

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K18352

研究課題名(和文)敗血症における脂肪組織の病態生理学意義の検討

研究課題名(英文)Survey on pathophysiological role of adipose tissue in sepsis

研究代表者

趙 晃済 (Cho, Kosai)

京都大学・医学研究科・講師

研究者番号：00706707

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：初年度は各種モデルマウスの作成と表現型解析を施行し、死亡率や炎症関連遺伝子発現を検討した。その結果、普通食下においてはノックアウト群と対照群において脂肪率や炎症性変化に大きな差が見られなかった。これらの知見を国際学会にて学会発表を行った。翌2020年度以降は新型コロナウイルス感染症の影響で研究活動に制限が発生した。同様の検討を高脂肪食負荷下でノックアウト群と対照群を高脂肪食負荷においてまた脂肪細胞を用いて関係する脂肪代謝経路について検討した。その結果、死亡率においては有意な差は見いだせない結果となった。今後は二次的なエンドポイントとして臓器障害にフォーカスして考察する必要があると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

敗血症による多臓器不全は、救急・集中治療領域における主要な死因の一つでアンメット・メディカル・ニーズが極めて高い疾患であり、この病態解明や治療法の開発は極めて社会的要請が高いとされている。そのような中で肥満患者における敗血症の死亡率は標準体型症例に比べて高いことが報告されており、また最近の研究成果から脂肪組織は単なるエネルギー貯蔵組織のみならず、アディポサイトカインと総称される生理活性物質を産生・分泌し、多彩な生命現象に関与することが明らかになってきた。本研究はこのような背景に着想を得て敗血症の病態解明を試みるものであり、学術的意義が期待できるものである。

研究成果の概要(英文)：In the first year, we created various mouse models and analyzed their phenotypes to measure mortality and inflammation-related gene expression. As a result, we made a presentation at an international conference on these findings that not significant difference was found in fat percentage and inflammatory changes between the knockout group and the control group under normal-chow. From 2020, research activities had to be restricted due to the influence of the Covid-19. Similar studies were conducted on the knockout group and the control group under high-fat diet loading and using adipocytes. As a result, no conscious difference was found in the mortality rate. In the future, it is considered necessary to focus on organ damage as a secondary endpoint.

研究分野：救急医学

キーワード：敗血症 肥満症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

敗血症は依然死亡率が高い疾患であるが、本研究は生体内でおもに組織分化に作用するとされる転写共役因子の解析を通じて、敗血症病態の形成における脂肪組織の意義の解明を目的とする。肥満症は脂肪組織の慢性炎症による lipotoxicity(脂肪毒性)がその本態とされるなど、慢性期病態における脂肪組織の病態生理学的意義が詳細に検討されているが、急性期病態での lipotoxicity の実態は殆ど明らかになっていない。申請者は、肥満患者では敗血症死亡率が高いことや、敗血症の病態と脂肪組織の炎症が誘導する病態が類似することから、lipotoxicity が敗血症でも重要な役割を演じている可能性が高いと考えた。以上のように、本研究はアンメットメディカルニーズの高い敗血症の病態理解や治療法開発につながる研究である。

2. 研究の目的

ノックアウトマウスにおいて敗血症性ショックモデルを作製しその病態生理学的意義を解明することを目的とする。さらに、これらの結果を補完するために、高脂肪食負荷モデルでの同様の解析も視野に入れる。また敗血症性ショックモデルに対する本転写因子阻害剤の治療効果を検討するなど将来的な治療標的開発も目的とする。

3. 研究の方法

高脂肪食を負荷した野生型およびノックアウトマウス間、肥満モデルマウスである db/db および db/db;ノックアウトマウス間で体重、脂肪量、CT による脂肪率測定を行う。加えて脂肪組織における炎症を組織学的、生化学的に評価する。次いで、脂肪細胞特異的過剰発現マウスの作製とその解析を行う。すなわち、脂肪細胞分化における転写因子の役割を多面的に解析するために、aP2 promoter を用いて脂肪細胞特異的に発現するトランスジェニックマウス作製を行う。作成次第、上記で検討した項目につき解析を加える。

通常食飼育および肥満状態における野生型マウスとノックアウトマウスにおいて敗血症モデルを作製し、その表現型の解析を行う。具体的には敗血症モデルは cecum ligation puncture 法で行い、対照群に盲腸の膨出のみを加えた Sham 群

を併設する。両群において一定時間ごとに生存率、血行動態の解析、臓器障害、血中サイトカイン濃度および脂肪組織をはじめとする各臓器におけるサイトカインなどの炎症関連遺伝子発現、炎症細胞浸潤などの解析を行う。

検討対象とする分子は、敗血症での動向がよく知られている IL-6、TNF をメルクマールに、アディポネクチン、さらに Rho 関連の因子として NF B を対象とする。これらの血中濃度、脂肪・臓器発現を定量的 PCR、ウエスタンブロット、免疫染色により解析する。臓器障害に関しては、血液生化学的検査、臓器 HE 染色、F4/80 染色などを通じて多面的に検討を加える。

また仮説に反して、転写因子と敗血症病態との関連が低いと思われる結果が得られた場合、高脂肪食負荷モデルや肥満モデルマウスである db/db マウスとの交配マウスを用いて同様の実験を行う。加えて血行動態や炎症性サイトカイン濃度から敗血症病態の重症度を判定し、重症度と MRTF-A の関連を統計学的に解析することで、MRTF-A の炎症性バイオマーカーや予後判定因子としての可能性も検討する予定である。

4 . 研究成果

Kosai. Cho et al.

How obesity affects the pathophysiology of sepsis

KSCCM & ACCCC 2019

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