

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 27 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25861560

研究課題名(和文) 抗癌剤の5-HT3受容体Bサブユニットに依存した応答調節

研究課題名(英文) Subunit-dependent modulation of 5-HT3 receptor by anticancer drugs

研究代表者

中村 雪子(Yukiko, Nakamura)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：90548083

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

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。以前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。このようにセロトニン3受容体の応答を直接調節する抗癌剤が他にもある可能性を考え、我々は一般的に使用される30種程度の抗癌剤に注目した。その結果約3割の抗癌剤が直接5-HT3受容体の応答を調節することがわかった。本研究により、これらの抗癌剤が5-HT3受容体に直接作用することで嘔気・嘔吐の副作用を調節している可能性が示唆された。

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. Previously, we reported that anti-cancer drug irinotecan itself inhibits 5-HT-gated current through the homomeric 5-HT3 receptor. Therefore we focused frequently-used anticancer drug to examine its effect to 5-HT3 receptor. More than 25% anticancer drugs modified 5-HT3 receptor response. Our finding suggested that these anticancer drugs could affect to anti-emetic activities through 5-HT3 receptor.

研究分野：薬理学、組織学、分子生物学

キーワード：セロトニン3受容体 抗癌剤

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。そこで我々は直感的に、この経路の他に、抗癌剤がセロトニンの結合部位付近に結合し、5-HT₃ 受容体の応答性を変化させる可能性があるのではないかと仮説を立て検討したところ、抗癌剤の中には 5-HT₃ 受容体に直接作用し、5-HT による応答を抑制するもの (Nakamura Y. et al. Biochem Biophys Res Commun. 2011) 増強させるものがあることを見出した。

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4郡に分けられることから、一般的に使用される抗癌剤に注目し、嘔気のリスクに 5-HT₃受容体の応答調節が関与する可能性について検討をした。さらに5-HT₃受容体はサブユニットAのみで構成されるホモ5量体 (5-HT_{3A}受容体) とサブユニットAとBで構成されるヘテロ5量体 (5-HT_{3AB}受容体) が主に機能的な受容体として知られている。5-HT_{3B}サブユニットの5'UTR領域の遺伝子多型により、5-HT_{3B}サブユニットの発現量はヒトによって異なる可能性が示唆されている。そこで抗癌剤による応答調節がサブユニット構成によって影響を受ける可能性があるか検討した。

3. 研究の方法

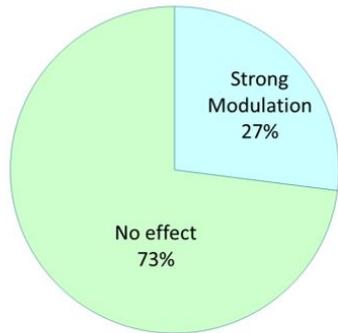
アフリカツメガエルの卵母細胞にヒトおよびマウスのセロトニン3A,B 受容体を強制発現させ、様々な抗癌剤を投与しその応答を見る。

4. 研究成果

一般的に使用されている下記の 37 種類の抗癌剤のうち、約 3 割の抗癌剤が直接 5-HT₃ 受容体の応答を調節することが明らかとなった。

Risk level	Cytotoxin
High (> 90%)	Cisplatin
	Streptozocin
	Dacarbazine
	Cyclophosphamide > 1.5g/m ²
	Procarbazine
Moderate (30-90%)	Oxaliplatin
	Cytarabine > 1g/m ²
	Carboplatin
	Ifosfamide
	Doxorubicin
	Epirubicin
	Daunorubicin
	Idarubicin
	Irinotecan
	Temozolomide
	Vinorelbine
Imatinib	
Low (10-30%)	Topotecan
	Gemcitabine
	Mitoxantron
	Docetawel
	Paclitaxel
	Etoposide
	Methotrexate
	Mitomycin
	Sunitinib
Minimal (<10%)	Bleomycin
	Busulfan
	2-chlorodeoxyadenosine
	Fludarabine
	Vincristine
	Vinblastine
	Chlorambucil
	Hydroxyurea
	Gefitinib
Camptotecin	Camptotecin SN-38

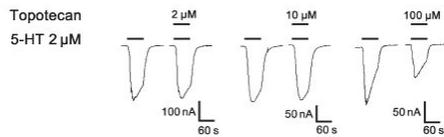
また嘔気のリスクが最も高い抗癌剤（リスク 90%以上）やほぼ嘔気を引き起こさない抗癌剤（リスク 10%以下）は全く 5-HT₃ 受容体の応答調節には関与しなかった。



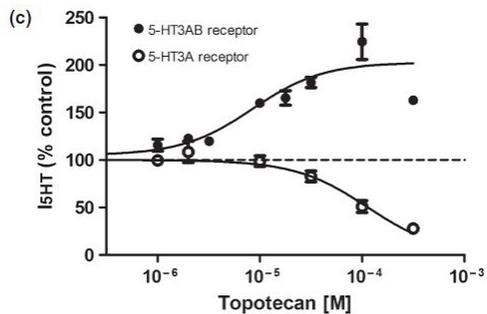
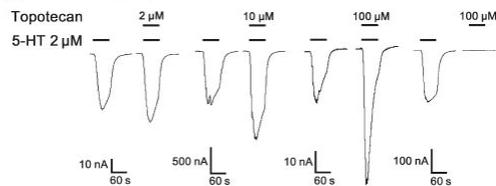
Percentage of anticancer drugs which modulate the 5-HT response of 5-HT₃ receptor

嘔気のリスクが 10~90%、言い換えると嘔気のリスクに強い個人差がある抗癌剤で 5-HT₃ 受容体の応答を調節するもの多く見つかった。さらにサブユニット B が加わることで応答著説が異なるものを数種見出した。代表例を下記に示す。

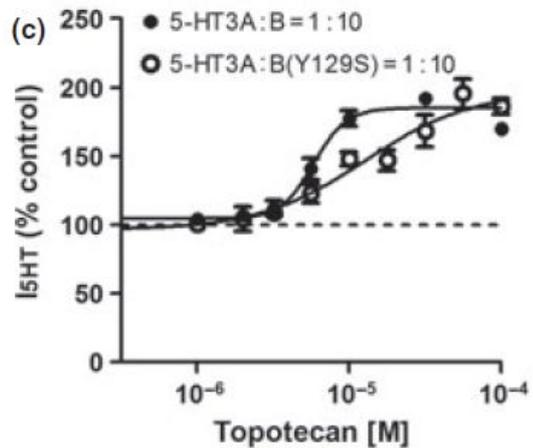
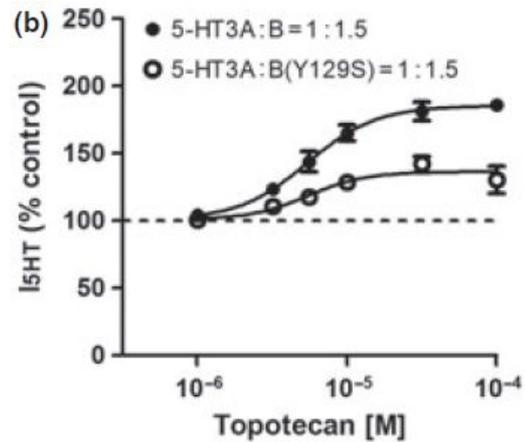
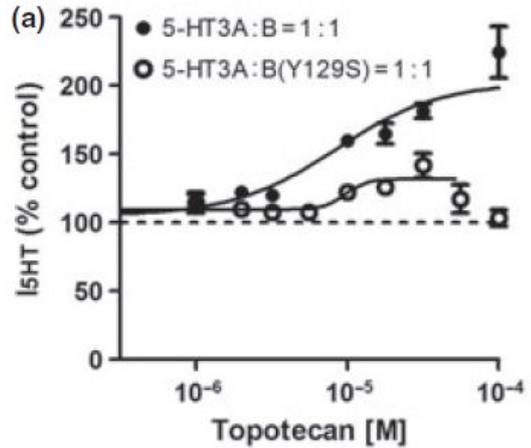
(a) (5-HT_{3A} receptor)

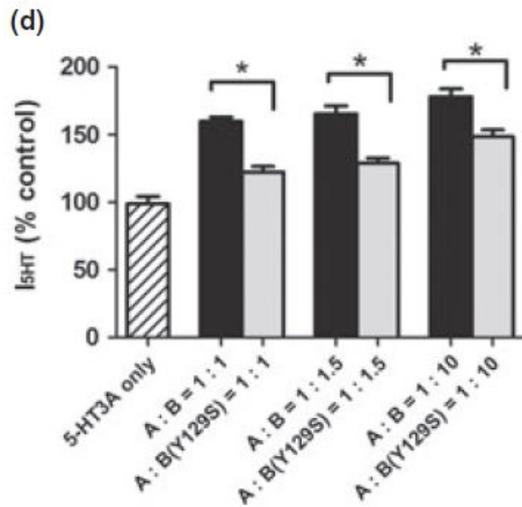


(b) (5-HT_{3AB} receptor)



さらにトポテカンにおいては、人に認められる遺伝子変異 5-HT_{3B} (Y129S) によって 5-HT₃ 受容体のセロトニンに対する応答性が変化することが明らかとなった（下記）。





本研究により、これらの抗癌剤が5-HT3 受容体に直接作用することで嘔気・嘔吐の副作用を調節してい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)

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

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