

【目的】 敗血症は、炎症を誘発するグラム陰性菌成分の LPS 等が原因で 3 割が絶命する重篤な疾患である。地球全体では 3 秒に 1 人が敗血症で死亡しているとされ、その直接死因は過剰な炎症にあるものと考えられているが、炎症を標的とした分子標的薬やステロイドの救命効果が限定的であることから、これまでにない新しい病態仮説の提唱が求められている。我々は、無痛覚神経マウス (Nav1.8Cre Rosa26DTA) が、末梢組織の炎症状態が野生型マウスと同程度であるにもかかわらず、LPS の投与に対してきわめて脆弱であることを見出した。当該マウスは LPS 投与後、痙攣を伴いながら死亡したため、中枢異常が直接死因となっている可能性を考えて脳の FDG-PET とメタボローム解析を実施したところ、脳全域にわたる FDG の集積障害と解糖系・TCA サイクルの減弱、ならびにキヌレニン経路代謝産物の増加が観察された。これらの結果は、LPS を投与されたマウスの痛覚神経がなんらかのメカニズムで脳の細胞呼吸低下とキヌレニン経路の過剰な活性化を抑制していることを意味する。そこで本研究では、こうした LPS に対する痛覚神経性トレランスの分子機序解明を通じて、これまでにない病態仮説に立脚した新しい敗血症治療戦略の提案を目指した。

【方法】 LPS を投与された無痛覚神経マウス脳組織のトランスクリプトーム・メタボローム、ならびに後根神経節のトランスクリプトームデータをもとに、敗血症の際の脳代謝を正常化させる痛覚神経由来因子の同定を目指した。

【結果】 脳ミクログリアにおける IDO1 の発現上昇に伴うキノリン酸の過剰産生によってもたらされる脳のエネルギー不足が、敗血症の真の死因であることを示唆する知見が得られた。エンドトキシンで刺激された痛覚神経は、抗菌ペプチドの一種である Reg3 γ を産生することで脳ミクログリアの IDO1 の発現を抑制し、敗血症の死亡率を低減させていることも判明した。

痛覚神経性トレランスの分子機構

