

令和 3 年 10 月 21 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10015

研究課題名(和文)敗血症急性期において鉄調節因子ヘプシジンが果たす役割～新規治療法の開発に向けて

研究課題名(英文)Mechanisms of iron metabolism by hepcidin and its role in acute phase of sepsis.

研究代表者

茂呂 寛 (Moro, Hiroshi)

新潟大学・医歯学総合病院・准教授

研究者番号：40509452

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：急性期および回復期の血液検体について、血中の鉄濃度とヘプシジン濃度を測定し、その経時的推移を確認した。その結果、血清鉄濃度は感染症の発症直後には急激な低下を認め、病態の回復に伴い回復するパターンを示した。これと反対に、ヘプシジン血中濃度は急性期に急激な上昇を認めた後で低下しており、このヘプシジンの作用により、血中の鉄濃度が調整されていることが示唆された。こうした血中鉄濃度の低下は、微生物側の鉄獲得を阻止する作用に結びつくことから、宿主側の自然免疫応答の一環とも理解される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

感染症の急性期には鉄およびその調節因子であるヘプシジンはダイナミックな変動を示すことが明らかとなり、診断および治療の面から、魅力的な対象と考えられた。この領域に関するさらなる解明が進み、血流感染症、ひいては敗血症における新たな診断、治療の選択肢が得られることを期待したい。

研究成果の概要(英文)：During the acute phase of infectious disease with severe inflammation, iron levels were immediately decreased along with enhanced production of hepcidin. Additionally, each behavior of hepcidin and lipocalin 2 may suggest a different role during the acute phase of infection. Understanding of iron metabolism is expected to be applied in diagnosis and treatment

研究分野：感染症

キーワード：鉄 敗血症

1. 研究開始当初の背景

敗血症は急激に進行する全身性の重篤な感染症であり、病態の理解が深まるとともに、本年「感染症に対する制御不能な宿主反応に起因した生命を脅かす臓器障害」と再定義された (Singer M, JAMA. 2016)。迅速な対応とともに、抗菌治療をはじめ集学的治療を要するが、予後は依然として良好とはいえない。こうした状態を解決するため、従来とは異なる角度から病態の解明と、迅速診断法、治療法の確立が急務である。

鉄は生体にとって必須の金属元素であるが、一方で細菌にとっても必須であるため、小分子シデロフォアなど、効率よい鉄獲得機構を発達させている。これまで感染症と鉄との密接な関係は経験的に知られていたが、詳細な機序については明らかでなかった。今世紀初頭に発見されたペプチドホルモン、ヘプシジン (Hepcidin) は、生体側の鉄の調節因子として中心的な役割を果たすことが明らかとなり (Krause A FEBS Lett. 2000) 鉄代謝と感染症との関わりを解明する鍵として期待される。ただし、従来は慢性貧血などの分野で研究が進められ、急性期の感染症における挙動については、不明な点が多く残されている。申請者らは、以前よりヘプシジンを軸とした感染症と鉄代謝との関連に着目し、平成 26 年以降は科研費基盤研究(C)で、肺 MAC 症と鉄代謝を課題として取り組んできた。その成果については米国感染症学会 (2015 年 10 月 7-11 日, San Diego) での発表に至り、今回は慢性感染症から急性感染症である敗血症へと、研究の発展を立案した。

2. 研究の目的

敗血症の病態に対する理解が深まる一方、早期からの集学的治療にも関わらず不幸な転帰をたどる症例も存在し、従来とは異なる視点に基づくリスクの評価と、治療法の確立が急務である。本研究ではヒトと病原微生物の双方にとって必須の元素である鉄と、その中心的な調節因子であるヘプシジンに着目した。ヘプシジンによる血清鉄濃度の低下作用が、微生物の鉄獲得を阻害し、宿主の防御能として敗血症の急性期に大きな役割を果たしているとの仮説に基づき、敗血症の病期、重症度におけるヘプシジンと鉄代謝の動態を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

本院で血液培養が陽性となり、血流感染症と判定された成人例 (19 歳以上) を対象に血液検体を収集した。対象症例については、電子カルテの情報に基づき、年齢、性別、背景疾患、使用薬剤などの臨床背景を確認した。

血液培養が陽性となった時点を第 1 病日 (D1) と定義し、急性期 (D1, D3) および回復期 (第 10 日以降、D10) に、経過中少なくとも 3 回以上の血液検体を確保し、血中の鉄濃度とヘプシジン濃度を測定し、その経時的推移を確認した。その他の検査項目として、ヘプシジン以外の鉄代謝マーカーとして Ngal を、既存の炎症・バイオマーカーとして CRP、プロカルシトニン、プレセプシンを、シグナル伝達経路のマーカーとして IL-6 を測定した。それぞれの血中濃度とヘプシジンとの関連を、統計学的に解析する。

また、臓器障害の度合いを SOFA スコアにより評価するとともに、敗血症の有無により敗血症群と非敗血症群の二群に分類し、群間における鉄代謝の動態を比較・検討した。

4. 研究成果

新潟大学医歯学総合病院で血流感染症と診断された 50 症例を対象とし、年齢中央値は 72 歳で、男性が 52% を占めていた。D1 時点での SOFA スコアの中央値は 3 点で、64% の症例が敗血症と判定された。血液培養からの検出菌は、大腸菌が最多であり、以下クレブシエラ属菌、緑膿菌、黄色ブドウ球菌の順に多かった。

血液検査の結果、血清鉄濃度は感染症の発症直後には急激な低下を認め、病態の回復に伴い回復するパターンを示した (図 1)。これと反対に、ヘプシジン血中濃度は急性期に急激な上昇を認めた後で低下しており、このヘプシジンの作用により、血中の鉄濃度が調整されている

ことが示唆された。こうした血中鉄濃度の低下は、微生物側の鉄獲得を阻止する作用に結びつくことから、宿主側の自然免疫応答の一環と考えられた。

さらに、炎症刺激において、ヘプシジンはIL-6 刺激によって肝細胞で産生されるが、同様のシグナル伝達経路を持つCRPとヘプシジンは感染症の経過中に似た挙動を示し、それぞれの血中濃度は有意な相関を示した。ここで、CRP に先行してヘプシジンが上昇していることから、生体側にとってヘプシジンによる細胞外鉄濃度の低下作用は、感染症の急性期により優先度が高い可能性も考えられた。

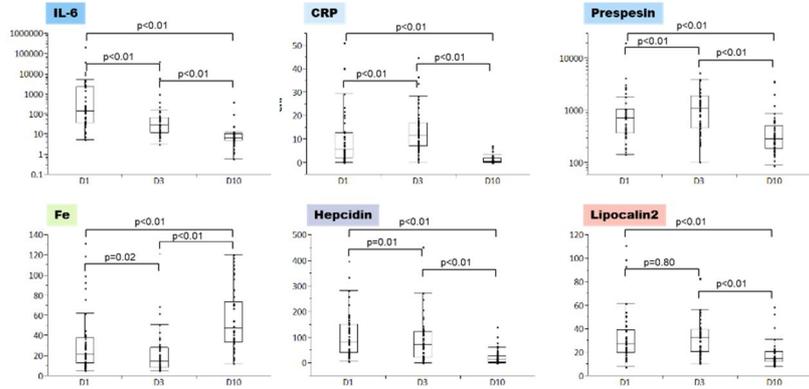


図1 血流感染症における鉄代謝、炎症パラメータの経時的推移

一方、血流感染症の症例を敗血症群と非敗血症群に分け、両群における鉄およびヘプシジン濃度を比較したが、両者に有意な差は認められなかった(図2)。この点から、多層的な調節を受けているヘプシジンの産生のうち、感染症の場面では炎症性の刺激がメインとなって伝わり、病勢とは無関係に細胞外鉄濃度を急速に引き下げようとする宿主側の作用が推察される。なお、今回は、ヘプシジンとは異なる経路で微生物の鉄獲得を阻害する Lipocalin2 についても動態を調査したが、こちらは敗血症群と非敗血症群で有意な差が認められており、重症度を反映した挙動と考えられた。

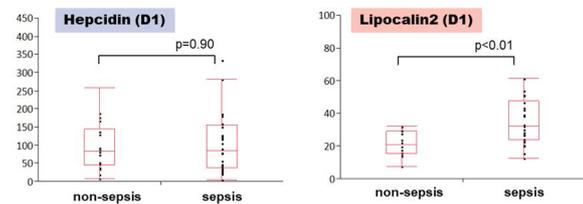


図2 敗血症、非敗血症における比較

このように、感染症の急性期には鉄およびその調節因子であるヘプシジンはダイナミックな変動を示すことが明らかとなり、ヘプシジンは炎症反応に応じて産生され、感染症急性期における病原体の鉄獲得を阻害し、結果として宿主側の自然免疫能に寄与している病態が考えられた(図3)。今後は、本研究に続くかたちで、この領域に関するさらなる解明が進み、血流感染症、ひいては敗血症における新たな診断、治療の標的となることが期待される。

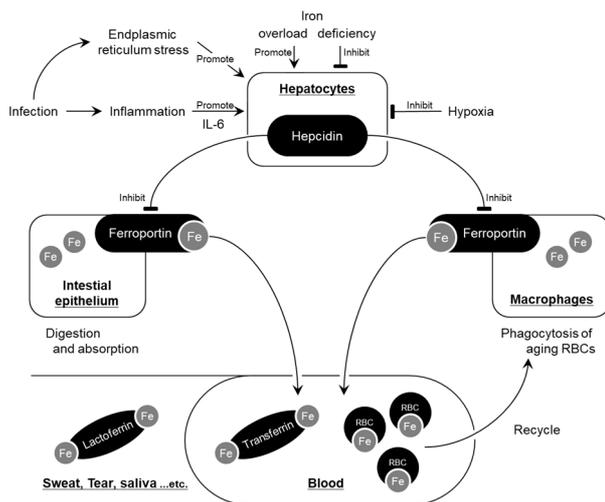


図3 感染症急性期における鉄代謝

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 茂呂寛	4. 巻 67
2. 論文標題 感染症における鉄代謝～宿主，病原体，抗微生物薬の視点から～	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本化学療法学会雑誌	6. 最初と最後の頁 169-175
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Hiroshi Moro, Yuuki Bamba, Kei Nagano, Takeshi Koizumi, Nobumasa Aoki, Yasuyoshi Ohshima, Satoshi Watanabe, Toshiyuki Koya, Toshinori Takada, and Toshiaki Kikuchi
2. 発表標題 The hepcidin-25 and iron kinetics during the acute phase of systemic infection
3. 学会等名 IDWeek2018（国際学会）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

researchmap https://researchmap.jp/hiroshimoro/
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	高田 俊範 (Takada Toshinori) (40361919)	新潟大学・医歯学総合病院・特任教授 (13101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------