

令和 4 年 5 月 30 日現在

機関番号：11101

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K18285

研究課題名(和文) オレキシン神経系が敗血症関連脳症及び敗血症に伴う睡眠障害に与える影響

研究課題名(英文) Effect of orexin neuronal system to sepsis-associated encephalopathy and sleep disorder

研究代表者

竹川 大貴 (Takekawa, Daiki)

弘前大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：80834803

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：オレキシン神経系は中枢神経系において抗炎症効果を示すことを過去に報告した。本研究では炎症を誘発する物質であるリポポリサッカライドの腹腔内投与による軽度全身炎症及び敗血症ラットモデルの睡眠障害とオレキシン神経系の関連を、成長に伴いオレキシン神経系が脱落する特性をもつ遺伝子組み換えラットを用いて検討した。睡眠障害は軽度全身炎症ラットモデルより敗血症ラットモデルで強くなったが、オレキシン神経系が脱落した遺伝子組み換えラットでは敗血症モデルのREM睡眠時間が野生型ラットに比べて短くなった。遺伝子組み換えラットの敗血症生存率が野生型に比べ低いが、その機序に睡眠障害が関わっている可能性を示すことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果からオレキシン神経系がラット敗血症モデルや軽度全身炎症モデルの睡眠障害に影響を与えていることが示唆された。特に敗血症モデルではREM睡眠時間がオレキシン神経が脱落した遺伝子組み換えラットで有意に減少する睡眠障害が出現した。今後は外因性のオレキシン投与による睡眠障害の予防効果等の検討を追加し、オレキシン神経系をターゲットとした敗血症に伴う睡眠障害や敗血症関連脳症の治療法の確立を目指す。

研究成果の概要(英文)：We have previously reported that orexin nervous system has an anti-inflammatory effect in the central nervous system. In the present study, we investigated the relationship between sleep disorders in the rat model of mild systemic inflammation and sepsis caused by intraperitoneal administration of lipopolysaccharide, and orexin nervous system using transgenic rats with the characteristic that the orexin nervous system is shed with growth. Sleep disorders were stronger in the septic rat model than in the mild systemic inflammation rat model, but the REM sleep time in the septic model was shorter in the transgenic rat than in the wild-type rat. Although the survival rate of sepsis in transgenic rats is lower than that of wild-type rats, it was possible to show that sleep disorders may be involved in the mechanism.

研究分野：麻酔科学

キーワード：オレキシン 敗血症 ラット LPS

1. 研究開始当初の背景

オレキシン (OX: Orexin) は、摂食と覚醒の促進をもたらす内因性の神経ペプチドとして認識されてきたが、近年の研究の発展に伴い自律神経系の調節に関与していることが判明してきた。これに関連して睡眠障害、うつ病、生活習慣病の改善に臨床応用が期待されている。さらに OX は延髄縫線核に作用し交感神経の活性化及び中枢性の抗炎症作用を有し、敗血症の生存率を改善するという報告がされている。また、敗血症の予後を左右する重篤な合併症に敗血症関連脳症 (SAE: sepsis-associated encephalopathy) があるが、発症機序に脳内炎症が関与している。OX は上記の中枢性抗炎症作用を有するため SAE の予防や治療に有効である可能性が高い。この面での研究は端緒についたばかりであり不明な点が数多く残っている。SAE 及び敗血症に伴う睡眠障害に対する研究は稀であることに加えて、OX 神経系との関連を検討した報告は未だない。さらには、SAE や敗血症に伴う睡眠障害の治療法は現時点では原疾患の治療しかないため、本研究がこれらの病態の予防や治療法の開発に繋がりうる可能性がある。

2. 研究の目的

本研究の目的は敗血症モデルラットの OX 神経系が急性期の認知機能や抑うつ行動含めた行動面、さらには睡眠にどのような影響を与えるかを調べることである。

3. 研究の方法

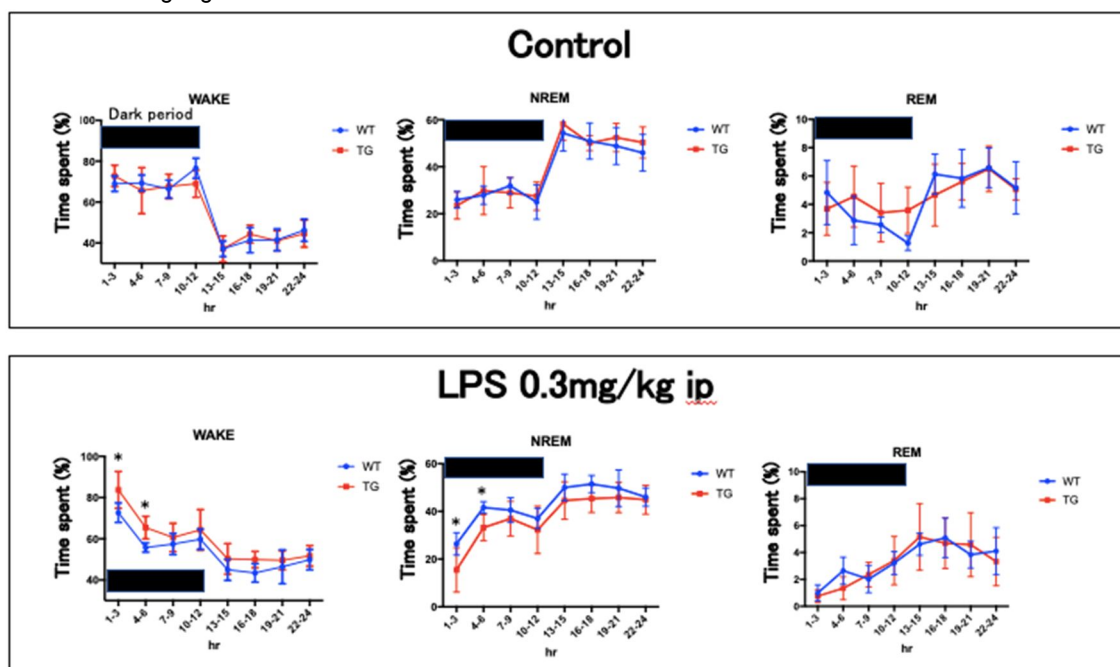
体重 300-400g の雄性 WT rat (n=12) 及び TG rat (n=12) を対象とし、脳波、筋電図の電極を留置した。手術後は明暗周期 12 時間の恒温ケージ (24 度) で 7 日間の環境馴化を図った後、睡眠を 24 時間記録した。その後、LPS (0.3mg/kg, 1.0mg/kg) をそれぞれ 6 匹ずつの WT rat 及び TG rat に腹腔内投与し、睡眠を 24 時間記録した。意識状態を覚醒、NREM 睡眠、REM 睡眠に分類し、3 時間毎に区切り、rat 間の LPS 投与前後の意識状態の量の差を 2-way ANOVA で比較、Bonferroni 法で時間毎の多重比較を行った。

4. 研究成果

LPS0.3mg/kg 投与前は両 rat 共に暗期に覚醒時間、明期に NREM 睡眠時間が多い通常の睡眠動態を示し、両 rat 間で睡眠動態に有意な差はなかった (図 1 上)。しかし、TG rat では WT rat より REM 睡眠の日内変動が不明瞭である傾向にあった。LPS0.3mg/kg 投与後は WT rat は TG rat に比べて暗期に覚醒時間が減少、NREM 睡眠時間が増加した (図 1 下)。REM 睡眠に関しては両 rat 間で有意差はなかった。LPS0.3mg/kg 投与後は WT rat の方が日内変動が不明瞭となる傾向にあり、特に REM 睡眠でその傾向が強かった。

LPS1.0mg/kg 投与前は 0.3mg/kg 投与前と同様に睡眠動態に差はなかった (図 2 上)。LPS1.0mg/kg 後は TG rat は WT rat に比べて REM 睡眠時間が 7-21 時間で減少した (図 2 下)。

図 1. LPS0.3mg/kg 腹腔内投与前後の WT rat と TG rat の脳波の比較



*: p<0.05

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Kinoshita H, Kushikata T, Takekawa D, Hirota K.	4. 巻 7
2. 論文標題 Perioperative abnormal electroencephalography in a later-stage elderly with septic shock: a case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JA Clin Rep	6. 最初と最後の頁 5
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s40981-020-00409-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Takekawa D, Kudo T, Saito J, Nikaido Y, Sawada K, Takanashi S, Hirota K.	4. 巻 293
2. 論文標題 Lower fractional exhaled nitric oxide levels are associated with depressive symptom in males: A population-based cross-sectional study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Psychiatry Res	6. 最初と最後の頁 113453
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.psychres.2020.113453	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kushikata T, Hirota K, Saito J, Takekawa D	4. 巻 14
2. 論文標題 Roles of Neuropeptide S in Anesthesia, Analgesia, and Sleep	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmaceuticals (Basel)	6. 最初と最後の頁 483
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ph14050483	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Kinoshita H, Saito J, Takekawa D, Ohyama T, Kushikata T, Hirota K	4. 巻 16
2. 論文標題 Availability of preoperative neutrophil-lymphocyte ratio to predict postoperative delirium after head and neck free-flap reconstruction: A retrospective study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0254654
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0254654	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Nikaido Y, Midorikawa Y, Furukawa T, Shimoyama S, Takekawa D, Kitayama M, Ueno S, Kushikata T, Hirota K	4. 巻 12
2. 論文標題 The role of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and iron homeostasis in object recognition impairment in aged sepsis-survivor rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 249
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-03981-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Oyama T, Kinoshita H, Takekawa D, Saito J, Kushikata T, Hirota K	4. 巻 36
2. 論文標題 Higher neutrophil-to-lymphocyte ratio, mean platelet volume, and platelet distribution width are associated with postoperative delirium in patients undergoing esophagectomy: a retrospective observational study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Anesth	6. 最初と最後の頁 58-67
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00540-021-03007-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Akaishi M, Hashiba E, Takekawa D, Kushikata T, Hirota K	4. 巻 8
2. 論文標題 Plasma orexin A does not reflect severity of illness in the intensive care units patients with systemic inflammation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JA Clin Rep	6. 最初と最後の頁 7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40981-022-00498-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 竹川 大貴, 浅井 瑞枝, 榎方 哲也, 二階堂 義和, 木下 裕貴, 廣田 和美
2. 発表標題 敗血症による睡眠障害にオレキシン神経系は関与する
3. 学会等名 日本麻酔科学会第68回学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹川大貴 他
2. 発表標題 LPS投与によりOrexin/Ataxin-3 transgenic ratのREM睡眠は減少する
3. 学会等名 第24回日本神経麻酔集中治療学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹川 大貴, 榎方 哲也, 木下 裕貴, 廣田 和美
2. 発表標題 オレキシン神経系が軽度全身炎症による睡眠障害に与える影響
3. 学会等名 日本麻酔科学会第69回学術集会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------