

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K09291

研究課題名（和文）敗血症関連脳症におけるメラトニンとテトラヒドロピオプテリンのクロストーク解析

研究課題名（英文）Crosstalk Analysis of Melatonin and Tetrahydrobiopterin in Sepsis-Related Encephalopathy

研究代表者

新山 修平（Niiyama, Shuhei）

鹿児島大学・医歯学域鹿児島大学病院・准教授

研究者番号：40258455

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）：トリプトファン（TRP）代謝経路には、キヌレニン経路とセロトニン合成経路がある。代謝産物としてメラトニン等がある。キヌレニン/トリプトファン比（KTR）はTRP代謝の重要なマーカーと考えられ感染症等で上昇することが知られている。

我々は、マウス敗血症（CLP）モデルでメラトニン投与群がシャム群に比し死亡率低下したことを確認した。KTRに関してCLP24時間後値、およびCLP48時間後値は経時的上昇傾向を示すことを確認した。さらにケタミン（KYN経路の細胞障害性のキノリン酸に働き細胞障害を軽減）投与群がシャム群に比し、BH2/BH4比が低い傾向を示した。なお、BH2はBH4の酸化型である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

必須アミノ酸トリプトファンからナイアシンを生合成するキヌレニン経路における主要な代謝中間体にキヌレニンがある。敗血症関連脳症は全身性炎症疾患に併発することが多く、炎症性サイトカインやキヌレニン経路がそれらの病態に関与することが知られている。

今回キヌレニン経路の代謝産物で細胞障害性のキノリン酸に働き細胞障害を軽減させると考えられているNMDA受容体拮抗薬であるケタミン投与群がシャム群に比し、BH2（BH4の酸化型）/BH4比が低い傾向を示した。敗血症関連脳症に関するKYN経路の関与、またトリプトファン合成の補因子であるBH4に関する機序解明は、今後の敗血症患者増に際し喫緊の課題である。

研究成果の概要（英文）：Tryptophan (TRP) metabolic pathways include the kynurenine pathway and the serotonin synthesis pathway. Metabolites include melatonin. The kynurenine/tryptophan ratio (KTR) is considered an important marker of TRP metabolism and is known to increase in infectious diseases.

We found that melatonin treatment reduced mortality in a murine model of sepsis (CLP) compared to the sham group, and that KTR values at 24 hours and 48 hours after CLP showed an increasing trend over time. Furthermore, the BH2/BH4 ratio was lower in the ketamine group than in the sham group, indicating that ketamine acts on the cytotoxic quinolinic acid in the KYN pathway and reduces cytotoxicity. BH2 is the oxidized form of BH4.

研究分野：敗血症

キーワード：敗血症関連脳症 メラトニン トリプトファン キヌレニン経路 セロトニン合成経路 テトラヒドロピオプテリン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

敗血症は一旦重症化すると病態のコントロールに苦慮し、特に敗血症関連脳症を合併すると死亡率が高くなる。そのため病態の機序解明および治療法の開発は急務である。申請者らは、敗血症の従来モデルの欠点(腹腔内膿瘍形成)を克服した「改良型盲腸結紮穿孔(CLP)モデル」の作製に成功した。本モデルを用いて抗炎症や抗酸化作用を有するとされるメラトニンを投与すると、生存率が有意に改善されるという結果を得た。

本研究では、メラトニン合成の上流に位置し、我々が敗血症との関連を研究しているテトラヒドロピオプテリン(BH4)がメラトニンによる生存率改善にどのように関連しているかを解明する。計画に先立ち実施した予備実験では、シャム群に比しメラトニン群における血中BH4濃度が高い傾向にあり、両者は密接に影響を与え合っていることが示唆された。敗血症関連脳症に対するメラトニン、キヌレニン(KYN)経路とBH4のクロストーク解析はこれまで殆ど行われておらず、特にCLPモデルを用いた解析はない。そこで「改良型CLPモデル」を用いて敗血症関連脳症の新規治療法を開発するための研究基盤の確立をキヌレニン経路に焦点をあてて機序解明を目指す。

2. 研究の目的

トリプトファン(TRP)の主な代謝経路であるキヌレニン経路において、その中間代謝産物は種々の生命現象や疾患病態と密接に関係する。またTRPの代謝経路にはもう一つのセロトニン合成経路があり、その代謝産物としてセロトニンやメラトニンがある。特にKYN/TRP比(KTR)はTRP代謝の重要なマーカーと考えられ感染症等で値が増加することが知られているが不明な点が多い。近年、キヌレニン経路代謝物のひとつであるキサンツレン酸が、BH4合成に関わるセピアプテリン還元酵素の強力な阻害剤であることが判明(Haruki et al., Science. 2013)しており両経路の強力なクロストークが示唆される。

上記の背景およびこれまでの研究成果をもとに、敗血症関連脳症とそれに伴う認知障害発症のメカニズムを主にKYN経路とBH4に着目し「改良型CLPモデル」を用いて解析する。

3. 研究の方法

申請者が開発した改良型CLPモデルを用いて、TRP代謝経路における各種酵素阻害薬による解析を実施した。とくにTRP代謝酵素であるIDOの阻害薬やキヌレニン経路の代謝産物で細胞障害性のキノリン酸に働き細胞障害を軽減させると考えられているNMDA受容体拮抗薬であるケタミンを用いて機序解明を行った。

4. 研究成果

まず、ヒト敗血症症例(n=12)を用いた予備データでは、BH4がその合成酵素に必要なチロシンが 54.9 ± 29.0 nmol/mL (mean \pm SD、基準値 50.2 ~ 82.6)、フェニルアミンが 126.1 ± 87.3 nmol/m (基準値 45.7 ~ 76.5)、TRPが 23.2 ± 14.4 nmol/mL (基準値 41.4 ~ 65.5)と、特にTRP値は低値を示したことを確認した。マウスCLPモデルにおけるメラトニン投与群がシャム群に比し生存率を改善することを確認した。KTRに関してCLP24時間後値は 0.004 ± 0.0006 (mean \pm SD)、CLP48時間後値は 0.01 ± 0.005 と経時的上昇傾向を示すことを確認した。さらにCLPモデルにおいてケタミン投与群がシャム群に比し、BH2/BH4比が低い傾向を示した(それぞれ0.19、0.29)。なお、BH2(ジヒドロピオプテリン)はBH4の酸化型で、

BH2/BH4 比の低下は細胞障害軽減に寄与することを申請者ら (Madokoro et al., Front Pharmacol. 2022)は報告している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Satoshi Hara, Tama Sanatani, Natsu Tachikawa, Yukihiko Yoshimura, Nobuaki Miyata, Hiroaki Sasaki, Risa Kuroda, Chinatsu Kamikokuryo, Tomohiro Eguchi, Shuhei niiyama, Yasuyuki Kakihana, Hiroshi Ichinose	4. 巻 -
2. 論文標題 Comparison of the levels of neopterin, CRP, and IL-6 in patients infected with and without SARS-CoV-2	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e09371
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2022.e09371	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 -

1. 著者名 Yutaro Madokoro, Chinatsu Kamikokuryo, Shuhei Niiyama, Takashi Ito, Satoshi Hara, Hiroshi Ichinose, Yasuyuki Kakihana	4. 巻 -
2. 論文標題 Early ascorbic acid administration prevents vascular endothelial cell damage in septic mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2022.929448	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 -

1. 著者名 Kosaku Hatanaka, Takashi Ito, Yutaro Madokoro, Chinatsu kamikokuryo, Shuhei Niiyama, Shingo Yamada, Ikuro Maruyama, and Yasuyuki Kakihana	4. 巻 8
2. 論文標題 Circulating Syndecan-1 as a Predictor of Persistent Thrombocytopenia and Lethal Outcome: A population Study of Patients With Suspected Sepsis Requiring Intensive Care	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Cardiovasc Med.	6. 最初と最後の頁 730553
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcvm.2021.730553	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 該当する

1. 著者名 Satoshi Hara, Tama Sanatani, Natsuo Tachikawa, Yukihiko Yoshimura, Nobuyuki Miyata, Hiroaki Sasaki, Risa Kuroda, Chinatsu Kamikokuryo, Tomohiro Eguchi, Shuhei Niiyama, Yasuyuki Kakihana, Hiroshi Ichinose	4. 巻 8
2. 論文標題 Comparison of the levels of neopterin, CRP, and IL-6 in patients infected with and without SARS-CoV-2	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e09371
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2022.e09371	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 該当する

〔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
研究分担者	政所 祐太郎 (Madokoro Yutaro) (40794061)	鹿児島大学・鹿児島大学病院・医員 (17701)	
研究分担者	上國料 千夏 (Kamikokuryo Chinatsu) (50751278)	鹿児島大学・医歯学総合研究科・特任助教 (17701)	
研究分担者	外角 直樹 (Sotogaku Naoki) (60368884)	青森大学・薬学部・准教授 (31101)	
研究分担者	一瀬 宏 (Ichinose Hiroshi) (90192492)	東京工業大学・生命理工学院・教授 (12608)	

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