

令和 4 年 6 月 22 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K16729

研究課題名(和文) 遮断薬はICU-AWを予防しうるか

研究課題名(英文) Can Beta Blockers Prevent ICU-AW?

研究代表者

瀬尾 英哉 (Seo, Hideya)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：40782652

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究期間において「ICU-AWの増悪因子がカテコラミンである」との仮説を、In vitroにおいてC2C12(マウス筋芽細胞)敗血症モデルに対し、生化学的アプローチを用いて検証した。結果、リポポリサッカライドはAtrogin-1を誘導することで近筋萎縮を誘導するが、これらの応答はカテコラミンによって増強され筋萎縮を増悪させた。カテコラミンはIL-6-STAT3経路を活性化することで、LPSによって誘導されるNF- κ B/C/EBP-atrogin-1経路の活性化を増強する。さらに、非選択的アドレナリン受容体拮抗薬はこれら筋萎縮因子の発現量を低下させ、筋萎縮を減弱させる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

敗血症によるICU-acquired weakness (以下ICU-AW)の予防法の探索および発症メカニズムは未だ解明されていない。敗血症時には過剰に分泌、もしくは外来性に投与されたカテコラミンが様々な臓器障害を増悪させていることが知られており、我々は敗血症時の高濃度カテコラミンが筋萎縮を増悪させることがICU-AWの主要因であると考えた。結果、カテコラミンは敗血症時の筋萎縮を増悪させるメカニズムを解明し、更に遮断薬がICU-AWの治療もしくは予防する可能性を示すことに成功した。今後高齢化が進む社会において患者QOL向上に役立つ本研究の意義は極めて大きい。

研究成果の概要(英文)：We hypothesized that "the exacerbating factor of ICU-AW is catecholamine" and investigated in vitro using a biochemical approach to a sepsis model of C2C12 (mouse myoblast). As a result, lipopolysaccharide induces Atrogin-1 and leads to muscular atrophy, but these effects are enhanced by catecholamines and exacerbate muscular atrophy. Catecholamines enhance the activation of the LPS-induced NF- κ B / C / EBP-atrogin-1 pathway by activating the IL-6-STAT3 pathway. In addition, non-selective α -adrenergic receptor antagonists reduce the expression of these muscular atrophy factors and attenuate muscular atrophy.

研究分野：敗血症

キーワード：ICU-AW 敗血症 カテコラミン 筋萎縮

1. 研究開始当初の背景

ICU-AWは敗血症などによる集中治療を必要とする患者の約半数が発症するとされる四肢の脱力の特徴とする疾患である。ICU-AWの発症は患者の生命学的予後の悪化、およびQOL低下に強く関連しており、その臨床的意義は広く認識されている。しかし、メカニズムは未だ解明されておらず、治療法もしくは予防法の確立が望まれている。

ICU-AWの本態はミオシタンパク分解亢進によるタンパクの喪失を特徴とする骨格筋細胞の萎縮である。敗血症時は骨格筋細胞において筋特異的なユビキチンリガーゼとしてMuRF1 (Muscle Ring Finger-1) と Atrogin1が発現し、ミオシタンパクが分解される結果、筋肉が萎縮する。敗血症による全身性炎症反応が細胞レベルで微小循環障害、タンパク代謝異常、糖利用障害を含む糖代謝異常がユビキチンリガーゼを活性化することでICU-AWを発症すると考えられているが、詳細な機序は明らかになっていない。

一方、敗血症時の過剰なカテコラミン刺激が敗血症予後を増悪させるとされ、中でも、Gタンパク質共役受容体の1種であるβアドレナリン受容体は、免疫細胞、血管、心臓、肺、筋肉や脳など全身に広く分布し、平常時には細胞のタンパクや糖代謝を制御することで生体の恒常性維持において重要な役割を担っているが、敗血症時の過剰なカテコラミン刺激がこれら恒常性を破綻させ、臓器障害を誘導すると考えられている。近年、敗血症時にβ刺激を拮抗するβ遮断薬が患者の生命学的予後を改善するとの報告が散見されるようになった。敗血症により誘導された全身性炎症反応に併発したカテコラミン過剰により増悪した心筋機能障害、糖代謝異常、タンパク代謝異常、免疫異常や血小板機能異常をβ遮断薬が適正化した結果と推測されている。

以上より、敗血症においてカテコラミンは全身性炎症反応による筋萎縮を促進し、ICU-AWの増悪因子であり、さらにβ遮断薬はカテコラミン過剰に起因する筋萎縮を抑制することで、ICU-AWの発症を予防もしくは軽減できるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

カテコラミン刺激が敗血症時の骨格筋萎縮を促進させ、さらにβ遮断薬が骨格筋細胞の萎縮を抑制しICU-AWの治療薬となりうるかを検証するとともに、その背景にあるメカニズムを解明する。

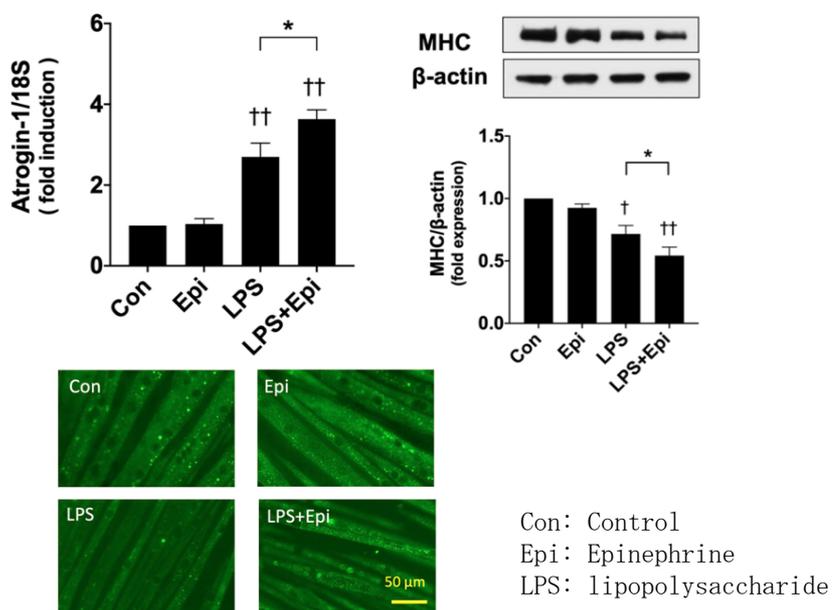
3. 研究の方法

マウス由来骨格筋芽細胞 (C2C12) による in Vivo 実験系に対し、ウエスタンブロッティング、PCR法、ELISA法、免疫染色法などの生化学実験手法を用いて敗血症時におけるβ刺激およびβ遮断薬の筋肉細胞への影響を検証した。

4. 研究成果

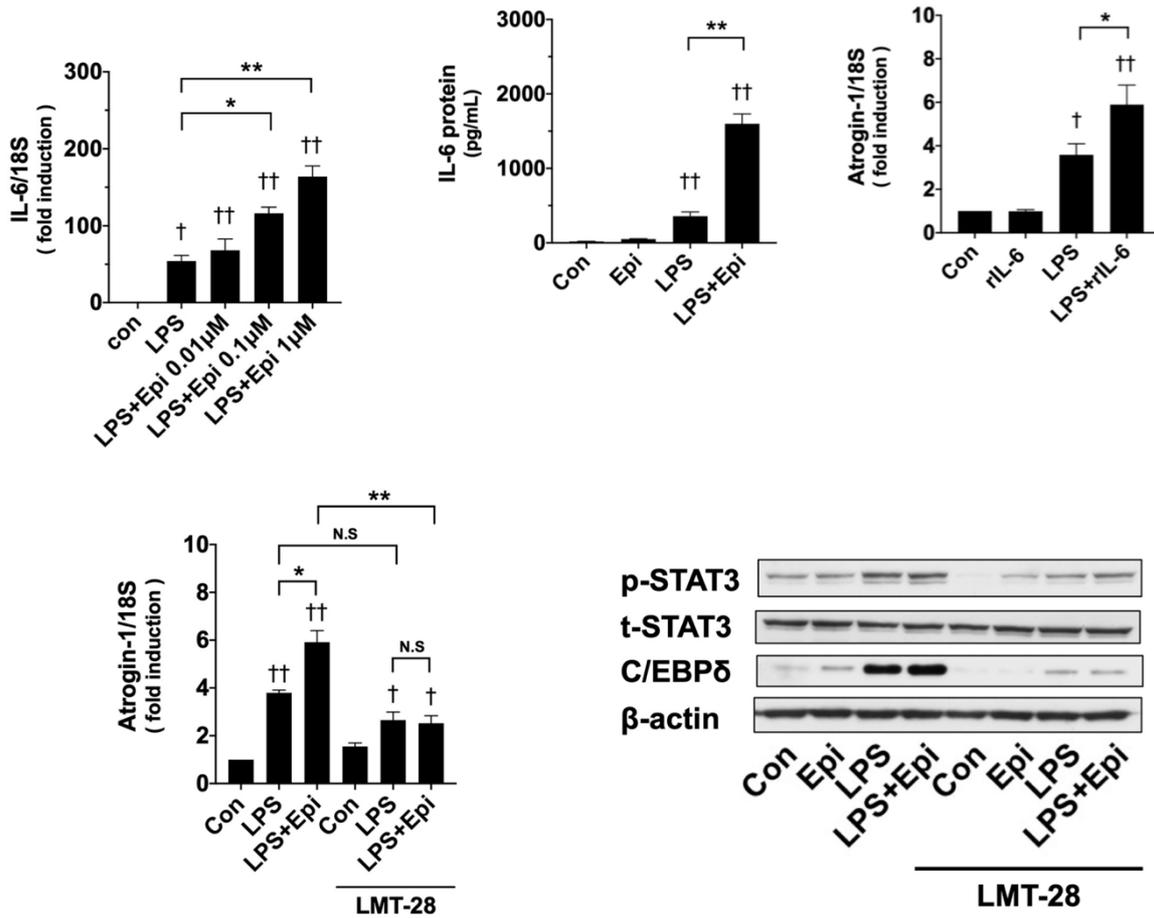
図は PLoS ONE 16(5): e0251921. より転載

カテコラミン (エピネフリン) はLPS刺激によるAtrogin1発現を増強させ、骨格筋萎縮を増悪させた。

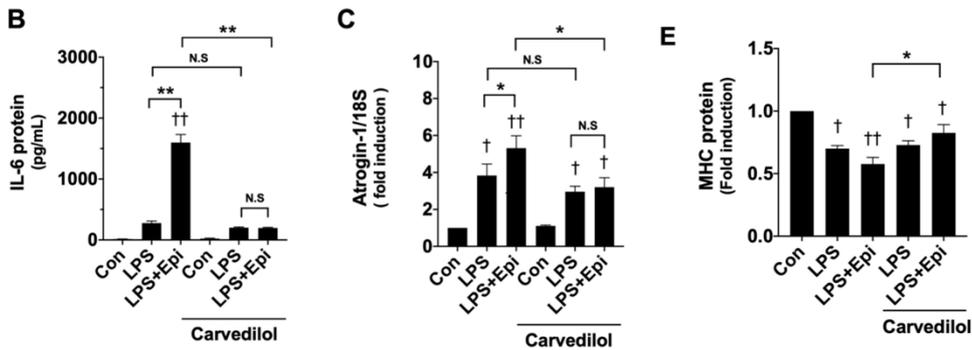


Con: Control
Epi: Epinephrine
LPS: lipopolysaccharide

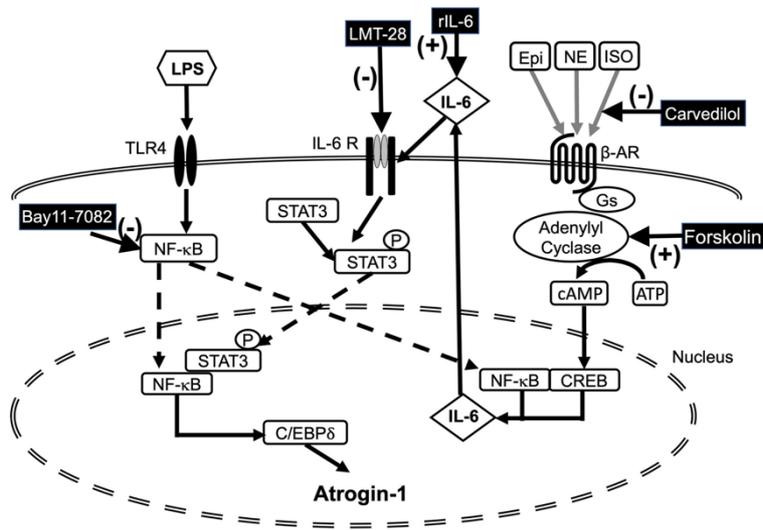
エピネフリンは LPS 刺激による IL-6 発現量を濃度依存性に上昇させ、リコンビナント IL-6 (rIL-6) は LPS 刺激による Atrogin-1 発現量を相乗的に増加させた。機序として、IL-6 を介した STAT3 および C/EBP δ 経路の関与が示唆された。さらに IL-6 阻害薬である、LMT-28 は Atrogin-1 発現量の上昇を減弱させたことから、カテコラミンは IL-6 を介して LPS 刺激により誘導される Atrogin-1 発現を増加させることで筋萎縮を促進した。



一方で、 β 遮断薬であるカルベジロールは、カテコラミンにより増悪した LPS 誘導性の IL-6 発現の増加を拮抗することで Atrogin-1 の発現を減弱させ、筋萎縮を抑制した。



上記結果において、カテコラミンの刺激は IL-6 の発現を介し、ユビキチンプロテオーム系を活性化することで、LPS 誘導性の筋萎縮を増悪させることを示すとともに、その機序の一端を明らかにした。



本研究を通して、ICU-AW の発症における β アドレナリン刺激の役割を明らかにするのみならず、ICU-AW の予防もしくは治療法としての β 遮断薬の可能性について示すことができた。

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 1件）

1. 著者名 Matsukawa Shino, Kai Shinichi, Seo Hideya, Suzuki Kengo, Fukuda Kazuhiko	4. 巻 16
2. 論文標題 Activation of the α -adrenergic receptor exacerbates lipopolysaccharide-induced wasting of skeletal muscle cells by increasing interleukin-6 production	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0251921
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0251921	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 松川志乃、甲斐慎一、鈴木堅悟、瀬尾英哉、福田和彦
2. 発表標題 マウス筋芽細胞においてエピネフリンはLPS刺激によって誘導されるIL-6とAtrogin-1 mRNA発現を増強する
3. 学会等名 第46回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松川志乃、甲斐慎一、鈴木堅悟、瀬尾英哉、福田和彦
2. 発表標題 マウス由来筋芽細胞においてエピネフリンはLPS刺激によって誘導されるIL-6とAtrogin-1 mRNAの発現量を増大させる
3. 学会等名 第46回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------