

Similarity and difference between systemic lupus erythematosus and NZB/W F1 mice by multi-omics analysis

多層オミックス解析で解明する SLE と NZB/W F1 マウスの共通点と相違点
大熊 賢司

全身性エリテマトーデス (SLE) は自己免疫疾患であり、自己抗体の産生や免疫複合体の形成、腎臓を含む多臓器の機能障害などが知られています。これまでに、SLE を対象とした創薬研究が行われており、いくつかの薬剤は動物モデルにおいて有効性が示されていますが、臨床試験においては有効性が示されなかった例も存在します。創薬研究において、新薬候補化合物の有効性を評価するための動物実験モデルとして、New Zealand black x New Zealand white (NZB/W) F1 ハイブリッド系統マウスが広く利用されています。このマウスは、抗 dsDNA 抗体の産生、腎炎、インターフェロン・シグネチャーの関与など、ヒトの SLE に類似した症状や病態を示すことから、SLE モデルマウスとして知られています。しかし、このモデルが必ずしもヒトの SLE を反映するとは限らないことが示唆されています。そこで、本研究では、NZB/W F1 マウスの SLE モデルとしての有用性と限界を検証し、疾患動物モデルとしての妥当性を確認することを目的として、多層オミックス解析技術を用いた検討を行いました。

健常人および SLE 患者の末梢血と、NZB/W F1 マウスおよび標準 (C57BL/6) マウスの末梢血およびリンパ系組織を用いました。マイクロアレイおよび RNA-seq によるトランスクリプトーム解析、フローサイトメトリーによる細胞サブセット解析、サイトカインパネルアッセイによる血漿中サイトカイン解析を行い、ヒトおよびマウスの SLE 様病変を比較解析しました。

結果として、(1)細胞サブセット解析では、SLE 患者および NZB/W F1 マウスの両方で、CD4 陽性エフェクターメモリーT細胞、形質芽細胞、形質細胞がコントロールよりも有意に増加していました。また、サイトカインパネルアッセイでは、SLE 患者および NZB/W F1 マウスで、血漿中の TNF- α 、IP-10、BAFF がコントロールよりも有意に上昇していました。それらの SLE 患者のデータについて相関解析を行ったところ、CD8 陽性エフェクターメモリーT細胞は血漿中の抗 dsDNA 抗体値と同一クラスターに属したことから、病態に関連する可能性が示唆されました。(2)続いて、トランスクリプトーム解析において、SLE 患者と NZB/W F1 マウスに同方向に変動する遺伝子について解析したところ、インターフェロンシグナルと、JAK-STAT 系シグナルおよび T 細胞疲弊関連遺伝子、B 細胞分化に関与する IL-4 シグナルおよび BCL-6 遺伝子が関与していることが示唆されました。一方、デスレセプターシグナル遺伝子は、SLE 患者では亢進しましたが、NZB/W F1 マウスでは低下し、逆方向の変動が示されました。さらに、近年 SLE への関与が報告され注目されている分子として、LAG-3 および CREM は、当研究のデータにおいても疾患との関連性が確認されました。

以上の結果から、NZB/W F1 マウスは、ヒトの SLE 疾患と多くの点で共通性が認められ、本マウスが SLE 研究において有効な疾患モデルであることが示唆されました。しかし、一部の遺伝子群が SLE 患者と NZB/W F1 マウスで反対の動きを示すなど、疾患モデルとしての限界も認められたことから、マウスを用いた実験結果を解釈する上で注意が必要であることが考えられました。

<https://doi.org/10.1093/mr/road024>

多層オミックス解析で解明する SLEとNZB/W F1マウスの共通点と相違点

方法

SLE vs. 健常者

SLEモデル vs. 標準マウス
(NZB/W F1) (C57BL/6)

差異遺伝子

差異遺伝子

差異遺伝子	NZB/W 上昇	NZB/W 低下
SLE 上昇	同方向	逆方向
SLE 低下	逆方向	同方向

SLEモデルとしてのNZB/W F1マウスの有用性を検証した。SLE患者とNZB/W F1マウスの発現遺伝子を網羅的に解析し、共通の経路を明らかにした。なお、健常者と標準マウスをそれぞれの対照群とした。

SLE患者とNZB/W F1マウスの双方でインターフェロン経路とT細胞疲弊経路が有意に活性化していた。一方で、デスレセプター経路は患者-モデルマウス間で逆方向に変動していた。

NZB/W F1マウスはSLEモデルとして妥当と評価されたが、一部の遺伝子経路に違いがあり、治療反応解析時に注意が必要である。

結果

	T cell	B cell
SLE NZB/W 同方向	IFN-signature Exhausted JAK-STAT	IFN-signature IL-4-signaling
SLE NZB/W 逆方向	Death receptor	Death receptor
抗DNA抗体と 有意な相関	IFN-signature IP-10, IL-21, LAG3	IFN-signature IP-10, BCL-6

Okuma K, et al. Mod Rheumatol, 2024;34(2):359-68