

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年4月2日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23791895

研究課題名（和文） 抗癌剤によるセロトニン3受容体の応答調節

研究課題名（英文） The modulation of 5-HT₃ receptor responses by anticancer drug

研究代表者

中村 雪子（NAKAMURA YUKIKO）

大阪大学・医学（系）研究科（研究院）・助教

研究者番号：90548083

研究成果の概要（和文）：抗癌剤投与の刺激により小腸からセロトニンが分泌され、それがセロトニン3受容体を刺激し、嘔気・嘔吐が引き起こされる。一般的に制吐剤として、セロトニン3受容体の阻害剤が使われている。しかし我々はイリノテカン自体がセロトニン3受容体の応答を抑制することを見出した。この結果によりイリノテカンがセロトニン3受容体の応答を抑制することで、制吐作用も有する可能性がある。

研究成果の概要（英文）：It has been shown that anti-cancer drug induces secretion of serotonin (5-HT) from small intestine which activates serotonin type 3 (5-HT₃) receptor to cause nausea and vomiting. In general, antagonist for 5-HT₃ receptor is used as anti-emetics during chemotherapy. However, we found that anti-cancer drug irinotecan itself inhibits 5-HT-gated current through the homomeric 5-HT₃ receptor in a concentration-dependent manner. Our findings suggest that irinotecan itself could have anti-emetic activities through inhibition of the 5-HT₃ receptor.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・耳鼻咽喉科学

キーワード：頭頸部外科学、セロトニン、受容体

1. 研究開始当初の背景

頭頸部癌の場合、そのステージによっては放射線療法や化学療法が用いられる。しかし、これらは副作用として激しい嘔吐を引き起こすことが問題になる。抗癌剤の投与がセロトニンの分泌を促し、セロトニン3受容体が応答することによって、最終的に嘔吐を引き起こす。しかし抗癌の中には激しい嘔吐を

引き起こすもの、ほぼ引き起こさないものなど様々あり、その詳しいメカニズムはわかっていない。

2. 研究の目的

抗癌剤による嘔吐の副作用の強さは、一般的に3群に分けられるが、嘔吐の副作用が最も強い第1群の抗癌剤は化学構造が小さい

傾向があることに気付いた。そこで我々は直感的に、抗癌剤がセロトニンの結合部位付近に結合し、セロトニン3 受容体の応答性を变化させる可能性があるのではないかと考えた。そこで抗癌剤のうちいくつかを投与し、セロトニンへの応答を調節する可能性について検討をした。

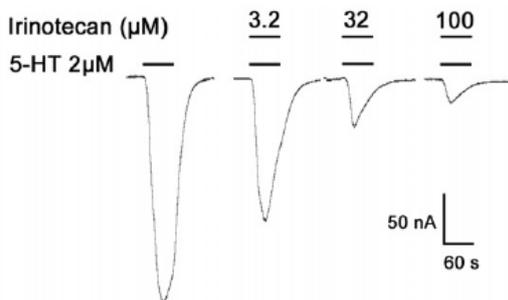
3. 研究の方法

(1) アフリカツメガエルの卵母細胞にヒトおよびマウスのセロトニン3A, B 受容体を強制発現させ、様々な抗癌剤を投与しその応答を見る。

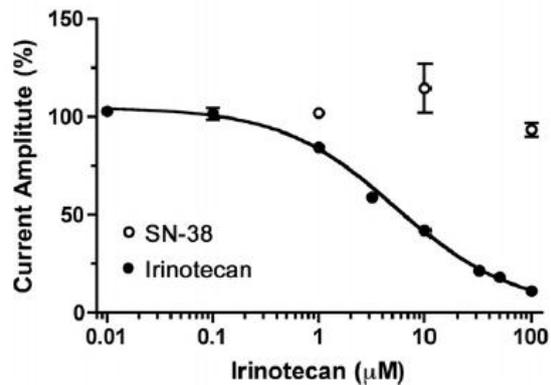
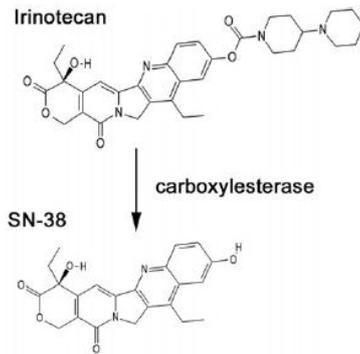
(2) セロトニン3 受容体のキメラ受容体またはポイントミューテーションを作成し、抗癌剤の結合部位を明らかにする。

4. 研究成果

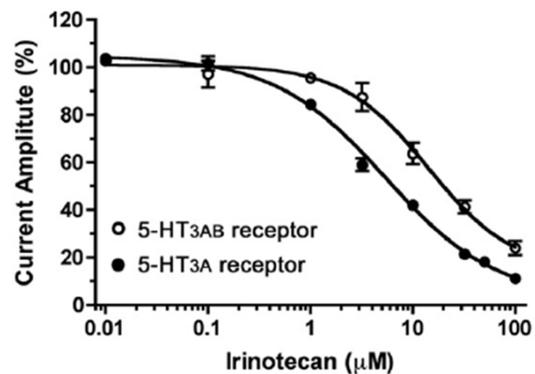
(1) 大腸癌などの固形癌で幅広く使用されている抗癌剤イリノテカンがセロトニン3受容体の 5-HT₃ 受容体の応答性を抑制した。セロトニン3 受容体にはサブタイプとしてセロトニン3 A受容体、セロトニン3 B 受容体が知られている。セロトニン3 A受容体はホモ 5 量体で1つのチャンネルを形成するが、セロトニン3 A受容体のホモマーの応答性をイリノテカンは濃度依存的に抑制した。



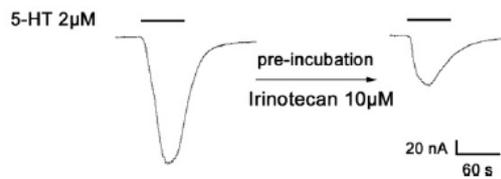
(2) イリノテカンはプロドラッグであり、抗腫瘍作用を有するのは carboxylesterase によって代謝された SN-38 であるが、非常に構造が似ているにもかかわらずセロトニン3 A受容体の応答には影響を与えなかった。



(3) セロトニン3 Aサブユニットと3 Bサブユニットを発現させるとヘテロマーのチャンネルを形成する。このセロトニン3 AB受容体の応答もイリノテカンは濃度依存的に抑制したが、その抑制効果はセロトニン3 A受容体の方が強力であった。

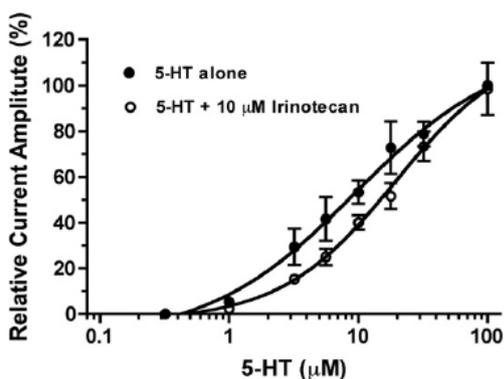
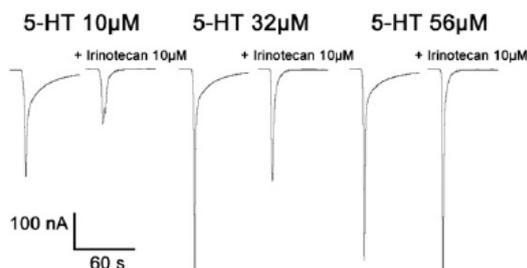


(4) イリノテカンは、セロトニンの非存在下でも、セロトニン3 受容体に結合できることから、チャンネルの活性に関係なくセロトニン3 受容体に結合できることが示された。

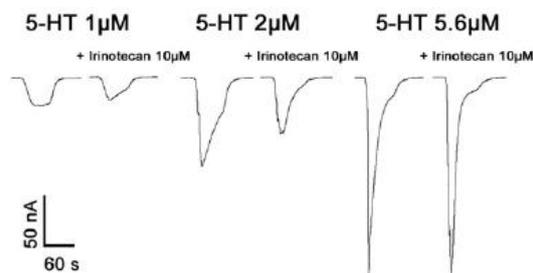


(5) イリノテカンのセロトニン3 A受容体およびセロトニン3 AB受容体に対する抑制効果は、高濃度のセロトニン存在下では認められなくなることから、競合的アンタゴニストであると思われる。

セロトニン3 A受容体



セロトニン3 AB受容体



(6) セロトニン3受容体の阻害効果が認められるイリノテカンの濃度は十分生体内で存在する可能性のある濃度である。またセロトニンの生体内の濃度は数μM程度である。以上の結果により、抗癌剤として幅広く使用

されているイリノテカンがセロトニン3受容体の応答を直接抑制することによって、嘔気・嘔吐の副作用を和らげている可能性があることを示唆した。

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2件)

① Yukiko Nakamura, Yusuke Ishida, Takahiro Yamada, Shoichi Shimada. "Anticancer drug irinotecan inhibits homomeric 5-HT3A and heteromeric 5-HT3AB receptor responses" *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 査読有, 2011 Nov 18; 415(2): 416-20

② Yukiko Nakamura, Yusuke Ishida, Takahiro Yamada, Kondo Makoto, Shoichi Shimada. "Subunit-dependent inhibition and potentiation of 5-HT3 receptor by the anticancer drug, topotecan" *Journal of neurochemistry*, 査読有, 2013 Apr; 125(1): 7-15

[学会発表] (計6件)

① 中村 雪子「抗癌剤トポテカンによるセロトニン3受容体のサブユニットに依存した応答調節」第118回日本解剖学会総会・全国学術集会 サンポートホール高松・かがわ国際会議場 (香川) 2013年3月29日

② Yukiko Nakamura, "Subunit-dependent inhibition and potentiation of 5-HT3 receptor by the anticancer drug, topotecan" 第55回日本神経化学学会、神戸国際会議場 (兵庫)、2012年10月1日

③ 中村 雪子「抗癌剤トポテカンによる5-HT3受容体 Subunit-dependent な促進と阻害」第14回 ORIGIN 神経科学研究会、北陸 粟津温泉 法師 (金沢)、2012年9月1日

④ 中村 雪子「抗癌剤イリノテカンはセロトニン3 A受容体およびセロトニン3 AB受容体を抑制する」第117回日本解剖学会総会・全国学術集会、山梨大学甲府キャンパス (山梨)、2012年3月27日

⑤ 中村 雪子「抗癌剤イリノテカンはセロトニン3 A受容体の応答を抑制する」第13回 ORIGIN 神経科学研究会、ホテル竹園芦屋 (兵庫)、2011年8月20日

⑥ Yukiko Nakamura “Anticancer drug irinotecan inhibits the response of 5-HT3A receptor” 第54回日本神経化学学会、山城温泉瑠璃光（石川）、2011年9月26日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中村 雪子 (NAKAMURA YUKIKO)
大阪大学・医学（系）研究科（研究院）・
助教
研究者番号：90548083