

令和 3 年 4 月 15 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K17604

研究課題名（和文）癌に伴う心機能および摂食代謝障害におけるミクログリアを介した脳内炎症の役割の解明

研究課題名（英文）The contribution of microglia-mediated brain inflammation to cancer cachexia

研究代表者

篠原 啓介（Shinohara, Keisuke）

九州大学・医学研究院・助教

研究者番号：30784491

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）：癌患者は増加の一途をたどり、癌に合併した循環器疾患の治療の必要性が増大している。特に、癌の進行に伴う心機能障害やカヘキシーは、生命予後やQOLに直結するにもかかわらず、その機序は不明であり有効な治療法が確立されていない。癌は全身慢性炎症の病態として知られる。脳内の免疫細胞であるミクログリアは、全身の炎症により脳内炎症を引き起こし、循環中枢および摂食代謝中枢に影響を与えうる。本研究では、モデル動物を用いて、癌においてミクログリアを介した脳内炎症が循環中枢・摂食代謝中枢に影響し心機能障害やカヘキシーを引き起こすかを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

癌の進行に伴う心機能障害やカヘキシーは、生命予後やQOLに直結するにもかかわらず、その機序は不明であり有効な治療法が確立されていない。本研究により、癌における心機能障害やカヘキシーに対する脳内ミクログリアの役割を新たに証明したことで、その予防・治療法の開発につながることを期待される。

研究成果の概要（英文）：Cancer cachexia is a state of involuntary weight loss, muscle wasting, and severe malnutrition. Browning of adipocytes and anorexia are major contributors to cancer cachexia through increasing thermogenesis-induced energy consumption and decreasing food intake. Increased neural activity of hypothalamic paraventricular nucleus (PVN) is involved in sympathoexcitation causing the browning of adipocytes. Stimulation of pro-opiomelanocortin (POMC) neurons in arcuate nucleus (ARC) of hypothalamus negatively regulates feeding. Interestingly, activation of microglia can be associated with activity of PVN and POMC neurons. In this study, we used the cancer cachexia model and demonstrated that microglia contribute to cancer cachexia and cardiac wasting through affecting sympathoexcitatory PVN neurons and anorexigenic POMC neurons.

研究分野：循環器内科学

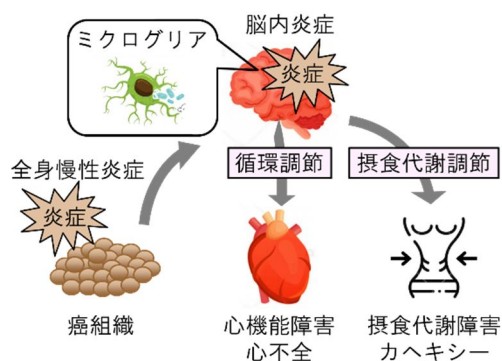
キーワード：癌カヘキシー ミクログリア

1. 研究開始当初の背景

癌患者は増加の一途をたどり、癌に合併した循環器疾患の治療の必要性が増大している。そこで、癌と循環器疾患が重なった領域として腫瘍循環器学が新たに提唱され注目されている。腫瘍循環器学において、癌化学療法的心毒性についての研究は比較的多い。一方で、癌の進行に伴う心機能障害やカヘキシーは、生命予後やQOLに直結する極めて重要な病態であるにもかかわらず、その病態機序は不明であり有効な治療法は確立されていない。心機能障害については化学療法における大量輸液による心容量負荷の観点からも重要な課題である。

脳は末梢からの様々な入力を統合・調節し、神経体液性因子を制御することで全身の恒常性維持に寄与している。そこで我々は、癌に起因する「慢性炎症」と、全身の恒常性維持に中心的役割を果たす「脳」に着目した。過去の研究では以下の[1]~[3]がそれぞれ報告されている。[1] 癌の病態は血中炎症性サイトカインの上昇を呈する全身慢性炎症である。[2] 血中の炎症性サイトカイン上昇により、脳内の免疫機能を担うミクログリアが活性化し、脳内炎症を引き起こす。[3] 脳内炎症は、交感神経活動を規定する視床下部や延髄の交感神経中枢および視床下部の摂食代謝中枢に影響を与えうる。これらの知見は、癌という局所での腫瘍細胞の増殖が脳内炎症を介して心臓・摂食・エネルギー代謝・骨格筋と多岐にわたる機能障害を引き起こす可能性を支持するものである。

【ミクログリアを介した癌と脳の連関】



したがって本研究では、「癌においてミクログリアを介した脳内炎症が心機能障害や摂食代謝障害を引き起こすか」という「癌脳連関」とその機序についての研究を行った。

2. 研究の目的

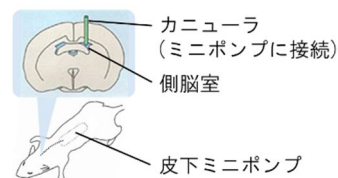
- 1) 癌モデル動物においてミクログリアを消去することで、心機能障害やカヘキシーの進行を抑制し予後を改善するかを明らかにする(ミクログリアを介した「癌脳連関」の証明)。
- 2) 癌モデル動物を用いて以下を検証し、「癌脳連関」の機序を明らかにする。
 - ミクログリアの活性化を伴う脳内炎症(炎症性サイトカイン上昇)が起こるか。
 - 脳内炎症により心臓血管中枢や摂食代謝中枢が変化し、この変化に関連して心機能障害およびカヘキシーの進行を来すか。
 - 癌に伴うこれらの脳内および全身の変化が、ミクログリアの消去により抑制されるか。

3. 研究の方法

1) ミクログリアを介した「癌脳連関」の証明

雄性 Wistar Hannover ラットの腹腔内に癌細胞株 AH-130 hepatoma cells (細胞数 10^8) を移植し、心機能障害およびカヘキシーを来することが報告されている癌モデル動物を作成する。対照群には PBS を腹腔内投与する。移植の4日前に、ミクログリアの活性を抑制する手法として広く用いられているミノサイクリンの脳室内慢性持続投与(ミニポンプ使用)の手術を行う。これら3群(対照群、癌+vehicle 脳室内投与、癌+ミノサイクリン脳室内投与)の体重、食餌摂取量、心エコーでの左室径・壁厚・収縮能を経時的に測定し評価する。癌細胞移植後12日目にはサクリファイスし、組織を用いた評価を行う。

【ミニポンプによる薬剤の脳室内投与】



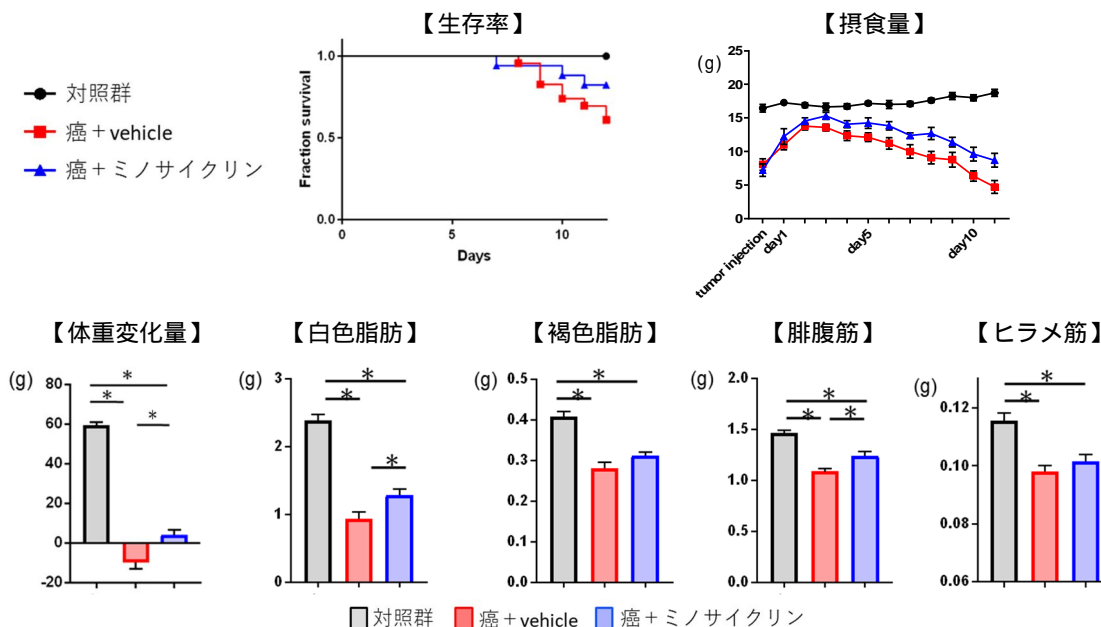
2) 「癌脳連関」の機序解明

癌カヘキシーへの寄与が想定される脳内炎症と交感神経中枢・摂食代謝中枢の変化を検証する。脳内炎症のマーカーとしては、IL-1 などの炎症性サイトカインを測定する。交感神経中枢・摂食代謝中枢の変化は、同部位の神経興奮のマーカーである c-Fos の発現を評価する。

4. 研究成果

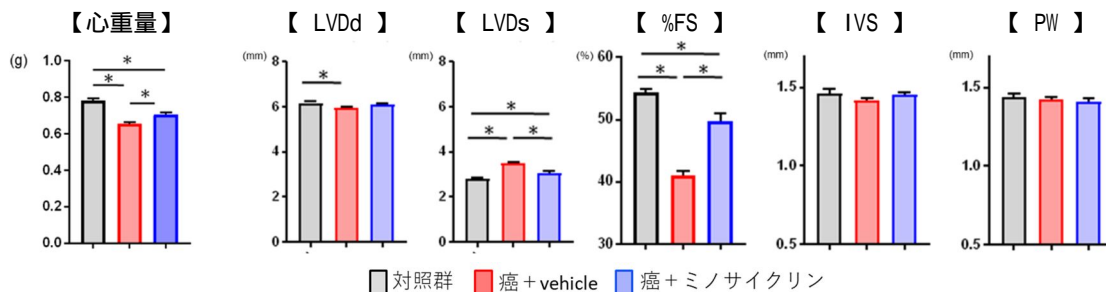
1) ミクログリアの活性抑制は生存率を改善し摂食量・体重の低下を抑制する

ミノサイクリン脳室内投与によるミクログリアの活性抑制により、癌カヘキシーモデルラットの生存率は改善した。また、ミノサイクリンは摂食量・体重の低下を抑制した。癌モデルにおける脂肪組織重量および骨格筋重量の低下は、ミノサイクリンにより抑制された。



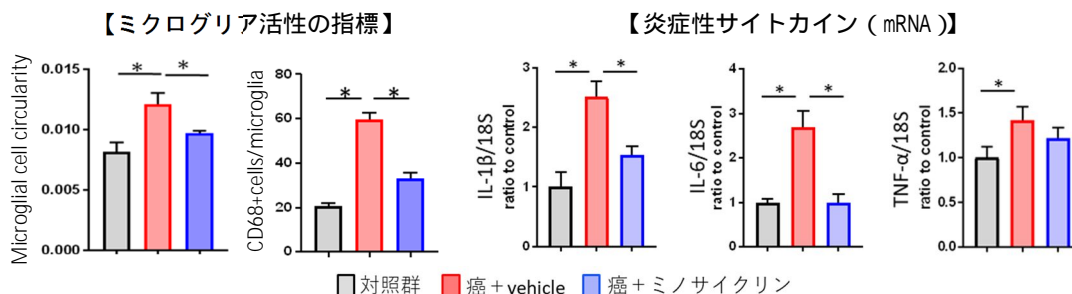
2) ミクログリアの活性抑制は心筋萎縮・心機能低下を抑制する

癌モデルにおける心重量および左室収縮能の低下は、ミノサイクリンにより抑制された。



3) ミクログリアの活性抑制に伴い脳内炎症は低下する

癌モデルにおいてミクログリアは活性化し、ミノサイクリン脳室内投与によるミクログリアの活性抑制に伴い、脳内の炎症性サイトカイン (IL-1、IL-6、TNF- α の mRNA 発現) は減少した。



4) ミクログリアの活性抑制は交感神経中枢・摂食抑制中枢の神経興奮を抑制する

癌モデルにおいて、交感神経中枢である視床下部室傍核および延髄頭側腹外側野の神経興奮、ならびに視床下部弓状核の摂食抑制ニューロンの神経興奮はそれぞれ増加していた。これらの神経興奮はミノサイクリンにより抑制された。

これらの結果より、癌においてミクログリアを介した脳内炎症が循環中枢・摂食代謝中枢に影響し、心機能障害やカヘキシーを引き起こすことが示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 篠原啓介
2. 発表標題 脳内レニン・アンジオテンシン系および脳内炎症を介した循環制御
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kashihara S, Shinoahra K, Ikeda S, Matsumoto S, Tsutsui H.
2. 発表標題 Brain microglia contribute to cancer cachexia and cardiac wasting through affecting PVN and POMC neurons
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柏原宗一郎、篠原啓介、池田翔大、筒井裕之
2. 発表標題 がんカヘキシアの進展におけるミクログリア活性化を介した交感神経中枢・摂食中枢の役割
3. 学会等名 第41回日本循環制御医学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柏原宗一郎、篠原啓介、池田翔大、筒井裕之
2. 発表標題 がんカヘキシアの進展におけるミクログリア活性化を介した交感神経中枢・摂食中枢の役割
3. 学会等名 第55回高血圧関連疾患モデル学会
4. 発表年 2019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
---------	---------