三重大学

令和 8 年 11 月 26 日
国立大学法人 三重大学

NEWS RELEASE

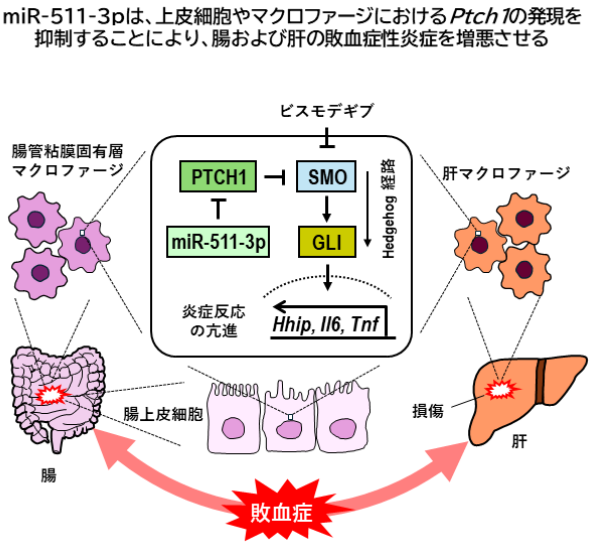
敗血症における全身炎症と急性肝障害の新たな病態増悪メカニズムを解明

miR-511-3p/PTCH1/Hedgehog シグナル軸を標的とした新薬開発へ

- 敗血症下では、miR-511-3p という小さな RNA 分子が増加し、細胞内で炎症反応にブレーキをかける PTCH1 というタンパク質が減少することを発見しました。その結果、Hedgehog シグナルという細胞内の情報伝達の仕組みが過剰に働き、炎症を引き起こす物質（IL-6，TNF）が増加することを明らかにしました。
- miR-511-3p の働きを抑える薬剤（511-Inh）を敗血症モデルマウスに投与すると、PTCH1 の発現が回復し、HH シグナルの過剰な働きが抑えられました。その結果、炎症を引き起こす物質（IL-6，TNF）の産生が大幅に減少しました。
- miR-511-3p の働きを抑えることで、敗血症モデルマウスにおける全身の炎症が軽減され、肝臓の障害も改善することを確認しました。
- 米国でがん治療薬として承認されている HH シグナル阻害薬（ビスモデギブ）でも炎症を抑える効果が確認されました。これらの成果から、miR-511-3p や HH シグナルを標的とすることが、敗血症に対するドラッグ・リポジショニング（既存薬再開発）の可能性が示されました。

【概要】

敗血症は、感染症に対する体の防御反応が過剰になり、自分自身の臓器まで傷つけてしまう、命に関わる重い病気です。しかし、こうした過剰な反応を抑え、臓器を守るための根本的な治療法は、まだ確立されていません。特に、腸の働きが損なわれ、肝臓などの重要な臓器にも障害が広がっていく仕組みについては、十分に解明されていませんでした。三重大学大学院医学系研究科分子病態学の朴恩正准教授、Deng Xi 大学院生、島岡要教授らの研究チームは、敗血症モデルマウスおよび敗血症患者の検体において、細胞内で遺伝子の働きを調節する小さな RNA 分子「マイクロ RNA-511-3p（miR-511-3p）」が著しく増加していることを発見しました。さらに詳しく調べたところ、miR-511-3p は、細胞の働きを調節する Hedgehog（HH）シグナルという仕組みにブレーキをかけるタンパク質「Patched 1（PTCH1）」の産生を抑えることがわかりました。その結果、HH シグナルのブレーキが外れて過剰に働くようになり、炎症や臓器の障害を悪化させるという、新しい仕組みを明らかにしました。この仕組みを「miR-511-3p/PTCH1/HH シグナル軸」と呼びます。さらに、miR-511-3p の働きを抑えると、PTCH1 によるブレーキ機能が回復し、HH シグナルの過剰な働きが抑えられることを確認しました。その結果、敗血症モデルマウスでは、全身の炎症や急性肝障害が大幅に軽減されま



した。今回の発見は、敗血症によって臓器が傷つく仕組みの解明につながるとともに、miR-511-3p を標的とすることで、過剰な炎症を抑え、臓器を守る新しい治療法を開発できる可能性を示しています。本研究成果は、令和 8 年 11 月 4 日に国際学術誌「Cells」に掲載されました。

【背景】

敗血症は、感染症に対する体の免疫反応が制御できなくなり、自分自身の臓器まで傷つけてしまう、命に関わる重い病気です。しかし、こうした異常な免疫反応を抑え、臓器を守るための根本的な治療法は、未だ確立されていません。特に、腸の働きが損なわれ、肝臓などの離れた臓器にも障害が広がっていく仕組みについては、十分に解明されていません。

【研究内容】

研究チームは、敗血症モデルマウスを用いて、miR-511-3p という小さな RNA 分子が炎症や臓器障害にどのように関わっているかを調べました。マウスモデルにおいて miR-511-3p の働きを抑えたところ、腸、肝臓、肺などの組織に加え、小腸の表面を覆う上皮細胞や、腸や肝臓で免疫反応を担うマクロファージと呼ばれる細胞において、PTCH1 というタンパク質の発現が回復しました。PTCH1 は、細胞内の情報伝達の仕組みである Hedgehog(HH)シグナルにブレーキをかける役割を持っています。

PTCH1 の働きが回復すると、HH シグナルの過剰な活性化が抑えられ、炎症を引き起こす物質である炎症性サイトカイン(IL-6 や TNF)の産生も減少しました。さらに、miR-511-3p の働きを抑えたマウスでは、肝臓の障害を示す血液中の指標(AST、ALT)の上昇が軽減され、急性肝障害が改善することが確認されました。また、HH シグナルの働きを直接抑える薬剤「ビスモデギブ」を投与した場合にも、炎症反応が抑えられました。この結果から、HH シグナルの異常な活性化が敗血症に伴う炎症を悪化させる重要な要因の一つであることが示されました。

【今後の展望】

本研究の成果は、miR-511-3p の働きを抑える核酸医薬や、HH シグナルの働きを抑える薬剤を利用した、敗血症の新しい治療法の開発につながる可能性を示しています。特に、過剰な炎症を抑えることで、敗血症に伴う臓器障害を軽減する新たな治療戦略として期待されます。今後は、今回使用した、細菌の成分であるリポ多糖(LPS)によって炎症を引き起こすマウスモデルに加え、実際の感染症により近い状態を再現できる盲腸結紮穿孔(CLP)モデルなどを用いて、今回発見した仕組みがさまざまな敗血症の病態にも当てはまるかを検証します。さらに、薬剤が体内でどのように吸収・分布・排出されるかを調べるとともに、治療によって生存率が改善するか、長期的な効果が得られるかについても検証を進める予定です。本研究で明らかになった「miR-511-3p/PTCH1/HH シグナル軸」は、敗血症において過剰な炎症や臓器障害が起こる仕組みを理解するための新たな手がかりとなります。将来的には、この仕組みを標的とした新しい治療薬の開発につながることが期待されます。

【用語解説】

1. **敗血症**:細菌やウイルスなどによる感染症に対して、体の免疫反応が正常に働かなくなり、自分自身の臓器を傷つけてしまう重い病気です。肺、肝臓、腎臓などの重要な臓器の働きが低下し、重症になると命に関わることがあります。
2. **マイクロ RNA511-3p(miR-511-3p)**:細胞の中で遺伝子の働きを調節する、小さな RNA 分子の一種です。マイクロ RNA は、特定の遺伝子からタンパク質が作られる過程を抑える働きを持っています。本研究では、敗血症モデルマウスや敗血症患者の血液中で miR-511-3p が増加していることを発見しました。また、PTCH1 というタンパク質の産生を抑えることで、過剰な炎症反応を引き起こすことを明らかにしました。
3. **Patched 1(PTCH1)**:細胞の働きを調節する Hedgehog(HH)シグナルにブレーキをかける役割を持つタンパク質です。通常は、HH シグナルが過剰に働かないように調節しています。しかし、敗血症では miR-511-3p が増加することで PTCH1 の産生が抑えられ、ブレーキが弱まるため、HH シグナ

ルが過剰に活性化すると考えられます。

4. **Smoothened(SMO)**: Hedgehog(HH)シグナルを細胞内に伝える役割を持つタンパク質です。通常は PTCH1 によってその働きが抑えられていますが、PTCH1 によるブレーキが弱まると活性化し、細胞内のさまざまな遺伝子の働きを変化させます。本研究では、この仕組みが炎症反応の増幅に関わっていることが示されました。
5. **Vismodegib(ビスモデギブ)**:Hedgehog(HH)シグナルを伝える SMO というタンパク質の働きを抑える薬剤です。米国では一部の皮膚がんの治療薬として承認されています。本研究では、ビスモデギブを用いて HH シグナルを抑えることで、炎症に関わる遺伝子の発現が減少することを確認しました。この結果は、HH シグナルが敗血症の炎症反応に関わっていることを裏付けています。
6. **急性肝障害（Sepsis-induced Acute Liver Injury)**:敗血症などによって肝臓の細胞が傷つき、肝臓の働きが急激に低下する状態です。肝臓の細胞が傷つくと、細胞内に含まれる AST や ALT という酵素が血液中に漏れ出すため、血液検査でこれらの数値が上昇します。また、肝臓の組織を顕微鏡で観察すると、肝細胞の傷害や炎症細胞の集まりなどが認められることがあります。

【論文情報】
掲載誌: Cells
掲載日: 2026年 11 月 4 日
(https://www.mdpi.com/2073-4409/15/21/2009)
論文タイトル: Inhibiting the miR-511-3p/PTCH1/Hedgehog Axis Alleviates Sepsis-Induced Systemic Inflammation and Acute Liver Injury
著者: Xi Deng, Haruka Kato, Eri Matsuo, Eiji Kawamoto, Motomu Shimaoka, Eun Jeong Park

【謝辞】
本研究は、JSPS 科研費 JP26K11875、JP25K10219、JP24K02546、公益財団法人岡三加藤精一文化振興財団の助成を受けたものです。

＜本件に関するお問合せ＞
三重大学大学院医学系研究科　分子病態学　准教授　朴　恩正
TEL：059-231-6408　E-mail：epark@med.mie-u.ac.jp