

京都大学教育研究振興財団助成事業
成 果 報 告 書

2020年 5月 11日

公益財団法人京都大学教育研究振興財団

会 長 藤 洋 作 様

所 属 部 局 医学研究科内科学講座 臨床免疫学

職 名 助教

氏 名 村上 孝作

助 成 の 種 類	令和2年度 ・ 研究活動推進助成			
申請時の科研費 研究 課 題 名	関節リウマチに対する創薬を目標とした可溶性エポキシド加水分解酵素の機能解明			
上記以外で助成金を 充 当 した 研 究 内 容	関節リウマチモデルマウスにSREBP1阻害薬を投与し、関節炎の制御効果について検討した。			
助成金充当に関 わる共同研究者	(所属・職名・氏名) 京都大学大学院医学研究科臨床免疫学・大学院生・齋藤林太郎、馬舒荷			
発表学会文献等	(この研究成果を発表した学会・文献等) 無し(論文投稿中)			
成 果 の 概 要	研究内容・研究成果・今後の見通しなどについて、簡略に、A4版・和文で作成し、添付して下さい。(タイトルは「成果の概要／報告者名」)			
会 計 報 告	交付を受けた助成金額	1,000,000	円	
	使用した助成金額	1,000,000	円	
	返納すべき助成金額	0	円	
	助成金の使途内訳	費 目	金 額	
		研究用消耗品	1,000,000	
当財団の助成に つ い て	(今回の助成に対する感想、今後の助成に望むこと等お書き下さい。助成事業の参考にさせていただきます。) 研究支援体制として非常に優れた制度だと思います。引き続き、助成事業の継続が大学全体で行われることを望みます。			

成果の概要／村上孝作

【研究内容】

近年、多価不飽和脂肪酸に由来する脂質メディエーター(LM)が関節炎における炎症の収束を促進する可能性が報告されつつある。たとえば、n-6系多価不飽和脂肪酸であるアラキドン酸(arachidonic acid, ARA)がCYPにより酵素的に変換された活性代謝物であるepoxide eicosatrienoic acids (EETs)は、酸化ストレスによる細胞障害を抑制することが明らかとなっている。

ところが、エポキシエイコサノイドは可溶性エポキシド加水分解酵素(soluble epoxide hydrolase, sEH)によって非活性体に変換されてしまう。これまでに、sEHを阻害する化合物が種々の疾患モデルマウスにおいて抗炎症的に働くことが示されてきたものの、詳細な免疫学的機序は明確ではない(Pharmacol Ther. 2017;180:62-76)。

そこで本研究では、可溶性エポキシド加水分解酵素(soluble epoxide hydrolase, sEH)がエポキシエイコサノイド代謝・分解によって引き起こす炎症遷延機構を関節リウマチ(Rheumatoid arthritis, RA)において明らかにすることを目的とした。この目的のために、下記sEH阻害薬を関節炎発症モデル動物に投与し、病態制御機構を組織学的、免疫学的アプローチによって解明する。

【研究成果】

ウシⅡ型コラーゲンを既報に従い免疫して惹起される関節炎(collagen-induced arthritis; CIA)を用いる。このマウスはT細胞依存性であるため、自己免疫病態を特徴とするRAのモデルとして頻用されている。そこにsEHiのひとつであるN-[1-(1-Oxopropyl)-4-piperidinyl]-N'-[4-(trifluoromethoxy)phenyl] urea (TPPU)を飲料水への混合によって与え、関節炎の程度を測定した。

CIAについて免疫後50日まで観察したところ、コントロール群(n=15)と比較してTPPU投与群(n=16)で関節炎発症抑制効果は認められなかった。

【今後の見通し】

現在、sEH阻害作用を持つ薬剤について高血圧や糖尿病を適応疾患として臨床試験が行われている(Br J Clin Pharmacol, 81:971, 2016)。一方、n-3系PUFA由来のエポキシエイコサノイドについての研究は未だ乏しい。興味深いことに、DHA由来エポキシエイコサノイドの一つは肥満細胞によるアレルギー反応をむしろ増悪させ得るとの報告もある(Nat Med, 23:1287, 2017)。

自己免疫性関節炎との関連については、n-3系PUFAの関節炎誘導マウスに対する治療効果の検証が複数報告されている。最近の報告では、DHA単独投与は関節炎を抑制

する一方、DHA/EPA の混合投与は効果がむしろ減弱したとの報告がある (Inflamm Res, 62:1003, 2013)。sEH 阻害の関節炎に対する効果も検討されているが、前述の通りまだ一定の見解は得られておらず詳細な研究が必要な状況である。

以上より、今回の検討で TPPU の関節炎抑制効果が生じなかった理由として、背景の生体内 PUFA 濃度によって結果が異なっていた可能性が考えられる。脂質メディエーター研究を今後も進め、炎症制御に寄与する薬剤開発の基盤を形成してまいりたい。