

機関番号：14202

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20591544

研究課題名（和文） アディポネクチンによる新しい敗血症の治療法の開発

研究課題名（英文） Development of new treatment of sepsis with adiponectin

研究代表者 山本 寛 (YAMAMOTO HIROSHI)

滋賀医科大学・医学部・助教

研究者番号：00283557

研究成果の概要（和文）：

アディポネクチン KO マウスを用いて、アディポネクチンの敗血症おける役割が明らかとなった。臨床では、腹部外科周術期において、アディポネクチン比（ADN ratio=術後 ADN 値/術前 ADN 値）は術後感染予測の検出率が高く、臨床的測定意義が極めて大きいことを証明した。

研究成果の概要（英文）：

The role of adiponectin in sepsis has been revealed by using adiponectin KO mouse. In the clinical study, adiponectin ratio has been shown to be an useful marker to predict the postoperative infection.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,800,000	1,140,000	4,940,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・外科学一般

キーワード：外科、感染症、生理活性、臨床

1. 研究開始当初の背景

敗血症は難治性で致死率が高く、有効な診断・治療法が確立していない。アディポネクチンはメタボリックシンドロームの病態に関連する生理活性物質として注目されているが、その多彩な生理作用の一つに抗炎症作用がある。アディポネクチンが直接的にエンドトキシン活性抑制作用を持つことを示し、ラット腹膜炎誘発敗血症モデルにおいて、血中アディポネクチン値は 24 時間以内に有意に減少し、血中エンドトキシン値や TNF- α と有意な負の相関を示すことを明らかにした(J Surg Res, 2006)。

2. 研究の目的

本研究の目的は、1) アディポネクチン KO

マウスの敗血症モデルを用いて、PPAR γ リガンドの敗血症に対する効果におけるアディポネクチンの直接作用の関与について検討し、2) 敗血症患者において、ドレナージ手術やエンドトキシン除去カラムを用いた急速なエンドトキシン血症に対する治療を施した際の、血中アディポネクチン値の変化を検討し、エンドトキシン中和作用の点から、敗血症に対する新たな診断・治療戦略を展開することである。

3. 研究の方法

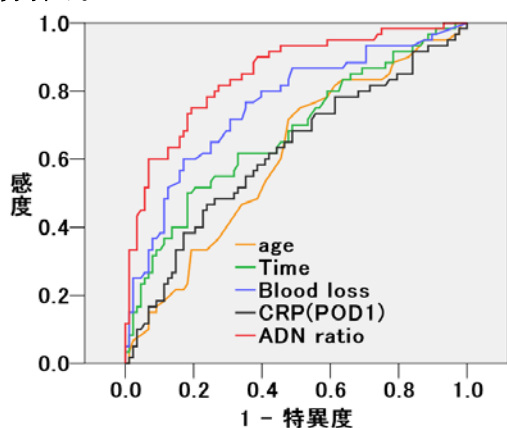
1) アディポネクチン産生増強剤（ピオグリタゾン）をマウス CLP モデル作成前に投与し、血中アディポネクチン値を上昇させることにより、アディポネクチン KO マウスお

およびWTマウスの敗血症モデルにおける生存率に与える影響を調べる。

2) 滋賀医科大学附属病院消化器外科に入院した敗血症の患者を対象として、血中アディポネクチン値および炎症マーカーを経時的に測定する。さらに(開腹ドレナージ)手術や血液浄化(CHDF, ポリミキシンB吸着療法)施行症例の手術(処置)前、および直後、手術(処置)後の採血とその各種マーカー測定とその解析を行う。

4. 研究成果

アディポネクチン KO マウスを用いたマウス CLP 敗血症モデルを用いて、KO マウスは WT に比べ敗血症による生存率が有意に低下することを確認し、WT マウスにおける PPAR- γ アゴニスト投与が有意に生存率を改善させることを示した(Uji et al. Surgery, 2009 / Uji et al. J Surg Res, 2009)。このように、動物実験においてはアディポネクチンの敗血症における役割とその測定意義が明らかになってきたが、この結果を受けて、当初当院における敗血症患者を対象とした臨床研究で十分な症例数を見込んでいたが、統計解析できる敗血症患者の症例数が十分には集まらなかった。そこで我々は腹部外科周術期に対象を広げ、血中アディポネクチンの測定・解析をしたところ、術前後に有意に低下し、術前後の低下の割合が大きいほど術後感染症が増えることを見出した(山本ほか 肥満研究, 2008)。そして、手術侵襲の程度を揃えるために集めた 150 名の胃癌周術期患者のサブグループ解析(ROC 解析)では、術前後アディポネクチン比(ADN ratio=術後 ADN 値/術前 ADN 値)は、出血量や CRP(術後 1 日目)よりも術後感染予測の検出率が高く、臨床的測定意義が極めて大きいことを証明した(論文投稿中、下図: 胃癌術後感染予測因子の ROC 分析)。



さらに、本研究に関連する“侵襲管理方法およびアディポネクチンの利用”に関するヨーロッパ (EU)・アメリカ合衆国・中国を含む国々での特許を申請・審査中である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

- ① Uji Yoshitaka, Yamamoto Hiroshi, Maeda Kazuhisa, Tsuchihashi Hiroshi, Akabori Hiroya, Shimizu Tomoharu, Endo Yoshihiro, Shimomura Ichiro, Tani Tohru: Adiponectin deficiency promotes the production of inflammatory mediators while severely exacerbating hepatic injury in mice with polymicrobial sepsis • Journal of Surgical Research • 161:301~311 • 2010 (査読有)
- ② Uji Yoshitaka, Yamamoto Hiroshi, Tsuchihashi Hiroshi, Maeda Kazuhisa, Funahashi Tohru, Shimomura Ichiro, Shimizu Tomoharu, Endo Yoshihiro, Tani Tohru: Adiponectin deficiency is associated with severe polymicrobial sepsis, high inflammatory cytokine levels, and high mortality • Surgery • 145(5):550~557 • 2009 (査読有)
- ③ 山本 寛, 前田和久, 下村伊一郎, 谷 徹: 腹部外科手術の周術期における血中アディポネクチンの測定意義について • 肥満研究 • 14(2):174~179 • 2008 (査読有)

[学会発表] (計 11 件)

- ① Yamamoto Hiroshi, Maeda Kazuhisa, Uji Yoshitaka, Shimomura Ichiro, Tani Tohru: Adiponectin deficiency promotes the production of inflammatory mediators while severely exacerbating hepatic injury in mice with polymicrobial sepsis • 2nd Biennial Congress of the Asian-Pacific Hepato-Pancreato-Biliary Association (APHPBA 2009) • 2009
- ② Yamamoto Hiroshi, Maeda Kazuhisa, Uji Yoshitaka, Shimizu Tomoharu, Tani Tohru: Reduction of plasma adiponectin levels and risk of bacterial infection after major abdominal surgery • Digestive Disease Week 2009 (DDW2009) • 2009
- ③ Maeda Kazuhisa, Yamamoto Hiroshi, Uji Yoshitaka, Shimomura Ichiro, Tani Tohru: Reduction of plasma adiponectin levels and risk of bacterial infection after major abdominal surgery • 2nd Biennial Congress of the Asian-Pacific Hepato-Pancreato-Biliary Association (APHPBA 2009) • 2009
- ④ Uji Yoshitaka, Yamamoto Hiroshi, Tsuchihashi Hiroshi, Akabori Hiroya, Shimizu Tomoharu, Endo Yoshihiro, Tani Tohru: Adiponectin deficiency exacerbates the concentration of plasma endotoxin and the production of inflammatory mediators in mice with polymicrobial sepsis • The 10th Biennial Meeting of the International Endotoxin and Innate Immunity Society (IEIIS) • 2008

- ⑤清水智治, 赤堀浩也, 山本 寛, 遠藤善裕, 小幡 徹, 谷 徹: 消化器外科手術における血中エンドトキシンの評価・第3回高感度エンドトキシン測定 ESP テクニカルセミナー・シンポジウム・2011
- ⑥清水智治, 山本 寛, 目片英治, 龍田 健, 村田 聡, 赤堀浩也, 小幡 徹, 遠藤善裕, 来見良誠, 谷 徹: 大腸癌手術における周術期感染制御—ESP 法による血中エンドトキシン測定の意義—第23回日本外科感染症学会総会・2010(特別企画)
- ⑦山本 寛, 前田和久, 赤堀浩也, 森毅, 山口剛, 清水智治, 村田聡, 門田文, 三浦克之, 谷徹: 腹部外科手術の術後感染予測指標としてのアディポネクチンの測定意義について・第31回日本肥満学会・2010
- ⑧清水智治, 赤堀浩也, 三宅 亨, 村田 聡, 山本 寛, 小幡 徹, 遠藤善裕, 谷 徹: 敗血症患者における ESP 法による血中エンドトキシンの評価・第16回日本エンドトキシン・自然免疫研究会・シンポジウム・2010
- ⑨清水智治, 遠藤善裕, 目片英治, 山本 寛, 村田 聡, 塩見尚礼, 仲 成幸, 森 毅, 赤堀浩也, 田畑貴久, 山口 剛, 来見良誠, 谷 徹: 消化器外科周術期の血中微生物構成成分の変動・第34回日本外科系連合学会学術集会・ワークショップ・2009
- ⑩宇治祥隆, 山本 寛, 土橋洋史, 赤堀浩也, 森 毅, 清水智治, 遠藤善裕, 谷 徹: 敗血症における Adiponectin の役割について—Adiponectin 欠損マウス敗血症モデルを用いて—第24回日本 Shock 学会・2009(会長賞選考講演(基礎部門))
- ⑪生田大二, 清水智治, 龍田 健, 目片英治, 塩見尚礼, 遠藤善裕, 山本 寛, 村田 聡, 来見良誠, 谷 徹: 大腸癌手術でのプロカルシトニンテストをガイドとした術後予防的抗菌薬の投与方法の検討・第64回日本消化器外科学会総会・2009(要望演題)

[図書] (計1件)

- ①山本 寛: 特集／感染症—予防と治療の実際 Q&A 肥満 アディポネクチンと術後感染の関係は? 外科手術におけるアディポネクチン測定と術後感染の関係について教えて下さい・肥満と糖尿病・8(4):503~505・2009

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

名称: 侵襲管理方法及びアディポネクチンの利用

発明者: 前田 和久, 山本 寛

権利者: 前田 和久, 山本 寛

種類: 特許

番号: PCT/JP2005/006395

出願年月日: 2005年3月31日

国内外の別: 日本、米国、欧州 (イギリス、フランス、ドイツ、イタリア、スペイン)、韓国、中国、香港

○取得状況 (計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

<http://www.shiga-med.ac.jp/db/index.php>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山本 寛 (YAMAMOTO HIROSHI)

滋賀医科大学・医学部・助教

研究者番号: 00283557

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

谷 徹 (TANI TOHRU)

滋賀医科大学・医学部・教授

研究者番号: 20179823

前田 和久 (MAEDA KAZUHISA)

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号: 60397750