



令和 4 年 3 月 11 日

ラクトフェリンが関節リウマチモデルマウスの関節の 炎症と骨破壊の進行を抑制するメカニズムを解明

論文掲載

【本研究成果のポイント】

- 関節リウマチ (RA) を発症したマウスへのリポソーム化ウシラクトフェリン (LbLF) (注 1,2) の経口投与は、腫瘍壊死因子 (TNF- α) (注 3) の産生を抑制し、免疫細胞のバランスを改善させ、足首関節の腫れと骨の破壊を著しく軽減させました。
- ウシラクトフェリン (bLF) が、ヒト滑膜線維芽細胞 (注 4) において、アダプタータンパク質・ユビキチンリガーゼ 2 (TRAF2) (注 5) またはその複合体に結合することにより、TNF- α の作用を阻害し、TNF- α をはじめとするサイトカインの産生と RA の病態進行を効果的に抑制することを明らかにしました。

【概要】

関節リウマチ (RA) は、持続的な炎症と滑膜線維芽細胞の増生により、関節軟骨や骨の不可逆的な破壊と変形をもたらす自己免疫疾患です。

また、ラクトフェリン (LF) は、安全性の高い天然物質で、抗炎症作用、免疫調節作用、抗腫瘍作用などの多彩な作用があります。

広島大学大学院医系科学研究科口腔顎顔面病理病態学研究室 宮内睦美教授、高田隆名誉教授を中心とした研究チームは、これまでに、LbLF の経口投与が TNF- α 産生の阻害を通じて、細菌のリポ多糖 (LPS) (注 6) 刺激によって誘導される歯槽骨の吸収を有意に減少させることを明らかにしてきました。

今回、同研究チームは、歯周病と同様に炎症による骨破壊を特徴とする RA にも bLF が有効であると考え、SKG マウス (RA モデルマウス) (注 7) を用いて、RA の病態進行に対する LbLF 経口投与の効果を検証し、RA モデルマウスの関節の腫脹と骨破壊を著しく軽減することを証明しました。また、bLF の抑制効果のメカニズムは、bLF と TRAF2 の結合を介した滑膜線維芽細胞の TNF- α 産生抑制、破骨細胞 (注 8) 形成の間接的/直接的抑制、Th17 細胞 (注 9) と制御性 T 細胞 (注 10) バランスの改善作用であることが明らかとなりました。RA 患者がサプリメントとして bLF を摂取することにより、RA の進行抑制に有益な影響を与える可能性が示唆されました。

本研究成果は、米国東部標準時間の 2022 年 2 月 11 日 14 時 (日本時間: 2022 年 2 月 12 日 4 時) 「PLoS One」に掲載されました。

- 掲載雑誌: PLoS One
- URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0263254>
- 論文題目: Oral administration of bovine lactoferrin suppresses the progression of rheumatoid arthritis in an SKG mouse model
- 著者: Shunryou Yanagisawa、Karin Nagasaki、Chanbora Chea、Toshinori Ando、Nurina Febriyanti Ayuningtyas、Toshihiro Inubushi、Atsushi Ishikado、Hiromichi Imanaka、Eiji Sugiyama、Ichiro Takahashi、Mutsumi Miyauchi*、Takashi Takata*
*Corresponding author (責任著者)
- doi: 10.1371/journal.pone.0263254

【背景】

近年、bLF が慢性持続性の感染症である歯周炎の炎症と骨破壊を抑制することが報告されましたが、bLF が RA における炎症や骨破壊に及ぼす影響やそのメカニズムはわかっていませんでした。

【研究成果の内容】

1. RA 発症 SKG マウスに経口投与した LbLF は、足首関節の腫れと骨の破壊を著しく抑制しました(図 1, 2)。また、組織学的にも、パンヌス (注 11) 形成および破骨細胞による骨の破壊は、抑制されていました。
2. RA 発症 SKG マウスに経口投与された LbLF は、マウス脾臓から単離された Th17 細胞と制御性 T 細胞の間のバランスを改善しました(図 3)。
3. bLF は、NF- κ B (注 12) および MAPK 経路 (注 13) を阻害することにより、滑膜線維芽細胞からの TNF- α 産生を抑制しました。
4. bLF はその受容体である LRP1 を介して滑膜線維芽細胞の細胞内に入り、TRAF2 自体または TRAF2 複合体に結合することで TNF- α の作用を遮断し、TNF- α をはじめとするサイトカイン産生を抑制することが明らかとなりました(図 4)。

図1

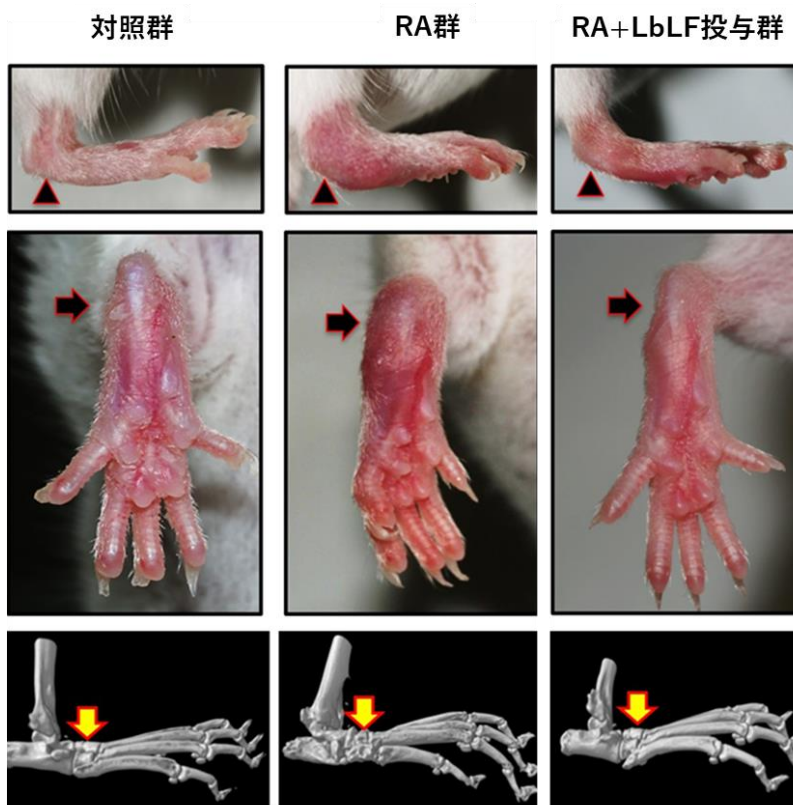


図2

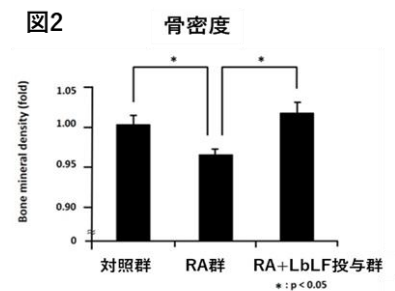


図3

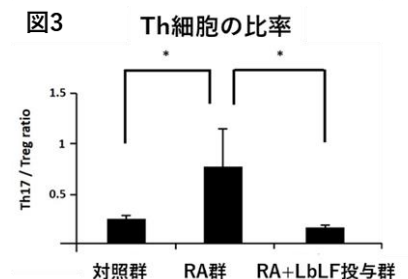
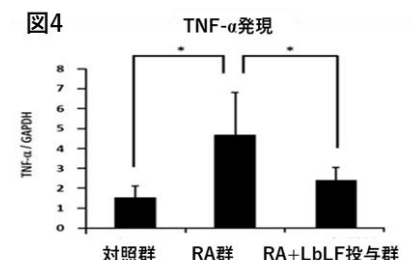


図4



【今後の展開】

LbLF 経口投与が RA モデルマウスにおける TNF- α 産生を抑制し、Th17 細胞と制御性 T 細胞のバランスを改善することで、RA の病態進行を軽減することを明らかにしました。bLF の抑制効果には、bLF と TRAF2 の結合が重要な役割を果たしていました。現在、bLF と TRAF2 の結合部位を明らかにし、その部位を標的としたペプチド医薬の開発のための研究を展開中です。

【用語解説】

(注 1)

リポソーム化

リン脂質でできた多重層膜のカプセル内に成分を内包し、消化液の影響や酸化から内包された成分を保護する技術。デリバリーシステム。

(注 2)

ウシラクトフェリン (bLF)

ラクトフェリンは、カゼインに次ぐミルクタンパク質の成分で、安全性の高い天然物としてさまざまな食品に添加され、栄養補助食品として使用されている。抗炎症作用、免疫調節作用、抗腫瘍作用などの多彩な作用が報告されている。近年、COVID-19 の感染予防効果があることが報告され、着目されている。

(注 3)

腫瘍壊死因子 (TNF- α)

関節リュウマチの病巣で免疫細胞から産生されるサイトカインで、関節の腫れや痛み、関節破壊をおこすだけでなく、他の炎症をおこす物質(炎症性サイトカイン)を作らせて関節リュウマチを悪化させる。TNF 阻害剤は RA の治療薬として用いられている。

(注 4)

滑膜線維芽細胞

関節を包む滑膜と呼ばれる結合組織性の膜を構成している細胞。関節に炎症が続くと、滑膜線維芽細胞が異常に増殖し、TNF- α などの炎症性サイトカインを産生し、関節の軟骨や骨を破壊し、関節リュウマチの発症と進展に関与するようになる。

(注 5)

アダプタータンパク質・ユビキチンリガーゼ 2 (TRAF2)

腫瘍壊死因子受容体(TNFR)からのシグナルの伝達の活性化に関与する酵素である。TNF- α 刺激による細胞の反応には必要不可欠で、TRAF2 活性抑制は関節リュウマチの治療として有効と考えられる。

(注 6)

リポ多糖(LPS)

グラム陰性細菌外膜の主要な構成成分で、主な有害成分の 1 つ。

(注 7)

SKG マウス(RA モデルマウス)

ヒト関節リュウマチと免疫病理学的に酷似した自己免疫性関節炎を自然発症することが知られ、ヒト関節リュウマチの動物モデルとして多用されている。

(注 8)

破骨細胞

骨のリモデリングや骨破壊性疾患において、骨破壊に関わる重要な細胞。

(注 9)

Th17 細胞

自己免疫疾患である関節リュウマチの発症/進展に関与する T ヘルパー細胞サブセットで、炎症性サイトカインである IL-17 を産生する。関節リュウマチ組織で増加している。

(注 10)

制御性 T 細胞

免疫応答を負に制御する T 細胞サブセットであり、過剰な免疫応答や自己免疫の抑制に必要な細胞。

(注 11)

パンヌス

増生した滑膜に、マクロファージなどの炎症細胞が浸潤した肉芽組織。

(注 12)

NF- κ B

免疫応答などの現象に関わり、リウマチ・アレルギー疾患、癌などでその活性が亢進している。経路の活性化は、TNF- α などの炎症性サイトカインを産生する。

(注 13)

MAPK 経路

免疫応答などの現象に関わり、リウマチ・アレルギー疾患、癌などでその活性が亢進している。経路の活性化は、炎症とアポトーシスなどの誘導に関与するとともに、破骨細胞分化を促進する。

【お問い合わせ先】

広島大学大学院医系科学研究科
教授 宮内 睦美
Tel: 082-257-5632
E-mail: mmiya@hiroshima-u.ac.jp

発信枚数: A4版 4枚(本票含む)