

PRESS RELEASE (2025/08/22)

**敗血症性心筋症が生じる仕組みを解明・治療開発に向けた基盤を構築**

～敗血症における多臓器不全に対する新たな治療開発に期待～

**ポイント**

- ① 重症感染症に伴う臓器障害、すなわち敗血症（※1）は致命的な病態であり、さらなる病態の解明と治療法の開発は喫緊の課題です。
- ② 敗血症における多臓器不全（Multiple Organ Dysfunction Syndrome, MODS; ※2）は、細胞障害性低酸素（cytopathic hypoxia; ※3）と呼ばれる概念的な現象で説明されてきましたが、その詳細な分子機序はこれまで明らかにされていませんでした。
- ③ MODS の一つである敗血症性心筋症（敗血症に伴う左室収縮不全）では、菌体成分に応答して増加する低酸素応答因子（hypoxia-inducible factor-1, HIF-1 $\alpha$ ; ※4）が心筋細胞の酸素利用障害を引き起こしており、さらに炎症応答に伴って生じるリン脂質代謝の活性化が HIF-1 $\alpha$  を増加させることを突き止めました。
- ④ 研究で明らかにした「敗血症で HIF-1 $\alpha$ が増加する」、あるいは「HIF-1 $\alpha$ が cytopathic hypoxia を引き起こす」分子機序から、複数の治療標的を見出しています。解明した分子基盤を背景に、敗血症性心筋症、ひいては MODS に対する新たな治療の開発が期待されます。

**概要**

重症感染症では、全身の臓器機能が障害される「MODS」を伴い、“敗血症”と呼ばれる重篤な病態に至ります。敗血症の致死率は30%以上とされ、日本国内では年間約81,000人が亡くなっていると推定されています。これまで、敗血症における臓器障害は「細胞障害性低酸素（cytopathic hypoxia）」とされる概念的な現象によって説明されてきましたが、その詳細な仕組みは明らかではありませんでした。

本研究により、MODSの代表的な臓器障害である敗血症性心筋症において、菌体成分に対する生体の過剰な免疫応答によって増加した低酸素応答因子（hypoxia-inducible factor-1, HIF-1 $\alpha$ ）が、cytopathic hypoxia および MODS の核心的な分子メカニズムであることを明らかにしました。

九州大学病院別府病院内科の池田昌隆助教、および医学系学府博士課程の渡邊雅嗣氏（現・九州大学病院麻酔科蘇生科助教）らの研究グループは、低酸素環境に順応するために細胞を“省エネモード”に移行させる転写因子 HIF-1 $\alpha$  が、菌体成分に対する生体の過剰な免疫応答により低酸素環境とは無関係に誘導され、実際には酸素が充足する環境にも関わらず、酸素利用ができない状態（cytopathic hypoxia）が引き起こされ、敗血症性心筋症の発症につながることを示しました。

さらに、HIF-1 $\alpha$  が cytopathic hypoxia を引き起こす仕組み、ならびに菌体成分に応答して HIF-1 $\alpha$  が増加する仕組みを解明することで、敗血症性心筋症、ひいては MODS に対する複数の新たな治療標的を突き止めることに成功し、新規治療法の開発に向けた研究基盤を構築しました。

COVID-19 パンデミックでも明らかとなったように、感染症は依然として人類にとっての深刻な脅威です。その致死性の根幹である敗血症、すなわち MODS の克服は人類の健康・福祉にとっての最重要課題の一つです。本研究成果を基盤とした新たな治療法の開発により、敗血症の克服と重症感染症からの転帰の改善が期待されます。

本研究成果は英国の科学誌「Nature Cardiovascular Research」に2025年8月19日（火）午後6時（日本時間）に掲載されました。

## 【研究の背景と経緯】

重症感染症では、全身の臓器機能が障害される「MODS」を合併し、“敗血症”と呼ばれる重篤な病態に至ります。敗血症の致死率は30%以上とされ、日本国内では年間約81,000人が亡くなっていると推定されています。特に、COVID-19パンデミックにて明らかとなったように、感染症は依然として人類にとっての深刻な脅威であり、克服すべき健康・福祉における喫緊の課題です。

これまで、敗血症におけるMODSの原因として「細胞障害性低酸素 (cytopathic hypoxia)」とされる概念的な現象で説明されてきましたが、その詳細な仕組みは明らかではありませんでした。

## 【研究の内容と成果】

本研究では、本来低酸素環境により発現が亢進する転写因子 HIF-1 $\alpha$  が、低酸素とは無関係に菌体成分に対する過剰な炎症応答によって発現が亢進することに着目しました。HIF-1 $\alpha$  は低酸素環境下において増加し、細胞を“省エネモード”に移行させることで低酸素環境下での細胞生存を可能とする転写因子ですが、敗血症では低酸素非依存、すなわち低酸素とは無関係の炎症応答によって HIF-1 $\alpha$  が増加することで、実際には低酸素環境にないにも関わらず、細胞は省エネモードとなり、細胞および臓器の機能障害を引き起こしていることを明らかにしました。

さらに、HIF-1 $\alpha$  は誘導型 NO 合成酵素 (iNOS) の発現亢進を介した過剰な NO によりミトコンドリアの機能を低下させ、酸素の利用障害を引き起こしていることを明らかにしました。また、炎症応答によって誘導されたリン脂質代謝酵素である COX2 と PLA2G2A (ないし、PLA2G5) がそれぞれプロスタグランジン E2 およびリゾリン脂質と脂肪酸を生成し、これらが細胞内の HIF-1 $\alpha$  を安定化させることで HIF-1 $\alpha$  の発現量が亢進していることを明らかにしました。

## 【今後の展開】

本研究による病態の解明により、HIF-1 $\alpha$  そのもののみならず、HIF-1 $\alpha$  を安定化させるリン脂質代謝、HIF-1 $\alpha$  により cytopathic hypoxia を引き起こす iNOS や NO、など様々な治療標的が明らかとなっています。これらの病態解明を基盤としたさらなる治療開発により、敗血症の克服と重症感染症の転帰の改善が期待されます。

## 【参考図】

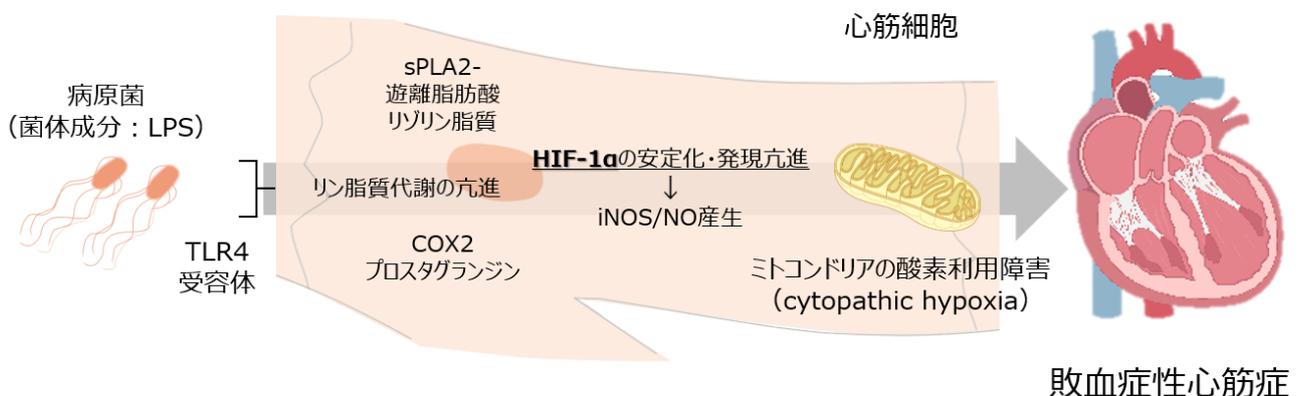


図1 重篤な感染症により生じる cytopathic hypoxia の分子機序と HIF-1 $\alpha$  の役割：炎症応答により活性化したリン脂質代謝は HIF-1 $\alpha$  の発現を亢進させ、iNOS/NO の過剰な産生を介して cytopathic hypoxia を引き起こす。

LPS, lipopolysaccharide; TLR, Toll-like receptor; sPLA2, secretory phospholipase A2; COX2, cyclooxygenase2; iNOS, inducible nitric oxide synthase; NO, nitric oxide.

## 【用語解説】

### (※1) 敗血症

感染に対する調節不全の宿主応答によって引き起こされる、生命を脅かす臓器障害を伴った状態。

### (※2) 多臓器不全症候群 (Multiple Organ Dysfunction Syndrome, MODS)

重症傷病を契機として生じる、制御不能な炎症反応（過剰なサイトカイン産生）により、2つ以上の臓器、または生体機能系に進行性の機能障害が生じる状態。

### (※3) 細胞障害性低酸素 (cytopathic hypoxia)

細胞は主にミトコンドリアにおいて酸素を利用してエネルギーを生成するが、酸素が十分に存在しているにもかかわらず、細胞（あるいはミトコンドリア）が酸素を利用できず、エネルギー不足による細胞機能不全に陥る状態を指す概念的な現象。

対照的な概念として、低酸素性低酸素 (hypoxic hypoxia) がある。

### (※4) 低酸素誘導因子 (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )

低酸素環境下で増加し、細胞が低酸素に順応するための応答（低酸素応答）を担う転写因子。酸素が十分に存在する環境では、酸素依存的な水酸化修飾を受けて速やかに分解されるが、低酸素環境下では水酸化修飾が起こらず、分解されずに細胞内に蓄積する。HIF-1 $\alpha$ の発見およびその生体内での機能解析に貢献した Gregg L. Semenza, William G. Kaelin Jr., Peter J. Ratcliffe の3氏は、2019年にノーベル生理学・医学賞を受賞している。

## 【謝辞】

本研究は JSPS 科研費 (JP24K22274, JP24K02449, JP23H05481)、公益財団法人日本応用酵素協会、公益財団法人 MSD 生命科学財団、先進医薬研究振興財団、公益信託循環器学研究振興基金、読売テレビチャリティ基金研究助成の研究助成を受けたものです。

## 【論文情報】

掲載誌：Nature Cardiovascular Research

タイトル：Excessive HIF-1 $\alpha$  Driven by Phospholipid Metabolism Causes Septic Cardiomyopathy through Cytopathic Hypoxia

著者名：Masatsugu Watanabe, Masataka Ikeda\*（責任著者）, Ko Abe, Shun Furusawa, Kosei Ishimaru, Takuya Kanamura, Satoshi Fujita, Hiroko Deguchi Miyamoto, Eisho Kozakura, Yoko Shojima Isayama, Yuki Ikeda, Takashi Kai, Toru Hashimoto, Shouji Matsushima, Tomomi Ide, Ken-ichi Yamada, Hiroyuki Tsutsui, Ken Yamaura, Kohtaro Abe

D O I : 10.1038/s44161-025-00687-1

論文は[こちら](#)のリンクから閲覧が可能です

## 【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学病院別府病院内科 助教 池田 昌隆 (イケダ マサタカ)

TEL : 0977-27-1640 FAX : 0977-27-1641

Mail : ikeda-m@cardiol.med.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学 広報課

TEL : 092-802-2130 FAX : 092-802-2139

Mail : koho@jimu.kyushu-u.ac.jp