

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：10107

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09009

研究課題名（和文）敗血症の心筋代謝制御にかかわる β 3受容体とスフィンゴシン1リン酸の役割

研究課題名（英文）The role of beta-3 receptors and sphingosine 1-phosphate in the regulation of myocardial metabolism in sepsis

研究代表者

岡田 基 (Okada, Motoi)

旭川医科大学・医学部・教授

研究者番号：80431427

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）：敗血症は炎症を契機とした免疫応答によって生じる生体侵襲であり、異化亢進と栄養障害はサルコペニアをはじめとしたADLの低下をきたすため、その代謝制御は重要な治療戦略となる。 β 3受容体と脂質メディエーターS1Pの制御は、組織の炎症に対する防御や修復など組織の恒常性に深く関与している。Sphk/S1Pシグナルの制御により敗血症モデルマウスでの生命予後、心機能障害の抑制が確認されたことは、病態の解明と治療の開発に期待できるものと考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

敗血症関連死は世界で1100万人とされ、全死亡者数の20%に相当する。この病態の解明と治療戦略は喫緊の課題である。我々は、敗血症での心筋代謝に注目し、 β 3受容体と細胞膜の構成成分でもあるスフィンゴシン1リン酸の生体での役割を研究しそのメカニズムの一部を解明した。今後新規の治療戦略の一助になることを期待している。

研究成果の概要（英文）：Sepsis is an inflammation-triggered immune response, and its metabolic control is an important therapeutic strategy because increased catabolism and nutritional disorders lead to decreased ADL, including sarcopenia. The fact that the regulation of Sphk/S1P signaling suppressed life expectancy and cardiac dysfunction in a mouse model of sepsis is promising for elucidating the pathophysiology of the disease and for developing new therapies.

研究分野：cardiac metabolism

キーワード：敗血症 β 3受容体 スフィンゴシン1リン酸 CLP

1. 研究開始当初の背景

敗血症は最も死亡率の高い疾患であり、その病態の解明と治療は喫緊の課題である。敗血症では一過性に心機能が低下することが経験されるが、一方で改善しないまま多臓器不全に陥る事例も多く経験している。

心機能の回復は予後を予測する指標の一つと考えられているが、そのメカニズムは虚血性心疾患とも異なるため、未解明の状態である。

一方、生命予後は宿主側の因子も大きいと考えられ、全身の栄養状態や免疫状態は影響すると思われる。実際に血漿中の S1P の濃度が重症度に比例しているという報告がある。

我々は、心筋代謝のメカニズムを知ることで、敗血症性心筋症のメカニズムの解明や治療法の開発につながることを期待した。

S1P 受容体は全身に分布し、免疫や代謝に深く関与しているほか、T 細胞では ATP の産生に関与している。Fingolimod はリンパ球の遊走を抑制することで、S1P によって誘発される炎症を制御する。Fingolimod は多発性硬化症の治療薬として臨床応用されており、S1P 受容体を抑制することでグリア細胞の炎症を抑制することが知られている。

2. 研究の目的

敗血症における心筋エネルギー代謝機構の解明を目的とする。我々は β_3 受容体の制御が敗血症性心筋症の病態に重要な影響を与えることを報告した。

さらに、そのメカニズムとしてのリゾリン脂質、特にスフィンゴシン 1 リン酸(S1P)が心機能や生命予後に影響する可能性が考えられるため、

その制御による心筋代謝機能のメカニズムを検討し、心機能や生命予後への影響を研究する。さらに、S1P 作動薬による治療効果も検討する予定。

具体的には、敗血症モデルマウスを作成し、エコーによる心機能評価や心筋サンプルを用いた分子生物学的、および、病理学的評価により、 β_3 受容体の制御による S1P の変化を検討する。

3. 研究の方法

世界中で広く用いられている盲腸結紮穿孔(CLP)マウスモデルを作成し、腹膜炎による敗血症モデルとした。

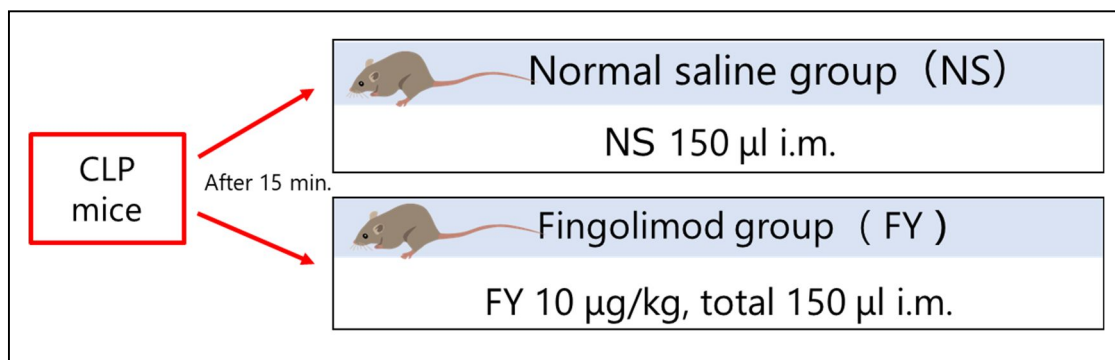
経過中に定期的に心エコーを用いて心機能の評価した。24 時間後に心臓を取り出し、心筋での各種分子生物学的マーカーを PCR 法や ELISA 法を用いて検討した。

また、治療群として、リンパ球遊走抑制作用のある Fingolimod の腹腔内投与群を用いて同様の検討を行った。

CLP マウス敗血症モデルの作成

10 週令の雄性 C57BL/6 マウスを用い、イソフルレン吸入麻酔下に開腹し、盲腸末端より 10mm 部位を結紮、20G を 1 回貫通させ、閉腹した。

15 分後にコントロール群は生食 150 μ L, Fingolimod 群は 10 μ g/kg を生食 150 μ L で溶解し腹腔内投与した。



4. 研究成果

CLP 群のマウスの生存率は 36 時間で 25% (n=12) だった。一方で Fingolimod 投与群では 60% (n=10) だった ($p < 0.01$)。

心エコーでは、両群とも 6 時間で LVEF の低下と左室内腔の拡大を認めたが、Fingolimod 群は CLP に比べ 24 時間後での EF の回復が良好だった。

ELISA 法を用いた S1P の発現はコントロール群と比べ CLP 群で優位に低下した。

PCR を用いた検討では CLP 群では Sphk1, sphk2 の発現が低下し、IL-6 および iNOS の発現が亢進していたが、Fingolimod 群はその発現低下は抑制されており、IL-6, iNOS の発現も低下した。

また、B3AR アゴニストが Sphk1 を抑制し、NFkB の発現と IL6 の産生低下をきたすことを確認した。

このことは、B3AR が S1P の発現を制御していることを示唆するものであり、敗血症性心筋症では S1P を維持することがその治療戦略の一助になりえることを支持するものである。

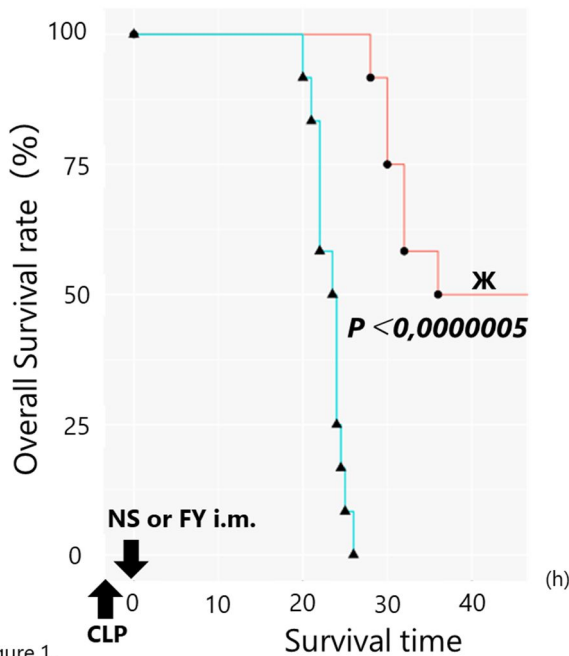
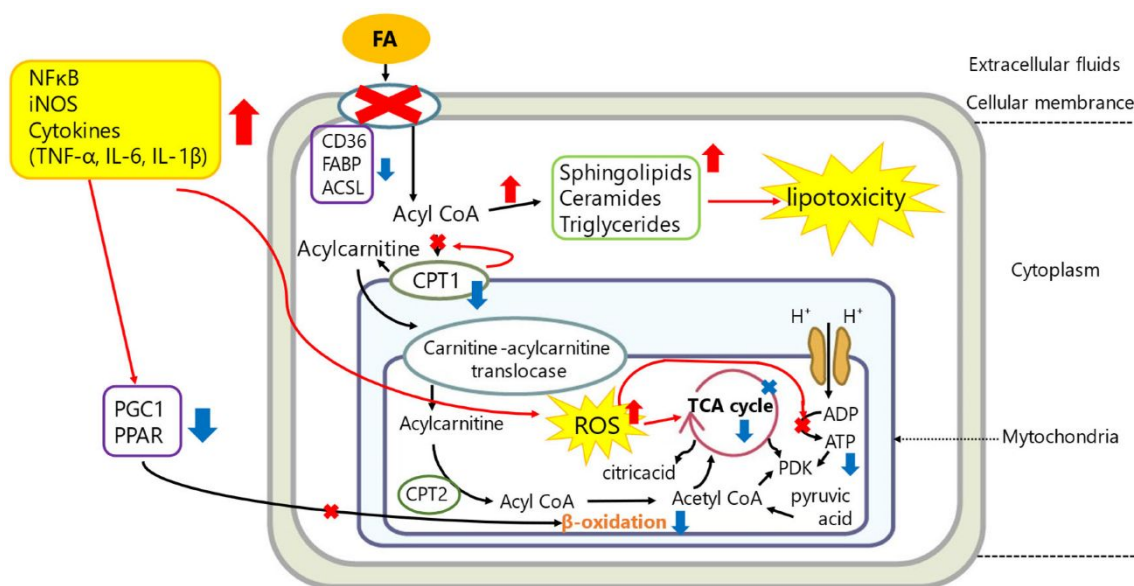
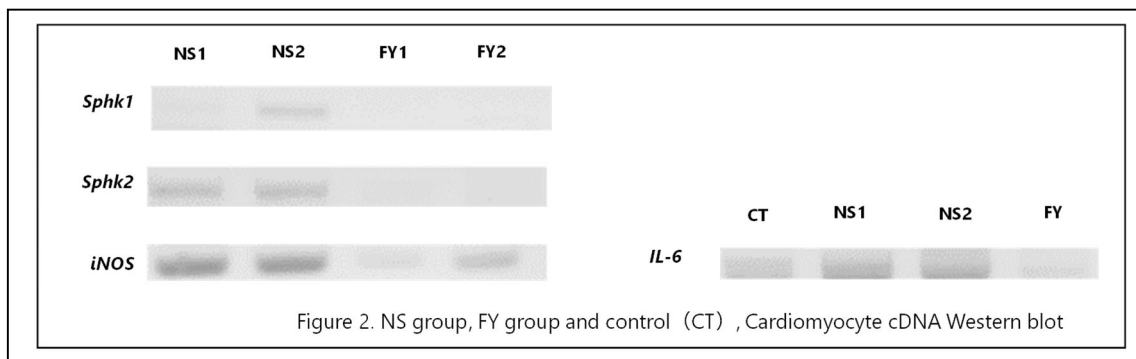


Figure 1.



これらの結果の一部は Int J Mol Sci 2024 (下記) に掲載された。

Current Perspectives of Mitochondria in Sepsis-Induced Cardiomyopathy

by Tatsuki Kuroshima , Satoshi Kawaguchi  and Motoi Okada *  

Department of Emergency Medicine, Asahikawa Medical University, Asahikawa 078-8510, Japan

* Author to whom correspondence should be addressed.

Int. J. Mol. Sci. **2024**, *25*(9), 4710; <https://doi.org/10.3390/ijms25094710>

Submission received: 24 March 2024 / Revised: 19 April 2024 / Accepted: 24 April 2024 /

Published: 26 April 2024

(This article belongs to the Special Issue Understanding Sepsis: Pathophysiology, Diagnostics and Early Intervention)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Kuroshima Tatsuki, Kawaguchi Satoshi, Okada Motoi	4. 巻 25
2. 論文標題 Current Perspectives of Mitochondria in Sepsis-Induced Cardiomyopathy	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 4710 ~ 4710
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms25094710	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 Kawaguchi Satoshi, Okada Motoi	4. 巻 11
2. 論文標題 Cardiac Metabolism in Sepsis	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Metabolites	6. 最初と最後の頁 846 ~ 846
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/metabo11120846	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 Kuroshima Tatsuki, Kawaguchi Satoshi, Okada Motoi	4. 巻 25
2. 論文標題 Current Perspectives of Mitochondria in Sepsis-Induced Cardiomyopathy	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 4710 ~ 4710
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms25094710	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 Ryosuke Asakura 1, Tatsuki Kuroshima 1, Naohiro Kokita 1, Motoi Okada 1	4. 巻 9
2. 論文標題 A case of COVID-19-associated fulminant myocarditis successfully treated with mechanical circulatory support	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clin Case Rep.	6. 最初と最後の頁 1, 6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ccr3.6185.	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 Kawaguchi Satoshi, Okada Motoi	4. 巻 11
2. 論文標題 Cardiac Metabolism in Sepsis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Metabolites	6. 最初と最後の頁 846 ~ 846
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/metabo11120846	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1件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 黒嶋健起、岡田 基
2. 発表標題 敗血症性心筋症における心筋ミトコンドリアの構造的・機能的異常と治療戦略
3. 学会等名 第50回日本集中治療医学会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 岡田 基	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 2
3. 書名 心血管系システムと 3 受容体	

〔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	藤田 智 (Fujita Satoshi) (10173428)	旭川医科大学・医学部・名誉教授 (10107)	

6. 研究組織（つづき）

	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	黒嶋 健起 (Kuroshima Tatsuki) (30898408)	旭川医科大学・大学病院・助教 (10107)	
研究分担者	川口 哲 (Kawaguchi Satoshi) (60814217)	旭川医科大学・医学部・助教 (10107)	

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