

氏名	小川 靖裕		
学位の種類	博士（医学）		
学位記番号	博甲第 8681号		
学位授与年月	平成 30年 3月 23日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	敗血症性ショックに対する神経ペプチドオレキシンによる 治療効果		
主査	筑波大学教授	博士（医学）	渋谷 彰
副査	筑波大学教授	博士（医学）	田中 誠
副査	筑波大学教授	博士（理学）	松本 正幸
副査	筑波大学助教	博士（医学）	錦井 秀和

論文の内容の要旨

小川靖裕氏の博士学位論文は、神経ペプチドであるオレキシンの敗血症に対する制御効果とその作用機構を検討したものである。その要旨は以下のとおりである。

（目的）

敗血症は、感染症による全身性炎症から多臓器不全に陥る致命的な病気であるが、未だ確立した治療法はない。近年神経内分泌や自律神経系を介した中枢神経系による炎症反応制御機構が注目されている。オレキシンは視床下部で産生される神経ペプチドであり、中枢神経系に作用して睡眠覚醒の制御など多彩な生理機能に関わっている。著者は、その中でもオレキシンの神経内分泌と自律神経系の制御に着目して、オレキシンによる中枢性炎症反応制御機構の可能性を考えた。著者は、本研究で敗血症性ショックに対するオレキシンの治療効果を検証することを目的としている。オレキシンは通常血液脳関門を通過できないため、薬理効果を得るためには脳内に直接投与する必要がある。そこで著者は、全身性炎症による血液脳関門の機能障害を利用してオレキシンを中枢神経系へ移行できるかを検討し、より臨床的意義の大きい末梢投与での治療効果を検証した。

（対象と方法）

著者は、敗血症性ショックモデルとしてリポポリサッカライドによって誘導したエンドトキシンショックマウスを用いている。まず、オレキシン投与による生存率改善効果を調べた。投与方法は、オレキシン（または、対照として生理食塩水）を、末梢投与として24時間皮下投与、中枢投与として24時間脳室内投与した。主評価項目を生存率、副評価項目をエンドトキシンショック誘導24時間後の体温とした。また、全身性炎症反応として末梢血中のサイトカインを測定し、末梢組織でのエフェクターとし

てカテコールアミンとコルチコステロンを測定している。血液脳関門の透過性を検証するために、^[125I]オレキシン A を腹腔内投与し、脳内に取り込まれた放射線量を測定した。オレキシンの脳内における標的部位を探索するために、オレキシンによる一過性の体温上昇効果を指標に脳内で活性化した神経細胞を、抗 Fos 抗体を用いて免疫染色した。最後に、薬理遺伝学的手法を用いて、免疫組織化学的探索の結果見出した延髄縫線核の神経活動を抑制した時のオレキシンによる一過性の体温上昇効果を調べている。

(結果)

著者は、本研究で以下のような結果を得ている。すなわち、オレキシンの 24 時間末梢投与によって、エンドトキシンショックマウスの生存率が改善した。その際、末梢血中のサイトカインが減少し、カテコールアミンとコルチコステロンが増加していた。^[125I]オレキシン A を腹腔内投与した結果、健常マウスに比べて、エンドトキシンショックマウスの脳で有意に放射線量が高かった。オレキシンの 24 時間中枢投与では、末梢投与では効果を示さない低用量でも生存率を改善し、末梢血中のサイトカインが減少していた。生存率と体温の相関を調べた結果、生存マウスは死亡マウスに比べてエンドトキシンショック誘導 24 時間後の体温が高く、予後予測因子として高い感度と特異度を示した。エンドトキシンショックマウスにオレキシンを腹腔内ボラス投与すると、一過性に体温が上昇した。この体温上昇効果を指標に免疫組織化学的に標的部位を探索した結果、延髄縫線核セロトニン作動性神経の Fos 活性が上昇していた。さらに、薬理遺伝学的にセロトニン作動性神経の活動を抑制すると、オレキシンによる一過性の体温上昇が消失したことを明らかにしている。

(考察)

著者は、得られた上記の結果から、以下のような考察を行っている。すなわち、通常オレキシンの薬理効果を得るには脳内へ直接投与する必要があることを考慮すると、末梢投与したオレキシンが脳内に移行し、敗血症性ショックモデルマウスに対して生存率改善効果と抗炎症効果を示したことの臨床的意義は大きい。一方、中枢投与のほうがより効果的であることから、いかにオレキシンを効果的に中枢神経系に作用させるかが重要であり、低分子量オレキシン受容体作動薬の開発を進める事が重要である。また、オレキシンによる生存率改善効果において、カテコールアミンとコルチコステロンが末梢組織でのエフェクターとして考えられ、オレキシンによって中枢性炎症反応制御機構が働いた可能性が示唆され、オレキシンによる脳内の標的部位候補として延髄縫線核セロトニン作動性神経を見出したことから、神経科学的手法を用いて、詳細な作用機序の解明を進めることが今後必要である。さらに、臨床応用を考えた場合、他の敗血症モデルや他の動物種での検証も必要である。

(結論)

著者は、本研究によりオレキシンの敗血症性ショック治療薬としての可能性を示している。さらに、中枢神経系を治療標的としたまったく新しい治療法を提案している。

審査の結果の要旨

(批評)

本論文は、敗血症において、末梢投与したオレキシンが、血液脳関門を通過すること、またそのオレキシンが中枢神経系に作用し、生存率改善効果と抗炎症効果を示すことを明らかにし、オレキシンが、敗血症に対するまったく新しい治療薬となりうることを世界で初めて示した論文で、きわめて質の高い研究成果である。

平成 29 年 12 月 27 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を

求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。