

機関番号：17601

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009 ～ 2010

課題番号：21791458

研究課題名（和文） 腫瘍分泌性生理活性物質のシナプス伝導への影響

研究課題名（英文） The effect of tumor secreting physiologically active substances for synaptic transmission.

研究代表者

柏田 政利（KASHIWADA MASATOSHI）

宮崎大学・医学部・助教

研究者番号：20336316

研究成果の概要（和文）：NGF などの腫瘍分泌性生理活性物質などによる電位依存性ナトリウムチャンネル NaV1.3 の発現増加が癌性疼痛や痛覚過敏の発生メカニズムの一因とする説がある。ラット脊髄神経節細胞を用いて腫瘍分泌性生理活性物質による電位依存性ナトリウムチャンネル発現への影響を検証した。結果：NGF および TNF- α は、NaV1.3 の発現を増加した。結論：腫瘍分泌物による NaV1.3 の発現増加が腫瘍性疼痛の機序の一因である可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：Many studies have indicated that the expression of for NaV1.3 a kind of voltage-dependent sodium channels by tumor secreting physiologically active substances is one of the mechanisms of cancer pain. The aim of this study was to invest the effect of tumor secreting physiologically active substances for expression of voltage-dependent sodium channels by using Rat dorsal root ganglion (DRG) neurons. Results: NaV 1.3 was most expressed by NGF and TNF- α . Conclusion: NaV1.3 expression by tumor secreting physiologically active substances such as NGF and TNF- α may be one of the causes of cancer pain.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	3,300,000	990,000	4,290,000
2010 年度	200,000	60,000	260,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・麻酔・蘇生学

キーワード：リドカイン、アポトーシス、腫瘍特異性

1. 研究開始当初の背景

腫瘍性疼痛の機序は明確でないが、Nerve Growth Factor (NGF) などの成長因子や、TRPV-1 受容体作動物質などにより、シナプス伝導や疼痛反応の伝導体とされている電位

依存性ナトリウムチャンネル NaV1.3 の発現増加が慢性疼痛や痛覚過敏の発生メカニズムの一因とする説がある。また、これらの物質は腫瘍組織から分泌されているという報告もある。

2. 研究の目的

ラット脊髄神経節細胞を用いて、NGF、サブスタンスP、カプサイシン、ブラジキニンなどの腫瘍分泌物あるいは腫瘍細胞培養液による電位依存性ナトリウムチャネル発現への影響を検証した。

3. 研究の方法

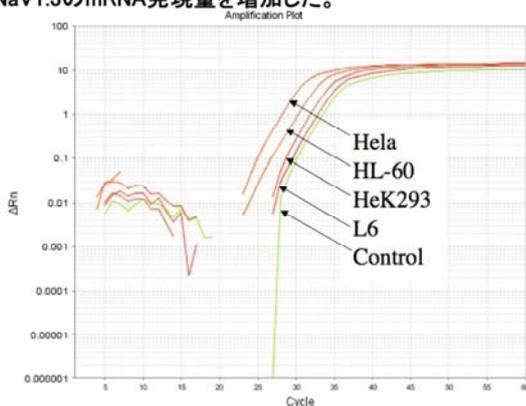
ラット脊髄神経節細胞を摘出、培養し、NGF(10ng/ml)、サブスタンスP(100nM)、カプサイシン(100nM)、ブラジキニン(100nM)あるいはHL-60(ヒト白血病細胞、10倍希釈液)、HeLa細胞培養液(10倍希釈液)を添加し48時間培養後、RNAを抽出し電位依存性ナトリウムチャネルNaV1.3、1.7、1.8、1.9それぞれの発現量をリアルタイムPCR法で経時的に測定した。

4. 研究成果

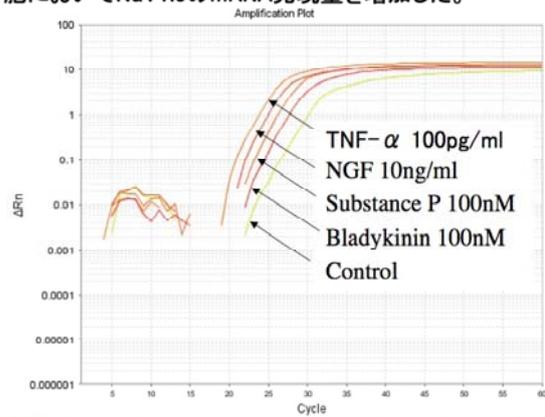
NaVの中でNaV1.3の変動が最も大きく、HeLa細胞培養液を暴露した群で最大であった。NaV1.3の発現はHeLa細胞培養液(34176×)、HL-60細胞培養液(6446×)、NGF(5400×)、カプサイシン(955×)、サブスタンスP(1069×)の暴露で有意に増加した(コントロール比)。

結論：腫瘍分泌物によるNaV1.3の発現増加が腫瘍性疼痛の機序の一因である可能性が示唆された。

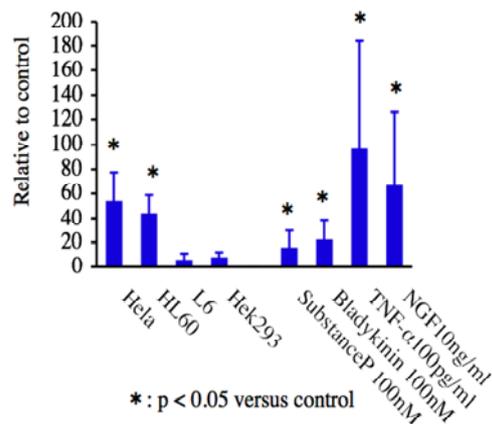
腫瘍細胞分泌液は、ラット脊髄神経節細胞においてNaV1.3のmRNA発現量を増加した。



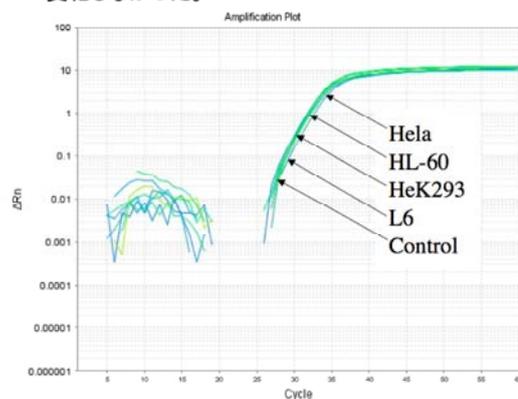
成長因子あるいは、サイトカインは、ラット脊髄神経節細胞においてNaV1.3のmRNA発現量を増加した。



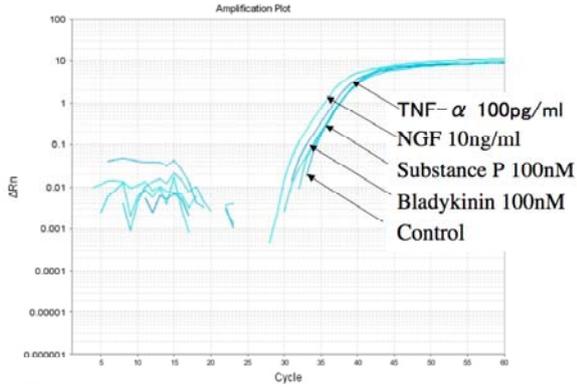
腫瘍細胞分泌液、成長因子あるいは、サイトカインは、ラット脊髄神経節細胞においてNaV1.3のmRNA発現量を増加した。



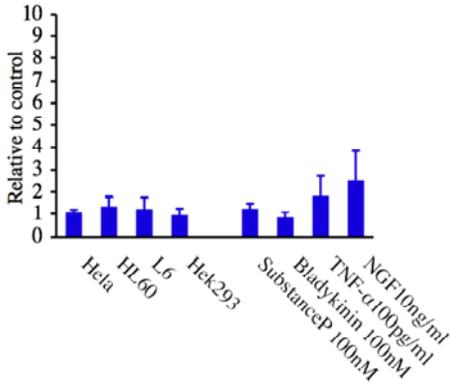
腫瘍細胞分泌液によるNaV1.8のmRNA発現量は変化しなかった。



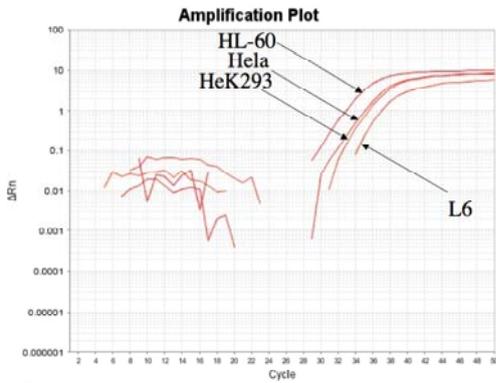
成長因子あるいは、サイトカインによるNaV1.8のmRNA発現量は変化しなかった。



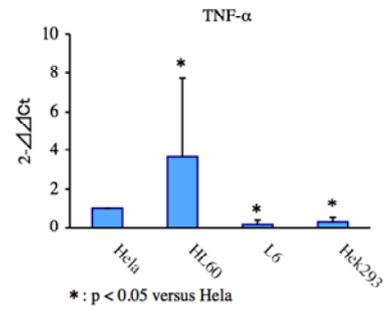
腫瘍細胞分泌液によるNaV1.8のmRNA発現量は変化しなかった。



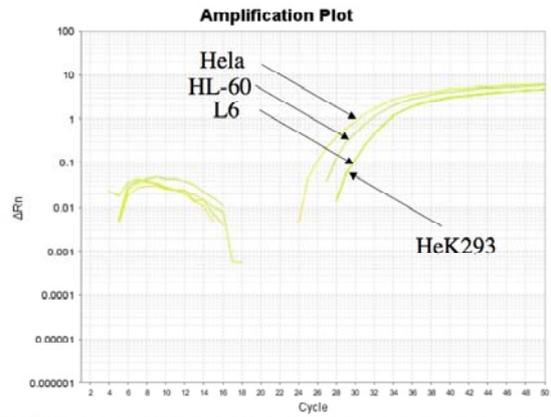
腫瘍細胞分泌液には、TNF- α mRNAの発現がみられた。



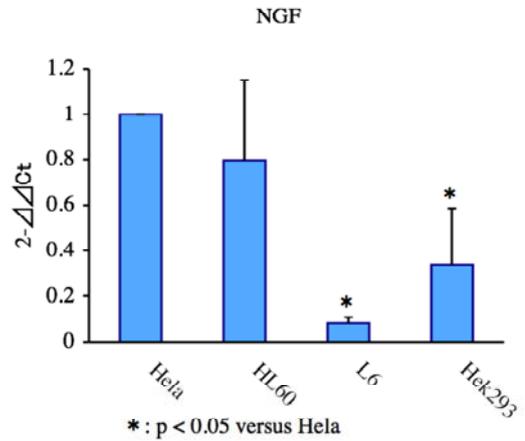
腫瘍細胞分泌液には、TNF- α mRNAの発現がみられた。



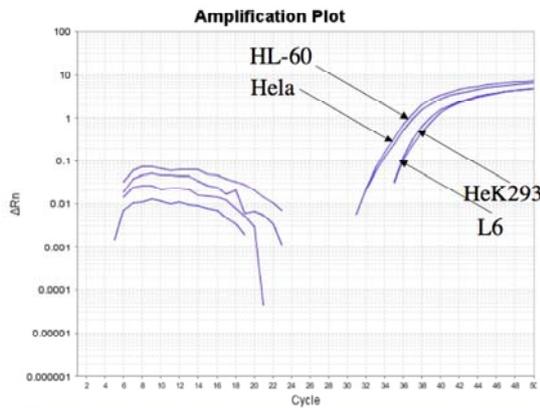
腫瘍細胞分泌液には、NGF mRNAの発現がみられた。



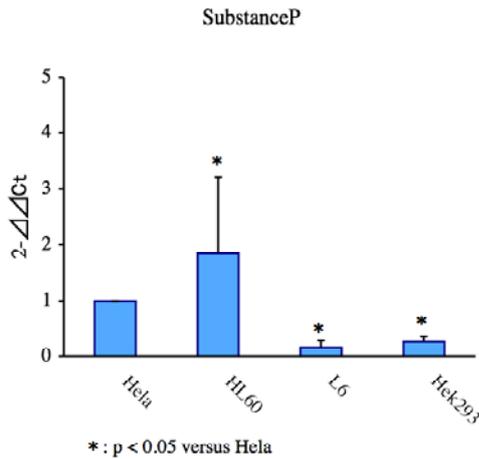
腫瘍細胞分泌液には、NGF mRNAの発現がみられた。



腫瘍細胞分泌液には、SubstanceP mRNAの発現がみられた。



腫瘍細胞分泌液には、SubstanceP mRNAの発現がみられた。



結果として、腫瘍細胞分泌液および TNF- α 、NGF、サブスタンス P は、ラット脊髄神経節細胞において電位依存性ナトリウムチャンネル Nav1.3 の mRNA 発現を有意に増加した。これらの腫瘍細胞において、TNF- α 、NGF、サブスタンス P の mRNA 発現がみとめられた。腫瘍から、TNF- α 、NGF、サブスタンス P、ブラジキニンなどの成長因子あるいは、サイトカインが分泌されることによって、神経節細胞における電位依存性ナトリウムチャンネル Nav1.3 の発現が有意に増加し、腫瘍性疼痛を誘発する可能性が示唆された。

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)

Onizuka S, Yonaha T, Tamura R, Kasiwada M, Shirasaka T, Tsuneyoshi I. Lidocaine depolarizes the mitochondrial membrane potential by intracellular alkalization in rat dorsal root ganglion neurons. J Anesth. 2011 Apr;25(2):229-39. 査読有

[学会発表] (計 0 件)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]
出願状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
出願年月日 :
国内外の別 :

取得状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
取得年月日 :
国内外の別 :

[その他]

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

柏田 政利 (KASHIWADA MASATOSHI)
宮崎大学・医学部・助教
研究者番号 : 20336316

(2) 研究分担者

研究者番号 :

(3) 連携研究者

研究者番号 :