



2022年11月24日

報道関係者 各位

肥満や糖尿病があると感染症で重症化しやすくなるメカニズムを解明

～感染症の重症化を防ぐ治療法開発へ～

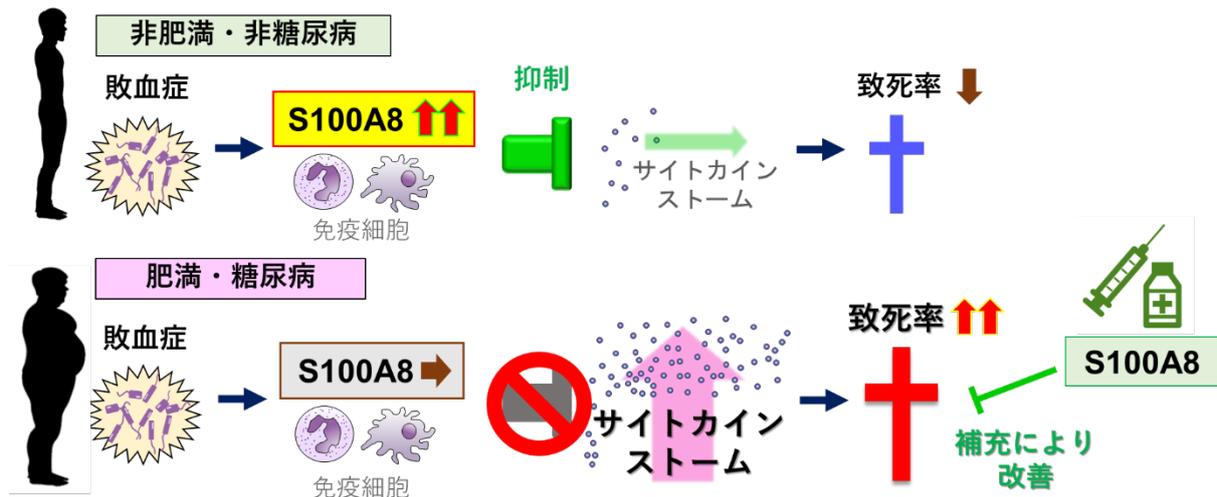
群馬大学生体調節研究所（群馬県前橋市）の、白川純教授らの研究グループは、筑波大学、横浜市立大学との共同研究で、肥満や糖尿病があると感染症で重症化しやすくなるメカニズムを明らかにしました。

現在まん延している新型コロナウイルス感染症を含め、肥満症や糖尿病は、感染症において重症化リスクの高い基礎疾患として知られています。敗血症は、細菌感染がおこった時に、細菌や細菌が作り出すエンドトキシンが血液を介して全身に広がる状態です。敗血症が悪化すると、過剰な免疫反応（サイトカインストーム）が起こり、敗血症性ショックという全身の循環や代謝の異常を伴う致死的な状態が引き起こされ、有効な治療法は少なく、特に肥満症や糖尿病の患者では重症化しやすく深刻な問題となります。

今回、細胞が障害を受けた時に放出され免疫を調節するアラミン（Alarmins）またはDamage-associated molecular patterns（DAMPs）と呼ばれる分子群の1つであるS100A8が、敗血症におけるサイトカインストームを抑制し、細菌感染が引き起こす敗血症ショックによる死亡を防いでいることを明らかにしました。さらに、肥満や糖尿病状態では、敗血症時にはS100A8を作り出すことができないため、敗血症ショックにより死亡率が高くなることを明らかにしました。一方で、肥満や糖尿病のように、感染症時にS100A8を作り出すことができない状態でも、S100A8を補充することにより、敗血症ショックによる死亡を抑制でき、S100A8の治療への応用も示されました。

本研究によって、肥満症や糖尿病の患者において、感染症で重症化を防ぐことができる治療法開発へ繋がることが期待されます。

本研究の成果はiScience誌（Cell press：米国）に掲載されました。



1. 本件のポイント

- 肥満症や糖尿病の患者は、感染症で重症化しやすく致死率が上昇する。
- 細菌に感染した時にS100A8という免疫を制御する分子が産生される。
- 敗血症でS100A8が産生されないと致死率が上昇し、S100A8を投与すると改善する。
- 肥満や糖尿病がある状態では、S100A8が非感染時には多い状態にある。
- 敗血症時には、逆に肥満や糖尿病があるとS100A8が産生されにくくなり致死率が上昇する。
- S100A8の補充は肥満や糖尿病状態においても敗血症による致死率を改善する。
- 上記の結果は、肥満や糖尿病の患者に対する感染症の重症化予防への応用が期待される。

2. 本件の概要

肥満や糖尿病を合併すると、新型コロナウイルスを含め感染症で重症化しやすくなることが知られています。そこで、肥満症や糖尿病の患者において感染症で重症化しやすい理由の解明、さらにその重症化を予防する治療法の開発が求められています。敗血症は、細菌感染時に、細菌や細菌が作り出すエンドトキシンとよばれる毒素が血液中に侵入し全身に広がる状態です。敗血症では、免疫反応の連鎖により、サイトカインよばれる炎症性タンパクが過剰に産生される「サイトカインストーム」という状態に陥ると、致死率が高くなります。そこで、このサイトカインストームを抑えることが敗血症の治療や重症化予防において必要となります。

肥満や糖尿病では、体の中の様々な臓器において慢性的な炎症が生じていることが知られています。このような炎症などにより細胞が障害を受けた時に、細胞は免疫反応を調節するためにアラミン（Alarmins）またはDamage-associated molecular patterns（DAMPs）と呼ばれる分子群を細胞から放出します。以前、白川純教授らの研究グループは、糖尿病状態ではイ

ンスリンを作り出す膵臓の膵島という組織にある膵β細胞においても、アラミンの1つであるS100A8が産生され、膵島の炎症に関与していることを報告してきました（J Biol Chem. 2008年）。S100A8は、敗血症などの感染症においても重要な役割を果たしていると考えられてきました。しかし、肥満や糖尿病の患者におけるS100A8と感染症との関係はわかっていませんでした。

今回、エンドトキシンであるリポポリサッカライド（LPS）や大腸菌の腹腔内投与、腸管穿孔モデルである盲腸結紮穿刺（CLP）による敗血症モデルを用いて、敗血症ショックを起こした状態のマウスにS100A8を投与すると生存率が有意に改善することがわかりました。また、敗血症時にS100A8は、体内の免疫細胞から産生され、エンドトキシンなどの受容体であるTLR4を介して起こるサイトカインストームを抑える役割を果たしていることを解明しました。一方で、肥満や糖尿病のマウスでは、感染症のない状態では血液中のS100A8が、肥満や糖尿病がない状態よりも高い値を示すことがわかりました。しかし、肥満症や糖尿病があるマウスや、免疫細胞でS100A8遺伝子を欠損したマウスでは、敗血症時にはS100A8を免疫細胞が産生することができず、敗血症ショックによりサイトカインストームが悪化し死亡率が高くなることを明らかにしました。さらに、肥満や糖尿病状態のマウスにS100A8を補充すると、敗血症ショックにおけるサイトカインストームを抑制することで、生存率は改善され、治療や重症化予防になることも示されました。

本研究により、肥満や糖尿病が敗血症で重症化しやすくなる新しいメカニズムがわかり、またS100A8を適切に補充することが敗血症の治療や重症化の予防に役立つ可能性も示唆されました。現在、世界中でまん延している新型コロナウイルス感染症（COVID-19）においても、肥満症や糖尿病は重症化しやすい基礎疾患であり、またCOVID-19の病態や重症化にS100A8が関与する可能性も示唆されています。本研究成果は、肥満症や糖尿病などの感染症で重症化しやすい基礎疾患を有する患者において、重症化を防ぎ致死率を改善させる治療につながることを期待されます。

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）、科学研究費助成事業、および大樹生命厚生財団などの民間助成金に加え、1型糖尿病の患者及び家族による認定NPO法人であるIDDMネットワークの支援を受けて行われました。

3. 関連リンク

群馬大学生体調節研究所

<https://www.imcr.gunma-u.ac.jp/>

生体調節研究所代謝疾患医科学分野

<https://diabetes.imcr.gunma-u.ac.jp/>

4. 論文詳細

・論文名 : Protective effects of S100A8 on sepsis mortality: links to sepsis risk in obesity and diabetes

・論文著者 : 宮下大介^{1,2,#}, 井上亮太^{1,#}, 都野貴寛¹, 奥山朋子², 京原麻由², 中橋ちぐさ³, 西山邦幸¹, 福島説子¹, 稲田悠太郎², 富樫優², 渋谷 彰³, 寺内康夫², 白川 純^{1,2,*}
(1. 群馬大学生体調節研究所代謝疾患医科学分野、2. 横浜市立大学医学部分子内分泌・糖尿病内科、3. 筑波大学医学医療系免疫学、#:共筆頭著者、*:責任著者)

・iScience誌 (Cell Press : 米国)

・公開日 : 2022年11月22日 (アメリカ東部標準時)

[https://www.cell.com/iscience/fulltext/S2589-0042\(22\)01934-4](https://www.cell.com/iscience/fulltext/S2589-0042(22)01934-4)

【本件に関するお問合せ先】

群馬大学 生体調節研究所 代謝疾患医科学分野 教授 白川 純

TEL : 027-220-8850

E-MAIL : jshira@gunma-u.ac.jp

群馬大学 生体調節研究所庶務係長 富澤 一未

TEL : 027-220-8822

E-MAIL : kk-msomu4@jimu.gunma-u.ac.jp