

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：16301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2023

課題番号：18K16519

研究課題名（和文）骨格筋内AMP活性化酵素は敗血症予後と関連するか

研究課題名（英文）Is AMP-activating enzyme in skeletal muscle associated with sepsis prognosis?

研究代表者

菊池 聡（Kikuchi, Satoshi）

愛媛大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：00467854

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）：敗血症は感染に対する宿主生体反応の調整不全による生命を脅かす臓器障害である。我々は宿主生体反応の調整不全には、代謝の中心的役割を果たすAMP活性化プロテインキナーゼ（AMPK）が大きくかかわっていると考えた。骨格筋は肝臓や消化管のような内臓とは異なるが大きな臓器である。骨格筋は代謝にも大きく関与し、敗血症後のマウスが運動するだけで予後がよくなるという報告もある。この予後改善には我々が研究してきたAMPKが関与するのではないかと仮説をたてた。骨格筋にAMPKを過剰発現させ、活性低下させたマウスを用いて生存率や全身の炎症反応や組織への好中球浸潤などを確認したが有意差は認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究で骨格筋にAMPKを過剰発現させ、活性を低下させたAMPK-DNマウスを使用した。AMPK-DNマウスでは盲腸結紮穿孔モデルによる敗血症後の生存率に有意差を認めなかった。全身の炎症反応や、組織の好中球浸潤を見ても、有意差を認めなかった。AMPKには、 α 、 β のサブユニットを有し、AMPK-DNでは α の活性は高率に低下させているが β の活性は残存しているといわれ、この活性の残存が完全にAMPKの活性を落としていないことが原因と考えられた。

研究成果の概要（英文）：Sepsis is a life-threatening organ damage caused by dysregulation of host biological responses to infection. We hypothesized that AMP-activated protein kinase (AMPK), which plays a central role in metabolism, plays a major role in the dysregulation of host biological responses. Skeletal muscle is a distinct but large organ from internal organs such as the liver and gastrointestinal tract. Skeletal muscle is also greatly involved in metabolism, and it has been reported that exercise improves the prognosis of mice after sepsis. We hypothesized that AMPK, which we have been studying, may be involved in this prognostic improvement. We overexpressed AMPK in skeletal muscle, and then checked the survival rate, systemic inflammatory response, and neutrophil infiltration of tissues in mice with reduced activity, but no significant differences were observed.

研究分野：敗血症

キーワード：敗血症 AMPK

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

敗血症は感染に対する宿主生体反応の調整不全による生命を脅かす臓器障害と定義される。我々はこの定義の中にある、宿主生体反応の調整不全には、代謝の中心的役割を果たす AMP 活性化プロテインキナーゼ (AMPK) が大きくかかわっていると考え、研究を行ってきた。

2. 研究の目的

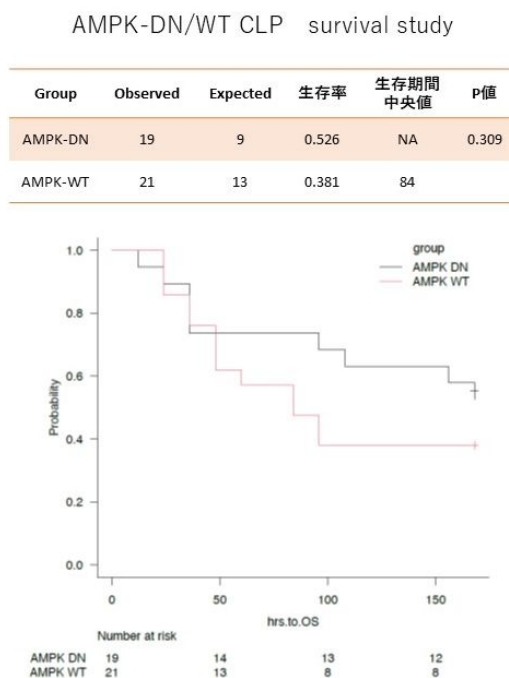
敗血症で AMPK を中心とした代謝が障害されれば臓器障害が促進され、予後を悪化させる。AMPK は全身の臓器に発現している。我々は肝臓内の AMPK を特異的にノックアウトしたマウスを用いて肝臓特異的な AMPK ノックアウトマウスがワイルドタイプに比べて敗血症に対する予後が悪いことを証明してきた。骨格筋は肝臓や消化管のような内臓とは異なるが大きな臓器である。骨格筋は代謝にも大きく関与し、敗血症後のマウスが運動するだけで予後がよくなるという報告もある。この予後改善には我々が研究してきた AMPK が関与するのではないかと仮説をたてた。この研究は骨格筋内の AMPK が敗血症と関連するかどうかを解明することを目的とする。

3. 研究の方法

骨格筋特異的に AMPK 活性を低下させたマウスとして、AMPK を骨格筋に過剰発現させ AMPK の活性を低下させた AMPK-DN マウスを国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 実験動物研究資源バンクより入手した。対照群のワイルドタイプは C56BL/6 マウスを使用した。敗血症は盲腸結紮穿孔を行い導入した。AMPK-DN マウス、C56BL/6 マウスをそれぞれ全身麻酔下に盲腸結紮穿孔を行い敗血症モデルを作成し、1 週間の survival study や 24 時間後に犠牲死させ、血液、肺、骨格筋を採取し、肺では炎症の程度を組織学的に観測し、血中のサイトカインを測定、骨格筋の組織学的評価を行った。

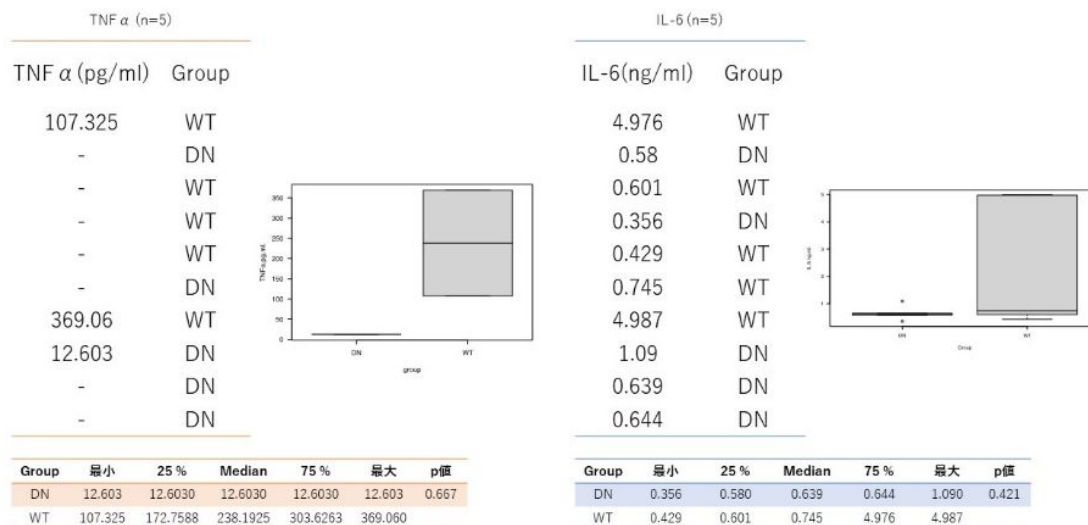
4. 研究成果

Survival study



図のように survival study では AMPK-DN と AMPK-WT では有意差がなかった。

血中サイトカイン測定

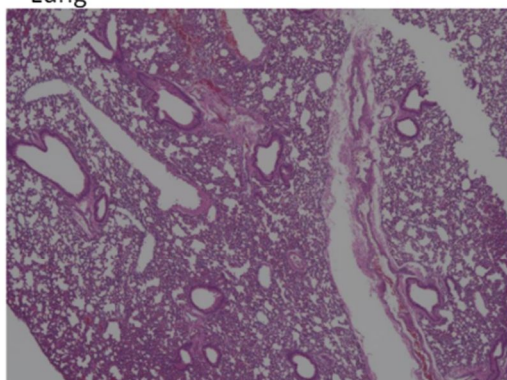


TNF、IL-6 測定を行った。

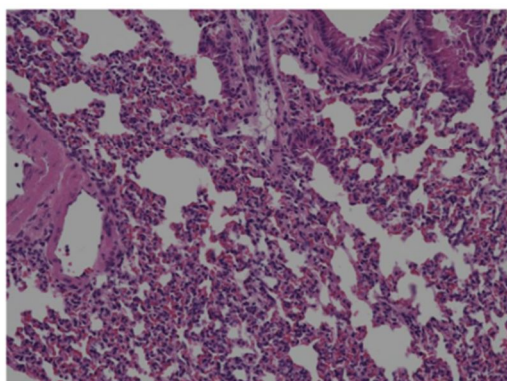
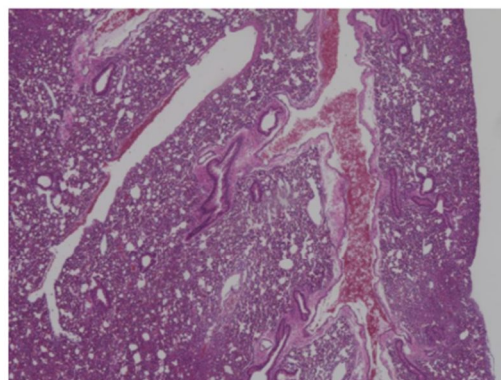
TNF、IL-6 ともに WT で高値を示す傾向にあったが有意差は認めなかった。

HE 染色

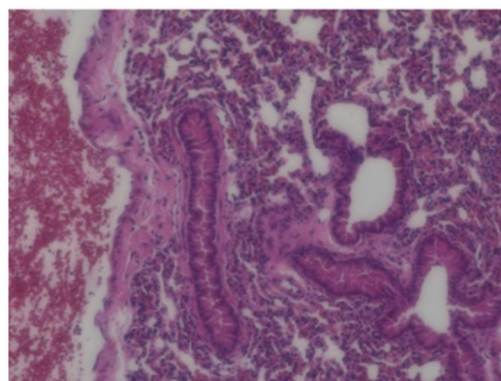
Lung



X4



X20

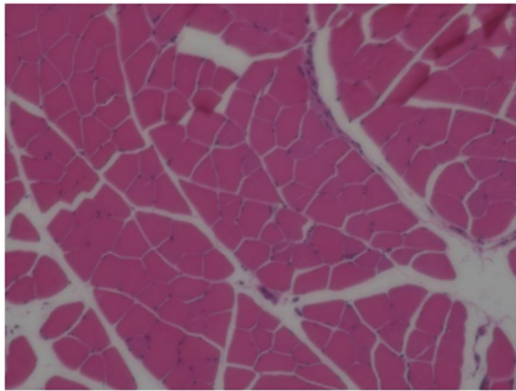


WT

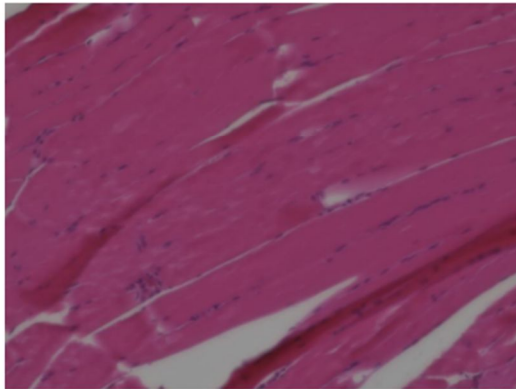
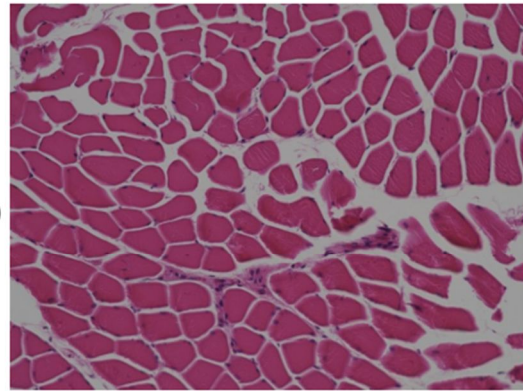
DN

肺の HE 染色では WT に比し DN マウスが肺胞内出血や好中球浸潤が多い傾向にあったが有意差は出なかった。

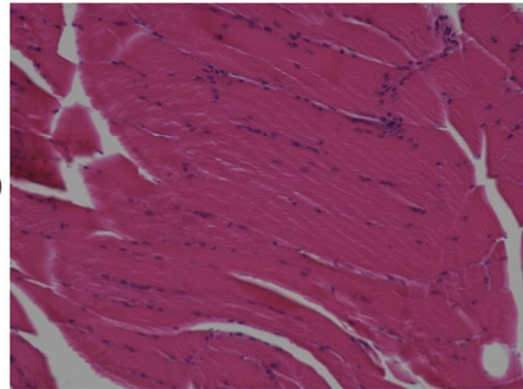
muscle



X20
SV



X20
LV



WT

DN

骨格筋では WT に比し DN マウスで筋繊維の萎縮や好中球浸潤が多い傾向にあったが有意差は出なかった。

このように実験を遂行したが、WT と DN で有意な差は発見できなかった。
AMPK-DN マウスではロックアウトマウスと違い、AMPK の活性がわずかに残っているとわれ、そのために有意差が出なかったものと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------