

Title	Haloperidol Suppresses NF-kappaB to Inhibit Lipopolysaccharide-Induced Pro-Inflammatory Response in RAW 264 Cells
Author(s)	山本, 俊介
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/55794">http://hdl.handle.net/11094/55794</a>
DOI	
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

論 文 内 容 の 要 旨  
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	山本 俊介
論文題名 Title	Haloperidol Suppresses NF-kappaB to Inhibit Lipopolysaccharide-Induced Pro-Inflammatory Response in RAW 264 Cells (ハロペリドールはNF- $\kappa$ Bの活性化に影響してリポ多糖によって惹起されるRAW264細胞における炎症性反応を抑制する)
論文内容の要旨	
<p>〔目 的(Purpose)〕</p> <p>抗精神病薬であるハロペリドールは統合失調症などの精神疾患の治療および興奮やせん妄患者の症状緩和に使用されている。近年、ハロペリドールを使用している統合失調症患者の肺炎による死亡率の増加などが報告されている。ハロペリドールは炎症性サイトカインの産生を抑制することも報告されており、マクロファージを主体とした免疫反応の阻害が原因のひとつである可能性が指摘されているがそのメカニズムは明らかになっていない。リポ多糖 (LPS) は病原体の抗原としてマクロファージおよびNF-<math>\kappa</math>B経路の活性化を来す。NF-<math>\kappa</math>B経路の活性化が炎症性反応を制御している。我々は、ハロペリドールがNF-<math>\kappa</math>B経路を介して免疫反応を調節しているとの仮説を立てた。</p>	
<p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>方法</p> <p>マウスのマクロファージの細胞株であるRAW264細胞とマウスの骨髄由来マクロファージに対してハロペリドールの影響について検討した。マウスの骨髄由来マクロファージは、4-6週齢の雌C57BL/6から採取された骨髄細胞にM-CSF (recombinant murine macrophage colony-stimulating factor) を用いてマクロファージを誘導した。マクロファージにハロペリドールの投与しLPS刺激を加えた後、フローサイトメトリーでCD80, CD86などの表面抗原の発現を調べた。また、ELISA法を用いてIL-1<math>\beta</math>, IL-6, IL-12などの炎症性サイトカインの産生を調べた。さらに、NF-<math>\kappa</math>Bの活性化をレポーターアッセイ法によって測定した。ハロペリドールは主にドーパミンD2様受容体に作用するが、ドーパミンD1様受容体にも作用することが知られている。そこでマクロファージに対してハロペリドールが仲介する受容体をそれぞれの受容体阻害薬 (L750. 667, SCH23390) を用いて検討した。</p>	
<p>成績</p> <p>RAW264細胞に対してハロペリドールはCD80の発現を抑制し、IL-1<math>\beta</math>, IL-6, IL-12の産生を抑制した。さらにNF-<math>\kappa</math>Bの活性をも抑制していた。また、表面抗原の発現やサイトカイン産生はドーパミンD1様受容体阻害薬であるSCH23390ではなく、ドーパミンD2様受容体阻害薬であるL750. 667によりハロペリドールと同様に抑制することが確認できた。また、これらの結果はマウスの骨髄由来マクロファージでも同様であり生体内の免疫細胞でもハロペリドールがマクロファージによる免疫反応を抑制していることがわかった。</p>	
<p>〔総 括(Conclusion)〕</p> <p>ハロペリドールはマクロファージに対してドーパミンD2様受容体を介してNF-<math>\kappa</math>B経路を抑制することで免疫反応を調節し、炎症性反応を抑制していることが示唆された。</p>	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 山本 俊介	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 藤 野 裕 士
	副 査 大阪大学教授 嶋 津 岳 士
	副 査 大阪大学教授 熊 御 淳
論文審査の結果の要旨	
<p>抗精神病薬であるハロペリドールは統合失調症などの精神疾患の治療および興奮やせん妄患者の症状緩和に使用されている。近年、ハロペリドールは免疫反応を阻害すると指摘されているがそのメカニズムは不明である。そこで鎮静薬がNF-<math>\kappa</math>B経路を介して免疫反応を調節していると考え、マウスのマクロファージに対してハロペリドールの影響について表面抗原の発現、サイトカインの産生、NF-<math>\kappa</math>B活性を測定し、ハロペリドールが仲介する受容体をドーパミン受容体アゴニスト、アンタゴニストを用いて検討した。ハロペリドールは表面抗原の発現、サイトカインの分泌さらにはNF-<math>\kappa</math>B活性を抑制した。また、これらの反応はドーパミンD2様受容体アンタゴニストがハロペリドールと同様に抑制された。以上よりハロペリドールはドーパミンD2様受容体を介したNF-<math>\kappa</math>B経路を抑制することで免疫反応を阻害することが示唆された。</p> <p>審査の結果、学位に値すると考える。</p>	