

研究区分	教員特別研究推進（独創・先進的研究）
------	--------------------

研 究 テーマ	新規治療戦略構築に向けた敗血症誘発性心筋症発症機構の解明				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	児玉 昌美
	研究協力者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	黒川 洵子
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	清水 聡史
		所属・職名	薬学部・客員教授	氏名	渡邊 泰秀
		所属・職名	国立がん研究センター ・基礎腫瘍学ユニット独立 ユニット長	氏名	大木 理恵子
	発 表 者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	児玉 昌美

講演題目
新規治療戦略構築に向けた敗血症誘発性心筋症発症機構の解明
研究の目的、成果及び今後の展望
本研究は、敗血症誘発性心筋症の発症機構を解明し、新規治療戦略の構築につなげることを目的としている。特に本研究では、心筋再分極過程に関与する緩徐活性化型遅延整流性K⁺チャネル（I_{Ks}）に着目した。申請者らはこれまでに、I_{Ks}を心筋特異的に発現するトランスジェニックマウス（I_{Ks}-Tg）を用いた敗血症モデルにおいて、野生型マウスと比較して生存率が高いことを見出している。本研究では、この知見に基づき、I_{Ks}が病態進行および予後に与える影響を明らかにすることを目指した。 本年度は、まず野生型マウスを用いた敗血症モデルにおける体温および心拍数の経時的変化を、テレメトリー法による連続測定で解析した。盲腸内容物（CS）投与後24時間の時点で、敗血症病態が改善した個体（回復群）と重症化した個体（重症群）に分類し、両群間で指標の推移を比較した。その結果、体温および心拍数は両群ともにCS投与後2時間まで一過性に上昇し、その後6時間にかけて低下した。CS投与後6時間以降、回復群では反転上昇を示したのに対し、重症群では低下が持続した。これらの結果から、CS投与後6時間は、その後の敗血症病態に関与する重要な生理的分岐点である可能性が示唆された。 さらに、I_{Ks}-Tgマウスを用いた敗血症モデルにおいても同様の解析を行ったところ、野生型マウスと比較して回復群に分類される個体の割合が増加していた。一方で、同等の敗血症重症度における体温および心拍数の時間推移や心機能指標には顕著な差は認められなかった。これらの結果から、I_{Ks}は敗血症における病態進行そのものを変化させるのではなく、急性期における生理的分岐点において、回復群へ移行する個体の割合を増加させることで予後に影響を及ぼす可能性が示唆された。すなわち、I_{Ks}は敗血症進行の速度や重症度そのものではなく、一定の病態に至った後の転帰決定過程に関与していると考えられる。 心エコー解析により、CS投与後6時間の分岐点において、回復群では重症群に比べて心拡張能が維持されていることが明らかとなっている。今後は、この分岐点における心拡張能および心拍調節応答能に着目し、心拍変動解析による自律神経調節機能の評価、薬理学的介入による心拍応答性の検証、ならびに洞房結節および心房筋細胞における電気生理学的解析を統合的に行うことで、I_{Ks}が生理的ストレスに対する心拍調節耐性の維持に果たす役割を明らかにする。これにより、敗血症急性期における予後決定機構の理解を深化させ、心拍調節機構を標的とした新規治療戦略の基盤構築を目指す。