

令和 5 年 5 月 29 日現在

機関番号：82302

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09229

研究課題名(和文)敗血症性心筋障害治療における低酸素応答依存的トリプトファン代謝の分子機構の解明

研究課題名(英文)Molecular mechanisms of hypoxic response-dependent tryptophan metabolism in the treatment of SIMD (sepsis-induced myocardial dysfunction)

研究代表者

南嶋 しづか (Minamishima, Shizuka)

群馬県衛生環境研究所・研究企画係・研究員

研究者番号：20622088

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：敗血症性ショックは、急性循環不全による多臓器障害から死に至らしめる敗血症の重篤な病態のひとつであり、敗血症患者の不良な予後と密接に関連のある病態である。その原因として、敗血症性ショックには血管内容量減少によるものと敗血症性心筋障害(SIMD; sepsis-induced myocardial dysfunction)によるものが混在していることが挙げられる。本研究において我々は、生体の低酸素応答の活性化が必須アミノ酸であるトリプトファンの代謝経路の中間代謝産物キヌレニンの産生上昇を介して敗血症性心筋障害を軽減し、敗血症性ショックの生存率を改善できることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

敗血症性ショックは、急性循環不全による多臓器障害から死に至らしめる敗血症の重篤な病態のひとつであり、敗血症患者の不良な予後と密接に関連のある病態である。その原因として、敗血症性ショックには血管内容量減少によるものと敗血症性心筋障害(SIMD; sepsis-induced myocardial dysfunction)によるものが混在していることが挙げられる。本研究において我々は、生体の低酸素応答の活性化が必須アミノ酸であるトリプトファンの代謝経路の中間代謝産物キヌレニンの産生上昇を介して敗血症性心筋障害を軽減し、敗血症性ショックの生存率を改善できることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Septic shock is a severe condition that is closely associated with poor prognosis in septic patients.

In this study, we show that activation of hypoxic response in vivo can reduce sepsis-induced myocardial dysfunction (SIMD) and improve survival in septic shock via increased production of kynurenine, an intermediate metabolite in the metabolic pathway of tryptophan, an essential amino acid.

研究分野：代謝生化学

キーワード：キヌレン酸 キヌレニン経路 HIF-PH阻害薬 PHD阻害剤 HIF 低酸素

1. 研究開始当初の背景

敗血症性ショックは、急性循環不全による多臓器障害から死に至らしめる敗血症の重篤な病態のひとつであり、敗血症患者の不良な予後と密接に関連のある病態である。その原因として、敗血症性ショックには血管内容量減少によるものと敗血症性心筋障害 (SIMD; sepsis-induced myocardial dysfunction) によるものが混在していることが挙げられる。

申請者のグループの過去の研究によって、生体の低酸素応答を薬剤あるいは遺伝子操作によって活性化させると、敗血症時のエンドトキシンショックの生存率が改善することが明らかになっており、Cori 回路の活性化による血中乳酸値の低下、過剰な免疫応答の収束、などがその理由と考えられていた。

しかし、申請者は、低酸素応答の活性化は、トリプトファン代謝の中間代謝産物であるキヌレン酸の血中濃度を上昇させていることに気づき、トリプトファン代謝のうちキヌレン経路が敗血症性心筋障害 (SIMD) の予後改善に寄与するのではないかと考えた。

2. 研究の目的

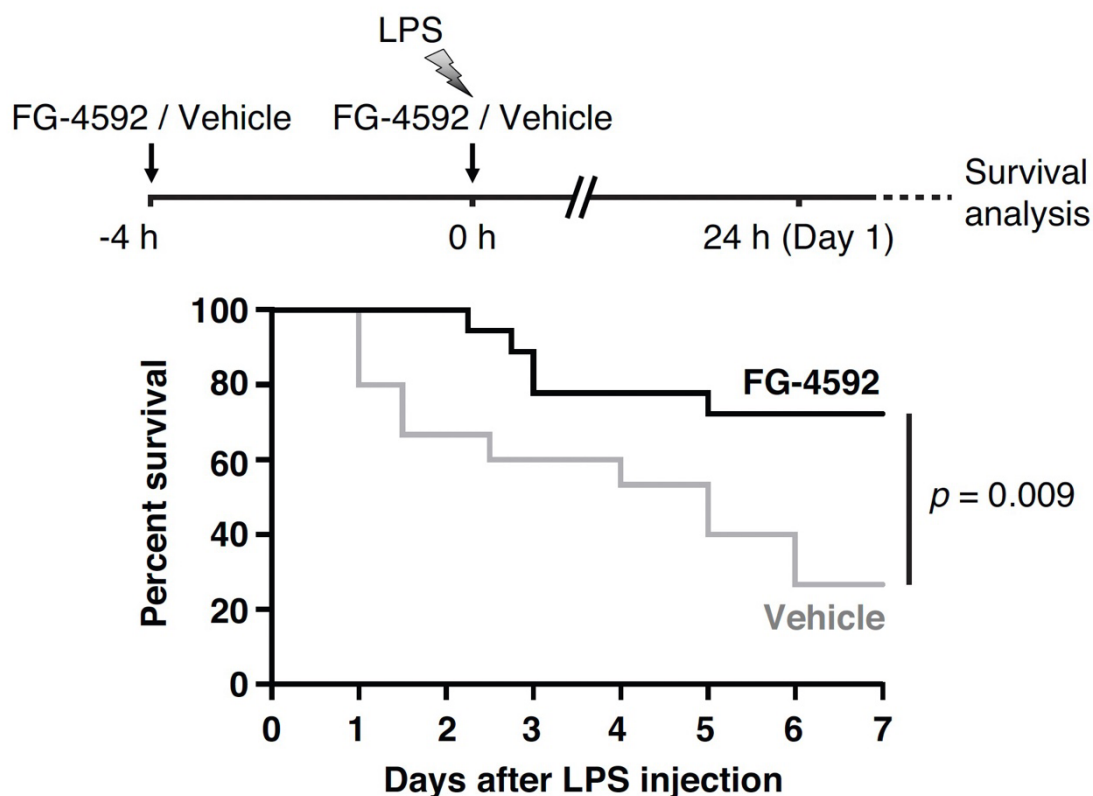
低酸素応答によって活性化されたキヌレン経路が、敗血症性心筋障害 (SIMD) の予後改善に寄与するという仮説を証明し、低酸素応答を活性化する HIF-PH 阻害薬 (新規腎性貧血治療薬) や、キヌレン経路の最終産物であるキヌレン酸の投与が、SIMD の新規治療法となる可能性を提示する。

3. 研究の方法

マウスに LPS を投与して SIMD を惹起させるモデルを用いて、①HIF-PH 阻害薬による低酸素応答の活性化、②薬剤によるキヌレン経路の活性化/阻害、③キヌレン経路の最終産物であるキヌレン酸そのものの投与、などを行い、マウスの心機能解析、生存率解析、各サイトカインの定量解析を行う。

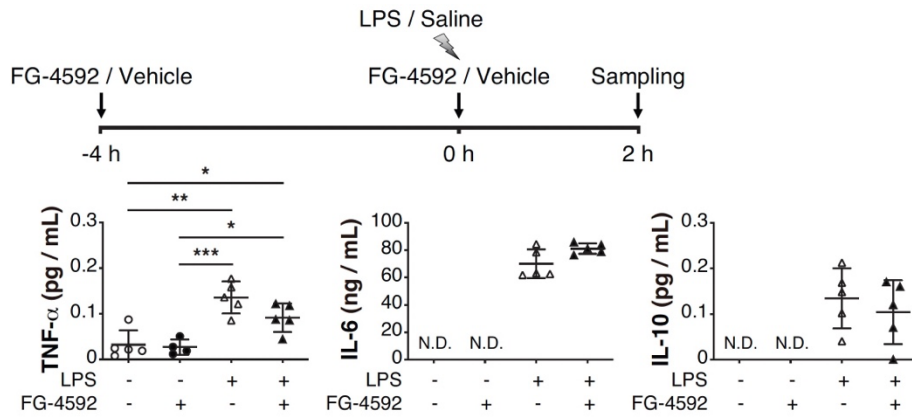
4. 研究成果

まず、低酸素応答の活性化が SIMD の予後を改善することを改めて確認した。低酸素応答の活性化には、腎性貧血の治療薬として 2019 年に承認された FG-4592 (Roxadustat) を用いた【図 1】。



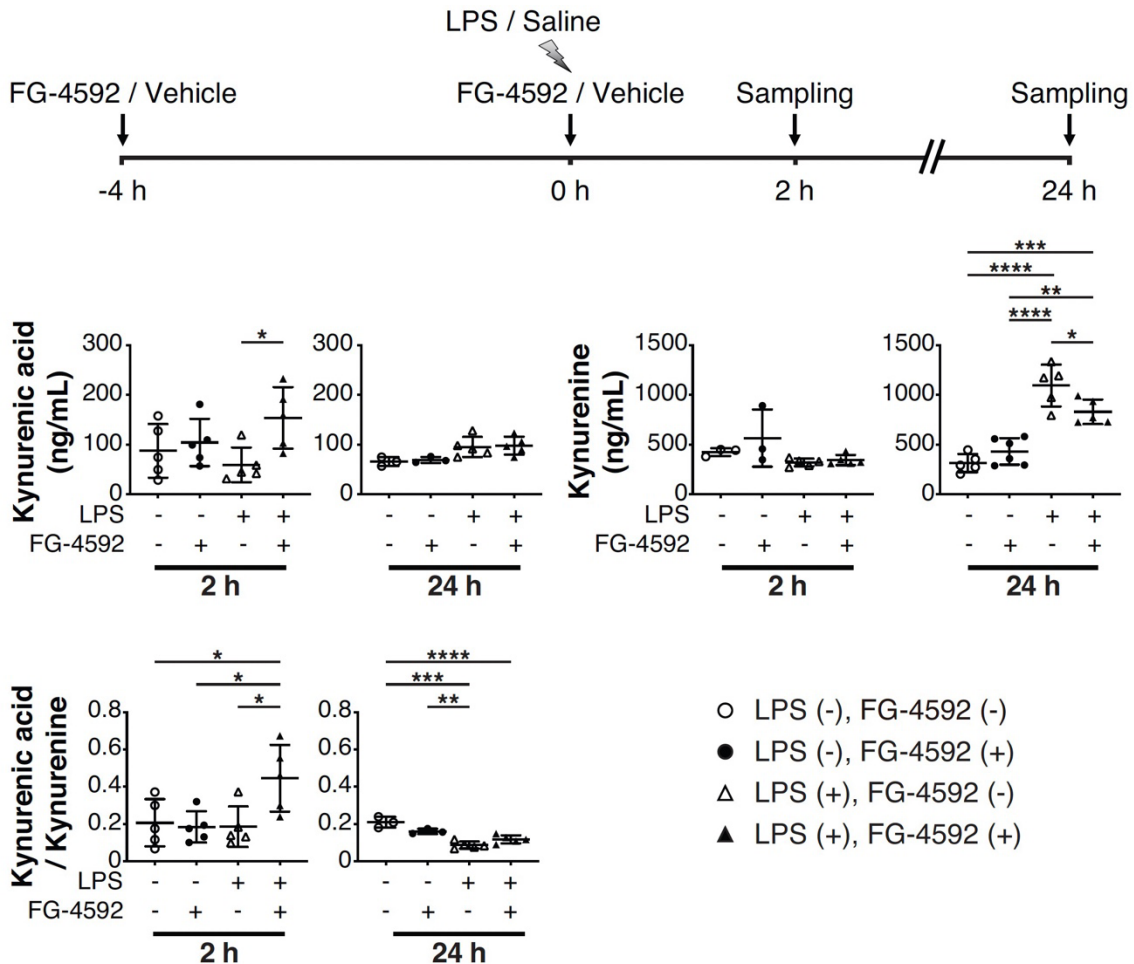
【図 1】LPS 投与によるエンドトキシンショックモデルにおける HIF-PH 阻害薬による低酸素応答の活性化の生存率改善効果

次いで、HIF-PH 阻害薬による低酸素応答の活性化によって、炎症系サイトカインが減少しないことを確認した【図 2】。すなわち、低酸素応答による SIMD 生存率改善は、過剰の炎症反応の軽減によるものではないことを証明した。



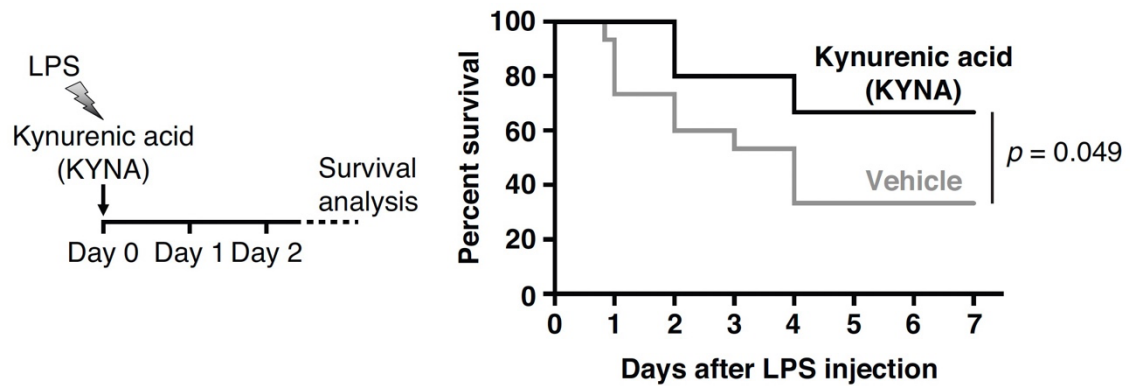
【図 2】HIF-PH 阻害薬による炎症性サイトカインの変動

さらに、HIF-PH 阻害薬による低酸素応答の活性化によって、血中キヌレン酸濃度（キヌレン酸/キヌレニン比）が上昇することを確認した【図 3】。



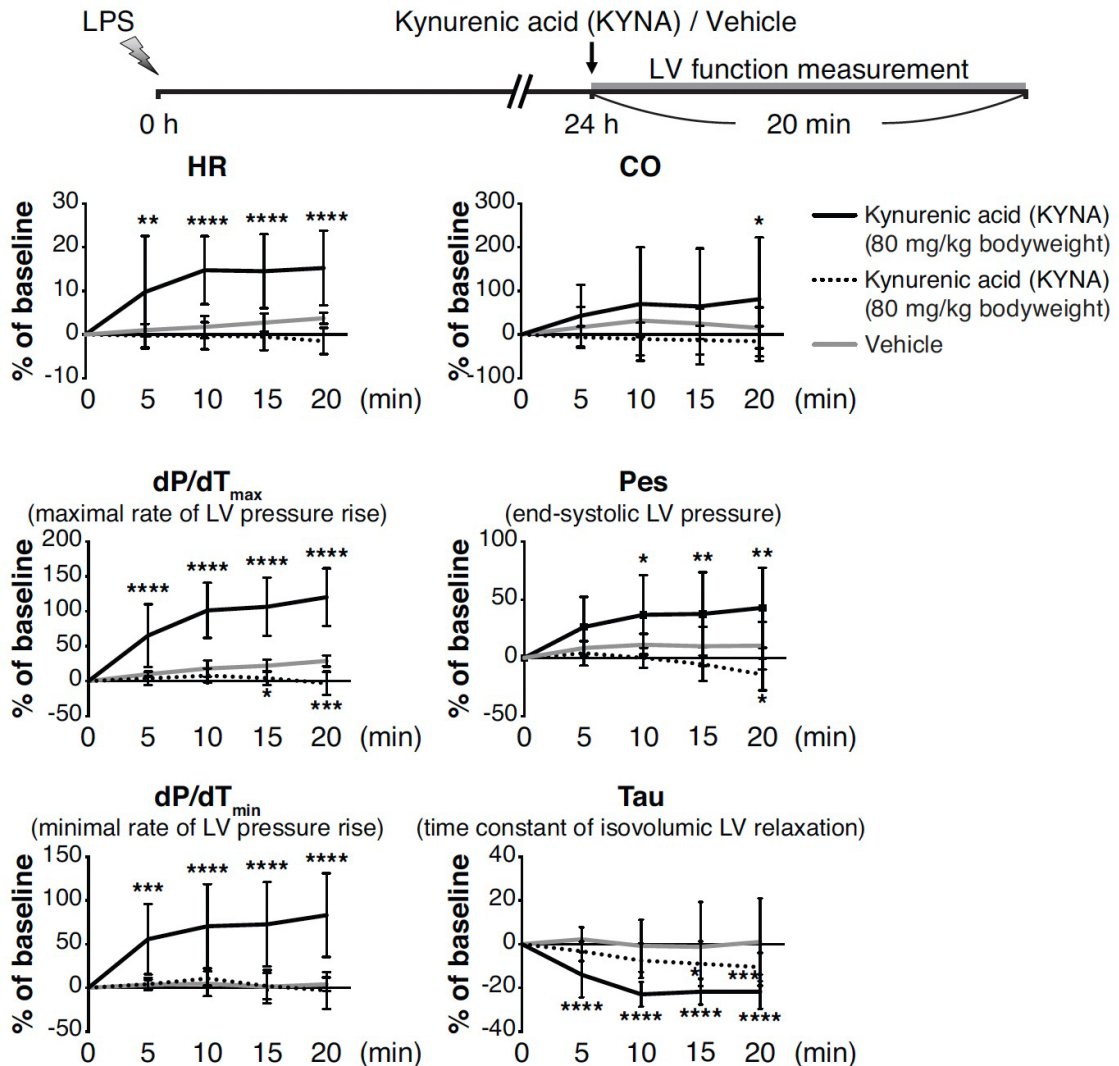
【図 3】HIF-PH 阻害薬による血中キヌレン酸濃度（キヌレン酸/キヌレニン比）の上昇

ここで、HIF-PH 阻害薬ではなく、キヌレン酸そのものを投与したところ、エンドトキシンショックの生存率が同様に改善した【図4】。



【図4】キヌレン酸の投与はLPSによるエンドトキシンショックの生存率を改善する

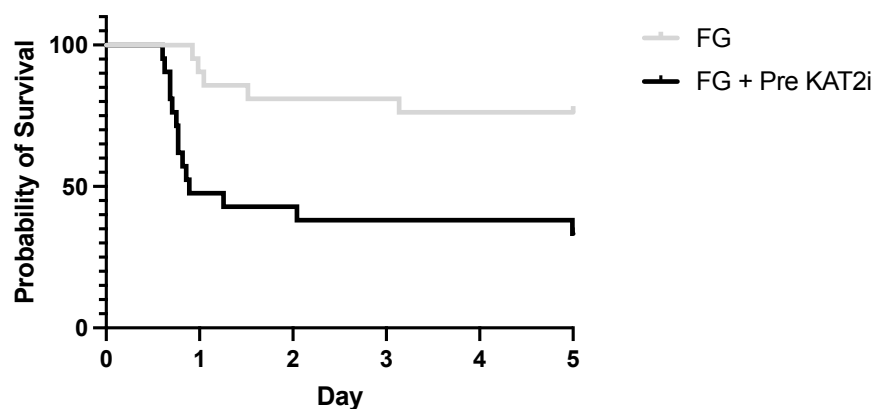
このとき心機能を解析したところ、キヌレン酸投与によって心機能が改善していることも確認できた【図5】。



【図5】キヌレン酸投与はLPS投与によるエンドトキシンショック時の心機能を改善し、SIMDを軽減する

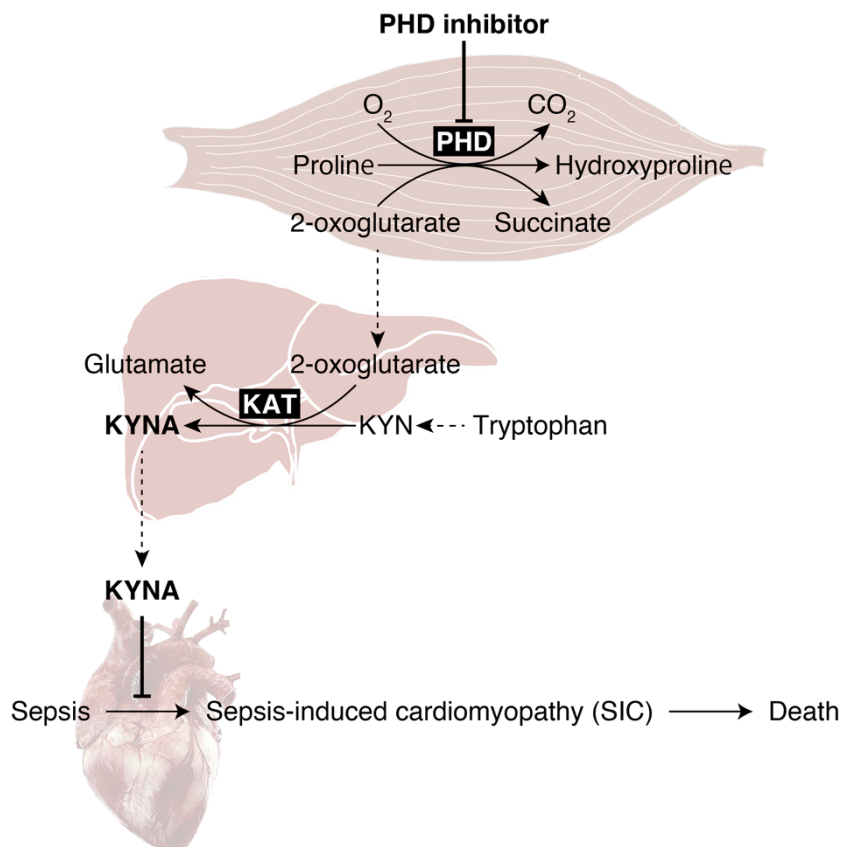
ここまでの結果による HIF-PH 阻害薬による低酸素応答の活性化によるキヌレン酸産生増加が SIMD の生存率改善に寄与していることを証明するため、HIF-PH 阻害薬によって低酸素応答を活性化させつつ、キヌレン酸合成酵素 kynurenine aminotransferases (KATs)のうち KAT2 の阻害薬 (KAT2i)を投与した。すると、HIF-PH 阻害薬による SIMD の生存率改善効果が消失した【図6】。

20210821LPS_FG_Male_KAT2inhibitor



【図6】HIF-PH 阻害薬による SIMD 生存率改善効果は、KAT によるキヌレン酸合成に依存している

以上の結果から、低酸素応答の活性化はキヌレン酸合成の増加を介して SIMD の生存率改善に寄与していることを証明した【図7】。



【図7】本研究の提唱するモデル。HIF-PH を阻害することによる低酸素応答の活性化は、HIF-PH 阻害により余剰となった 2-オキシグルタル酸 (α-ケトグルタル酸) が、肝での KAT によるキヌレン酸合成へと利用され、SIMD の軽減を介して敗血症の生存率を改善する。

本研究の成果から、敗血症の致死的要素の1つである敗血症性心筋障害 (SIMD; sepsis-induced myocardial dysfunction) に対し、低酸素応答の活性化によるキヌレン酸合成を増加させる、あるいは、キヌレン酸そのものを投与することが有用であることを示すことが出来た。致死率の高い敗血症の新規治療法開発へ繋がるのが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0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 伊原 奈帆、南嶋 しづか、井上 敬、五十嵐 達、寅丸 智子、壽原 朋宏、森崎 浩、南嶋 洋司	4. 巻 54
2. 論文標題 低酸素生物学の新展開【総論 低酸素応答研究のこれまでとこれから】	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 細胞	6. 最初と最後の頁 354-355
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 無
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4件（うち招待講演 4件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 伊原 奈帆、南嶋 しづか、井上 敬、五十嵐 達、寅丸 智子、壽原 朋宏、森崎 浩、南嶋 洋司
2. 発表標題 シンポジウム：細胞内シグナルの開始・継続・終焉に働く多様なタンパク質分解機構「酸素濃度依存的プロリン水酸化とユビキチン-プロテアソーム系蛋白分解による低酸素応答の制御」
3. 学会等名 第95回日本生化学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊原 奈帆、南嶋 しづか、井上 敬、五十嵐 達、寅丸 智子、壽原 朋宏、森崎 浩、南嶋 洋司
2. 発表標題 低酸素応答の臨床応用：HIF-PH阻害薬と腎性貧血などの疾患の治療
3. 学会等名 第53回九州人工透析研究会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊原 奈帆、南嶋 しづか、井上 敬、五十嵐 達、寅丸 智子、壽原 朋宏、森崎 浩、南嶋 洋司
2. 発表標題 低酸素応答分子メカニズムの臨床応用
3. 学会等名 第68回北関東医学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊原 奈帆、南嶋 しづか、井上 敬、五十嵐 達、寅丸 智子、壽原 朋宏、森崎 浩、南嶋 洋司
2. 発表標題 低酸素応答と臓器間ネットワーク
3. 学会等名 第106回日本消化器病学会/第4回消化器臓器間ネットワーク研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

Now under revision in the Journal of Anesthesiology.

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	南嶋 洋司 (Minamishima Yoji Andrew) (20593966)	群馬大学・大学院医学系研究科・教授 (12301)	

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