

プレスリリース

2017.1.26 | 国立大学法人 筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構 (WPI-IIIS)

敗血症性ショックの治療に光

睡眠覚醒制御だけじゃないオレキシンの機能

研究成果のポイント

1. 敗血症性ショック^{*1}のマウスにオレキシンを持続的に末梢投与したところ、抗炎症効果を示し、驚くべきことに生存率を劇的に改善することを発見しました。
2. 末梢投与したオレキシンは、正常な状態では血液脳関門^{*2}を通過しないにも関わらず、敗血症性ショック状態下では通過して脳内に移行することを見出しました。
3. これらの成果は、敗血症性ショックに対する新たな神経科学的アプローチにつながることを期待されます。

敗血症^{*1}は、細菌に感染し毒素が全身に広がることによって起こる全身疾患で、中でも敗血症性ショックは特に重篤な状態を引き起こします。敗血症性ショックに対する治療法は確立されておらず、致死率がきわめて高いのが問題点でした。

本学・国際統合睡眠医科学研究機構 (WPI-IIIS) の小川靖裕・入鹿山-友部容子・柳沢正史らの研究グループは、神経ペプチドであるオレキシンを敗血症性ショックのモデルマウスに持続的に末梢投与すると抗炎症効果を示し、生存率が大幅に改善されることを発見しました。この作用は、敗血症性ショックによる全身性炎症が血液脳関門の機能不全を引き起こし、普段は通過しないオレキシンが血液脳関門を通過することによることが明らかになりました。この発見は、敗血症性ショックをはじめさまざまな炎症性疾患に対する新たな治療法につながることを期待されます。本研究成果は、*eLife*オンライン版 (2016.12.30) に掲載されました。

*本研究は、日本学術振興会・科学研究費 (課題番号26220207)、最先端研究開発支援 (FIRST) プログラムおよび文部科学省・世界トップレベル研究拠点プログラムの支援により行なわれたものです。

研究の背景

敗血症は、細菌による感染を発端として、細菌が産生するエンドトキシンなどの毒素が全身に広がり、播種性血管内凝固症候群 (DIC)、多臓器不全、ショックなどの症状を引き起こす全身疾患で

す。敗血症の中でも、敗血症性ショックは最も重篤な状態です。敗血症性ショックに対する主な治療法として感染治療や循環管理などの処置がとられていますが、その治療効果は決して高くなく、致死率が高いのが現状です。

オレキシンは、睡眠・覚醒や摂食行動を制御する神経ペプチドであるとともに、血圧・体温調節など自律神経系にも作用し、睡眠障害、うつ病、生活習慣病などへの臨床応用が期待されています。また近年、神経内分泌や自律神経系を介した中枢性の免疫制御機構が明らかになってきました。その一方で、オレキシンそのものは通常は血液脳関門を通過しないため、その薬理効果を得るためには脳内へ直接投与する必要があります。

研究内容と成果

敗血症性ショックのモデルマウスにオレキシンを持続的に末梢投与したところ、驚くべきことに生存率の顕著な改善がみられました（図1）。さらに、炎症性サイトカイン³レベルを網羅的に計測した結果、多くのサイトカインが有意に減少していました。また、血中カテコールアミンとコルチコステロン量の上昇が確認されました。オレキシンを脳内へ直接投与した際にもこれらと同様の効果が認められることから、観察された現象は、オレキシンの中枢作用によるものと考えられました。

このマウスでは、全身性炎症によって血液脳関門が機能不全となり、普段は通過しないオレキシンが血液脳関門を通過していたことが確認されました（図2）。さらに、オレキシンを末梢投与したマウスの脳活動を詳しく調べたところ、延髄縫線核がより強く活性化されていました。延髄縫線核は交感神経系の起始核のひとつであることから、オレキシンが自律神経系を介してショック状態を改善していること、また中枢性の抗炎症効果に関与していることが示唆されました（図3）。

今後の展開

敗血症性ショックの治療法がこれまで末梢からのアプローチのみであったのに対し、オレキシンによる中枢神経系を標的とした治療法は極めて新規性が高く、既存の治療法との併用による相加・相乗効果が期待できます。今後は、敗血症性ショックにおけるオレキシンの生存率改善効果について、作用機序のさらなる究明が必要です。特に、オレキシンによる免疫系調節機構と、延髄縫線核の役割の解明を進めていきます。また近年、マウスの敗血症モデルはヒトの敗血症とは病態が異なるという指摘もあることから、将来の臨床応用に向け、つくば産学連携強化プロジェクトの支援のもと霊長類を用いた検証も始まっています。

オレキシンによる中枢性の免疫系調整機構が解明されれば、敗血症のみならず、末梢性の制御だけでは治療が難しいメタボリック症候群（慢性炎症）や自己免疫疾患などへの応用に発展していく可能性があります。また、全身性炎症の病態や血液脳関門への侵襲を逆手にとって、脳内へ効率的に医薬品を到達させる新たな手段として用いることができるかもしれません。

参考図

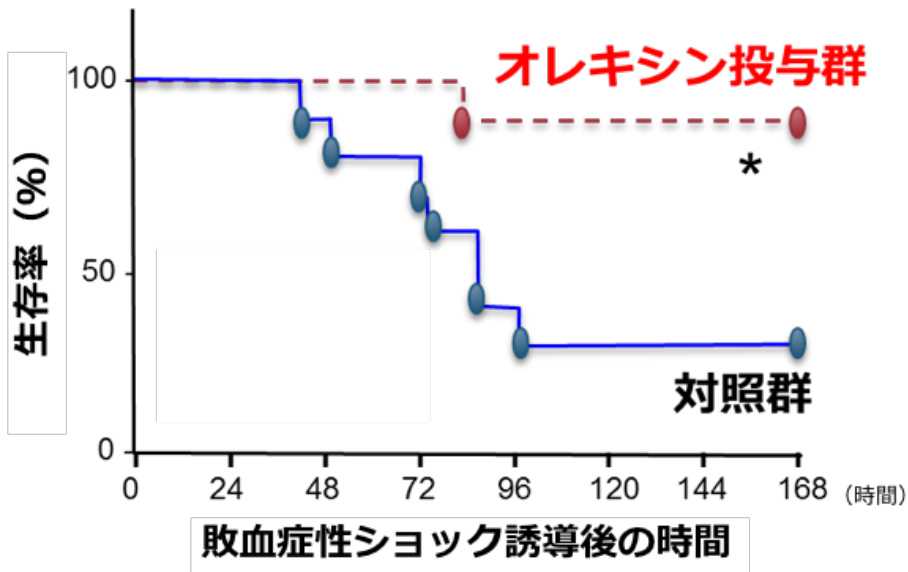


図 1 | 敗血症性ショックのマウスの生存率に対するオレキシンの効果。オレキシンを末梢投与したマウスでは生存率が飛躍的に上昇する。

末梢投与のオレキシンが血液脳関門を通過して脳へ到達

全身性炎症は、血液脳関門を崩壊させる！

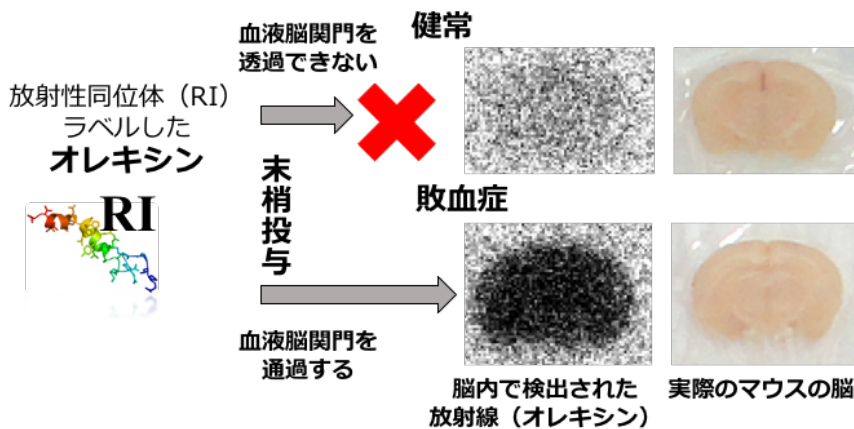


図 2 | 健康マウスと敗血症モデルマウスにオレキシンを末梢投与したときの脳の比較。敗血症モデルマウスではオレキシンが血液脳関門を通過し脳まで到達する。

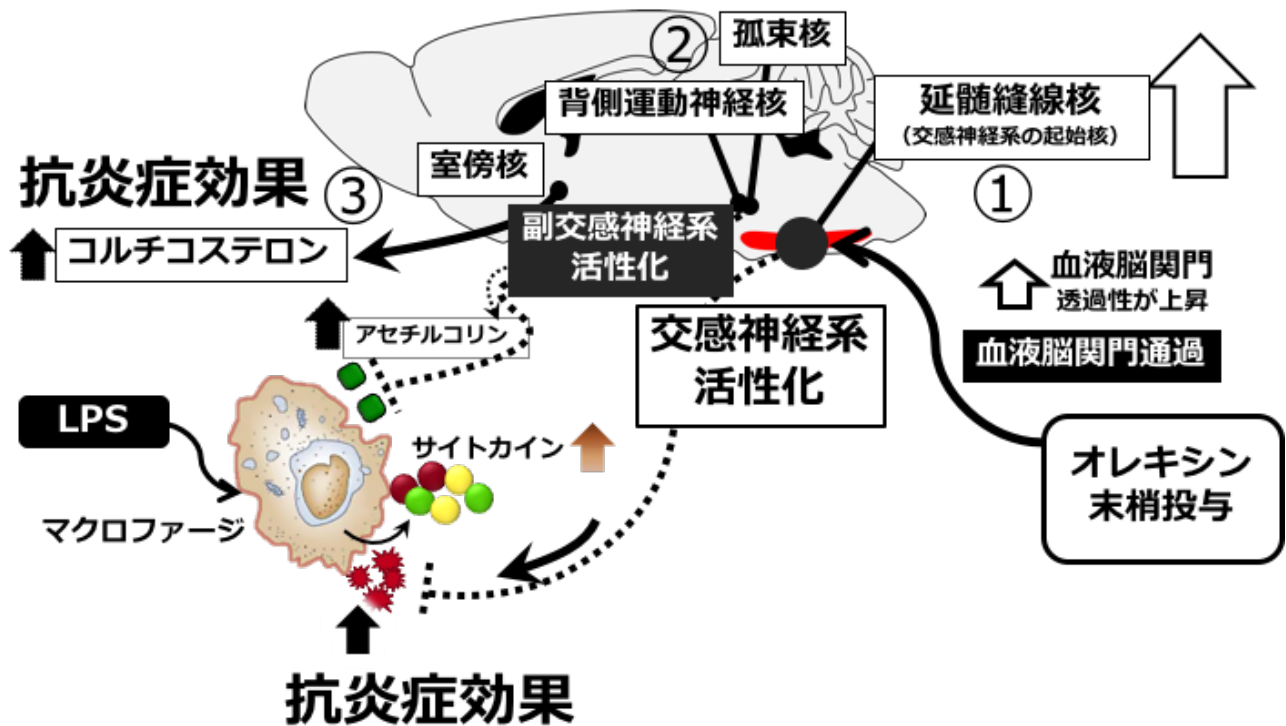


図 3 | 本研究から予測された、オレキシンによる抗炎症効果の作用機序。オレキシンが延髄縫線核の神経活動を活性化することにより、交感神経系が活性化され、抗炎症効果を示していると考えられる。

用語解説

1) 敗血症と敗血症性ショック

敗血症は、感染症を起こしている体の部位から血液中に細菌が入り込み、その毒素によって重篤な全身症状を示す症候群である。症状がさらに進行して重症化したものを敗血症性ショックと呼び、血圧の低下や血流量の不足などにより多臓器不全に陥る可能性がある。

2) 血液脳関門

血管から脳へ移行する物質を選択・制限するしくみ。血液中の限られた物質以外は簡単に通さないことで、脳を毒性物質から守る役割を果たしている。

3) 炎症性サイトカイン

生理活性タンパク質の一種で、炎症反応を促進する働きをもつ。細菌やウイルスなどの外来物質が進入した際に増加し、体を守る。

掲載論文

【題 名】 Peripherally administered orexin improves survival of mice with endotoxin shock
(末梢投与したオレキシンはエンドトキシンショックを呈するマウスの生存率を高める)

【著者名】 Ogawa Y, Irukayama-Tomobe Y, Murakoshi N, Kiyama M, Ishikawa Y, Hosokawa N, Tominaga H, Uchida S, Kimura S, Kanuka M, Morita M, Hamada M, Takahashi S, Hayashi Y, Yanagisawa M.

【掲載誌】 *eLife* 2016;10.7554/eLife.21055

お問い合わせ

筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構 (WPI-IIIS) 広報連携チーム 担当：雀部 (ささべ)

住所 〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1 睡眠医科学研究棟

E-mail wpi-iiis-alliance@ml.cc.tsukuba.ac.jp

電話 029-853-5857