

Title	プロスタノイド受容体 CRTH2 を介した情動機能調節に関する薬理学的研究
Author(s)	羽場, 亮太
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59421
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	羽場 亮太
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第 25172 号
学位授与年月日	平成24年3月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 薬学研究科応用医療薬科学専攻
学位論文名	プロスタノイド受容体 CRTH2 を介した情動機能調節に関する薬理学的研究
論文審査委員	(主査) 教授 橋本 均 (副査) 教授 松田 敏夫 教授 藤尾 慈 教授 上島 悦子

論文内容の要旨

Chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on T helper type 2 cells (CRTH2) は prostaglandin (PG) D₂ の II 型受容体であり、白血球の遊走促進や、喘息、アトピー性皮膚炎に関与することなど、末梢組織での炎症反応に促進的に関与することが示されている。一方中枢神経系において、PGD₂ の I 型受容体である PGD receptor (DP) は、痛覚伝達、生理的睡眠の誘発および摂餌量調節などに関与することが報告されており、その中枢機能が詳細に明らかにされているが、CRTH2 の機能はほとんど解析されていない。本研究では、中枢神経系における CRTH2 の生理・病態的意義を明らかにするため、主に CRTH2 遺伝子欠損 (CRTH2^{-/-}) マウス、CRTH2 拮抗薬を用いた行動薬理学的および組織化学的解析を行った。

まず、PGD₂ 合成酵素および CRTH2 mRNA が脳内に広く発現することを確認し、PGD₂-CRTH2 シグナルが多様な脳機能調節に関与する可能性を示唆した。次に、CRTH2^{-/-} マウスの表現型を SHIRPA プロトコルにより体系的かつ階層的に解析した結果、まず CRTH2^{-/-} マウスでは基本的な身体機能および自発運動活性や摂餌行動の日内行動リズムが正常に保持されていることを明らかにした。一方、情動機能に関する解析を行った結果、野生型マウスと比べて CRTH2^{-/-} マウスの不安レベルは正常であるが、うつ様行動を評価する行動試験において特異的な表現型変化が認められることを明らかにした。具体的には、強制水泳試験において、CRTH2^{-/-} マウスではうつ様行動の指標である無動時間が減少し、水平方向への逃避行動である swimming に費やす時間が増加していた。しかし、両遺伝子型間で尾懸垂試験におけるうつ様行動の指標である無動時間について差は認められなかった。したがって、CRTH2^{-/-} マウスでは基本的な行動特性は保持されているが、強制水泳試験において抗うつ様の表現型を示すことが明らかになった。

次に、末梢炎症反応にともない情動機能障害をきたす lipopolysaccharide (LPS) 誘発性の

sickness behavior モデルを用いた解析を行った。まず野生型マウスを用いた行動薬理学的解析から、LPS により新奇物体に対する探索行動 (好奇心・注意力) が減少することを見出した。また、LPS による自発運動量の減少は投与 10 時間後までに回復するが、強制水泳試験におけるうつ様行動の発現、社会性行動の減少および新奇物体探索行動の減少は投与 24 時間後まで持続することを見出した。したがって、LPS による sickness behavior には早期に認められる行動変化と、少なくとも 24 時間は持続する情動機能障害を反映する行動変化の 2 種類が存在することが明らかになった。次に、CRTH2^{-/-} マウスでは LPS による強制水泳試験におけるうつ様行動の発現、社会性行動の減少および新奇物体探索行動の減少が選択的に消失していることを見出した。さらに、LPS による強制水泳試験におけるうつ様行動の発現、社会性行動の減少、新奇物体探索行動の減少は CRTH2/TXA₂ 受容体拮抗薬ラマトロバンの腹腔内前投与により抑制されること、新奇物体探索行動の減少は CRTH2 選択的拮抗薬 CAY10471 の脳室内投与によっても抑制されることを見出した。また、CRTH2^{-/-} マウス、ラマトロバンを用いた組織化学的解析から、CRTH2 が LPS による扁桃体中心核 (CeA) の持続的な活性化に関与することを見出した。さらに、LPS による CeA の活性化には、迷走神経を介した神経経路ではなく、CeA 内の血管内皮細胞などで産生された PG を介した液性経路が関与する可能性を示した。以上より、CRTH2 は LPS による sickness behavior のうち、強制水泳試験におけるうつ様行動の発現、社会性行動の減少および新奇物体探索行動の減少などの情動機能障害の発現に関与すること、これらの行動変化には CRTH2 を介した CeA の持続的な活性化が重要である可能性が明らかになった。

さらに、マウス大腸腺ガン細胞 (colon 26) の末梢接種によって誘発される sickness behavior モデルを用いた検討からも、CRTH2 が強制水泳試験におけるうつ様行動の発現、社会性行動の減少および新奇物体探索行動の減少などの情動機能障害の発現に関与することを見出した。したがって、情動機能調節における CRTH2 の病態的意義が明らかになったとともに、ガン病態における情動機能障害の発現に対して、ラマトロバンのような CRTH2 拮抗薬が有効である可能性が明らかになった。

一方、ヒト CRTH2 遺伝子の一塩基多型 (SNP) と情動機能障害を呈する精神疾患との関連解析から、現在までに、CRTH2 SNP のハプロタイプが統合失調症と弱い関連を示すことを見出した。したがって、ヒト CRTH2 遺伝子が統合失調症のような精神疾患と関連する可能性も示唆される。

以上より、1) CRTH2 は生理的な脳機能というよりはむしろ炎症やガン病態におけるうつ様行動の発現、社会性行動の減少および好奇心・注意力の減少などの情動機能障害の発現に関わる新しい因子であること、2) 情動機能の調節と密接に関係する神経核である CeA の神経活性化における CRTH2 の重要性が明らかになった。また、3) CRTH2 拮抗薬がガン病態における情動機能障害の発現を抑制すること、4) 末梢炎症病態ほど強い関連ではないものの、ヒト CRTH2 遺伝子が統合失調症と関連する可能性が示唆された。すなわち本研究成果は、情動機能調節における CRTH2 の病態的意義や創薬標的としての可能性を世界で初めて示すものである。本研究成果をもとに、感染症やガン病態のみならず、うつ病や統合失調症などにおける抑うつ性の情動機能障害の病態メカニズムの解明が進むとともに、鼻炎治療薬としてすでに臨床使用されているラマトロバンや新たな CRTH2 拮抗薬が、これらの症状に対する有効な新規治療薬として確立されるこ

とが期待される。

論文審査の結果の要旨

「プロスタノイド受容体CRTH2を介した情動機能調節に関する薬理学的研究」と題する学位論文において羽場は、prostaglandin (PG) D2のII型受容体として知られるchemoattractant receptor-homologous molecule expressed on T helper type 2 cells (CRTH2)の中樞神経系における生理・病態的意義を行動薬理学および組織化学的に明らかにした。この研究は、感染症やガン病態さらにはうつ病や統合失調症における抑うつ性の情動機能障害の分子病態の解明につながるものであり、その意味において神経薬理的に非常に興味深い研究である。

以下、本学位論文で発表された研究成果とその評価を示す。

CRTH2は末梢組織における炎症反応に促進的に関与することが明らかにされている。一方で、中樞神経系におけるCRTH2の機能はほとんど解析されていない。本学位論文において羽場は、中樞神経系におけるCRTH2の生理・病態的意義を明らかにするため、おもにCRTH2欠損マウスとCRTH2拮抗薬を用いた行動薬理学および組織化学的解析を行い、以下のことを明らかにした。

1. CRTH2欠損マウスの表現型解析。CRTH2欠損マウスでは基本的な行動特性が保持されているが、強制水泳試験において抗うつ様の表現型を示すことを明らかにした。
2. Lipopolysaccharide (LPS)誘発sickness behaviorの発現に対するCRTH2の関与。末梢炎症反応にともない情動機能障害をきたすsickness behaviorモデルを用いた行動薬理的解析から、CRTH2がこのモデルにおける強制水泳試験でのうつ様行動の発現、社会性行動の減少、新奇物体探索行動(注意力・好奇心)の減少に関わることを明らかにした。
3. 扁桃体中心核(CeA)の神経活性化に対するCRTH2の関与。組織化学的解析から、CRTH2がLPSによるCeAの神経活性化に関わることを明らかにした。また、このCRTH2依存的なCeAの活性化には、迷走神経を介した神経経路ではなく、CeA内の血管内皮細胞などで産生されたPGを介した液性経路が関与する可能性を示した。
4. 担ガンモデルマウスにおけるsickness behaviorの発現に対するCRTH2の関与。Sickness behaviorはガン病態においても認められる。そこで、マウス大腸腺ガン細胞(colon 26)を接種したモデルを用いた解析から、CRTH2がこのモデルにおける強制水泳試験での無動時間の増加、社会性行動の減少、新奇物体探索行動の減少に関わることを明らかにした。
5. ヒトCRTH2遺伝子の一塩基多型(SNP)と統合失調症との関連解析。ヒトCRTH2遺伝子のSNPと情動機能障害を伴う精神疾患との関連解析から、CRTH2 SNPのハプロタイプが統合失調症と弱い関連を示すことを見出した。

以上のように、CRTH2が感染症やガン病態における情動機能障害の発現に関わることなどが明らかになった。本研究成果は、情動機能の調節におけるCRTH2の病態的意義を世界で初めて示すものであり、CRTH2が種々の疾患における抑うつ性の情動機能障害における新たな創薬標的となる可能性を提示するものとして大いに意義がある。

以上の通り、本論文は、薬学博士の授与に値するものであると判断する。