

Title	Enhanced fatty acid oxidation by selective activation of PPAR $\alpha$ alleviates autoimmunity through metabolic transformation in T-cells
Author(s)	増山, 慧
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/101483">https://hdl.handle.net/11094/101483</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨  
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	増山 慧
論文題名 Title	Enhanced fatty acid oxidation by selective activation of PPAR $\alpha$ alleviates autoimmunity through metabolic transformation in T-cells (選択的PPAR $\alpha$ 活性化による脂肪酸酸化の促進はT細胞の代謝プログラムの調節を介して自己免疫疾患を緩和する)
<p>論文内容の要旨</p> <p>〔目的(Objective)〕</p> <p>リンパ球は活性化シグナルに応じてエネルギー需要に応じて代謝経路を変化させることが知られており、ミトコンドリアにおける脂肪酸酸化 (FAO) は、静止期のリンパ球の主要なエネルギー源であるが、活性化したリンパ球におけるFAOの促進が、リンパ球に与える影響については不明な点が多い。そこで、FAO促進に重要な役割を果たすPPAR<math>\alpha</math>に着目し、活性化状態にあるT細胞を静止期の代謝の中心であるFAOにシフトさせることによる自己免疫疾患への効果を検討した。</p> <p>〔方法と成績 (Methods/ Results)〕</p> <p>複数の自己免疫疾患モデル(自己免疫性脳脊髄炎、イミキモド誘発乾癬様皮膚炎)に対し、FAO促進薬で臨床的に高中性脂肪血症の治療に用いられている選択的PPAR<math>\alpha</math> 作動薬であるペマフィブラートを投与し、その効果を検討した。ペマフィブラート治療群では、所属リンパ節におけるTh17と制御性T細胞(Treg)のバランスの是正を伴う病態の改善が見られた。</p> <p>in vitroではT細胞の分化と代謝に対するペマフィブラートの効果およびPPAR<math>\alpha</math> 選択性で劣る従来のPPAR<math>\alpha</math> アゴニストであるフェノフィブラートとの相違について検討を行った。In vitroにおいてもペマフィブラートがTh17分化を抑制し、Th17/Tregバランスを変化させることがわかり、RNA-seqではTh17/Tregに関係する因子の変化のほか、FAO関連因子の上昇とグルタミン代謝関連因子の低下を認めた。Quantitative real-time PCR解析でもFAO関連遺伝子の発現増強に伴い、解糖系とグルタミン代謝関連遺伝子の発現の低下を認め、これらの変化がFAO阻害薬であるエトモキシルによって打ち消されることから、ペマフィブラートによるFAO亢進に依存した変化であることを確認した。細胞外フラックスアナライザーを用いた検討では、Th17細胞がペマフィブラート投与により解糖系やグルタミン代謝依存からFAO依存にシフトしていることが示唆された。対照的に、従来のPPAR<math>\alpha</math> アゴニストであるフェノフィブラートはFAO促進作用が低い投薬量においても、解糖系やアミノ酸代謝などすべての代謝経路を抑制し、増殖サイクルの停止と細胞死を誘導することも見出した。</p> <p>また、ヒトにおける検証として、慢性腎不全患者の末梢血中のT細胞の比率を解析したところ、ペマフィブラート内服患者の末梢血中のTh17/Treg比が低い傾向が見られた。</p> <p>〔総括(Conclusion)〕</p> <p>本研究ではペマフィブラートにより複数のTh17介在性自己免疫疾患モデルが改善することを示した。既存のPPAR<math>\alpha</math> アゴニストと異なり、ペマフィブラートによる選択的PPAR<math>\alpha</math> 活性化がミトコンドリアでのFAO促進を介してTh17細胞の代謝プログラムを変容し、自己免疫疾患に対する安全性の高い補助治療の選択肢のひとつになりうる可能性がある。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 増山 慧				
論文審査担当者	(職)	氏 名		
	主 査	大阪大学教授	浜田 善隆	署 名
	副 査	大阪大学教授	坂田 泰史	署 名
	副 査	大阪大学教授	熊ノ御 淳	署 名

論文審査の結果の要旨

ミトコンドリアにおける脂肪酸酸化 (FAO) は、静止期のリンパ球の主要なエネルギー源であるが、活性化リンパ球におけるFAOの促進が、リンパ球に与える影響については不明な点が多い。脂質異常症の治療に使用されている選択的 PPAR  $\alpha$  モジュレーターであるペマフィブラートが、T細胞の代謝系を変化させ、複数の自己免疫疾患を緩和することを示した。ペマフィブラートは、細胞のエネルギー産生を抑制することなく、解糖系とグルタミン酸代謝の減少を通じて、Th17細胞を優先的に抑制した。対照的に、従来のPPAR  $\alpha$  アゴニストであるフェノフィブラートは代謝全体を抑制することにより細胞の増殖を阻害した。実際に、ペマフィブラート内服中の患者では、血中のTh17/Treg比の低下が見られた。以上より、本論文はPPAR  $\alpha$  の選択的活性化によるFAOの促進が、Th17細胞の代謝プログラムを抑制することを示唆しており、脂質異常症治療薬が自己免疫疾患治療の有効な治療の一つとなりうることを示した重要な報告であり、学位論文に値する。