤研究(C)、日本アレルギー学会基礎研究支援プログラム 2020、他の研究プロジェクトの一環として実施されました。

掲載論文

【題名】 ELOVL6 deficiency aggravates allergic airway inflammation through the ceramide-S1P pathway in mice.

(ELOVL6 の欠損はセラミド-S1P 経路を介してマウスモデルにおけるアレルギー性気道炎症を増悪させる)

【著者名】 Yoshida K, Morishima Y, Ano S, Sakurai H, Kuramoto K, Tsunoda Y, Yazaki K, Nakajima M, Sherpa MT, Matsuyama M, Kiwamoto T, Matsuno Y, Ishii Y, Hayashi A, Matsuzaka T, Shimano H, Hizawa N.

【掲載誌】 Journal of Allergy and Clinical Immunology

【掲載日】 2023年12月30日(オンライン先行公開)

【DOI】 10.1016/j.jaci.2022.12.808

問い合わせ先

【研究に関すること】

森島 祐子 (もりしま ゆうこ)

筑波大学医学医療系 准教授

URL: <http://respmed.tsukubauniv.jp/>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報局

TEL: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp

霞ヶ浦医療センター管理課

TEL: 029-822-5050

E-mail: 201-kasumikanri@mail.hosp.go.jp