

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H03031

研究課題名(和文)敗血症性脳症のミトコンドリアタンパク機能異常を介した機序と臨床応用

研究課題名(英文)Basic and clinical mechanism of sepsis associated encephalopathy and mitochondrial function

研究代表者

細川 康二 (Hosokawa, Koji)

福井大学・学術研究院医学系部門・准教授

研究者番号：70568188

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：敗血症に関連する脳機能障害と脳内ミクログリアの活性化との関与を、われわれの基礎研究ではTSP0に着目し、KOマウスを利用するなどして解析した。結果、LPS投与モデルでは、TSP0の抑制は神経機能の回復を増やし活性化ミクログリアの減少につながった。一方で、回腸穿孔モデルのやや長期のモデルでは、TSP0を遺伝子欠損させた動物で、敗血症からの不安、運動機能の回復が遅かった。また、臨床での脳波の異常が早期の脳機能障害の発見に有用と仮定して、集中治療室での脳波解析をMatLab上で解析し、夜間の脳波パワースペクトラム密度に特徴的な変化を見つけた。さらに誘発電位による脳波を行う予備実験も継続中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

敗血症に関連する脳機能障害には、脳内ミクログリアの活性化が関与する。ミトコンドリアのTSP0の役割に着目して、ミクログリアの活性化の制御が敗血症時の脳機能悪化に関与するとわかれば、TSP0を活用した早期画像診断、TSP0に介入する新規薬剤の試験が前進する。

臨床で、敗血症に関わる脳障害を軽症のうちから早期に脳波を用いて発見できれば、上記の新規薬剤のより効果的な治療につながる可能性がある。夜間の自発脳波の解析結果とその後のせん妄発生の関係を統計学的に調査中であり、これに誘発電位の結果を加味すれば、早期の診断が確実性を増し、実用に近づくと考えている。

研究成果の概要(英文)：In our basic research, we focused on TSP0 and analyzed its involvement in sepsis-related brain dysfunction and activation of microglia in the brain, using KO mice. The results showed that in the LPS-treated model, suppression of TSP0 increased the recovery of neurological function and decreased the number of activated microglia. On the other hand, in a slightly longer term model of cecum ligation and puncture, mice genetically deficient in TSP0 showed slower recovery of anxiety and motor function from sepsis.

Assuming that clinical EEG abnormalities could be useful in detecting early brain dysfunction, we analyzed EEG in the intensive care unit on MatLab and found characteristic changes in EEG power spectrum density at night. Furthermore, preliminary experiments to perform EEG by evoked potentials are ongoing.

研究分野：救急医療

キーワード：敗血症性脳症 脳波 ミトコンドリア ミクログリア

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

敗血症に関連する脳機能障害には、脳内ミクログリアの活性化が関与する。ミトコンドリア機能に着目して、ミクログリアの活性化の制御が敗血症時の脳機能に及ぼす影響を調査することは未知であり、研究の可能性がある。

また、動物実験での成果と集中治療室の患者の臨床をつなげて、実効性の高い研究をすることは意義がある。集中治療を要する患者で敗血症患者がせん妄を発症する頻度は 80%程度と高く、現時点でミトコンドリア機能に関連した研究や、ミクログリアの活性化を生体で評価することはできない。しかし、脳機能の変化を早期からとらえる方法として脳波を活用することには開拓の余地がある。

2. 研究の目的

大きな目的は、敗血症時の脳機能障害について、動物実験によりメカニズムと介入手法を検証し、同時に臨床情報から早期の脳機能障害を発見する方法を見出すことである。動物実験により治療介入法が明らかになれば、それを人で試したい。障害の重くなってからではなく、臨床で脳波を利用して早期に脳機能障害を判断する方法が確立しておれば、軽症の早期から介入する研究が組み立てられる。この 2 つの方向性で研究を続け、最終的に敗血症時の脳機能維持を可能とする新規治療技術を開発することが目的になる。

3. 研究の方法

動物実験としては、LPS 投与の高炎症モデル、回腸穿孔モデルのマウスを用いた。TSP0 の欠損マウスや、TSP0 のアンタゴニストも用いた。短期モデルと、やや後期のモデルを用いて、独自性の高い研究を行った。

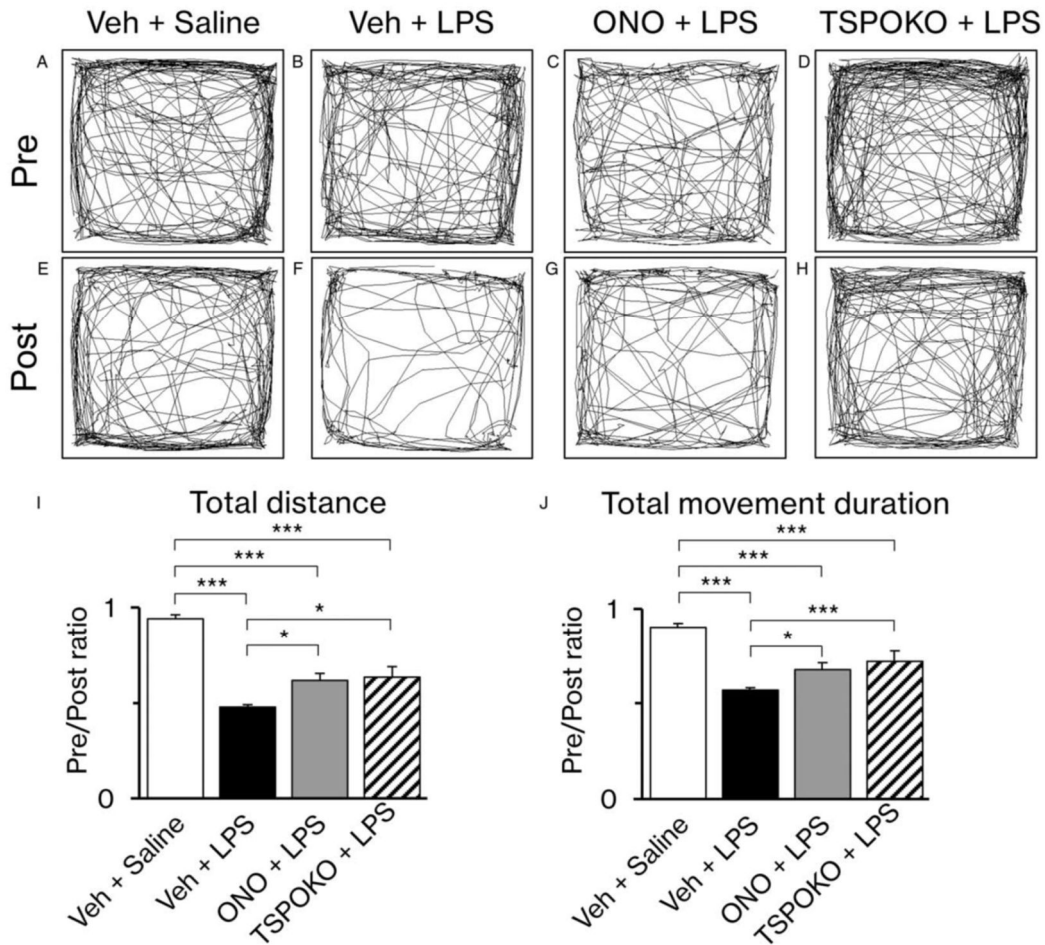
また、臨床研究としては、BIS モニターから脳波を記録し、MatLab 上で解析する方法を取った。モニター脳波も用いた。さらに、心電図電極で脳波を記録できるプロアシスト社の睡眠脳波計を用いて、刺激後の誘発電位を記録する予備実験を繰り返した。これの結果は、臨床上、通常利用する誘発電位の測定器 Neuropack S3 で記録した誘発電位と比較した。

4. 研究成果

敗血症に関連する脳機能障害と脳内ミクログリアの活性化とが関与することは、過去の文献情報に、われわれの新たに追加した研究成果を合わせると間違いなさそうである。発症メカニズムとして、われわれの基礎研究では TSP0 に着目し、KO マウスを利用するなどして、ミクログリアなどのミトコンドリア機能に介入するモデルを解析した。結果、LPS 投与の高炎症モデルでは、TSP0 の抑制は、神経機能の回復を増やし活性化ミクログリアの減少につながった (図 1)。これは、急性期の反応であった。一方で、盲腸結紮穿孔モデルを用いた敗血症のやや長期のモデルでの実験では、TSP0 を遺伝子欠損させた動物で、敗血症後のやや後期での死亡率が高く、敗血症からの不安、運動機能の回復が遅かった。こうしたやや後期の障害には、補体 C1 系が関わっていた (図 2)。これらの研究は、研究分担者の研究室で主に行った研究であり、1 つの総説、2 つの原著論文が発刊された。さらなる展開が模索されている。

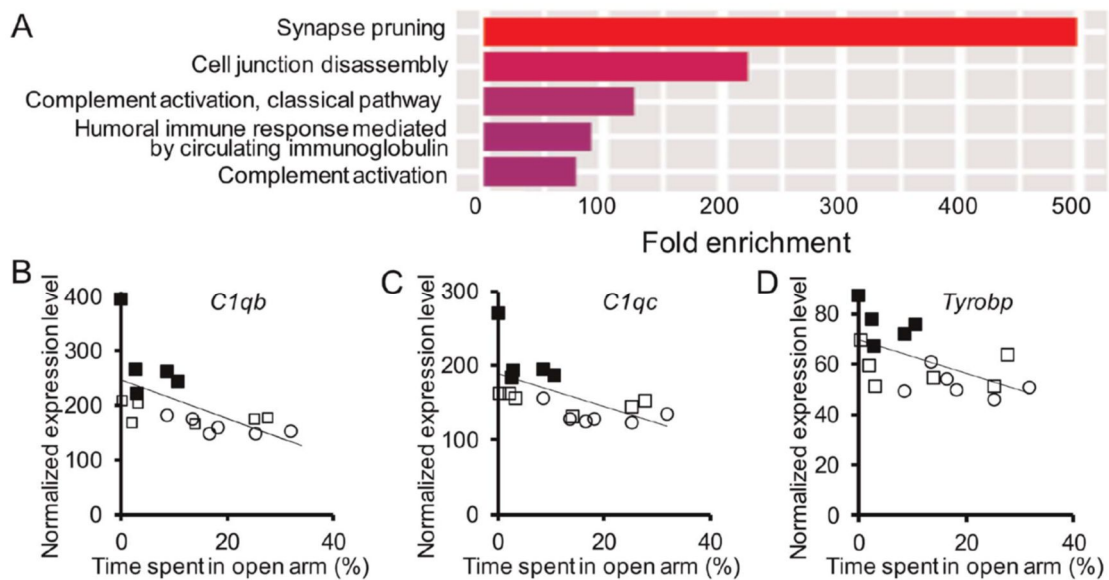
また、臨床上脳波の異常が早期の脳機能障害の発見に有用と仮定して、集中治療室での脳波解析を具体的に実行してきた。フーリエ解析を MatLab 上で行うこと、またパワースペクトラム密度解析を進めた。夜間の脳波パワースペクトラム密度に特徴的な変化を見つけしており、これがせん妄や睡眠障害とどのように関連するか、現在解析中である。これに関して一つの総説を執筆した。さらに、本研究費で新たに購入した器具を用いて、誘発電位による脳波の測定を行っている。測定部位や集中治療室での安定した測定を模索する予備実験に時間を要している。2024 年度での成果の達成を目指している。

図 1



LPS 投与群では、オープンフィールド試験での活動量が減少した。これは、TSPO のアンタゴニスト (ONO) 投与群や TSPO ノックアウト群で、減少の程度が減り、行動が改善していた。(Giga H et al., 2021, Shock)

図 2



CLP 群の行動異常の遷延に関わる遺伝子群を RNA シークエンスで解析すると、シナプス刈り込みの影響が大きかった。これは、補体 C1 系とその下流に關与した。(Kikutani K et al., 2023, Shock)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3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 0件）

1. 著者名 Kikutani Kazuya, Hosokawa Koji, Giga Hiroshi, Ota Kohei, Matsumata Miho, Zhu Meina, Takemoto Hidenori, Ji Bin, Ohshimo Shinichiro, Shime Nobuaki, Aizawa Hidenori	4. 巻 Publish Ahead of Print
2. 論文標題 Genetic deletion of translocator protein exacerbates post-sepsis syndrome with activation of the C1q pathway in septic mouse model	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Shock	6. 最初と最後の頁 82-90
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/SHK.0000000000002030	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 -

1. 著者名 Hosokawa Koji, Tanaka Katsuya, Ishihara Kayo, Yamazaki Yukiko, Matsuki Yuka, Shigemi Kenji	4. 巻 22
2. 論文標題 The association between initial calculated driving pressure at the induction of general anesthesia and composite postoperative oxygen support	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Anesthesiology	6. 最初と最後の頁 411
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12871-022-01959-0	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 -

1. 著者名 Giga Hiroshi, Ji Bin, Kikutani Kazuya, Fukuda Shuji, Kitajima Takashi, Katsumata Seishi, Matsumata Miho, Suhara Tetsuya, Yamawaki Shigeto, Shime Nobuaki, Hosokawa Koji, Aizawa Hidenori	4. 巻 56
2. 論文標題 Pharmacological and Genetic Inhibition of Translocator Protein 18 kDa Ameliorated Neuroinflammation in Murine Endotoxemia Model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Shock	6. 最初と最後の頁 42-149
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/SHK.0000000000001703	査読の有無 有
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2件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 細川康二
2. 発表標題 感染と敗血症に伴うせん妄研究の中での脳波利用
3. 学会等名 日本臨床麻酔学会第42回大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 菊谷知也, 儀賀普嗣, 松股美穂, 朱美娜, 細川康二, 太田浩平, 志馬伸朗, 相澤秀紀.
2. 発表標題 敗血症と集中治療後症候群におけるミトコンドリアタンパク質TSP0の役割
3. 学会等名 第49回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2022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
研究分担者	相澤 秀紀 (Aizawa Hidenori) (80391837)	広島大学・医系科学研究科(医)・教授 (15401)	

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