

Genetic deletion of translocator protein exacerbates post-sepsis syndrome with activation of the C1q pathway in septic mouse model

(トランスロケータータンパク質の遺伝子欠損は、敗血症モデルマウスにおいて C1q 経路の活性化を伴って敗血症後症候群を悪化させる)

菊谷 知也

(医系科学研究科 医歯薬学専攻)

敗血症は救急集中治療領域において頻度が高く、死亡率も高い重要な疾患である。高齢化に伴い、敗血症の罹患者数は増加している。医学の進歩により敗血症の救命率は向上しているが、生存者における長期的な精神障害・認知機能障害などの後遺症が問題になっており、敗血症後症候群と呼ばれている。

トランスロケータータンパク質 18kDa (TSPO) は、炎症、酸化ストレス、中枢神経系でのステロイド生成に関与するミトコンドリアタンパク質である。多くの研究で、TSPO が精神疾患や神経変性疾患における中枢神経の炎症を反映するバイオマーカーであることが示されているが、このタンパク質が敗血症後症候群においてどのような役割を担っているのかは、いまだ明らかにされていない。

本研究の目的は、CLP (cecal ligation and puncture) 手術によって誘発された敗血症後の精神・認知障害に関連したマウスの行動の障害における TSPO の役割を調べることであった。動物を、(i) wild type (WT) + sham, (ii) WT + CLP, (iii) TSPO knock out (TSPOKO) + CLP の 3 群に分けた。手術後 17 日目までの生存率と体重変化を連日評価した。また、生存したマウスについて、不安様行動、うつ様行動、認知機能、運動活動、前肢筋力を、それぞれ高架式十字迷路、尾懸垂試験、Y 迷路、オープンフィールド試験、握力試験により評価した。行動実験終了後に、マウスの海馬を採取し RNA を抽出後、RNA-seq により、遺伝子発現の変化を調べ、行動試験との関連を評価した。

TSPOKO マウスでは、WT マウスに比べて、CLP による死亡率が高く、体重減少が顕著であり長期に遷延した。また、TSPOKO マウスでは、敗血症回復後の不安様行動、うつ様行動、前肢筋力低下が WT マウスに比べて顕著であることが明らかとなった。CLP 手術を行っていない状態では、TSPOKO マウスと WT マウスの間に、これらの不安様行動、うつ様行動、前肢筋力などに差は認めなかったことから、これらの TSPO KO マウスに認められた行動表現は、CLP の後遺症であることが示唆された。

海馬の RNA-seq 解析により、TSPOKO+CLP 群で WT+CLP 群に比べて有意に発現上昇していた遺伝子のうち、C1q 補体経路の遺伝子 (C1qb、C1qc、Tyrobp) の発現上昇が、高架式十字迷路での不安様行動の程度と有意に相関があることが明らかになった。これらの遺伝子の発

現の上昇は、尾部懸垂試験におけるうつ様行動や、握力試験での筋力低下とも相関があり、C1q 経路の敗血症後症候群における役割を支持するものであった。C1q 経路は病的なシナプス除去のタグとして最近注目されていることから、本研究は、C1q 経路が敗血症後症候群で観察される精神・認知障害に関与していることを示唆するものであった。