

論 文 内 容 要 旨

題目 Diisopropylamine Dichloroacetate, a Novel Pyruvate Dehydrogenase Kinase 4 Inhibitor, as a Potential Therapeutic Agent for Metabolic Disorders and Multiorgan Failure in Severe Influenza

(新規 PDK4 阻害薬のジイソプロピルアミンジクロロ酢酸は、重症インフルエンザ感染による代謝障害や多臓器不全の治療薬となる)

著者 Kazuhiko Yamane, Irene L. Indalao, Junji Chida, Yoshikazu Yamamoto, Masaaki Hanawa, Hiroshi Kido

平成 26 年 5 月発行 PLoS One 第 9 巻第 5 号 e98032 に発表済

内容要旨

インフルエンザ感染の重症化は、代謝の未熟な乳幼児や代謝障害を持つ慢性疾患患者や高齢者に多く、その対策が強く望まれている。インフルエンザウイルスの体内増殖は、インフルエンザウイルス-サイトカイン-プロテアーゼサイクルによって調節されていることを我々はこれまで報告してきたが、感染の重症化にはサイトカインストームと、このサイクルと共役する体内代謝破綻が重要な役割を果たしていることを見出した。本研究では、体内代謝の中でもエネルギー代謝に注目して重症化機序を解明し、具体的な治療薬を提案した。

致死量のインフルエンザウイルスをマウスに感染させると 7 日ほどで死に至るが、体内代謝破綻の視点から死亡原因を解析したところ、感染 7 日目の各組織の ATP の顕著な減少と、これに対応したピルビン酸デヒドロゲナーゼ (PDH) の活性低下が明らかとなった。ピルビン酸を脱炭酸化してアセチル CoA に変換する PDH は、TCA サイクルや脂肪酸合成系と密接に関与し、生体エネルギーの恒常性において重要な役割を担っている。

本研究では、PDH と複合体を形成してその活性を制御しているピルビン酸脱水素酵素リン酸化酵素 (PDK) の中で、インフルエンザ感染によって特に顕著に発現誘導を受ける PDK4 が PDH をリン酸化してその活性低下を誘導し、多臓器不全の引き金を引いていることを明らかにした。このことから、インフルエンザ感染の新規重症化治療薬として、PDK4 活性阻害薬の有用性が示唆された。

PDK4 阻害剤にはこれまでジクロロ酢酸が知られていたが、その副作用のため

治療薬として認可されていなかった。本研究では、過去50年間肝臓保護剤として副作用報告なしに使用され続けているジクロロ酢酸誘導体のジイソプロピルアミンジクロロ酢酸(DADA)に注目した。PDK4阻害活性の解析から、DADAはジクロロ酢酸とほぼ同程度の阻害活性(IC50値)を示すことが明らかになった。インフルエンザ感染モデルマウスにDADAを投与したところ、筋肉、心臓、肝臓、および肺で感染によって低下したPDH活性とATPレベルを、感染前のレベルにまでほぼ回復させ、感染で誘発された低血糖、高乳酸値、高ケトン体値を回復させて、著明な生存率の改善を見た。これらのことから、DADAは感染が誘導した体内代謝破綻を効果的に抑制することが示唆された。

さらに、体内ウイルスの増殖基盤となっているインフルエンザウイルス-サイトカイン-プロテアーゼサイクルへのDADAの影響を調査したところ、DADAは各種炎症性サイトカインの上昇を抑え、抗サイトカインストーム作用を示し、さらにウイルス増殖を促進するトリプシン発現も抑制し、その結果肺内ウイルス量の増加も有意に抑制されることが明らかとなった。

以上インフルエンザ感染重症化の機序の中で、PDH活性の低下を伴うエネルギー代謝不全の占める重要性と、その治療標的としてのPDK4の有用性、その阻害剤の有効性を初めて明らかにした。さらにウイルス増殖サイクルと共役する代謝障害-サイトカインサイクルがインフルエンザ感染の重症化に密接に関係していることを明らかにした。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1222 号	氏名	山根 一彦
審査委員	主査 香美 祥二 副査 福井 清 副査 坂口 末廣		

題目 Diisopropylamine Dichloroacetate, a Novel Pyruvate Dehydrogenase Kinase 4 Inhibitor, as a Potential Therapeutic Agent for Metabolic Disorders and Multiorgan Failure in Severe Influenza

(新規 PDK4 阻害薬のジイソプロピルアミンジクロロ酢酸は、重症インフルエンザ感染による代謝障害や多臓器不全の治療薬となる)

著者 Kazuhiko Yamane, Irene L. Indalao, Junji Chida, Yoshikazu Yamamoto, Masaaki Hanawa, Hiroshi Kido
 平成 26 年 5 月発行 PLoS One 第 9 巻第 5 号 e98032 に発表済
 (主任教授 木戸 博)

要旨 インフルエンザ感染の重症化は、代謝の未熟な乳幼児や代謝障害を持つ慢性疾患患者や高齢者に多く、その対策が強く望まれている。近年、サイトカインストームによって誘発される体内代謝破綻が、感染重症化に重要な役割を果たしていることを示唆する報告がなされたが、具体的な機序は不明であった。本研究では、体内代謝の中でもエネルギー代謝に注目してインフルエンザ感染の重症化機序を解明し、具体的な治療薬を提案している。

申請者らは、致死量のインフルエンザウイルス PR/8/34(H1N1) をマウスに経鼻感染させ、脳を除く感染 3-7 日目の各臓器のピルビン酸デヒドロゲナーゼ (PDH) 活性の著明な低下と、PDH 活性を抑制的に制御するピルビン酸脱水素酵素リン酸化酵素 4 (PDK4) の著

明な誘導を見出している。さらに、従来肝比護薬として使用されてきたジイソプロピルアミンジクロロ酢酸 (DADA) に、新たなPDK4阻害活性を見出し、その薬効を感染モデル動物で検証している。インフルエンザ感染モデルマウスにDADAを経口投与したところ、筋肉、心臓、肝臓、および肺のPDH活性とATPレベル、血液の低血糖、高乳酸値、高ケトン体値は、感染前のレベル近くにまで回復し、著明な生存率の改善効果を見た。DADAによる以上の体内代謝改善効果に加え、肺での各種炎症性サイトカイン増加の抑制と各臓器でのトリプシン発現量の抑制、さらに肺のウイルス増殖抑制を見出している。

以上、本論文ではインフルエンザ感染重症化に伴うエネルギー代謝不全の中で、PDH活性の低下に伴うATPクライシスを明らかにし、その治療標的酵素としてのPDK4の有用性、PDK4阻害剤としてのDADAの有効性を初めて明らかにしている。本研究の結果は、インフルエンザ感染重症化機序の解明と治療法の解明に寄与するところが大きく、学位授与に値すると判定した。