



敗血症関連骨格筋萎縮の機序解明と治療薬の探索

大野, 雄康

(Citation)

エンドトキシン・自然免疫研究, 26:5-11

(Issue Date)

2025

(Resource Type)

journal article

(Version)

Version of Record

(Rights)

© 2025 Author(s).

この記事はクリエイティブ・コモンズ [表示 - 非営利 4.0 国際]ライセンスの下に提供されています。

This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons...

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100499642>



敗血症関連骨格筋萎縮の機序解明と治療薬の探索

大野 雄康

神戸大学大学院医学研究科外科系講座災害・救急医学分野

Mechanism of sepsis-induced skeletal muscle atrophy and potential pharmacological interventions

Yuko Ono

Department of Disaster and Emergency Medicine, Graduate School of Medicine, Kobe University

Abstract

In patients with sepsis, a severe and persistent systemic inflammatory syndrome develops that leads to a loss of skeletal muscle mass, otherwise referred to as muscle wasting. This is caused by the dynamic balance between skeletal muscle protein breakdown (proteolysis), skeletal muscle protein synthesis, and myogenesis being disturbed following the sepsis. Sepsis causes the activation of proteolytic processes, including the ubiquitin-proteasomal, autophagy, and apoptosis/pyroptosis pathways; and this inhibits protein synthesis pathways, such as the insulin-like growth factor-1 pathway. Sepsis also inhibits skeletal muscle myogenesis by increasing the activity of negative regulators of myogenesis, such as myostatin. Furthermore, sepsis can induce neuroinflammation and cause critical illness polyneuropathy. Because skeletal muscle atrophy induced in this way adversely affects both the survival and functional outcomes of patients, there is a need to develop novel strategies that target the molecular mechanisms involved in sepsis-associated skeletal muscle atrophy, such as those discussed in this review.

Endotoxin and Innate Immunity 26:5 ~ 11, 2025

Key words : 敗血症関連骨格筋萎縮, 全身性炎症反応症候群, 骨格筋タンパク異化亢進, 骨格筋タンパク同化低下, アポトーシス/パイロトーシス, 骨格筋新生

はじめに

敗血症 (sepsis) は, 病原体に対する制御できない宿主の免疫反応により, 多臓器不全が引き起こされた状態である¹⁾。2015年から2016年度の統計によれば, 全世界で3,150万人の敗血症患者が発生し, 530万の敗血症関連死が起きていた²⁾。2020年の推計では, 4,890万人の敗血症患者が発生し, 1,100万の敗血症関連死が発生した³⁾。敗血症関連死は, 全世界における全死亡原因の19.7%に該当し, さらに増え続けている³⁾。このように敗血症は罹患数, 死亡数ともに急増している, さらなる注目を必要とする疾患である。それにともない研究者や医療従事者が, 敗血症の本質的な病態生理を理解する必要性が増している。

敗血症の臓器障害のひとつに骨格筋萎縮が挙げられる。敗血症患者に起きる骨格筋消失の記述は古く, 紀元

前400年前にHippocratesは重症感染症患者 (当時は敗血症の概念がないため重症感染症患者との記載である) における, 不随意的な骨格筋消失を記述している⁴⁾。同様にWilliam Oslerは1892年に重症感染症患者に起きる "rapid loss of flesh" という現象を記録している⁴⁾。敗血症はICU入室患者に起こる身体機能障害, ICU-acquired weaknessの強固かつ独立したリスク因子である⁵⁾。また, 敗血症罹患患者の40-70%に, 炎症反応に重度の骨格筋萎縮, 「敗血症関連骨格筋萎縮」が発症する⁶⁾。集中治療室において, 骨格筋萎縮が発症すると離床が困難になったり, 人工呼吸離脱困難になったりして患者のQuality of lifeが大きく制限される。さらに集中治療室で発生した身体機能障害は, 長期生存率の低下とも関連する⁷⁻⁹⁾。それゆえ敗血症患者の生命予後, 機能予後の改善の対応策を考えるにあたり, 敗血症関連骨格筋萎縮の分子メカニズムを理解することは重要である。

大野 雄康 神戸大学大学院医学研究科 外科系講座災害・救急医学分野 〒650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町7丁目5番2号
TEL: 078-382-6521 FAX: 078-341-5254 E-mail: windmill@people.kobe-u.ac.jp



© 2025 Author(s). This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>). Published by Japan Endotoxin and Innate Immunity Society

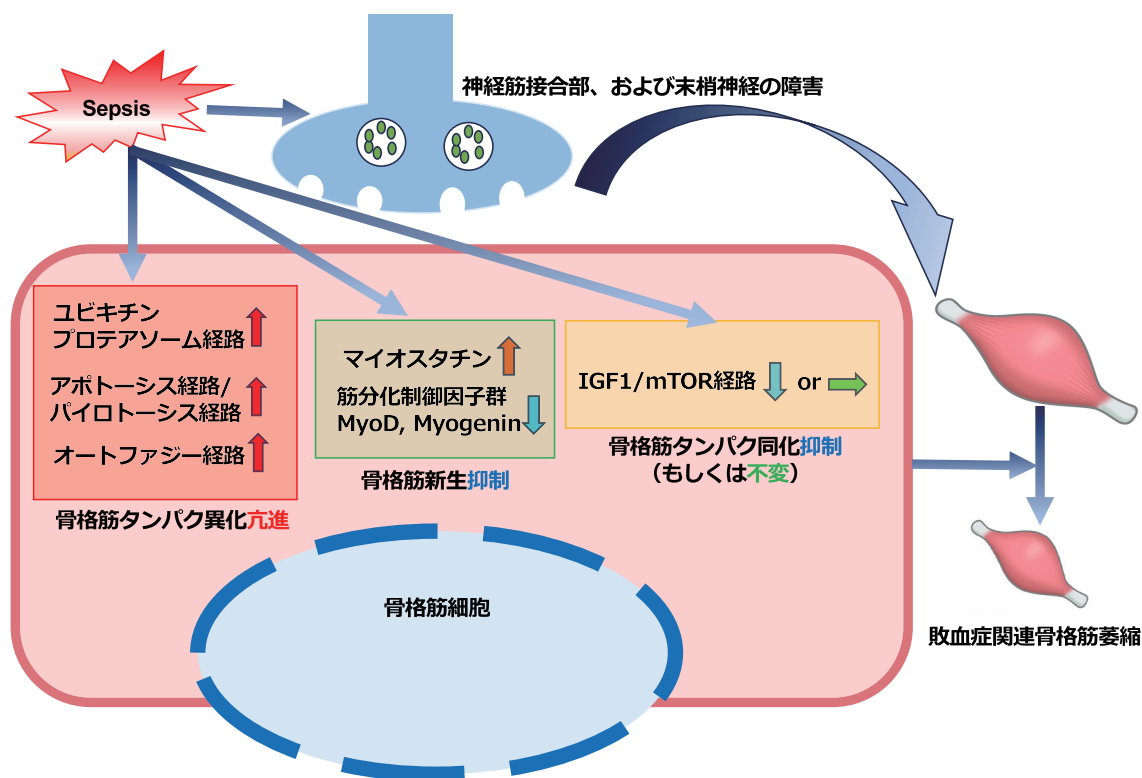


図1 敗血症関連骨格筋萎縮の分子メカニズム (要約)

敗血症による生体侵襲により、高度の全身性炎症反応症候群が惹起される。その結果、骨格筋タンパク異化経路の亢進、骨格筋新生の抑制、骨格筋タンパク同化経路の抑制、および神経筋接合部、および末梢神経の障害が起き、骨格筋萎縮が誘導される。

IGF-1, insulin-like growth factor-1; mTOR, mammalian target of rapamycin

そこで、本総説では敗血症関連骨格筋萎縮の分子メカニズム (図1) を概説し、それに基づき、新規治療薬の可能性について論じる。

1. 敗血症では骨格筋タンパク異化が亢進する

感染による全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome: SIRS) と、それによる長期におよぶ異化亢進作用は敗血症の際立った特徴のひとつである。アミノ酸貯蔵庫である骨格筋は、敗血症による異化亢進作用を特に受けやすい。骨格筋タンパク異化経路は、大きく3つある。すなわち、ユビキチンプロテアソーム経路、オートファジー経路、そしてアポトーシス経路/パイロトーシス経路である¹⁰⁻¹²⁾。いずれも定常状態では機能不全に陥った骨格筋タンパクを分解し、骨格筋線維の機能を一定に保つ働きをしている。しかし、敗血症ではこれらの経路がupregulationされ、骨格筋萎縮の原因となる。以下それぞれの経路について解説する。

1-1. 敗血症と骨格筋のユビキチンプロテアソーム経路

ユビキチンプロテアソーム経路は、選択性をもったタンパク異化経路である。ヒトを含む哺乳類ではMuRF1およびAtrogin-1/MAFbxという2つの骨格筋特異的な

ユビキチンリガーゼが存在し、骨格筋タンパク異化を調整している^{10,11)}。

集中治療室に入室した敗血症患者において、血中interleukin-6 (IL-6) 濃度は重症度依存的に上昇している^{13,14)}。IL-6はgp130に会合し、Janus Kinase (JAK) 2が活性化する。活性化されたJAK2は細胞質に存在するSTAT (signal transducer and activator of transcription) 3をリン酸化し、リン酸化された活性型のSTAT3 (P-STAT3) が細胞核に移転し、DNA上の配列に結合し、様々な遺伝子群の転写活性化を引き起こす¹⁵⁾。MuRF1およびAtrogin-1/MAFbxは、STAT3によって発現が調節される、代表的な骨格筋タンパク異化亢進シグナルである。骨格筋特異的にgp130を欠損させたconditional KOマウスでは、敗血症関連骨格筋萎縮の重症度が低下した¹⁶⁾。熱傷は、過剰な生体侵襲がSIRSを起こし、異化亢進に傾かせる。この機序は敗血症と共通している。マウスに熱傷を導入すると、熱傷の重症度依存的にIL-6/JAK2/STAT3シグナルが活性化され、MuRF1およびAtrogin-1/MAFbxの発現量が増加し、骨格筋萎縮が誘導された¹⁷⁾。

これらの先行研究の結果をもとに、著者らはSTAT3阻害剤が敗血症関連骨格筋萎縮の治療薬になるのではな

いかと仮説を立てた。糞便懸濁液を腹腔内投与し、マウスに敗血症を導入した。糞便懸濁液とSTAT3を投与した群は、糞便懸濁液単独を投与した群に比べ骨格筋萎縮の程度が軽度であり、ユビキチンリガーゼMuRF1およびAtrogin-1/MAFbxの発現量が低下した(Unpublished data)。これらの結果は、敗血症関連骨格筋萎縮の機序のひとつが、IL-6/JAK2/STAT3シグナルを通したユビキチンプロテアソーム経路の活性化であることを示唆している。

また、ヒトおよびマウスの骨格筋には免疫細胞同様にToll like receptor (TLR) 4が発現しており^{18,19)}、骨格筋TLR 4-NF κ B axisがMuRF1およびAtrogin-1/MAFbxの発現上昇を介し、敗血症関連骨格筋萎縮を仲介する。著者らはエンドトキシン誘導性の骨格筋萎縮が、TLR4阻害剤投与により、マウス生体、培養筋管細胞の両方で治療できることを明らかにした^{19,20)}。これらの結果は併せて、STAT3シグナルおよびTLR4-NF κ Bシグナルが、敗血症関連骨格筋萎縮の新規治療標的になりうることを示している。

1-2. 敗血症と骨格筋のアポトーシス経路/パイロトーシス経路

アポトーシス、すなわち「プログラムされた細胞死」は、発生や臓器機能の保持に重要な働きをしている。しかし、重症疾患では高度の炎症反応によりアポトーシス経路が過剰に活性化し、様々な臓器不全に結び付くことが知られている。骨格筋もその例外ではない。例えばアポトーシス誘導シグナルであるカスパーゼ3の活性化は、骨格筋のアクチンおよびミオシンタンパクの減少や、筋収縮能低下の引き金となる^{21,22)}。マウスやラットに感染刺激を与えると、骨格筋のカスパーゼ3やBax, cytochrome Cが活性化し、アポトーシスが誘導され、骨格筋萎縮が起きる²¹⁻²⁴⁾。汎カスパーゼ阻害剤Z-VAD-FMK (Z-VAD (OMe)-FMK)は、マウスにおいてエンドトキシン誘発性の横隔膜萎縮を回復させた²²⁾。

パイロトーシスは、細菌、ウイルス、真菌、原生生物の細胞内感染時に誘導されるプログラムされたネクロトーシス性細胞死の一種である。Caspase-1依存性的かつCaspase-3非依存的に細胞膜の破裂が起こり、IL-1 β の放出を起こすことを特徴とする¹²⁾。近年の研究で敗血症により骨格筋にパイロトーシスが起これ、骨格筋萎縮が誘導されることが明らかになりつつある²⁵⁾。また、パイロトーシスの薬理的制御は、エンドトキシン投与による骨格筋萎縮を軽減したという先行研究がある²⁶⁾。

これらの結果は併せて、アポトーシス経路とパイロトーシス経路の適切な制御が、敗血症関連骨格筋萎縮の新規治療戦略になりうることを示唆する。

1-3. 敗血症と骨格筋のオートファジー経路

細胞質内のタンパク質や細胞内小器官を分解するシステムであるオートファジー経路は、Atg, Beclin, LC3, Bnip3などの分子によって制御され、リソソームにより細胞質内のタンパク質や細胞内小器官を分解するシステムである。オートファジーは、大きくマクロオートファジー、ミクロオートファジー、シャペロン介在性オートファジーの3種類に分類され、このうち骨格筋ではマクロオートファジーに対するエビデンスが集積されている²⁷⁾。以下、オートファジーの表記はマクロオートファジーのこととする。敗血症による過大な炎症反応により、オートファジー経路がupregulationされ、骨格筋萎縮が惹起される²⁸⁻³⁰⁾。著者らはエンドトキシンが、C2C12筋管細胞とマウスのどちらでもオートファジー経路の活性化と骨格筋萎縮を誘導することを示し、さらにこの活性化がTLR4-NF κ Bシグナル依存的であることを示した²⁰⁾。

オートファジーは機能不全に陥った骨格筋タンパクを除去し、骨格筋線維の機能を一定に保つ働きをしている。そのため、敗血症の状態ではむしろオートファジー機能が必要である。オートファゴソームの形成、リソソームとの融合、分解など、様々な段階で役割を果たすAtg遺伝子を骨格筋特異的に欠損させたAtg7^{skM-KO}マウスでは、野生型マウスに比べ、敗血症により骨格筋の機能低下がむしろ加速し、生命予後も悪くなった³¹⁾。

これらの結果は、敗血症によるオートファジーの活性上昇はタンパク分解と骨格筋萎縮に関連するものの、その働きは必要な生体反応であることを示唆する。

2. 敗血症と骨格筋新生

感染症による生体侵襲や、引き続く過大なSIRSによりダメージを受けた骨格筋は、筋芽細胞が融合し、筋管細胞、骨格筋線維を形成する一連の骨格筋新生プロセスを経て修復される。衛星細胞は活性化して筋芽細胞として増殖、やがて細胞同士が融合して筋管細胞となり、筋管細胞が成熟して筋線維となり再生が完了する³²⁾。分化刺激が加わった筋芽細胞では筋分化制御因子群と呼ばれる転写因子が活性化し、骨格筋特有の遺伝子発現が起これ、骨格筋新生が実行される。筋分化制御因子群のうち代表的なものはmyo Dとmyogeninである³³⁾。この骨格筋新生プロセスの障害も、骨格筋萎縮の重要な原因になる³⁴⁾。

マウスに盲腸結紮穿刺法で敗血症を導入すると、筋衛星細胞にアポトーシスが起き、その機能が低下し、骨格筋新生能が低下した³⁵⁾。同様にC2C12筋芽細胞にエンドトキシンを投与すると、成熟筋管細胞形成が抑制された¹⁹⁾。

マイオスタチンはTGF- β スーパーファミリーに属するペプチドであり、骨格筋新生プロセスを抑制する負の

制御因子である³⁶⁾。マウスに敗血症を導入すると骨格筋のマイオスタチン発現量が上昇し、骨格筋萎縮が起きた²³⁾。同様にC2C12筋芽細胞にエンドトキシンを投与すると筋芽細胞自身からマイオスタチンが分泌され、骨格筋新生が抑制された¹⁹⁾。逆に、エンドトキシンは筋分化制御因子群myo Dやmyogeninの発現を減少させ、骨格筋新生プロセスを抑制した¹⁹⁾。著者らは培養筋芽細胞からのマイオスタチン分泌、およびmyo Dとmyogenin減少もTLR4-NF κ B axis依存的であることを示した¹⁹⁾。

骨格筋新生には、Kチャネルが関与している。このチャネルが開き細胞内電位が変化することで骨格筋新生が刺激される³⁷⁾。著者らはC2C12筋芽細胞に中コンダクタンスCa²⁺活性化Kチャネルオープナー、DCEBIOを投与することで骨格筋新生が活性化すること、それにより敗血症関連骨格筋萎縮が改善することを示した³⁸⁾。

これらの結果は併せて、敗血症により骨格筋新生プロセスが障害され骨格筋萎縮が発症すること、そしてその修正が筋萎縮の治療戦略になりうることを示す。

3. 敗血症と骨格筋タンパク同化経路

骨格筋タンパク合成（同化）経路のうち、最も重要なもののひとつはinsulin-like growth factor-1 (IGF-1) シグナル経路である^{10,11)}。IGF-1がその受容体に結合するとphosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) を活性化し、活性化されたPI3Kはさらに、Aktの活性化（リン酸化）を起こす。リン酸化されたAktは、タンパク質合成に重要であるmammalian target of rapamycin (mTOR) の活性化を誘導し、筋肉を増殖および肥大させる³⁹⁾。mTORの標的タンパク質として、S6 kinaseが知られている。mTORはS6Kをリン酸化し、リン酸化されたS6Kがリボソームにシグナルを伝えることで骨格筋タンパク質合成を促進する³⁹⁾。マウスやC2C12筋管細胞にエンドトキシンを投与すると、重症度依存的にリン酸化型のAktおよびS6Kタンパク発現量が減少し、骨格筋萎縮が誘導された^{20,40)}。同様に、マウスやラットに盲腸結紮穿刺法で敗血症を導入しても、同様にmTORカスケードの活性低下が起き、骨格筋萎縮が発症した^{41,42)}。しかし、これらの結果と相反する報告がある⁴³⁾。上に述べたように敗血症では骨格筋タンパク異化が亢進し、アミノ酸が血中に放出される。アミノ酸のうちアラニン、セリン、バリン、スレオニン、ロイシン、グルタミン酸、アスパラギン酸、メチオニン、アルギニン等は骨格筋タンパク同化経路を活性化させる^{44,45)}。このように相反するシグナルが同時に動き、敗血症モデルによってそのバランスが異なるのかもしれない。

敗血症が骨格筋タンパク同化経路に及ぼす影響を明らかにするには、今後さらなる研究が必要である。

4. 敗血症と神経炎症

敗血症に関連したcritical illness polyneuropathy (CIP) は、制御不能のSIRSによる神経筋接合部、および末梢神経の障害である。この敗血症によるCIPも骨格筋萎縮の重要な原因である^{46,47)}。CIPは病理学的には末梢神経の軸索変性であり⁴⁷⁾、以下の3つの機序が提唱されている。敗血症関連CIP発症の一つ目の機序は、SIRSに伴う微小循環障害である^{48,49)}。敗血症に伴う炎症性サイトカイン、NO、そして活性化酸素種の増加が嫌気性酸化を変化させ、末梢神経の虚血や変性に至る。二つ目の機序は、血管透過性の増加に伴う神経細胞の浮腫、toxic factorの神経細胞への浸潤、およびそれらによるニューロンの機能不全である⁴⁸⁾。これは低アルブミン血症や低グルコース血症など、浮腫の増悪因子をもつ患者にCIPが発症しやすいことに裏付けられる⁵⁰⁾。三つ目の機序は、膜の電位依存性ナトリウムチャネルの不活性化による神経筋接合部および神経細胞の興奮の低下である^{51,52)}。Nayciらはラット盲腸結紮穿刺モデルを用い、横隔神経の活動電位、複合活動電位の低下とミエリン鞘の変性を観察している⁵³⁾。AxerらはCIPを発症した敗血症および敗血症性ショック患者に皮膚生検を行い、真皮内神経線維の消失を報告している⁵⁴⁾。

上記の動物、およびヒトでの研究結果は併せて、炎症によって惹起された末梢神経、神経筋接合部の機能不全がCIPの本態であることを示唆する。

5. 敗血症関連骨格筋萎縮の治療薬

上記の敗血症関連骨格筋萎縮の分子メカニズムに基づき、骨格筋萎縮に対する薬物治療として、(1) 骨格筋タンパク同化シグナルを賦活する^{55,56)}、(2) 骨格筋タンパク異化シグナルを抑制する^{19,20,22,26,57-61)}、(3) 骨格筋新生能を上げる^{37,38)}の3通りの治療アプローチが提唱されている（表1）。しかし、敗血症関連骨格筋萎縮の薬物治療については、ヒトの敗血症患者での検証はおろか、動物実験レベルでもエビデンスが不足しており、今後さらなる研究が待たれる。

おわりに

敗血症は骨格筋のユビキチンプロテアソーム経路、オートファジー経路、アポトーシス経路/パイロトーシス経路を活性化し、骨格筋タンパク異化を亢進する。また、敗血症により骨格筋新生能は低下する。敗血症が骨格筋タンパク同化経路に与える影響については相反する報告がなされており、さらなる研究の蓄積が必要である。敗血症により神経筋接合部、および末梢神経障害が起き、CIPが起きる。敗血症ではこれらの相互作用により骨格筋萎縮が誘導される。

これまで敗血症関連骨格筋萎縮に対する薬物治療として、(1) 骨格筋タンパク同化シグナルを賦活する、(2)

表1 現在までに提唱されている敗血症関連骨格筋萎縮治療薬の概要

治療アプローチ	分類	薬物	文献
骨格筋タンパク同化亢進	アミノ酸	β -hydroxy- β -methylbutyrate	55)
	男性ホルモン	Testosterone	56)
炎症/骨格筋タンパク異化制御	Toll like receptor 4特異的阻害薬	TAK-242	19, 20)
	NF κ B阻害薬	クルクミン、メロキシカム、サリチル酸、セレコキシブ	57-60)
	骨格筋タンパク分解阻害薬	Proteasome inhibitor	61)
	汎カスパーゼ阻害剤	Z-VAD-FMK	22)
	パイロトーシス阻害剤	Imoxin	26)
骨格筋新生促進	K ⁺ チャネル開口薬	DCEBIO	37, 38)

骨格筋タンパク異化シグナルを抑制する、(3) 骨格筋新生能を上げるの3通りの治療アプローチが提唱されているが、エビデンスが不足しており今後さらなる研究の蓄積が必要である。

文 献

- 1) Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. : The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 315 : 801-810, 2016
- 2) Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. : Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. Am J Respir Crit Care Med 193 : 259-272, 2016
- 3) Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. : Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. Lancet 395 : 200-211, 2020
- 4) Stevens RD, Marshall SA, Cornblath DR, et al. : A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness. Crit Care Med. 37 (10 Suppl) : S299-308, 2009
- 5) Stevens RD, Dowdy DW, Michaels RK, et al. : Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: a systematic review. Intensive Care Med 33 : 1876-1891, 2007
- 6) Yoshihara I, Kondo Y, Okamoto K, et al. : Sepsis-Associated Muscle Wasting: A Comprehensive Review from Bench to Bedside. Int J Mol Sci 24 : 5040, 2023
- 7) Inoue S, Nakanishi N, Sugiyama J, et al. : Prevalence and Long-Term Prognosis of Post-Intensive Care Syndrome after Sepsis: A Single-Center Prospective Observational Study. J Clin Med 11 : 5257, 2022
- 8) Hermans G, Van Mechelen H, Clerckx B, et al. : Acute outcomes and 1-year mortality of intensive care unit-acquired weakness. A cohort study and propensity-matched analysis. Am J Respir Crit Care Med 190 : 410-420, 2014
- 9) Moon SW, Kim SY, Choi JS, et al. : Thoracic skeletal muscle quantification using computed tomography and prognosis of elderly ICU patients. Sci Rep 11 : 23461, 2021
- 10) Sartori R, Romanello V, Sandri M : Mechanisms of muscle atrophy and hypertrophy: implications in health and disease. Nat Commun 12 : 330, 2021
- 11) Cohen S, Nathan JA, Goldberg AL : Muscle wasting in disease: molecular mechanisms and promising therapies. Nat Rev Drug Discov 14 : 58-74, 2015
- 12) Liu Y, Wang D, Li T, et al. : The role of NLRP3 inflammasome in inflammation-related skeletal muscle atrophy. Front Immunol 13 : 1035709, 2022
- 13) Abe R, Oda S, Sadahiro T, et al. : Gram-negative bacteremia induces greater magnitude of inflammatory response than Gram-positive bacteremia. Crit Care 14 : R27, 2010
- 14) Oda S, Hirasawa H, Shiga H, et al. : Sequential measurement of IL-6 blood levels in patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS)/sepsis. Cytokine 29 : 169-175, 2005
- 15) Bharadwaj U, Kasembeli MM, Robinson P, et al. : Targeting Janus Kinases and Signal Transducer and Activator of Transcription 3 to Treat Inflammation, Fibrosis, and Cancer: Rationale, Progress, and Caution. Pharmacol Rev 72 : 486-526, 2020
- 16) Zanders L, Kny M, Hahn A et al. : Sepsis induces interleukin 6, gp130/JAK2/STAT3, and muscle wasting. J Cachexia Sarcopenia Muscle 13 : 713-727, 2022
- 17) Ono Y, Saito M, Sakamoto K, et al. : C188-9, a specific inhibitor of STAT3 signaling, prevents thermal burn-induced skeletal muscle wasting in mice. Front Pharmacol 13 : 1031906, 2022
- 18) Reyna SM, Ghosh S, Tantiwong P, et al. : Elevated toll-like receptor 4 expression and signaling in muscle from insulin-resistant subjects. Diabetes 57 : 2595-2602, 2008
- 19) Ono Y, Sakamoto K : Lipopolysaccharide inhibits myogenic differentiation of C2C12 myoblasts through

- the Toll-like receptor 4-nuclear factor- κ B signaling pathway and myoblast-derived tumor necrosis factor- α . *PLoS One* 12 : e0182040, 2017
- 20) Ono Y, Maejima Y, Saito M, et al. : TAK-242, a specific inhibitor of Toll-like receptor 4 signalling, prevents endotoxemia-induced skeletal muscle wasting in mice. *Sci Rep* 10 : 694, 2020
 - 21) Du J, Wang X, Miereles C, et al. : Activation of caspase-3 is an initial step triggering accelerated muscle proteolysis in catabolic conditions. *J Clin Invest* 113 : 115-123, 2004
 - 22) Supinski GS, Callahan LA : Caspase activation contributes to endotoxin-induced diaphragm weakness. *J Appl Physiol* (1985) 100 : 1770-1777, 2006
 - 23) Lei Y, Jin X, Sun M, et al. : RNF7 Induces Skeletal Muscle Cell Apoptosis and Arrests Cell Autophagy via Upregulation of THBS1 and Inactivation of the PI3K/Akt Signaling Pathway in a Rat Sepsis Model. *Infect Immun* 91 : e0053522, 2023
 - 24) Liu L, Li TM, Liu XR, et al. : MicroRNA-140 inhibits skeletal muscle glycolysis and atrophy in endotoxin-induced sepsis in mice via the WNT signaling pathway. *Am J Physiol Cell Physiol* 317 : C189-C199, 2019
 - 25) Huang N, Kny M, Riediger F, et al. : Deletion of Nlrp3 protects from inflammation-induced skeletal muscle atrophy. *Intensive Care Med Exp* 5 : 3, 2017
 - 26) Valentine RJ, Jefferson MA, Kohut ML, et al. : Imoxin attenuates LPS-induced inflammation and MuRF1 expression in mouse skeletal muscle. *Physiol Rep* 6 : e13941, 2018
 - 27) Parzych KR, Klionsky DJ : An overview of autophagy: morphology, mechanism, and regulation. *Antioxid Redox Signal* 20 : 460-473, 2014
 - 28) Leduc-Gaudet JP, Franco-Romero A, Cefis M, et al. : MYTHO is a novel regulator of skeletal muscle autophagy and integrity. *Nat Commun* 14 : 1199, 2023
 - 29) Mofarrahi M, Sigala I, Guo Y, et al. : Autophagy and skeletal muscles in sepsis. *PLoS One* 7 : e47265, 2012
 - 30) Doyle A, Zhang G, Abdel Fattah EA, et al. : Toll-like receptor 4 mediates lipopolysaccharide-induced muscle catabolism via coordinate activation of ubiquitin-proteasome and autophagy-lysosome pathways. *FASEB J* 25 : 99-110, 2011
 - 31) Leduc-Gaudet JP, Miguez K, Cefis M, et al. : Autophagy ablation in skeletal muscles worsens sepsis-induced muscle wasting, impairs whole-body metabolism, and decreases survival. *iScience* 26 : 107475, 2023
 - 32) Tedesco FS, Dellavalle A, Diaz-Manera J, et al. : Repairing skeletal muscle: regenerative potential of skeletal muscle stem cells. *J Clin Invest* 120 : 11-19, 2010
 - 33) Zammit PS : Function of the myogenic regulatory factors Myf5, MyoD, Myogenin and MRF4 in skeletal muscle, satellite cells and regenerative myogenesis. *Semin Cell Dev Biol* 72 : 19-32, 2017
 - 34) Guttridge DC, Mayo MW, Madrid LV, et al. : NF- κ B-induced loss of MyoD messenger RNA: possible role in muscle decay and cachexia. *Science* 289 : 2363-2366, 2000
 - 35) Rocheteau P, Chatre L, Briand D, et al. : Sepsis induces long-term metabolic and mitochondrial muscle stem cell dysfunction amenable by mesenchymal stem cell therapy. *Nat Commun* 6 : 10145, 2015
 - 36) Baig MH, Ahmad K, Moon JS, et al. : Myostatin and its Regulation: A Comprehensive Review of Myostatin Inhibiting Strategies. *Front Physiol* 13 : 876078, 2022
 - 37) Tanaka S, Ono Y, Sakamoto K : DCEBIO facilitates myogenic differentiation via intermediate conductance Ca^{2+} activated K^{+} channel activation in C2C12 myoblasts. *J Pharmacol Sci* 133 : 276-279, 2017
 - 38) Iseki Y, Ono Y, Hibi C, et al. : Opening of Intermediate Conductance Ca^{2+} -Activated K^{+} Channels in C2C12 Skeletal Muscle Cells Increases the Myotube Diameter via the Akt/Mammalian Target of Rapamycin Pathway. *J Pharmacol Exp Ther* 376 : 454-462, 2021
 - 39) Nakazawa H, Chang K, Shinozaki S, et al. : iNOS as a Driver of Inflammation and Apoptosis in Mouse Skeletal Muscle after Burn Injury: Possible Involvement of Sirt1 S-Nitrosylation-Mediated Acetylation of p65 NF- κ B and p53. *PLoS One* 12 : e0170391, 2017
 - 40) Cao YY, Wang Z, Yu T, et al. : Sepsis induces muscle atrophy by inhibiting proliferation and promoting apoptosis via PLK1-AKT signalling. *J Cell Mol Med* 25 : 9724-9739, 2021
 - 41) Lang CH, Frost RA : Endotoxin disrupts the leucine-signaling pathway involving phosphorylation of mTOR, 4E-BP1, and S6K1 in skeletal muscle. *J Cell Physiol* 203 : 144-155, 2005
 - 42) Steiner JL, Lang CH : Sepsis attenuates the anabolic response to skeletal muscle contraction. *Shock* 43 : 344-351, 2015
 - 43) Morel J, Palao JC, Castells J, et al. : Regulation of Akt-mTOR, ubiquitin-proteasome and autophagy-lysosome pathways in locomotor and respiratory muscles during experimental sepsis in mice. *Sci Rep* 7 : 10866, 2017
 - 44) Meng D, Yang Q, Wang H, et al. : Glutamine and asparagine activate mTORC1 independently of Rag GTPases. *J Biol Chem* 295 : 2890-2899, 2020
 - 45) Shimobayashi M, Hall MN : Multiple amino acid sensing inputs to mTORC1. *Cell Res* 26 : 7-20, 2016
 - 46) Kress JP, Hall JB : ICU-acquired weakness and recovery from critical illness. *N Engl J Med* 370 : 1626-1635, 2014

- 47) Latronico N, Bolton CF : Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol* 10 : 931-941, 2011
- 48) Bolton CF : Neuromuscular manifestations of critical illness. *Muscle Nerve* 32 : 140-163, 2005
- 49) Fenzi F, Latronico N, Refatti N, et al. : Enhanced expression of E-selectin on the vascular endothelium of peripheral nerve in critically ill patients with neuromuscular disorders. *Acta Neuropathol* 106 : 75-82, 2003
- 50) Latronico N, Peli E, Botteri M : Critical illness myopathy and neuropathy. *Curr Opin Crit Care* 11 : 126-132, 2005
- 51) Filatov GN, Rich MM : Hyperpolarized shifts in the voltage dependence of fast inactivation of Nav1.4 and Nav1.5 in a rat model of critical illness myopathy. *J Physiol* 559 : 813-820, 2004
- 52) Novak KR, Nardelli P, Cope TC, et al. : Inactivation of sodium channels underlies reversible neuropathy during critical illness in rats. *J Clin Invest* 119 : 1150-1158, 2009
- 53) Nayci A, Atis S, Comelekoglu U, et al. : Sepsis induces early phrenic nerve neuropathy in rats. *Eur Respir J* 26 : 686-692, 2005
- 54) Axer H, Grimm A, Pausch C, et al. : The impairment of small nerve fibers in severe sepsis and septic shock. *Crit Care* 20 : 64, 2016
- 55) Supinski GS, Callahan LA : β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) prevents sepsis-induced diaphragm dysfunction in mice. *Respir Physiol Neurobiol* 196 : 63-68, 2014
- 56) Wang J, Wu T : Testosterone improves muscle function of the extensor digitorum longus in rats with sepsis. *Biosci Rep* 40 : BSR20193342, 2020
- 57) Jin B, Li YP : Curcumin prevents lipopolysaccharide-induced atrogin-1/MAFbx upregulation and muscle mass loss. *J Cell Biochem* 100 : 960-969, 2007
- 58) Poylin V, Fareed MU, O'Neal P, et al. : The NF-kappaB inhibitor curcumin blocks sepsis-induced muscle proteolysis. *Mediators Inflamm* 2008 : 317851, 2008
- 59) Martin AI, Nieto-Bona MP, Castellero E, et al. : Effect of cyclooxygenase-2 inhibition by meloxicam, on atrogin-1 and myogenic regulatory factors in skeletal muscle of rats injected with endotoxin. *J Physiol Pharmacol* 63 : 649-659, 2012
- 60) Cai D, Frantz JD, Tawa NE Jr, et al. : IKKbeta/NF-kappaB activation causes severe muscle wasting in mice. *Cell* 119 : 285-298, 2004
- 61) Fischer D, Gang G, Pritts T, et al. : Sepsis-induced muscle proteolysis is prevented by a proteasome inhibitor in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 270 : 215-221, 2000