

Title	廃用性筋萎縮による敗血症増悪機序の解明
Sub Title	Elucidation of the exacerbation mechanism of sepsis in disuse muscle atrophy
Author	榎木, 裕紀(Enoki, Yuki)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2022
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2021.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>本研究では、動物モデルを用いた、廃用性筋萎縮による敗血症増悪機序について検討を行った。廃用性筋萎縮モデルには、坐骨神経切断による筋萎縮モデル (DN) を使用した。このモデルに対して、盲腸結紮穿孔 (CLP) による敗血症病態を惹起することで、敗血症に対するDNの影響を評価した。</p> <p>DNを施したマウスでは、sham処置マウスと比較して、CLPによる生存率が約20%低下した。さらに病態評価では、血中及び腹腔内菌量がDNマウスにおいて増加が見られた。臓器障害の評価では、腎障害マーカーである、Kim-1やNgal発現がDNマウスで増加し、さらに肝障害マーカーである血清中AST、ALT値がDNマウスは高値を示した。これら障害マーカーの増加と一致して、臓器切片中のアポトーシス細胞数の増加が見られた。また血清中の炎症性サイトカイン (TNF-α、IL-1β、IL-10) がDNマウスで高値を持続した。このモデルに対して、エクソソーム阻害剤であるGW4869をCLPの前後に投与することでDNマウスで見られた、生存率の低下、臓器障害の増悪及び炎症性サイトカインの増加などの敗血症病態の増悪が抑制された。以上のことから廃用性筋萎縮は敗血症予後を低下させる因子である可能性を明らかにし、この増悪機序にエクソソームが関与している可能性を見出した。今後はこれら増悪と関連するエクソソーム内包物の解析を行う予定である。</p> <p>In this study, we investigated the mechanism of sepsis exacerbation by disuse muscle atrophy in an animal model. Disuse muscle atrophy model was produced by the sciatic nerve transection (DN). The mice were subjected to cecal puncture and ligation (CLP) method to induce sepsis. The DN-operated mice had approximately 20% lower survival from CLP compared to sham-operated mice. In addition, pathological evaluation showed that blood and intraperitoneal lavage fluid bacterial amounts were increased in DN mice compared with sham mice. In the evaluation of organ injury, Kim-1 and Ngal expression, markers of kidney injury, were increased in DN mice, and serum AST and ALT levels, markers of liver injury, were higher in DN mice. Consistent with these increased markers of organ injury, there was an increase in the number of apoptotic cells in histological tissue section evaluation. Serum inflammatory cytokines (TNF-α, IL-1β, and IL-10) remained elevated in DN mice. In this model, administration of GW4869, an exosome inhibitor, before and after CLP prevented exacerbation of sepsis pathology, including decreased survival, exacerbated organ injury, and increased inflammatory cytokines, as observed in the DN mice. These findings indicate that disuse muscle atrophy may be a factor that decreases the prognosis of sepsis and that exosomes may be involved in the mechanism of this exacerbation. In the future, further evaluations are needed to identify the molecule associated with sepsis exacerbations.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2021000003-20210157

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	薬学部	職名	助教	補助額	300 (A) 千円
	氏名	榎木 裕紀	氏名 (英語)	Yuki Enoki		
研究課題 (日本語)						
廃用性筋萎縮による敗血症増悪機序の解明						
研究課題 (英訳)						
Elucidation of the exacerbation mechanism of sepsis in disuse muscle atrophy						
1. 研究成果実績の概要						
<p>本研究では、動物モデルを用いた、廃用性筋萎縮による敗血症増悪機序について検討を行った。廃用性筋萎縮モデルには、坐骨神経切断による筋萎縮モデル(DN)を使用した。このモデルに対して、盲腸結紮穿孔(CLP)による敗血症病態を惹起することで、敗血症に対するDNの影響を評価した。</p> <p>DNを施したマウスでは、sham 処置マウスと比較して、CLP による生存率が約 20%低下した。さらに病態評価では、血中及び腹腔内菌量が DN マウスにおいて増加が見られた。臓器障害の評価では、腎障害マーカーである、Kim-1 や Ngal 発現が DN マウスで増加し、さらに肝障害マーカーである血清中 AST、ALT 値が DN マウスは高値を示した。これら障害マーカーの増加と一致して、臓器切片中のアポトーシス細胞数の増加が見られた。また血清中の炎症性サイトカイン(TNF-α、IL-1β、IL-10)が DN マウスで高値を持続した。このモデルに対して、エクソソーム阻害剤である GW4869 を CLP の前後に投与することで DN マウスで見られた、生存率の低下、臓器障害の増悪及び炎症性サイトカインの増加などの敗血症病態の増悪が抑制された。以上のことから廃用性筋萎縮は敗血症予後を下させる因子である可能性を明らかにし、この増悪機序にエクソソームが関与している可能性を見出した。今後はこれら増悪と関連するエクソソーム内包物の解析を行う予定である。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>In this study, we investigated the mechanism of sepsis exacerbation by disuse muscle atrophy in an animal model. Disuse muscle atrophy model was produced by the sciatic nerve transection (DN). The mice were subjected to cecal puncture and ligation (CLP) method to induce sepsis.</p> <p>The DN-operated mice had approximately 20% lower survival from CLP compared to sham-operated mice. In addition, pathological evaluation showed that blood and intraperitoneal lavage fluid bacterial amounts were increased in DN mice compared with sham mice. In the evaluation of organ injury, Kim-1 and Ngal expression, markers of kidney injury, were increased in DN mice, and serum AST and ALT levels, markers of liver injury, were higher in DN mice. Consistent with these increased markers of organ injury, there was an increase in the number of apoptotic cells in histological tissue section evaluation. Serum inflammatory cytokines (TNF-α, IL-1β, and IL-10) remained elevated in DN mice. In this model, administration of GW4869, an exosome inhibitor, before and after CLP prevented exacerbation of sepsis pathology, including decreased survival, exacerbated organ injury, and increased inflammatory cytokines, as observed in the DN mice.</p> <p>These findings indicate that disuse muscle atrophy may be a factor that decreases the prognosis of sepsis and that exosomes may be involved in the mechanism of this exacerbation. In the future, further evaluations are needed to identify the molecule associated with sepsis exacerbations.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			