

Anti-arthritic effects of polyunsaturated fatty acid-rich supplementation combined with selective soluble epoxide hydrolase inhibitors in a collagen-induced arthritis mouse model

選択的可溶性エポキシドヒドロラーゼ阻害剤と不飽和脂肪酸の組み合わせによる
コラーゲン誘導性関節炎マウスモデルの関節炎抑制効果

吉田 亜希子

多価不飽和脂肪酸 (Polyunsaturated fatty acid : PUFA) は不飽和結合の位置によって ω (オメガ)-6 系と ω -3 系に大別されます。PUFA からシトクロム P を介して代謝、生成されるエポキシ脂肪酸 (Epoxy fatty acid : EpFA) は、 ω -6 系と ω -3 系共に抗炎症作用を示すことがわかっています。しかし EpFA はほぼすべての細胞に発現している可溶性エポキシドヒドロラーゼ (Soluble epoxide hydrolase : sEH) によって速やかに不活化されてしまいます。

本研究は、コラーゲン誘導性関節炎 (Collagen-induced arthritis : CIA) を使用し、 ω -6 系 PUFA もしくは ω -3 系 PUFA をそれぞれ豊富に含んだ特殊餌と、sEH 阻害剤 (分子化合物名 : TPPU) を投与することで、関節炎の炎症抑制効果を検証しました。CIA の免疫 2 日前もしくは免疫 8 ~ 14 日後に特殊餌と sEH 阻害剤を投与しますと、双方のタイミングともに ω -3 系 PUFA と sEH 阻害剤を併用した群のみで他の群と比較して臨床的・病理学的に関節炎発症抑制が認められました。関節炎発症前 (免疫 25 日後) の糞便中腸内細菌を 16SrRNA 解析にて検討した結果、 ω -3 系 PUFA と sEH 阻害剤の併用群で検出されました *Lactococcus* のみが関節炎スコアと負の相関性を示しました。PICRUSt 機能解析ではビタミン K2 生合成関連の代謝産物が ω -3 系 PUFA と sEH 阻害剤の併用群で増加していました。*Lactococcus* の相対的な増加によって、腸内細菌由来のビタミン K 生合成経路の活性化が関節炎の発症を抑制する作用へと働いた可能性が考えられました。

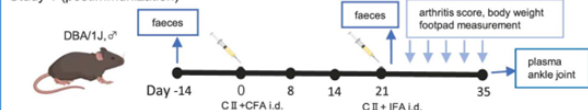
本研究によって ω -3 系 PUFA と sEH 阻害剤の併用が非常に強い関節炎抑制効果を示すことが明らかとなりました。今後の関節炎に対する sEH 阻害剤の実用化を考える際には、 ω -6 系 PUFA を多く含む現代の食習慣傾向を踏まえると ω -3 系 PUFA と併用することが創薬基盤として重要であることを示唆する結果となりました。

<https://doi.org/10.1093/mr/roaf019>

選択的可溶性エポキシドヒドロラーゼ阻害剤と不飽和脂肪酸の組み合わせによる コラーゲン誘導性関節炎マウスモデルの関節炎抑制効果

Fig.2 a

Study 1 (postimmunization)



ω-6系 or ω-3系不飽和脂肪酸を豊富に含んだ餌と、選択的可溶性エポキシドヒドロラーゼ阻害薬 (TPPU) を関節炎モデルマウス (CIA) に投与した

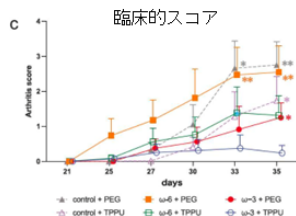
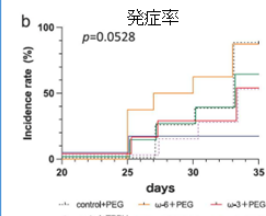
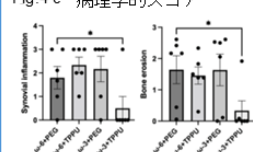


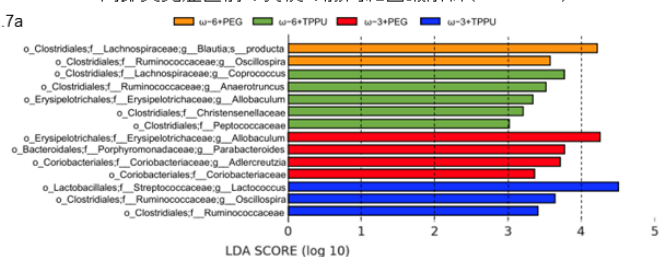
Fig.4 c 病理学的スコア



ω-3系不飽和脂肪酸とTPPUの併用がCIAを強く抑制した

関節炎発症直前の糞便の腸内細菌叢解析 (16S rRNA)

Fig.7a



LEfSE解析でω-3+TPPU群で*Lactococcus*の相対存在比率が上昇しており、相対的存在量と関節炎スコアと負の相関を示した

Fig.8 a



Pathway解析において、ω-3+TPPU群ではビタミンK生成に関わる経路が亢進していた

今回の研究は、脂肪酸代謝に関わる薬剤の効果を検討する上で
食事背景を加味する必要性について新たな知見を与えるものと考えられた

Yoshida A, et al. Mod Rheumatol 2025;35(4):665-676