

氏名(年齢) 赤間 悠一 (39歳)
所属・職名 三重大学医学部附属病院 救命救急・総合集中治療センター
リサーチアソシエイト

受賞の感想と今後の抱負

この度は、三重医学若手研究者賞という名誉ある賞を賜り、大変光栄に存じます。本学医学部分子病態学の島岡要教授、朴恩正准教授、ならびに救命救急・総合集中治療センターの鈴木圭教授をはじめ、研究に際し御指導・御協力を賜りました多くの先生方、共同研究者の皆様へ深く感謝申し上げます。

今回の受賞を励みに、本研究で得られた知識と経験を糧とし、今後も医学の発展に寄与できるよう研鑽を積んでまいります。引き続き、御指導・御鞭撻のほど何卒よろしくお願い申し上げます。

受賞テーマ

「敗血症における ICU 関連筋力低下(ICU-AW)の分子メカニズム解析」

研究の概要と将来展望

医療の進歩とともに敗血症急性期患者に対する集学的治療の有効性が認められるようになってきた。一方で、急性期を脱することの出来た患者の増加に伴い、長期予後における新たな問題として身体機能障害、認知機能障害、精神障害が認知されるようになってきた。これらは2012年米国集中治療学会にて集中治療症候群(PICS: Post Intensive Care Syndrome)として提唱され、その中でもICU 関連筋力低下(ICU-AW: ICU-acquired weakness)は骨格筋機能障害を示す重要な疾患群であり、ICU 患者の人工呼吸期間の延長や長期的な日常生活動作(ADL)の低下、医療費の増加だけでなく、ICU 退室後の死亡率上昇とも関連している(Crit Care 2015;19:196)。ICU-AW は急性期を脱した患者の死亡率上昇と ADL の改善を妨げる重大な問題であるにも関わらず、現在のところ特異的な薬剤や治療法は確立されておらず、症状を緩和するための支持療法や栄養管理に頼らざるを得ない。そのため、救急・集中治療領域の医師や研究者にとって、ICU-AW の病態生理学的メカニズムを解明し、治療薬や治療戦略を確立することは喫緊の課題である。

本研究では、野生型(WT)とプログラム細胞死タンパク質 1(PD-1: Programmed cell death protein 1)ノックアウト(KO)マウスを用いて敗血症が骨格筋機能に与える影響を評価した。それぞれのマウスに糞便懸濁液を投与し、未治療では致死率 100%となる重症敗血症を誘導した後、定期的な抗菌薬および補液を用いた集中治療を実施することで、長期予後を解析するための敗血症生存モデルを作成した。敗血症誘導 15-17 日目に WT、PD-1KO マウスの筋重量と筋力をそれぞれ評価すると、WT マウスではいずれも有意に低下していたが、PD-1 KO マウスではこれらの低下が認められなかった。

この結果を踏まえて、次に敗血症における PD-1 欠損の筋タンパク質合成へ与える影響を評価するため、敗血症後の WT および PD-1KO マウス骨格筋内における遅筋繊維および速筋繊維関連遺伝子の発現量を解析した。遅筋関連遺伝子(Mb: Myoglobin, Tnni1: Troponin I1 slow skeletal type, Myh7: Myosin heavy chain 7)の mRNA 発現量は敗血症後 WT マウスの骨格筋において長期的に減少していた。一方、PD-1 KO マウス 骨格筋では Mb の低下を認めず、驚く

べきことに Tnni1 と Myh7 はむしろ増加していた。これらの結果から WT マウスでは敗血症後に遅筋関連タンパク質の同化が抑制されていたのに対し、PD-1KO マウスでは同化が亢進し、敗血症誘導 15-17 日目には PD-1KO が骨格筋の恒常性維持に寄与していた可能性が示唆された。さらに、この遺伝子発現の変化を裏付けるため、遅筋が主要な構成繊維であるヒラメ筋の筋原線維断面積を組織学的に評価した。その結果は遺伝子発現の変化と一致し、敗血症後の WT マウスでは断面積が有意に低下していたが、PD-1KO マウスでは維持されていた。一方、速筋関連遺伝子は両グループ共に敗血症後に低下していた。これらの結果から敗血症における PD-1 欠損は主に遅筋において骨格筋の恒常性維持に寄与している、すなわち筋保護効果を有する可能性が示唆された。

次に敗血症 PD-1KO マウスで観察された遅筋保護効果の分子学的メカニズムを解明するため、我々は骨格筋内の IL-13 に注目した。IL-13 は筋肉のホメオスタシス維持に重要な役割を果たし、運動によりその産生量が増加し、ミトコンドリア活性を促進する(Science. 2020 May 1;368(6490):eaat3987.)。さらに、急性期敗血症モデルにおける横隔膜の筋力低下抑制効果が報告されている(Tohoku J Exp Med. 1999 Nov;189(3):191-202.)。また、2 型自然リンパ球(ILC2: group2 innate lymphoid cell)は IL-13 を含む CD4+ T ヘルパー2 型 (Th2) サイトカインを産生し、T 細胞と同様に PD-1 を介するシグナルによって機能的に抑制されることが知られている(J Exp Med. 2017 Jun 5;214(6):1663-1678)。これらの知見に基づき、骨格筋随伴 ILC2 が局所的に産生する IL-13 と ILC2 に発現する PD-1 に着目し、敗血症における PD-1 障害が ILC2 による IL-13 産生を増加させ、その結果、筋力低下を防止できるのではないかという仮説を立てた。この仮説を検証するため、敗血症後の WT および PD-1KO マウスの骨格筋内 ILC2 の IL-13 産生能を調べると、予想通り PD-1KO マウスでは WT に比べて IL-13 産生が増加していた。また骨格筋内の IL-13 産生細胞を解析した結果、T 細胞と比較して ILC2 の IL-13 産生能が高く、ILC2 が主要な IL-13 産生細胞であることが示された。次に骨格筋における遅筋関連遺伝子への IL-13 の直接的な影響を評価するため、C2C12 筋管細胞を使用して in vitro で mRNA 発現量を解析した。C2C12 筋管細胞に LPS を処理して敗血症を模倣したところ、WT マウスにおける骨格筋での結果と同様に遅筋関連遺伝子の発現量が減少した。しかし、IL-13 を投与すると発現量が回復した。これらの結果から、IL-13 は敗血症によって低下した遅筋の同化作用を改善する可能性が示唆された。

以上の結果から、敗血症における PD-1 障害には骨格筋随伴 ILC2 による IL-13 産生を増加させ、長期的に引き起こされる筋力低下の抑制に寄与する可能性が明らかとなった。

関連分野における本研究の特筆すべき点

PD-1 障害による免疫応答の改善は癌に限らず、敗血症の新規治療法としても注目されている。本研究では敗血症生存患者で問題となる ICU-AW に対する PD-1 障害が、有効な治療戦略となる可能性を初めて報告した。PD-1 は、T リンパ球や ILC に発現するチェックポイント障害分子であり、感染症や癌における持続的な慢性炎症の結果として発現が増加し、免疫細胞の機能を抑制、すなわち免疫細胞の疲弊を引き起こす。疲弊した抗腫瘍 T 細胞免疫を回復させる PD-1 障害剤の臨床的有効性と安全性は、これまでいくつかの癌に対して証明されてきている(Front Immunol. 2021 Feb 17;11:624279)。一方、敗血症マウスを用いた研究でも、PD-1 障害によって敗血症の生存率が改善することが示されており、肺(Cell Rep. 2018 Jul 10;24(2):366-378)、小腸(J Surg Res. 2017 Feb;208:33-39)、腎臓(Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Apr 14;106(15):6303-8)などの多様な臓器における保護効果が報告されてきた。さらにヒトに対し

ても、近年 Phase 1b の臨床試験が報告され、安全性プロファイルも公開された。その結果、薬剤誘導性サイトカインストーム等の重篤な副作用は認められず、今後の追加データが期待される (Crit Care Med, 2019 May;47(5):632-642)。

また、これまで敗血症における PD-1 阻害の治療メカニズムは、疲弊した T 細胞の回復を通じた全身性炎症の制御に焦点が当てられていた(Nat Rev Immunol. 2013 Dec;13(12):862-74)。しかし、本研究報告では、T 細胞に加え、新たな免疫制御のプレーヤーとして ILC2 が治療ターゲットとなり得ることを示した。具体的には、敗血症後の骨格筋内 ILC2 は、PD-1 を阻害することで IL-13 産生の増加が期待でき、その結果、骨格筋肉内の恒常性回復に寄与する可能性があることを明らかにした。

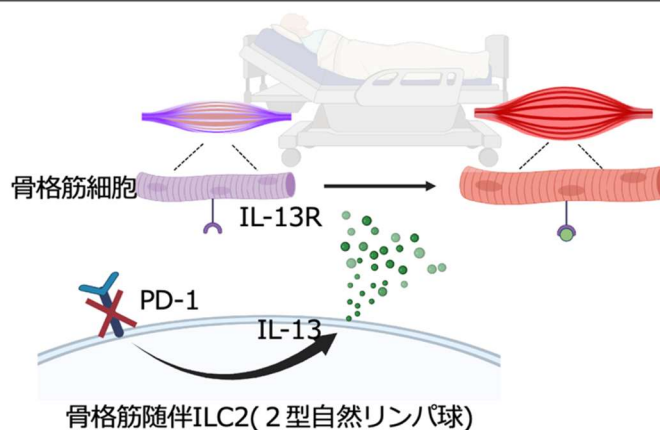
さらに、本研究では敗血症における長期的な筋力低下を解析のため、適切な動物モデルを選択・使用することが出来た。敗血症患者におきる問題の中で、長期予後のメカニズム解析はこれまで十分に進められてこなかったが、その理由の 1 つとして、従来の敗血症マウスモデルの限界が挙げられる。代表的な敗血症モデルである盲腸結紮穿刺 (CLP: Cecal ligation puncture)モデルは、重症度が高すぎて早期-中期に死亡するか、逆に軽症で早期に回復してしまうため、長期予後の解析には適していない。近年、Owen ら (Elife. 2019 Dec 3;8:e49920.) によって、重症敗血症誘導後に集中治療を施すことで、ヒトと同様に長期的な筋力低下を呈するモデルが報告された。我々は、このモデルの作成法に関して著者らのグループから直接指導を受ける機会に恵まれ、適切な長期予後解析を可能とする動物モデルを確立することができた。

本研究の将来期待される点

PICS は、近年の医療の進歩により、敗血症などの重症疾患を持つ患者の死亡率が低下したことで、その後の長期的な健康問題が注目され、認識されるようになった新規疾患群である。ICU-AW は、PICS における運動機能障害の中でも特に重要なカテゴリーとして認識されているが、現時点では有効な治療法は確立されていない。本研究の結果から、敗血症後の筋力低下に対して PD-1 阻害が骨格筋随伴 ILC2 の機能抑制を緩和し、IL-13 産生を増加させることで骨格筋保護につながる可能性が示された。この発見により敗血症誘発性 ICU-AW における骨格筋内 PD-1/ILC2/IL-13 軸が魅力的な治療標的となり得ることが明らかとなった。

今後、このメカニズムを基盤とした新規治療薬の開発や治療戦略の確立が期待される。

PD-1阻害は骨格筋内ILC2のIL-13産生能低下の緩和に寄与し、敗血症によるICU-AWを予防する



本研究に関連する代表的な原書学術論文（1 編）

Akama Y, Park EJ, Satoh-Takayama N, Ito A, Kawamoto E, Gaowa A, Matsuo E, Oikawa S, Saito M, Inoue S, Akimoto T, Suzuki K, Shimaoka M. Roles of programmed death-1 and muscle innate lymphoid cell-derived interleukin 13 in sepsis-induced intensive care unit-acquired weakness. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2024 Oct;15(5):1999-2012.

略歴

学歴

2011 年 3 月 日本医科大学医学部 卒業
2022 年 3 月 三重大学大学院医学系研究科 分子病態学講座 修了

職歴

2011 年 4 月 沖縄県立北部病院 初期研修医
2013 年 4 月 日本医科大学医学部付属病院 消化器外科 医員
2015 年 4 月 日本医科大学千葉北総病院 外科 助教
2016 年 4 月 会津中央病院 外科 医員（日本医科大学からの派遣）
2018 年 4 月 三重大学医学部附属病院 救命救急・総合集中治療センター 助教
2022 年 10 月 三重大学医学部附属病院 救命救急・総合集中治療センター
リサーチアソシエイト
2022 年 10 月 Feinstein Institutes for Medical Research Postdoctoral Research Fellow

専門分野

外科学、救急医学

医学博士、専門医資格など

医学博士（令和 4 年 3 月）
日本外科学会 外科専門医
日本救急医学会 救急科専門医
日本消化器病学会 消化器病専門医
日本消化器外科学会 消化器外科認定登録医
日本がん治療認定医