

主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第 号	氏 名	壽 原 朋 宏
<p>主 論 文 題 名</p> <p>Inhibition of the oxygen sensor PHD2 in the liver improves survival in lactic acidosis by activating the Cori cycle (低酸素応答によるCori回路の制御機構の解明～肝臓における低酸素センサーPHD2を標的とした新たな乳酸アシドーシスの治療法の開発～)</p>			
<p>(内容の要旨)</p> <p>低酸素状態に対する生体反応（低酸素応答）は、各臓器のエネルギー代謝を『低酸素モード』に切り替える。低酸素応答は主に転写因子である低酸素誘導因子hypoxia-inducible factor (HIF) によって制御されているが、そのHIFもまた“低酸素センサー”であるプロリン水酸化酵素HIF-prolyl hydroxylase 2 (PHD2) によって負に制御されている。低酸素応答下では嫌気解糖が亢進して乳酸が過剰に産生されることが知られており、実際にPHD2を欠損させたマウス胚性線維芽細胞では細胞外への乳酸放出が促進されていた。しかし、全身で低酸素応答をONにした<i>Phd2</i>ノックアウトマウス (<i>Phd2-SKO</i>マウス) は、予想に反して高乳酸血症を来さず、逆に生理的乳酸負荷後の血中乳酸濃度が対照群よりも有意に低下する現象が観察された。この相反する結果は、『生体内において、乳酸を産生する骨格筋などと、その乳酸を取り込んで糖新生などの原料として利用する肝臓との間のクロストーク (Cori回路) が低酸素応答によって活性化される』ことを示唆している。そこで、低酸素応答を肝細胞特異的に活性化させた<i>Phd2</i>ノックアウトマウス (<i>Phd2-LKO</i>マウス) を用いて、各臓器間の新たな代謝制御メカニズムを解明するべく実験を行った。</p> <p><i>Phd2-LKO</i>マウスおよび対照群に対してトレッドミル負荷試験を行ったところ、<i>Phd2-LKO</i>マウスでは運動負荷後の血中乳酸濃度が有意に低下していた。次に両群に乳酸を腹腔内投与したところ、血中乳酸クリアランス能力は<i>Phd2-LKO</i>マウスのほうが高かった。また、肝臓における糖新生に関わる遺伝子群の発現は<i>Phd2-LKO</i>マウスで上昇しており、その代謝機構の全貌を明らかにするべく安定同位体乳酸を用いたメタボローム解析を行った。その結果、<i>Phd2-LKO</i>マウスの肝臓では糖新生経路が活性化することで乳酸クリアランスを高めていることを証明するに至った。さらに<i>Phd2-LKO</i>マウスは致死的な乳酸アシドーシスの改善による生存期間の延長を認め、同様の現象はlipopolysaccharide腹腔内投与によるエンドトキシンショックモデルのwild-typeマウスに対するHIF-PHD阻害薬の経口投与でも確認された。</p> <p>これらの結果から、個体における低酸素応答は、肝臓でのCori回路活性化を介して血中乳酸値を制御していることが証明された。本研究は、敗血症や虚血再灌流傷害など、重度の乳酸蓄積による乳酸アシドーシスを来す疾患に対し、血中乳酸値正常化を目標とする治療戦略の全く新しい科学的根拠となり得ると考える。</p>			