

## NEWS RELEASE

**敗血症によって引き起こされる ICU 関連筋力低下における PD-1 分子と骨格筋随伴2型自然リンパ球の役割**

- 重症敗血症の治療後、長期的な骨格筋機能の低下を呈することがある
- 特異的な治療薬はまだ無く、その機序も不明
- PD-1 分子が欠損したマウスモデルでは、敗血症後の ICU-AW が軽減され、筋力が維持される
- 筋力維持には ILC2 が産生する IL-13 が関与している

**【概要】**

医療の飛躍な進歩にともない敗血症患者の急性期死亡率が減少してきましたが、一方で急性期を脱した後の長期予後における新たな問題として、一部の患者に長期的な身体機能障害や精神障害が引き起こされることがわかってきました。その中でも、ICU 関連筋力低下(ICU-AW)は、集中治療を受けた患者の生活の質を著しく低下させるだけでなく長期的な死亡率にも影響する深刻な問題です。

三重大学大学院医学系研究科赤間悠一医師、朴恩正准教授、島岡要教授の研究チームは、ICU-AW のメカニズムに関する重要な発見をしました。この研究では、プログラム細胞死タンパク質 1(PD-1)と呼ばれる分子と、筋肉内に存在する免疫細胞のうち、2型自然リンパ球(ILC2)が産生するインターロイキン 13(IL-13)が、敗血症後の筋力維持に果たす役割が明らかになりました。特に、PD-1 が欠損したマウスモデルでは、敗血症後の ICU-AW が軽減され、筋力が維持されることが明らかになり、その維持には ILC2 由来の IL-13 が大きく貢献している可能性があることを世界で初めて報告しました。

**【背景】**

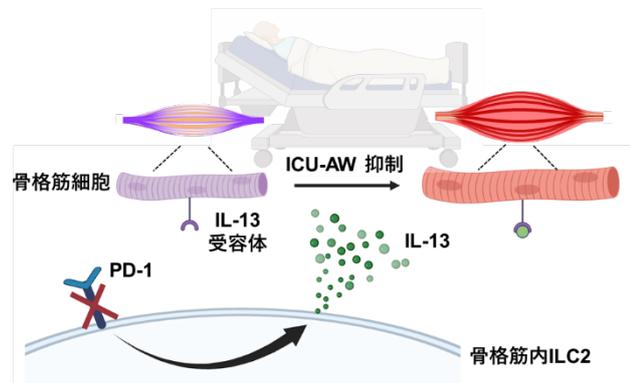
重症敗血症の治療後、患者が直面する最も深刻な問題の一つが ICU-AW です。これは、長期的な骨格筋機能の低下を伴う疾患群であり、敗血症治療後の生活の質を著しく低下させる要因となります。しかし、現在のところ、ICU-AW に対する特效薬は無く、主に支持療法や栄養管理に頼っています。この問題を解決するために、ICU-AW の病態生理学的メカニズムを解明し、新しい治療戦略を模索することが求められています。

**【研究内容】**

本研究では、敗血症による ICU-AW のメカニズムを解明するために、PD-1 欠損マウスを使用しました。敗血症を誘導した後、野生型マウスでは長期的な筋力低下を認めましたが、PD-1 欠損マウスでは筋力と筋重量が維持され、筋力低下が防がれていることを確認しました。この結果を受けて、敗血症後のそれぞれのマウスにおける筋タンパク質合成の機能を評価するため、筋肉を構成する主要なタンパク質の骨格筋内メッセンジャーRNA(mRNA)発現量を評価しました。野生型マウスでは敗血症誘導後、長期的に遅筋線維関連遺伝子の mRNA が低下していたのに対し、驚くべきことに、PD-1 欠損マウスでは、これらの発現が維持または増加しており、筋保護機能への関与が考えられました。実際に骨格筋断面積を詳しく調べてみると、PD-1 が欠損しているマウスでは遅筋断面積が保たれていることがわかりました。

IL-13 は筋肉のホメオスタシスを保っていることを示すこれまでの研究から、IL-13 が敗血症における遅筋保護に重要な役割があると予想しました。骨格筋の細胞株を用いた細胞実験にて、敗血症を模してリポポリサッカライド(LPS)処理すると、野生型マウスでの結果と同様に遅筋関連遺伝子の mRNA 発現量が減少しましたが、IL-13 投与によって mRNA 発現の低下は回復しました。このことから、IL-13 投与は敗血症で低下した遅筋の合成作用を少なくとも部分的には改善させることが示されました。次に骨格筋内では T 細胞と比較して ILC2 の方が IL-13 を産生能が高く、ILC2 が主要な IL-13 産生細胞であることを確認しました。最後に、野生型マウスに比べ PD-1 欠損マウスの筋肉内では、ILC2 による IL-13 の産生量が増加していることを示しました。このことから、PD-1 欠損における筋力維持には ILC2 由来の IL-13 が関与していることが明らかとなりました。これらの結果は、PD-1 阻害が ICU-AW に対する新たな治療法として有望であることを示唆しており、今後の治療戦略の開発に向けた重要な基礎データとなります。本プレスリリースに用いた図は BioRender.com で作成しています。

#### PD-1阻害と骨格筋ILC2由来のIL-13が重症敗血症後のICU-AWを防ぐ



次に骨格筋内では T 細胞と比較して ILC2 の方が IL-13 を産生能が高く、ILC2 が主要な IL-13 産生細胞であることを確認しました。最後に、野生型マウスに比べ PD-1 欠損マウスの筋肉内では、ILC2 による IL-13 の産生量が増加していることを示しました。このことから、PD-1 欠損における筋力維持には ILC2 由来の IL-13 が関与していることが明らかとなりました。これらの結果は、PD-1 阻害が ICU-AW に対する新たな治療法として有望であることを示唆しており、今後の治療戦略の開発に向けた重要な基礎データとなります。本プレスリリースに用いた図は BioRender.com で作成しています。

本研究は JSPS 科研費(21K09069, 19KK0224, 22K08971, 22K09160, 19KK0196)、武田科学振興財団の支援を受けて実施されました。

#### 【今後の展望】

PD-1 阻害剤は既に癌治療において広く使用されておりますが、本研究成果は、PD-1 阻害剤が敗血症患者に対する ICU-AW の新たな治療法となる可能性を示唆しています。本研究により PD-1 が ICU-AW における筋力低下に重要な役割を果たしていることが明らかになり、PD-1 を標的とした新しい治療戦略の開発が期待されます。

#### 【用語解説】

敗血症：… 体内に侵入した細菌等の病原体が血液中で増殖し、全身に広がることによって引き起こされる重篤な状態です。その結果、臓器障害を引き起こし、最悪の場合、死に至ることもあります。

ICU-AW … 集中治療室(ICU)に長期間入院している患者に発生する筋力の低下や筋肉の萎縮を指す医学的な状態です。この状態は、患者が ICU を離れても長期間にわたり続くことがあり、日常生活の質に大きな影響を与えることがあります。ICU 関連筋力低下を予防するための研究や治療法の開発は、集中治療医学における重要な課題の一つです。

野生型マウス … 最も一般的な形態や機能を持つ個体です。

PD-1 … 免疫系における重要な調節分子であり、細胞表面に存在する受容体タンパク質です。PD-1 は、免疫応答を抑制する役割を持ちます。

IL-13 … 免疫系で重要な役割を果たすサイトカインの一つです。サイトカインとは、細胞間で情報を伝達するために分泌されるタンパク質で、免疫応答の調整や炎症反応の制御に関与します。

ILC2 … 自然免疫系の一部を構成する細胞群で IL-13 以外にも IL-5 を産生することが知られています。これらのサイトカインは、主にアレルギー反応への関与が知られており、ILC2 は喘息やアレルギー性疾患の分野で頻りに研究されています。

遅筋 … 速筋とともに骨格筋を構成する筋繊維の種類です。

細胞株 … 主に研究で用いるため、特定の種類の細胞を長期間にわたって培養できるようにした細胞の集団を指します。これらの細胞は、均一な特性を持ち、同一の遺伝情報を持つため、研究や実

験において便利で再現性の高い材料となります。

mRNA … 遺伝情報を DNA から細胞内のリボソームに運び、そこでタンパク質の合成を指示する役割を持つ一本鎖の RNA 分子です。

LPS … グラム陰性細菌の外膜に存在する大きな分子で、細菌の構造的な成分の一部で、免疫系に対して強力な刺激を与える物質として知られています。例えば、大腸菌などのグラム陰性菌が体内に侵入すると、LPS によって強い炎症反応を引き起こされます。

#### 【論文情報】

掲載誌: Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle

掲載日: 2024 年 7 月 17 日

DOI: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jcsm.13548>

論文タイトル: Roles of programmed death-1 and muscle innate lymphoid cell-derived interleukin 13 in sepsis-induced intensive care unit-acquired weakness

著者: Yuichi Akama, Eun Jeong Park, Naoko Satoh-Takayama, Atsushi Ito, Eiji Kawamoto, Arong Gaowa, Eri Matsuo, Satoshi Oikawa, Masafumi Saito, Shigeaki Inoue, Takayuki Akimoto, Kei Suzuki, and Motomu Shimaoka

#### <本件に関するお問合せ>

三重大学大学院医学系研究科 リサーチアソシエイト

救急集中治療医学

赤間 悠一

TEL: 059-231-5036 E-mail: [y-akama@med.mie-u.ac.jp](mailto:y-akama@med.mie-u.ac.jp)

三重大学大学院医学系研究科 准教授

分子病態学

朴 恩正

TEL: 059-231-6408 E-mail: [epark@med.mie-u.ac.jp](mailto:epark@med.mie-u.ac.jp)

三重大学大学院医学系研究科 教授

分子病態学

島岡 要

TEL: 059-231-5036 E-mail: [shimaoka@med.mie-u.ac.jp](mailto:shimaoka@med.mie-u.ac.jp)