

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

研究テーマ	敗血症横紋筋不全における性染色体由来性差の解明				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	坂本 多穂
	研究分担者	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	山口 賢彦
		所属・職名		氏名	
	発表者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	坂本 多穂

講演題目	敗血症横紋筋不全における性染色体由来性差の解明
------	-------------------------

**研究の目的、成果及び今後の展望**

【目的】敗血症は、感染に起因する多臓器不全であり、人類最大の死亡要因である。敗血症は加齢により発症・重症化しやすく、高齢化社会を迎える我が国では罹患者数が増加し続けている。敗血症治療薬の開発は喫緊の課題であり、長年にわたり臨床応用をめざした研究が進められているが、有効性を証明できた治療薬は存在しない。我々は新たな敗血症創薬標的として性差に着目した。敗血症は女性の方が男性よりも生存率が高く、骨格筋の敗血症応答がこの背景にあることが示唆されている。本研究では性転換マウスにおける敗血症応答の差異を解析し、それらにおける遺伝子発現の差異をRNA-Seqで網羅的に解析した。さらに見出された遺伝子について発現調節機構を検討した。

【成果】性転換マウスは性染色体構成と性別が独立する4群のマウス (Four Core Genotypes: XX♂, XX♀, XY♂, XX♀) からなる。この4群を比較すると性差の起源が性染色体によるものか性ホルモンによるものか解析できる。性転換マウスに盲腸穿孔法 (CLP) により多菌性敗血症を発症させたところ、CLP処置24時間後の筋力および敗血症スコアでは4群間で有意な変動はなかった。一方、96時間後の生存率はXX♀が他の3群よりも高かった。この結果は、性染色体構成XXかつ女性ホルモンが存在することが、敗血症生存に有利であることを意味する。この現象をもたらす因子を探索するため、敗血症を発症した性転換マウス4群の骨格筋における遺伝子発現の差異を網羅的遺伝子発現変動解析 (RNA-Seq) により解析した。敗血症生存率の高かったXX♀における特異的発現変動遺伝子として4つの遺伝子が検出された。これらは全て炎症状況下で発現変動する遺伝子であり、うち3つは分泌タンパクをコードし、1つは転写調節因子をコードしていた。次に見出された分泌タンパク遺伝子の発現調節機構を解析した。性染色体構成がXXであるC2C12マウス骨格筋芽細胞を分化させて筋管細胞を作製し、この細胞における3つの遺伝子 (遺伝子*M*, 遺伝子*P*, 遺伝子*S*) の発現変化を定量PCRで検討した。遺伝子*M*と遺伝子*P*は、内毒素により発現量が増加し、女性ホルモン17βエストラジオールはこの反応を増強した。一方、男性ホルモンであるテストステロンによるこれらの発現増強効果は認められなかった。この結果は性転換マウスで得られた結果を支持する。

【今後の展望】性転換マウス敗血症モデルにおいて4つの敗血症性差因子の候補遺伝子を見出した。特に遺伝子*P*はヒトでも発現し、COVID-19軽症患者にて高発現することが報告されており、敗血症抵抗性因子として有望である。今後は、遺伝子*P*ノックアウトマウスを作製し、敗血症性差への影響を検討する。さらに遺伝子*P*がコードする分泌タンパクPの投与が敗血症治療に有効か検討する。