

平成 30 年 6 月 5 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K14965

研究課題名(和文) ガン病態下の精神病態解明への分子行動薬理学的アプローチ

研究課題名(英文) Molecular behavioral approaches disclosing cancer-related psychiatric dysfunction

研究代表者

新谷 紀人(Norihito, Shintani)

大阪大学・薬学研究科・准教授

研究者番号：10335367

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：近年の抗ガン剤・治療法研究の進展により、ガン病態下ならびにガン治療後の情動・認知機能障害が、新たな治療標的として顕在化している。しかしながら、そのメカニズム解明に関する研究成果はほとんど存在していない。本研究では、ガン患者やがんサバイバーの表面的妥当性を満たす動物モデルを確立し、これらモデル動物が呈する情動障害や認知機能障害の分子病態の一端を明らかにした。これらの成果によって、ガンに関連した精神障害に対する新たな薬物治療の提案に資する、様々な基礎的知見が集積された。

研究成果の概要(英文)：Owing to the recent progress of anticancer drug and therapy researches, cancer- and/or cancer treatment-related psychiatric dysfunction (emotional and cognitive dysfunction) has been emerging as new therapeutic targets. However, little studies have been done to disclose the mechanisms underlying the dysfunction. In this study, novel animal models satisfying the face validity of cancer patients and cancer survivors were established, and a part of the molecular mechanisms underlying the emotional and cognitive dysfunction of these model animals were disclosed. This study provides various fundamental findings that could contribute to the proposal of novel medication for the cancer-related psychiatric dysfunction.

研究分野：分子薬理学

キーワード：がん 中枢神経 モデル動物 精神機能 担癌動物 サイコオンコロジー がんサバイバー プロスタグランジン

## 1. 研究開始当初の背景

がんの発症・進行や治療の過程で認められる抑うつや認知障害などの精神病態は、命に関わるものではないため、軽視をされてきた。しかし、近年の抗がん剤研究の進展による、がん再発率の低下や生存期間の延長により、これらの病態は患者の生活の質(QOL)を低下させる深刻な問題として顕在化している。なお、がん治療時の臨床所見としては、痛みや眠気、睡眠障害を抑え、倦怠感/情動障害が一番の問題となっているが、その分子病態はほとんど不明であり、対症療法が主流である(Dantzer, Nat Rev Clin Oncol 2014)。一方で代表者らは、がん細胞株を皮内移植した動物(担癌マウス)において、1) 社会性行動が移植後早期から顕著に障害されること、2) この障害は移植後7日以上持続し、プロスタグランジン(PG)D II型受容体(DP2)の拮抗薬で著明に改善することを見出した(Haba and Shintani, J Neurosci 2014)。これらは、がんの発症・進行に付随する精神機能変化が他の生理機能変化とは独立し、病態の早期から惹起される可能性を示し、また、その分子病態には少なくともPGやDP2が関与することを強く示唆するものと考えられた。

また、このような動物モデルを用いた基礎研究を推進し、同病態の分子病態の詳細を明らかにすることができれば、これまで臨床においては手つかずであった問題点の克服に、大きく貢献できるものと考えられた。

## 2. 研究の目的

そこで本研究では、担癌マウスを用いて、がんの進行や治療に付随して惹起される表現型変化とその分子病態を、分子行動薬理的な手法で半網羅的に解析することで、がん患者やがん治療後の生存者(がんサバイバー)のQOL向上に資する、基礎的な知見を得る目的で研究を実施した。

## 3. 研究の方法

モデル動物の作製: 大腸がん細胞株である colon 26 を腹部に皮内投与したマウスを“がん病態モデル”とした。また、同担癌マウスの腹部に形成された腫瘍を細胞移植の3日後に外科的に摘出したマウスが“がんの治療モデル(がんサバイバーの動物モデル)”になると考え、本研究に用いた。

行動表現型の解析: SHIRPA プロトコルに基づいた半網羅的な行動解析を行うほか、体重や摂食量の変化を解析した。またマウスの情動機能を社会性行動試験で、認知機能を新奇物体認識試験で評価した。また、分子病態解析を目的として、PG合成に関わるシクロオキシゲナーゼ(COX)やモノアシルグリセロールリパーゼ(MAGL)阻害薬を用いた検討も行った。

関連分子の定量解析: マウス全脳から前頭前皮質(PFC)、線条体、扁桃核、海馬、視床下部などの、高次脳機能と関わる脳領域を摘出し、同組織由来のサンプルを調整して、RT-PCR法やWestern blotting法による解析を行った。また脳内のモノアミン含量等はHPLC法で定量し、血中の炎症性サイトカイン量やコルチコステロン量はELISA法により定量した。

## 4. 研究成果

(1) がん病態モデル: 本モデルでは、腹部の腫瘍形成の増大に伴う様々な表現型変化を認め、特に、体重減少や摂食量の減少ががん細胞株移植の7日目以降で認められる一方、情動障害や認知機能障害は3~7日目で発現した(精神機能障害が身体的機能変化に先行した)。なお、半網羅的行動解析によって、本モデルでは感覚機能や運動機能に大きな障害が起きていないことが示された。以上より、がん病態下特異的な情動・認知機能障害の発現は、新たなバイオマーカーとなる可能性が示された。

(2) がん治療モデル：本モデルでは、上述のがん病態モデルで認められたような体重や摂食量の減少は認めなかった。すなわち、がん組織の外科的摘除により、マウスの身体的障害が改善することが示された。

一方で、がん病態モデルにおいて誘発された情動障害や認知機能障害は、がん組織の摘除以降も有意に認められることが明らかになった。これらの精神病態は少なくともがん摘除(手術)の4日後まで遷延したが、手術14日後では、情動障害は依然顕著に認められる一方、認知機能には異常を認めなかった。以上より、末梢組織のがんで誘発される情動(や認知)機能障害は、がん組織の摘除後も一定期間遷延することが明らかになり、本動物が、がんサバイバーの術後うつ様症状を模倣した、新たなモデル動物として確立できることが示された。

(3) 分子病態の解析：血中のインターロイキン(IL)-1 $\beta$ や IL-6、コルチコステロンの濃度については、いずれもがん細胞株の移植によって有意に増加し、同組織の摘除で大きく減少した。したがって、これらの血中パラメーターは腫瘍形成の増大や身体的変化と関連する一方、精神機能障害とは独立する可能性が示された。なお、がん病態モデルおよびがん治療モデルの両方において、海馬のセロトニン代謝回転が亢進している傾向が観察されたが、詳細な検討を重ねた結果有意な変化とはならなかった。また、両モデルでは DP1 や DP2 受容体の脳内発現についても大きな変化を認めなかった。

(4) 薬理的解析：両モデルにおいて、PG 関連薬の効果を行動薬理的に評価した。その結果、DP2 阻害薬は両モデルにおける情動障害を改善したが、認知機能障害は改善しなかった。また両モデルにおける情動障害は、COX-1 阻害薬や MAGL 阻害薬では改善されたが、COX-2 阻害薬では改善されなかった。以上より、両モデルの分子病態は

かなり似通っており、これらのモデル動物が呈する情動障害には MAGL、COX-1、DP2 が関与することが示された。

(5) まとめ：本研究によって、がん患者およびがんサバイバーの表面的妥当性を満たす動物モデルが確立された。また、これらモデル動物が呈する情動障害や認知機能障害の分子病態の一部が明らかになり、このような、がんに関連する精神障害の薬物治療の提案に資する基礎的知見の集積が達成された。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 1 件)

— Onaka Y, Shintani N, Nakazawa T, Kanoh T, Ago Y, Matsuda T, Hashimoto R, Ohi K, Hirai H, Nagata KY, Nakamura M, Kasai A, Hayata-Takano A, Nagayasu K, Takuma K, Ogawa A, Baba A, Hashimoto H. Prostaglandin D2 signaling mediated by the CRTH2 receptor is involved in MK-801-induced cognitive dysfunction. *Behav Brain Res*. 2016; 314: 77-86.

[学会発表](計 9 件)

尾中 勇祐, 他, がん治療後の脳機能障害の解明に有用な動物モデルの作製, 第 127 回日本薬理学会近畿部会, 2015 年 6 月, 岐阜

新谷 紀人, 他, 認知機能制御におけるプロスタグランジン DP2 受容体の役割, 第 46 回日本神経精神薬理学会年会, 2016 年 7 月, ソウル市(韓国)

Shintani N, Iwata K, SHIRPA: a comprehensive mouse phenotyping protocol to unveil novel gene

functions in vivo, VIMM seminar (招待講演), 2016年8月, パドヴァ市(イタリア)

新谷 紀人, 他, 実験動物を用いたガン病態下・治療後の脳機能障害の評価, 第38回日本生物学的精神医学会・第59回日本神経化学会大会合同年会, 2016年9月, 福岡

尾中 勇祐, 他, がん治療後に認められる高次脳機能障害におけるシクロオキシゲナーゼの関与, 第130回日本薬理学会近畿部会, 2016年11月, 京都

新谷 紀人, 他, がんサバイバーの持続的脳機能障害を呈する動物モデル, 第90回日本薬理学会年会, 2017年3月, 長崎

尾中 勇祐, 他, 腫瘍の形成に伴って認められる高次脳機能障害は腫瘍切除後も持続する, 日本薬学会第137年会, 2017年3月, 仙台

尾中 勇祐, 他, 腫瘍切除後に持続する脳機能障害へのプロスタグランジンD2合成系の関与, 第133回日本薬理学会近畿部会, 2018年6月, 広島

尾中 勇祐, 他, 腫瘍切除後マウスにおける炎症関連分子の発現変化と情動障害への関与, 日本薬学会第138年会, 2018年3月, 金沢

〔その他〕

ホームページ等

<http://molpharm.umin.jp>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

新谷 紀人 (SHINTANI NORIHITO)

大阪大学・大学院薬学研究科・准教授

研究者番号：10335367

### (2) 研究分担者

尾中 勇祐 (ONAKA YUSUKE)

摂南大学・薬学部・助教

研究者番号：90749003

### (3) 連携研究者

橋本 均 (HASHIMOTO HITOSHI)