

## 杏林医学会研究奨励賞受賞に寄せて

中澤 春政

杏林大学医学部麻酔科学教室

このたびは、このような栄えある杏林医学会研究奨励賞を受賞させていただき感謝申し上げます。選出していただいた諸先生方、私にこのような研究を行う機会を与えていただいた当教室の萬知子教授、光田将憲先生、論文作成にあたりご指導いただきました金木正夫先生に深く御礼申し上げます。

研究奨励賞受賞論文 Role of protein farnesylation in burn-induced metabolic derangements and insulin resistance in mouse skeletal muscle. PlosOne. 2015; 10(1) は、私がハーバード大学付属マサチューセッツ総合病院へ留学していた際に執筆した論文です。私が留学していた研究室は、敗血症や熱傷といった重症病態における骨格筋の代謝障害でのシグナル伝達を研究テーマとしていました。特にタンパク質の翻訳後修飾のひとつである、ファルネシル化やニトロソ化の研究に特化した研究室でした。タンパク質の翻訳後修飾としてはリン酸化が最も有名だと思いますが、リン酸化以外にもタンパク質の標的領域へ移動、活性化もしくは不活性化に関与する翻訳後修飾の存在が報告されています。それらのタンパク質の翻訳後修飾の中にはその作用機序や効果が良く理解されていないものも多く、ファルネシル化もその一つです。ファルネシル化とは蛋白質の脂質修飾のひとつで、C末端にコンセンサス配列 CAAX motif (C: システイン, A: 脂肪族アミノ酸) を持つ蛋白質のシステイン残基に、ファルネシル基が結合する反応のことを言います。ファルネシル化に対する過去の研究では、一部の悪性腫瘍でファルネシル化されたタンパク質が増加していることが示されています。そのため、ファルネシル化を抑制するファルネシル転換酵素阻害薬の投与は悪性腫瘍や白血病に対してその効果を期待され研究されてきた薬剤であり、現在も治験が続けられています (Lancet JE. et al, Blood. 2007) (Widemann BC. et al, Neuro Oncol. 2014)。

本論文で私は、マウスの熱傷モデルを用いて、熱傷によって引き起こされる骨格筋での高乳酸血症や骨格筋のインスリン抵抗性といった代謝異常の発症にタンパク質のファルネシル化が関与していることを示しました。骨格筋のインスリン抵抗性は *ex-vivo* による骨格筋の glucose up-take やインスリン投与後の PI3k/Akt pathway で観察しています。また、ファルネシル転換酵素のひとつである FTI-277 をマウスに投与することで熱傷によって誘導された高乳酸血症やインスリン抵抗性を改善させることがわかりました。さらに興味深いことに、FTI-277 の投与は高乳酸血症やインスリン抵抗性を改善させるだけでなく、骨格筋内の炎症性サイトカインも減少させ、さらには DAMPs (Damage-associated molecular patterns) の代表である血中の HMGB-1 も減少させることがわかりました。このことから、FTI-277 の投与が骨格筋内の代謝異常を改善させるだけでなく、炎症を惹起する血中の DAMPs を減少させることで全身性の炎症の抑制にも効果があることが推測されます。また、過去のファルネシル転換酵素阻害薬を用いた臨床研究では、その副作用が問題となりましたが、本研究で使用している FTI-277 の渡欧世量は過去の研究と比較して約 10 分の 1 程度と低用量であるため、コントロールマウスには影響を与えずに熱傷マウスにのみ効果を発現する点も興味深いと考えます。

低用量の FTI-277 の投与はこれまでの熱傷治療とはまったく違った観点からの治療薬であり、重症熱傷患者の代謝障害を改善することで患者の生命予後を延長させる可能性があります。ファルネシル化のターゲットとなりうるタンパク質の特定やその後のシグナル伝達、また、FTI-277 の安全性の検討など、今後の FTI-277 の臨床応用に向けて更なる基礎データの積み重ねが必要です。今回の杏林医学会研究奨励賞受賞を励みにして、今後も日々の研究に重ねていく所存です。