

研究区分	教員特別研究推進 独創・先進的研究
------	-------------------

研究テーマ	敗血症における性差決定因子の同定と発現調節機構の解明				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	坂本 多穂
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	黒川 洵子
		所属・職名	薬学部・学部6年	氏名	山下 ほのか
		所属・職名	薬学部・学部5年	氏名	岩鶴 果奈
	発表者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	坂本 多穂

講演題目	敗血症における性差決定因子の同定と発現調節機構の解明
------	----------------------------

研究の目的、成果及び今後の展望

敗血症は、感染に起因する制御不能な宿主反応による多臓器不全である。中でも心拍出量低下と不整脈からなる敗血症性心機能障害は各種臓器の酸素需要供給の不均衡につながり、敗血症予後に深く関与する。しかし、敗血症病態における、心電気活動異常の実態とその機序は不明点が多い。本研究では、マウス敗血症病態モデルにおける心電図解析と網羅的遺伝子発現解析を行い、敗血症誘発性不整脈発症機構の解明を目的とした。敗血症生存率には性差があり、疫学的に女性は男性より生存率が高く、動物実験でも同様の結果が報告されている。この性差分子機構を明らかにし、心機能障害と性差の関与について解明することを目標とした。

敗血症モデルマウス作製には盲腸結紮穿孔法(CLP)を用いた。敗血症性差の解析法として、性転換マウス(B6.Cg-Tg(Sry)2Ei Sryd11R1b/ArnoJ)を用いた。敗血症病態の重症度はCLP24時間後のマウス敗血症スコアと前肢握力で定量化した。敗血症心電図解析では、CLP前とCLP24時間後に、双極誘導心電図を記録し、LabChart ECG モジュールで解析した。また、敗血症時の心臓の遺伝子発現変化を調べるため、野生型 C57BL/6J(WT)雄マウスおよびFCGマウスでのRNA-seq解析を行った。敗血症WTマウスの心電図解析では、敗血症重症度の高いマウスにおいてPR間隔およびQRS間隔の延長傾向があった。これは敗血症により伝導障害が発生している可能性を示す。RNA-seqでは、CLP6h後、24h後ともに、免疫応答関連のPathwayの変動を確認した。性転換マウスの解析において敗血症生存率は、XXのみ他群と比較して有意に高かった。また、敗血症病態もXXで軽症傾向であった。FCGマウスの心電図解析では、同じく重症度の高いマウスにおいてPR間隔およびQRS間隔が延びる傾向がみられ、さらにQRS間隔に関してはXXで特にその傾向がみられた。また、2例Mobitz II型2度房室ブロック様波形がみられ、そのうち1例はその後死亡した。心電図解析から、マウスの敗血症重症時には伝導障害がみられることがわかった。軽症例で心電図波形に大きな影響がみられないことから、敗血症時の伝導障害は、症状がある閾値に達すると急激に進展すると考えられる。また、QRS間隔の延長はXXで多く見られた。QRS間隔の延長は、心室筋の伝導障害が原因であるが、XXは敗血症病態が軽症傾向であることから、実際の心拍出量などとの関連も考える必要がある。NGS解析ではイオンチャンネル遺伝子の発現変動は見つからなかったが、修飾遺伝子の変動が見られなかったことから、敗血症性不整脈にはチャンネルの機能変化に関わる可能性がある。敗血症急性症状、生存率の性差には性ホルモンと性染色体の両方の関与が示唆された。今後、例数を増やし、敗血症重症度、性差との関連の調査や、心電図・心エコーによる心機能評価を合わせて行う。