

# 脂質恒常性の破綻と加齢によるホルモンバランスの乱れを介したSLE発症制御機構の解明

Regulatory mechanisms of SLE pathogenesis via age-related disturbances in hormone balance and lipid homeostasis

金沢医科大学医学部 免疫学講座 助教 小林 周平

## 要 約

全身性エリテマトーデスは、自己抗原に対する免疫寛容の破綻を背景に、免疫複合体の沈着や補体活性化を介して多臓器障害を来す慢性炎症性疾患である。患者ではI型インターフェロン関連遺伝子群の持続的高発現が高頻度に認められ、疾患活動性との相関も報告されている。I型IFNの主要な産生細胞である形質細胞様樹状細胞は、自己核酸を含む免疫複合体を取り込み、エンドソーム内のTLR7/9を介して活性化される。また、これらの経路を制御する転写因子IRF5のリスク型多型は疾患感受性や血清IFN活性と関連することが知られている。さらに本疾患は女性に多く、性ホルモンや加齢に伴う代謝環境の変化が自然免疫応答の強度に影響する可能性も示唆されている。近年ではI型IFN経路を標的とした治療の有効性も示され、この経路の中心的役割が裏付けられている。本研究では、脂質代謝の調節因子である脂肪酸結合タンパク質5に着目し、その欠失が全身性エリテマトーデスの病態発症や増悪に与える影響を検討した。全身性エリテマトーデスのマウスモデルにおいてFABP5分子を欠損させたところ、生存率の低下が認められた。さらに二次リンパ組織では形質細胞様樹状細胞の割合および細胞数が増加し、共刺激分子発現の上昇も観察された。加えて、TLR刺激後のIFN- $\alpha$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ などの炎症性サイトカイン遺伝子発現がより強く誘導された。これらの結果から、脂質恒常性の破綻が形質細胞様樹状細胞の増殖・生存あるいは活性化状態を促進し、TLR依存シグナル伝達を増幅させる可能性が推測される。また、代謝制御因子の異常が自然免疫系の閾値設定を変化させることにより、性差やホルモン環境の影響とも結びつく可能性がある。以上より、脂質代謝と自然免疫の連関は自己免疫疾患の病態形成における重要な調節軸であり、新たな治療標的となり得ることが示唆された。

## 緒 言

全身性エリテマトーデス（以下、SLEと略す）は、何らかの原因でDNA-抗DNA抗体などの免疫複合体が組織に沈着することにより腎臓をはじめとする多臓器障害を呈する全身性自己免疫疾患であり、増悪と寛解を繰り返しながら慢性的に経過する。我が国では約6～10万人程の罹患者が推定されており、男女比は1：9ほどで圧倒的に女性に多く、特に20～40代において好発するが、近年ではその傾向が高齢化している。これらの薬剤による強力な副作用は生活の質の著しい低下に繋がることから、SLEの発症機序や病態制御における理解を深めることは喫緊の課題である。

SLEの発症原因の詳細は未だに不明だが、いくつ

かの免疫細胞の関わりが示唆されている<sup>1</sup>。その一つとして、自然免疫を司る形質細胞様樹状細胞（以下、pDCと略す）の過剰応答や転写因子IRF5の遺伝子多型が報告されている。

本来、自己核酸は分解されて免疫反応は誘導されないが、SLE患者では異常pDCが自己核酸を認識し慢性的な活性化状態の継続を維持することで、I型インターフェロン（以下、IFNと略す）やIL-6などの炎症性のサイトカインの産生過多を引き起こし、臓器障害に至る炎症の誘発や自己反応抗体の産生に起因すると考えられる。事実、SLE患者では、血中のI型IFNの上昇やそれにより誘導される遺伝子群の発現レベルの上昇が認められる<sup>2</sup>。また、pDCが発現するTLRの下流でIFNなどの産生を制御する転写因

子IRF5は、遺伝子多型が5つのハプロタイプに分類され、SLEに多い型（リスク型）と少ない型（プロテクトタイプ型）があることが報告された。SLEではIRF5のハプロタイプと血清IFN活性との相関も示されており、リスク型を持つSLE患者は、プロテクトタイプ型を持つ患者に比べてIFN- $\alpha$ 活性が高いと報告されている<sup>3</sup>。

一方で、pDCにおけるIRF5の活性化を介したI型IFNの産生には性差があり、男性と比較して女性で活性化が強いという報告もあり<sup>4</sup>、妊娠や加齢により崩れた性ホルモンバランスの影響による代謝変化がpDCの機能制御に関与するのではないか、という仮説の立案に至った。

そこで本研究では、生体におけるエネルギー基質として重要な栄養素であり、細胞内代謝に重要な役割を担う脂質に着目し、脂質恒常性の環境応答の鍵となる脂肪酸結合タンパク質（FABP5）によって制御される脂質恒常性変化にตอบสนองしたpDCがどのようにSLEの発症および病態制御に関与するのか明らかにすることを旨とした。

## 方法

MRL-lprマウスとFABP5欠損（FABP5-KO）マウスを交配してFABP5ヘテロ欠損MRL-lprマウス（FABP5-hetero KO/MRL-lpr）を作製し、さらにこれらを交配することでFABP5完全欠損MRL-lprマウス（FABP5-KO/MRL-lpr）を樹立した。

同腹の雌のMRL-lprマウスおよびFABP5-KO/MRL-lprマウスを通常条件下で飼育し、経時的に生存率を評価した。加えて、両群の各リンパ組織（脾臓、腸間膜リンパ節、皮膚リンパ節）におけるpDCの性状解析をフローサイトメトリー法により実施した。フローサイトメトリー解析において、pDCはPDCA-1<sup>+</sup>CD11c<sup>int</sup>細胞として定義し、当該集団をゲーティングして解析を行った。さらに、各リンパ

組織から単離・精製したpDCをTLRアゴニストであるCpG DNAで刺激し、炎症関連遺伝子の発現変化を定量的PCR法により評価した。

本研究は、所属機関の遺伝子組換え実験安全委員会および動物実験委員会の承認を得て実施した。

## 結果

MRL-lprマウスとFABP5-KO/MRL-lprマウスの生存率を比較したところ、FABP5-KO/MRL-lprマウスではMRL-lprマウスと比較して有意な生存率の低下が認められた（図1）。

pDCの性状解析の結果、FABP5-KO/MRL-lprマウスでは、MRL-lprマウスと比較して、脾臓（SP）、腸間膜リンパ節（MLN）および皮膚リンパ節（sLN）におけるpDCの割合および絶対数がいずれも有意に増加していた（図2）。さらに、FABP5-KO/MRL-lprマウス由来pDCは、SP、MLNおよびsLNにおいてCD40、CD80、CD86などの共刺激分子の発現が有意に増強していた（図3）。

次に、両群マウスの皮膚リンパ節からpDCを単離・精製し、TLRアゴニストであるCpG（終濃度5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）で18時間刺激した。刺激後にmRNAを抽出し、定量的PCR法によりIFN- $\alpha$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ の発現量を解析した。その結果、FABP5-KO/MRL-lprマウス由来pDCでは、MRL-lprマウス由来pDCと比較して、TLR刺激後の炎症性サイトカイン遺伝子発現が有意に増強していた（図4）。

その結果、FABP5欠損下ではpDC数の増加および活性化表現型の亢進が認められ、さらにTLR刺激に対する炎症性サイトカイン産生能が増強していることが示された。

## 考察

本研究の結果より、FABP5の欠損はSLEモデルにおいて生存率の低下を招き、pDCの数的増加および

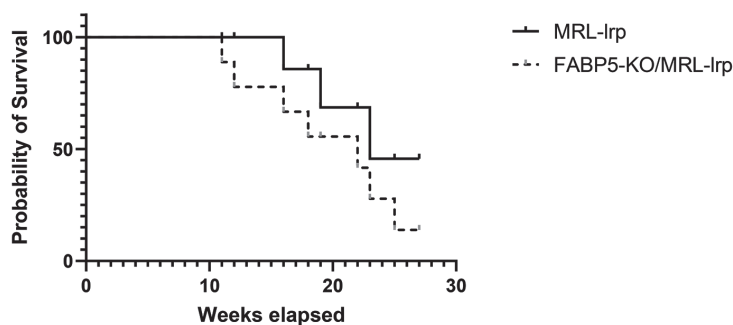


図1 MRL-lprおよびFABP5-KO/MRL-lprマウスにおける生存曲線

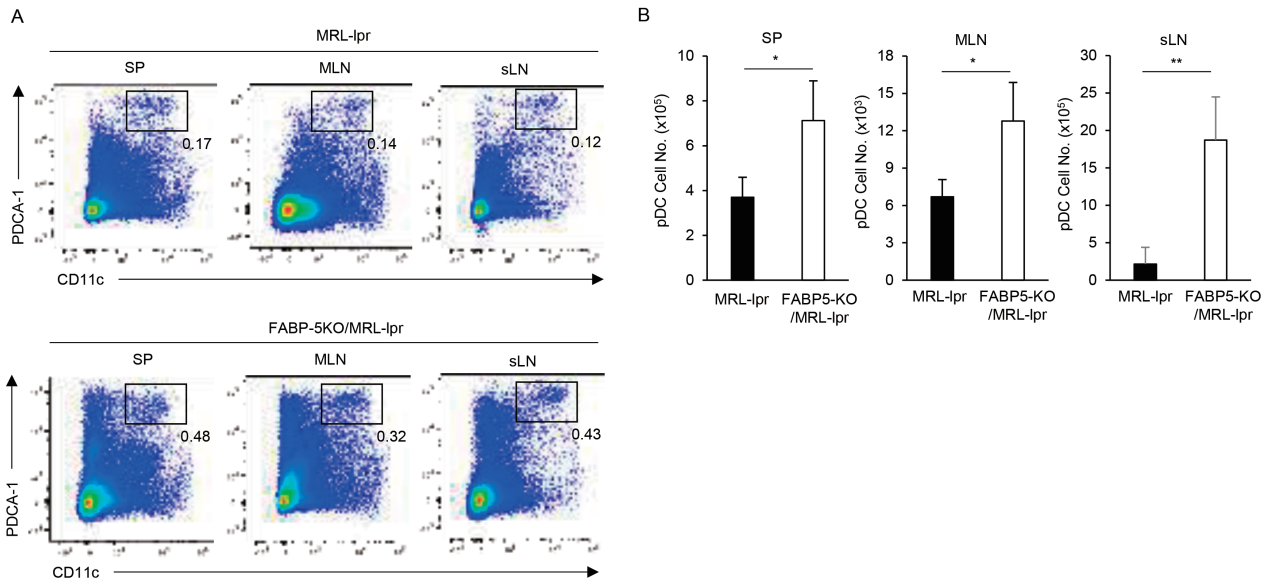


図2 脾臓 (SP)、腸管膜リンパ節 (MLN) 及び皮下リンパ節 (sLN) におけるpDC(PDCA-1<sup>+</sup>CD11c<sup>int</sup>細胞) の FCM解析による割合 (A) と細胞数 (B)。\* $<0.01$ , \*\* $<0.05$

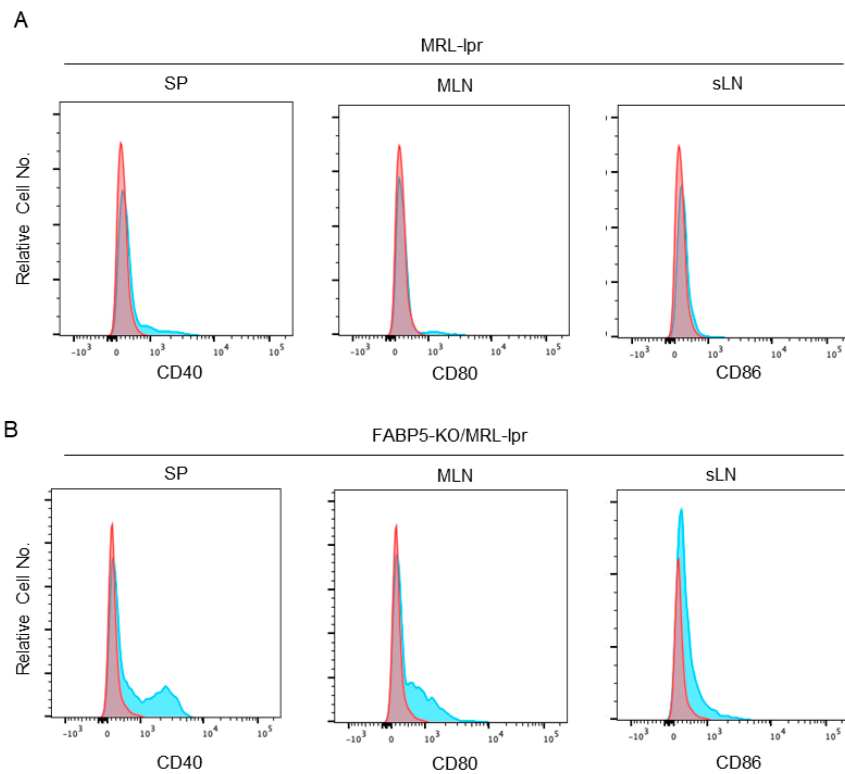


図3 MRL-lprマウス (A) およびFABP5-KO/MRL-lprマウス (B) の各リンパ組織 (SP, MLN, sLN) 由来の pDCにおける補助刺激分子 (CD40, CD80, CD86) の発現解析。コントロール抗体 (赤ヒストグラム)、各補助刺激分子 (CD40, CD80, CD86) に対する抗体染色 (青ヒストグラム)。

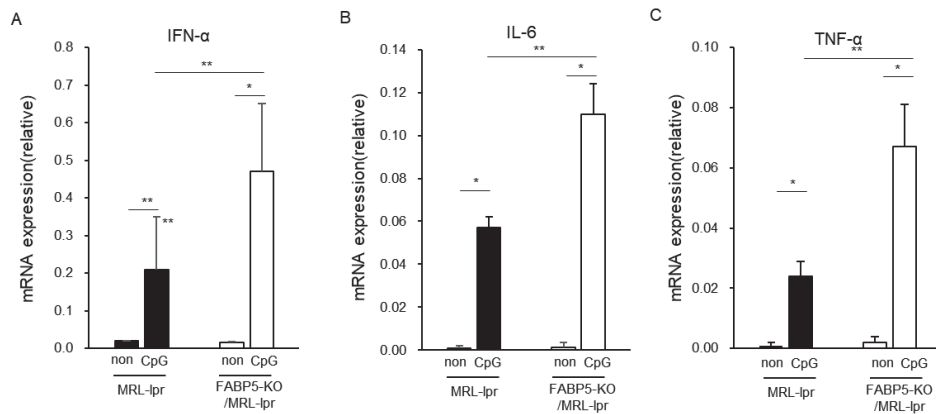


図4 MRL-lprおよびFABP5-KO/MRL-lprマウスの皮下リンパ節由来pDCにおける炎症性サイトカインIFN- $\alpha$  (A)、IL-6(B)、TNF- $\alpha$  (C) の遺伝子発現変化

活性化状態の亢進、さらにTLR刺激後のIFN- $\alpha$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ の発現増強を惹起することが明らかとなった。SLEにおいてはI型IFN関連遺伝子群の持続的高発現が疾患活動性と相関することが知られており、pDCがその主要な供給源であることは広く確立されている。また、自己核酸を含む免疫複合体はFc $\gamma$ RIIaを介してpDCに取り込まれ、エンドソーム内TLR7/9を活性化し、MyD88-IRAK4-TRAF6経路を経てIRF7およびIRF5を活性化することが報告されている。さらに、IRF5のリスクハプロタイプは血清IFN活性と強く相関することが示されており、TLR-IRFシグナル軸の過剰活性化が病態形成の中核を担うと考えられている。

FABP5は長鎖脂肪酸の細胞内輸送を担い、PPAR $\beta$ / $\delta$ をはじめとする核内受容体の活性調節に関与する分子である。PPAR経路はNF- $\kappa$ BやIRF依存の炎症応答を負に制御する転写調節機構として機能することが知られていることから、FABP5欠損に伴うPPAR活性の低下は、TLR刺激後の炎症性転写プログラムの抑制不全をもたらす可能性が想定される。加えて、脂質組成の変化は細胞膜コレステロール含量や脂質ラフト構造に影響を及ぼし、TLR7/9の局在やシグナル複合体形成効率を変化させ得る。実際に、脂質ラフトはMyD88やIRAK4のリクルートメントに重要であり、膜脂質環境の変化がシグナル伝達の増幅を誘導することが報告されている。

さらに、FABP5欠損に伴う脂肪酸利用動態の変化はミトコンドリア代謝や活性酸素種(ROS)産生にも影響を及ぼす可能性がある。ROSはTLRシグナルの増幅やNLRP3インフラマソーム活性化に関与することが知られており、代謝リプログラミングの変化が炎症応答の持続化に寄与した可能性が考えられ

る。また、pDC数の増加は単なる炎症環境の反映にとどまらず、造血幹細胞からの分化過程における転写因子ネットワーク(E2-2/Tcf4など)への代謝的影響、あるいはI型IFNによる自己増幅ループ形成を反映している可能性も否定できない。

加えて、エストロゲンがTLR7発現やIFN産生を増強することが報告されていることから、脂質代謝と性ホルモンシグナルの相互作用がpDC機能制御に影響を及ぼす可能性が示唆される。したがって、FABP5を介した脂質恒常性維持機構は、性差を含む自然免疫応答の閾値設定因子として機能し得ると考えられる。本研究結果は、IRF5多型などの遺伝的感受性因子やTLR過剰応答に加え、脂質代謝異常という環境的・代謝的要因がI型IFN依存性炎症を増幅し得ることを示唆する。

今後は、pDC特異的FABP5欠損モデルを用いた解析、脂質オミクスによる膜リン脂質およびスフィンゴ脂質組成の定量評価、IRF5リン酸化状態やクロマチン結合動態の解析、ならびにPPAR活性測定を通じて、その分子基盤をさらに明確化する必要がある。加えて、ヒトSLE患者におけるFABP5発現とI型IFNシグネチャーとの関連解析は、代謝制御を標的とした新規治療戦略確立に向けた重要な検討課題であると考えられる。

## 謝辞

本研究を遂行するにあたり、ご支援いただきました公益財団法人 神澤医学研究振興財団に感謝申し上げます。

## 引用文献

1. Wu Y, Zhang W, Liao Y, et al., Immune cell aberrations in Systemic Lupus Erythematosus: navigating the targeted therapies toward precision management. *Cell Mol Biol Lett.* 2025 ;30(1):73.
2. Baechler E, Batliwalla F, Karypis G, et al., Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 Mar 4;100(5):2610-5.
3. Niewold T, Kelly J, Flesch M, et al., Association of the IRF5 risk haplotype with high serum interferon-alpha activity in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Rheum.* 2008 ;58(8):2481-7.
4. Griesbeck M, Ziegler S, Laffont S, et al., Sex Differences in Plasmacytoid Dendritic Cell Levels of IRF5 Drive Higher IFN- $\alpha$  Production in Women. *J Immunol.* 2015 ;195(11):5327-36.

## Abstract

Systemic lupus erythematosus (SLE) is characterized by sustained activation of the type I interferon (IFN) pathway, a hallmark that correlates closely with disease activity. Plasmacytoid dendritic cells (pDCs) are central to this process, as they sense self-nucleic acid-containing immune complexes through endosomal TLR7/9 and produce large amounts of type I IFN. Genetic factors such as IRF5 risk variants, together with the strong female predominance of SLE, suggest that both transcriptional regulation and hormonal or metabolic influences shape innate immune activation thresholds. In this study, we investigated the role of fatty acid-binding protein 5 (FABP5), a key regulator of intracellular lipid handling, in lupus pathogenesis. Using a murine SLE model, we found that FABP5 deficiency led to reduced survival. In secondary lymphoid organs, the proportion and absolute number of pDCs were increased, accompanied by enhanced expression of costimulatory molecules. Furthermore, upon TLR stimulation, FABP5-deficient pDCs exhibited augmented transcription of inflammatory cytokines, including IFN- $\alpha$ , IL-6, and TNF- $\alpha$ . These findings indicate that disruption of lipid homeostasis potentiates pDC expansion and activation, thereby amplifying TLR-dependent inflammatory signaling. The results support the concept that metabolic regulators critically influence innate immune responses and that altered lipid metabolism can exacerbate type I IFN-driven autoimmunity. Targeting immunometabolic pathways may therefore represent a promising therapeutic strategy in SLE.