

科学研究費助成事業 研究成果報告書



令和 3 年 6 月 10 日現在

機関番号：15301

研究種目：奨励研究

研究期間：2020～2020

課題番号：20H01047

研究課題名 アストロサイトの時計遺伝子に着目した抗がん剤による不眠発症メカニズムの解明

研究代表者

白水 翔也 (SHIROMIZU, Shoya)

岡山大学・大学病院・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 480,000 円

研究成果の概要： がん患者が経験する不眠には、睡眠薬を用いても治療効果が不十分な例が多く存在する。不眠が引き起こされる未解明のメカニズムとして、本研究では抗がん剤投与が脳組織の「時計遺伝子」を変化させて不眠を引き起こすのではないかと考えた。

マウスに、がん治療で多く使用される抗がん剤パクリタキセルを複数回投与し、大脳皮質中の「時計遺伝子」発現量を測定した。その結果、パクリタキセルを投与したマウスでは、投与していないマウスと比べて、「時計遺伝子」Clockの発現量が高い傾向が見られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

不眠は、がん患者の2人に1人が経験すると言われている合併症である。睡眠不足は免疫機能を低下させて感染症を引き起こしやすく、抗がん剤治療が制限されることから臨床上大きな問題となっている。抗がん剤が不眠を引き起こすメカニズムを明らかにすることは、国民病であるがん患者の生活の質向上に繋がると考えられる。

本研究の意義は、抗がん剤投与によって脳組織の「時計遺伝子」が変調するメカニズムを明らかにすることで、将来的に既存の薬剤から「時計遺伝子」の変調を抑える薬剤を探索し、抗がん剤による不眠の予防の一助になり得ることである。

研究分野：薬理学

キーワード：時計遺伝子 日内変動 抗がん剤 不眠

1. 研究の目的

不眠は、がん患者の2人に1人が経験すると言われている合併症である。睡眠不足は免疫機能を低下させて感染症を引き起こしやすく、抗がん剤治療が制限されることから臨床上大きな問題となっている。申請者らはこれまでに、一部の抗がん剤が不眠を引き起こすことを明らかにしており、痛みや不安などの心理的要因とは異なるメカニズムが存在するのではないかと考えた。実際、がん患者が経験する不眠には、睡眠の日内変動の乱れのため睡眠薬を用いても治療に難渋する例が多く存在する。睡眠の日内変動には「時計遺伝子」と呼ばれる遺伝子群が関与していることから、申請者らは「時計遺伝子」に着目し、抗がん剤を曝露した神経細胞の「時計遺伝子」の発現に変化がみられるか否か検討を行ってきた。

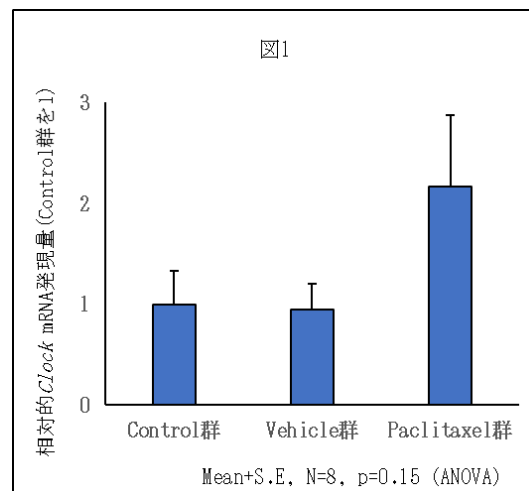
近年、睡眠の日内変動の調節に、アストロサイトの「時計遺伝子」が関与していることが報告された。そこで申請者は、抗がん剤曝露が脳組織の「時計遺伝子」の発現量を変化させ、不眠を引き起こすか否か明らかにすることで、がん患者における不眠の発症メカニズムをより詳細に解明できるのではないかと考えたに至った。

以上の点より本研究では、がん患者における不眠発症の詳細なメカニズム解明を目的とする。

2. 研究成果

これまでに不眠を引き起こすことが明らかとなっている抗がん剤を反復投与することで不眠モデルマウスを作製した。今回は、適応がん種が多く様々なレジメンで使用されているパクリタキセルを、ICR 系雄性マウスの腹腔内に週2回13時に6mg/kg反復投与することで作製した。マウスの行動量を経日的に測定した結果、溶媒投与グループ (Vehicle 群) と比較して、パクリタキセル投与グループ (Paclitaxel 群) で無動時間 (睡眠時間) が減少する傾向が見られたことから、Paclitaxel 群は不眠モデルマウスであると判断した。パクリタキセル投与開始2週間後に大脳皮質をサンプリングして mRNA を抽出後、「時計遺伝子」として知られている *Clock*、*Bmal1*、*Period1/2*、*Cryptochrome1/2* の mRNA 発現量を real-time RT-PCR 法により測定した。

本研究の結果、未投与グループ (Control 群) および Vehicle 群と比較して、Paclitaxel 群において「時計遺伝子」の mRNA 発現量が増加する傾向が見られた (例、図1に示すように、*Clock* の発現量は Vehicle 群と比較して、Paclitaxel 群で約2倍増加する傾向が見られた)。この結果から、パクリタキセルが脳組織における「時計遺伝子」の発現を変容させることが示唆された。今後は、「時計遺伝子」発現変容を予防できる薬剤の探索を行う。



主な発表論文等

- 〔雑誌論文〕 計0件
- 〔学会発表〕 計0件
- 〔図書〕 計0件
- 〔産業財産権〕
- 〔その他〕

—

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
----	--------