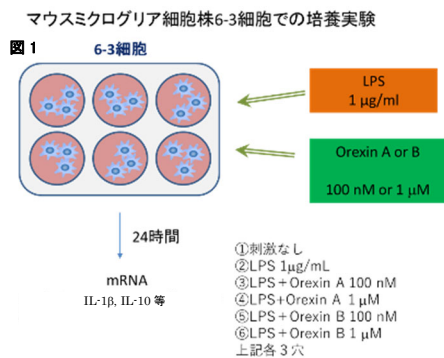


令和 5 年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		神経炎症におけるオレキシンシステムの役割の解明		
新規・継続の別		新規 ・ 継続		
研究代表者	所属	日本医科大学武蔵小杉病院 精神科	40 歳 以下○	35 歳 以下○
	職名・氏名	講師 大山 覚照		
研究分担者 (適宜行を追加 して下さい)	所属	遺伝子病制御研究所・分子生体防御分野		
	職名・氏名	教授 高岡 晃教		
	所属			
	職名・氏名			
受け入れ教員	職名・氏名	教授 高岡 晃教		
概要 (100～150 字程度)		本研究は、高齢者の不眠・せん妄や認知症に関与する神経炎症に、オレキシンシステムがどのように関与するかを明らかにする。具体的には、オレキシンおよびオレキシン受容体による、ミクログリアの免疫反応への影響を解析する。		
研究目的 (300 字程度)		近年、高齢者の不眠やせん妄が神経炎症によって引き起こされ、それが認知症のリスクを高めると報告されている。不眠・せん妄の治療においてオレキシン受容体拮抗薬が注目されているが、オレキシンシステムの神経炎症への役割は不明である。オレキシン及びその受容体は複数あり、それぞれが異なる役割を持つ可能性がある。 これまでの報告からは、オレキシン A およびオレキシン A に親和性が高いオレキシン 1 受容体 (HCRT1R, OX1R) を介したシグナルは、pro-inflammatory (炎症・神経傷害的な M1 state への誘導) に働き、オレキシン B およびオレキシン 2 受容体(HCRT2R, OX2R) を介したシグナルは、anti-inflammatory (抗炎症・神経保護的な M2 state への誘導) に働くという仮説が成り立つ。 本研究は、この仮説を検証することを通じて、オレキシンシステムが神経炎症とどのように関連しているかを明らかにし、より効果的で安全な不眠・せん妄の治療法につながる知見を得ることを目指す。		

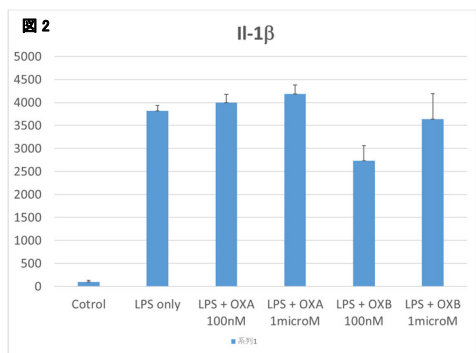
研究内容・成果
(1000 字程度・Web 会議の回数
も記載)



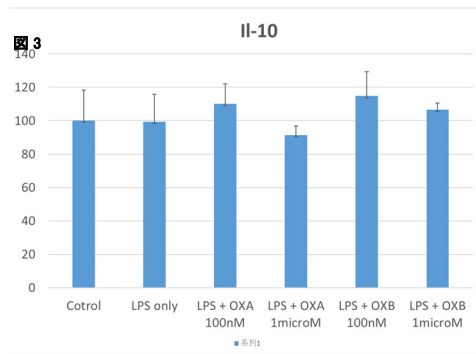
当初、オレキシン受容体拮抗薬を用いた実験まで行うことを計画していたが、今年度はその前提となる、オレキシン A およびオレキシン B による免疫反応への影響を比較する実験を行った。具体的には、

LPS 刺激によるミクログリアの免疫反応へのオレキシンの影響を調べた。図 1 のように、マウスミクログリア細胞株 6-3 細胞を LPS 1 μ g/ml で刺激し、同時にオレキシン A またはオレキシン B を加え、免疫反応がどのように変化するかを、RT-qPCR により IL-1 β 等の mRNA を測定することにより調べた。

結果としては、図 2 のように IL-1 β では、オレキシンA添加では発現に変化がないが、オレキシン B 添加群では LPS のみの群と比較して IL-1 β の発現の低下がみられた。オレキシン B 100nM で最も IL-1 β の発現が低下し、有意であった(p=0.035)。オレキシン B 1 μ Mでは IL-1 β の発現低下の程度は減弱したと推定された。



較して IL-1 β の発現の低下がみられた。オレキシン B 100nM で最も IL-1 β の発現が低下し、有意であった(p=0.035)。オレキシン B 1 μ Mでは IL-1 β の発現低下の程度は減弱したと推定された。



IL-10 では図 3 のように、各群とも発現に有意な差はなかった。

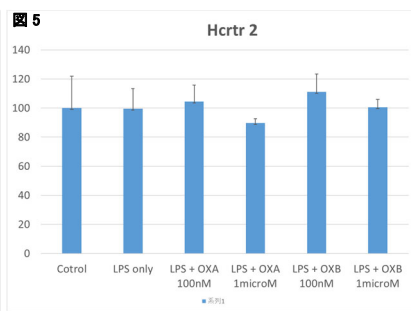
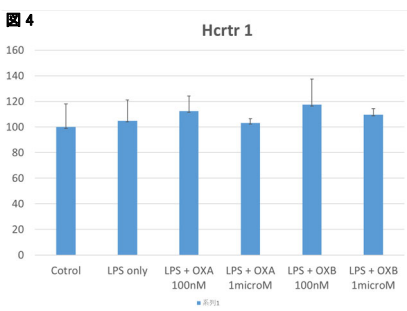


図 4, 5 のように、HCRTR1, 2 とも、発現に有意な差はなかつ

	た。 考察及び結論として、HCRTR 1 は、オレキシシン A に対する親和性がオレキシシン B に対する親和性よりも約 50-100 倍高く (Sakurai ら 1998, Ammoun ら 2003)、HCRTR 2 は両者に対する親和性がほぼ同じことを考慮すると、オレキシシン B は低用量では主に HCRTR 2 に働き、IL-1β発現およびM1分化を抑えると推測された。高用量では HCRTR 1 にも強く働き、M1 分化傾向に近づく可能性があると考え。この結果は HCRTR 1 シグナルは pro-inflammatory に働き、HCRTR 2 シグナルは anti-inflammatory に働くとの仮説に合致する。また、サイトカイン発現の変化は、オレキシシン受容体の発現量の変化による影響を受けず、リガンドの受容体への結合状況やシグナル伝達の変化によって引き起こされたと考えられた。オレキシシンとその受容体は、複雑なバランスと協調作用によって、免疫反応を制御している可能性がある。 この実験で 図 6 Pro-inflammatory ? Anti-inflammatory ? LPS 刺激が強すぎる可能性はあり、LPS 濃度を下げることにより、IL-1β, IL-10 などのサイトカイン発現の差の有無をより明確に検出できる可能性がある。また、HCRTR 1 および HCRTR 2 によるシグナルの違いをさらに明らかにするには、サイトカイン産生の差を十分に検出できる条件で、それぞれのオレキシシン受容体拮抗薬を用いて、各受容体におけるシグナルおよびサイトカイン発現の違いを比較する実験を行う必要があり、引き続き研究を進める予定である。 研究遂行において、日常的にはメールで研究内容について打ち合わせし、令和 5 年 10 月 21 日に東京大学にて打ち合わせを 1 回行い、令和 6 年 2 月 21 日には北海道大学にてハイブリッド研究会議を 1 回行った。
成果	【学会報告】 参加者名、講演タイトル、学会名、開催場所、開催日時入力のこと 令和 5 年度中は学会発表等には至らなかったが、令和 6 年 11 月開催の第 37 回日本総合病院精神医学会総会で発表を行う予定である。 【論文発表】 著者、論文名、掲載誌名、号・年・ページ等、IF 入力のこと なし

	【新聞報道】 なし
--	---------------------