

論文審査の結果の要旨

Low-intensity exercise in the acute phase of lipopolysaccharide-induced sepsis improves lipid metabolism and survival in mice by stimulating PGC-1 α expression

LPS 誘発敗血症急性期の低強度運動が PGC-1 α 発現刺激を介して
マウスの脂質代謝と生存率を改善する

日本医科大学大学院医学研究科 外科系救急医学分野
大学院生 苛原 隆之

Journal of Trauma and Acute Care Surgery 第 80 卷 第 6 号 2016 掲載

外傷や敗血症など高度な侵襲を受けた重症患者に対する適切な栄養管理は重要であるが、エネルギー代謝を含めた詳細に関しては不明瞭な部分が多い。特に、侵襲時における急性期のエネルギー代謝の視点から生命予後との関連を考察した報告はない。一方、侵襲時に脂質代謝を上昇させる PGC-1 α はエンドトキシン(LPS)によって抑制され、脂質代謝を運動負荷で上昇することが報告されている。

そこで申請者は、重症敗血症急性期に PGC-1 α を活性化する運動負荷が、敗血症時に低下した脂質代謝を上昇させ栄養状態を改善し、その結果生存率改善などの治療的効果を有するという仮説を立て、以下の実験を行った。C57BL/6 マウスに種々の用量(低用量群:1mg/kg, 中用量群:5mg/kg, 高用量群:10mg/kg)の LPS を投与して敗血症モデルを作成した(n=15-16)。これに対照群を加えた 4 群をさらに安静群と運動群に分け(各群 n=7-8)、運動群にはトレッドミルによる低強度の運動を課した。これら計 8 群の生存率と生体反応の測定、および呼気ガス分析による間接熱量測定を 72 時間行い、脂質酸化量を算出した。さらに内因性脂肪の利用状態を評価するために精巣上体脂肪を採取し重量を測定するとともに血漿および肝臓の脂質濃度を測定した。また肝臓における mRNA とタンパク質の PGC-1 α 発現を測定した。

その結果、LPS 高用量群で運動群は安静群に比して生存率が有意に改善した(p<0.05)。間接熱量測定では、安静時の脂質酸化量は敗血症群において低下していたが、いずれの群でも運動により上昇する傾向をみとめ、また脂質代謝上昇と生存率の相関も示唆された。精巣上体脂肪重量と脂質濃度からは、敗血症時には内因性脂肪の利用が低下するが運動により上昇し、脂質がエネルギー源として肝臓に運ばれていることが示唆された。PGC-1 α の mRNA 発現も安静時には敗血症重症度に応じた抑制を示したが(p<0.001)、運動により著明な活性化をみとめた(p<0.05)。タンパク質発現も同様の変化を示した。すなわち敗血症時には PGC-1 α 発現が抑制されるが、運動により活性化されることが示唆された。

以上の結果から示唆されるメカニズムとして、まず重症敗血症時に安静状態であると PGC-1 α が抑制され、脂質酸化量と内因性脂肪利用が低下した結果、栄養状態が悪化し転帰不良となるが、運動介入すると PGC-1 α が活性化され、脂質酸化量と内因性脂肪利用が上昇した結果、栄養状態が維持され転帰が改善すると考えられた。二次審査では、実験結果の解釈に加え、LPS や運動による PGC-1 α の抑制・活性化のメカニズム、他臓器における PGC-1 α の発現・作用、筋肉への電気刺激など臨床応用の可能性等について議論され、いずれも的確な回答を得た。本研究は、敗血症発症後急性期の運動介入が治療的効果を持つ可能性があるという画期的な知見を示した研究であり、学位論文として価値のあるものと判定した。