

2020年6月29日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

魚の油「オメガ3脂肪酸」由来の新たな代謝物が

難病の肺高血圧症の進行を抑える

慶應義塾大学医学部内科学教室（循環器）の守山英則共同研究員（研究当時：同教室助教）、遠藤仁専任講師らの研究グループは、炎症細胞の一つである肥満細胞で、心臓や血管によいとされる魚油に含まれる「オメガ3脂肪酸」の代謝物（エポキシ化オメガ3脂肪酸：注1）が産生され、肺血管の異常な線維化を抑えることを明らかにしました。さらに、このエポキシ化オメガ3脂肪酸の産生酵素である PAF-AH2（注2）が、難病の肺高血圧症と深く関連することを動物実験や患者のゲノム情報から明らかにし、この脂質の補充投与が肺高血圧症を改善させる治療手段となりうることを示しました。

肺高血圧症は原因不明の肺動脈狭窄から右心不全を来す難病で、いまだ有効な治療手段の乏しい疾患です。本研究成果は、新たな病態メカニズムの解明とともに、疾患の根本にアプローチする新規治療の創出につながります。また、将来的には遺伝子情報に基づいたプレシジョン・メディシン（注3）への応用も期待されます。

本成果は、2022年5月31日（英国時間）に *Nature Communications* 電子版に掲載されました。

1. 研究の背景と概要

肺高血圧症は、肺動脈狭窄によって右心不全を来す疾患で、いまだ病態メカニズムが解明されていない、治療手段の乏しい難病の一つです。現在、血管を拡張し肺動脈圧を下げる治療薬（注4）が主に臨床で使われていますが、病気の原因から根本的に治す薬はまだありません。

肺動脈を構成する内皮細胞や平滑筋細胞が肺高血圧症の病態の主体と考えられていますが、肺血管周囲の炎症細胞や肺線維芽細胞なども進行を促進する重要なバイプレーヤーとして注目されています。全身の組織は、個々の細胞がさまざまな伝達物質をやり取りすることで機能や形を保ちますが、肺血管の場合、その一つとして炎症細胞が特殊な脂質を産生し周囲の細胞をコントロールすることがこれまでの研究から示されています。研究グループは、リピドミクス解析（注5）を行ない、肺高血圧症の肺組織中に含まれる数百種類に及ぶ脂質成分を同時に測定し、オメガ3脂肪酸の酸化物の一つ、エポキシ化オメガ3脂肪酸が肺高血圧症の進行に従って減少することを見出しました。エポキシ化オメガ3脂肪酸の産生酵素である PAF-AH2 は、炎症細胞の一つである肥満細胞に強く発現していることが知られています。研

究グループは、この PAF-AH2 とエポキシ化オメガ 3 脂肪酸に注目し、肺高血圧症の病態との関連について研究を行ないました。

2. 研究の成果と意義・今後の展開

研究グループは、肥満細胞の PAF-AH2 によって産生されるエポキシ化オメガ 3 脂肪酸が、肺血管の線維化を抑制し、肺高血圧症の発症・進行を抑えていること、また、PAF-AH2 が低下あるいは欠失した場合、肺高血圧症の重症化を招くことを明らかにしました。さらに、エポキシ化オメガ 3 脂肪酸の投与は、TGF-β シグナル（注 6）を介した肺線維芽細胞の活性化を抑えることで、肺血管の病的な組織変化および右心不全の改善をもたらしました。その効果は、複数の肺高血圧症の動物モデルにおいても実証され、治療薬としてのポテンシャルが確認されました（図 1）。



図 1

肥満細胞の PAF-AH2 が産生するエポキシ化オメガ 3 脂肪酸が肺線維芽細胞の異常活性化を抑制する

さらに研究グループは、262 名の肺高血圧症患者の遺伝子情報（全エクソーム解析：注 7）について予測プログラムを用いて解析し、Pafah2 遺伝子の中に疾患と関連性がある変異が 2 か所存在することを明らかにしました。これらの変異をもつ PAF-AH2 蛋白質は、構造的に不安定で、すぐ分解されてしまうため、十分な蛋白量を維持できないことも分かりました。

この研究成果をもとに、今後、エポキシ化オメガ 3 脂肪酸や産生酵素 PAF-AH2 を活用した肺高血圧治療薬が新たに創出されることが期待されます。また、本研究で明らかとなった PAF-AH2 の病的遺伝子変異の情報をもとに、肺高血圧症の臨床経過や治療反応性を予測する、先行的なプレジジョン・メディシンへの応用も期待されます。

3. 特記事項

本研究は国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ「画期的医薬品等の創出をめざす脂質の生理活性と機能の解明」研究開発領域「肺

高血圧症の病態形成に関わる機能性脂質の質的量的制御による新たな治療戦略の創出」(研究開発代表者：遠藤 仁)、公益財団先進医薬研究振興財団研究助成の支援によって行われました。

4. 論文

英文タイトル：Omega-3 fatty acid epoxides produced by PAF-AH2 in mast cells regulate pulmonary vascular remodeling.

タイトル和訳：肥満細胞の PAF-AH2 酵素によって産生されるエポキシ化オメガ 3 脂肪酸は肺血管リモデリングを制御する

著者名：守山英則、遠藤仁、片岡雅晴、嶋中雄太、河野望、杉浦悠毅、後藤信一、北方博規、平出貴裕、吉田尚弘、磯部更紗、山本恒久、白川公亮、安西淳、勝俣良紀、末松誠、小崎健次郎、福田恵一、新井洋由、佐野元昭。

掲載誌：Nature Communications (電子版)

DOI: 10.1038/s41467-022-30621-z.

【用語解説】

- (注 1) エポキシ化オメガ 3 脂肪酸：エポキシ化は、炭素の二重結合に酸素 1 原子が付加し、3 員環構造であるエポキシドを生成する反応のことで、エポキシ化オメガ 3 脂肪酸は、オメガ 3 脂肪酸の不飽和結合（二重結合）がエポキシ化された脂質を指す。オメガ 3 脂肪酸自体の酸化物にはレゾルビンやプロテクチンなど数多くの生体を保護する脂質が存在し、エポキシ化オメガ 3 脂肪酸についてもすでに生理活性があることが複数報告されている。
- (注 2) PAF-AH2：II 型 PAF アセチルヒドロラーゼ (PAF-AH2) は、生理活性脂質 PAF のアセチル基を加水分解する酵素で、PAF のみならず酸化リン脂質の酸化脂肪酸鎖も選択的に加水分解するホスホリパーゼ A2 の一つでもある。近年、リン脂質からエポキシ化 ω3 脂肪酸鎖を選択的に切り出すユニークな活性があることが発見された。
- (注 3) プレシジョン・メディシン：それぞれの患者について個人単位で最適な治療方法を選択し実施すること（日本語では「精密医療」）。主に癌の領域では、遺伝子情報に基づいた治療選択を行なう先端医療のことを示す。
- (注 4) 血管を拡張し肺動脈圧を下げる治療薬：現在の肺高血圧症治療の標準薬は、プロスタサイクリン誘導体制剤、エンドセリン受容体拮抗薬、PDE5 阻害薬、といった血管拡張薬が主体である。事実、プロスタサイクリン (PGI2) は強力な生理活性を有する脂肪酸 (アラキドン酸) 代謝物である点からも、肺血管の恒常性維持に脂質代謝物が重要であることがわかる。
- (注 5) リピドミクス解析：リピドミクスは、高速液体クロマトグラフィーと質量分析器を組み合わせた測定方法で、生体内に存在するさまざまなリン脂質、中性脂質、脂肪酸およびその酸化物を高感度に同時に測定する。本研究では、三連四重極型質量分析を

用いた Multiple Reaction Monitoring (MRM) と呼ばれる分析法で測定を行なった。

(注 6) TGF- β シグナル：細胞増殖・分化の制御、アポトーシスの誘導などに関わるサイトカイン経路の一つ。特に線維化と関連が深く、線維芽細胞を活性化し、細胞外マトリクスの産生を促す。

(注 7) 全エクソーム解析：次世代シーケンサーを用いて、ヒトの大型ゲノムについて、蛋白をコードしているエクソン領域を取り出して塩基配列を決定する解析方法。本研究では、肺高血圧症患者 262 名の全エクソーム解析データを用いて Pafah2 遺伝子の変異を探索した。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 循環器内科学教室

専任講師 遠藤 仁 (えんどう じん)

TEL : 03-5363-3791 FAX : 03-5843-6992 E-mail : jinendo@keio.jp

<https://www.cpnet.med.keio.ac.jp/>

【本リリースの配信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課：山崎・飯塚・奈良

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL : 03-5363-3611 FAX : 03-5363-3612 E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp

<https://www.med.keio.ac.jp>

※本リリースのカラー版をご希望の方は【本リリースの配信元】までご連絡ください。