

## 論文の要約

報告番号	① 乙 医 第 1222 号	氏名	山根 一彦
学位論文題目	Diisopropylamine Dichloroacetate, a Novel Pyruvate Dehydrogenase Kinase 4 Inhibitor, as a Potential Therapeutic Agent for Metabolic Disorders and Multiorgan Failure in Severe Influenza		
<p>論文の要約</p> <p>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INSTORM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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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INSTORM作用を示し、さらにウイルス増殖を促進す</p>			

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。