

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：12301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2022

課題番号：19K24005

研究課題名(和文)徐放化局所麻酔薬の癌細胞増殖に対する影響ならびに腫瘍免疫に対する効果の検討

研究課題名(英文) Analysis of the effect of local anesthetic on the growth of cancer cells and tumor immunity

研究代表者

鈴木 景子(原口景子)(Suzuki, Keiko)

群馬大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：50846897

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：術後鎮痛として局所麻酔薬を使用することにより癌患者の良好な予後が示唆されているが、そのメカニズムは十分に解明されていない。我々は局所麻酔薬リドカインを投与後、癌細胞株において発現量が変化する遺伝子を網羅的に探索した結果、細胞死を誘導するTRIB3遺伝子のほか、腫瘍抑制効果を有するGrowth differentiation factor (GDF)-15遺伝子の発現が増加し、癌細胞株の増殖が抑制されることを示した。実際に癌細胞株ヘリドカインを投与すると癌の予後因子として重要な増殖マーカーKi-67が低下した。

研究成果の学術的意義や社会的意義  
本研究により局所麻酔薬が抗腫瘍効果を有する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We identified that growth differentiation factor-15 (GDF-15) was commonly upregulated and Ki-67 was downregulated in lidocaine-treated cancer cell lines. In lidocaine-treated HeLa cells, increased production of GDF-15 in the endoplasmic reticulum (ER) was observed and unprocessed pro-protein form of GDF-15 was secreted extracellularly. Further, lidocaine induced apoptosis and apoptosis-inducible Tribbles homologue 3 (TRIB3) was also commonly upregulated in lidocaine-treated cancer cell lines. In addition, transcription factor C/EBP homologous protein (CHOP), which is a positive regulator of not only GDF-15 but TRIB3 was also induced by lidocaine. Lidocaine-induced growth suppression and apoptosis was suppressed by knockdown of GDF-15 or TRIB3 expression by small interference RNA (siRNA). These observations suggest that lidocaine suppresses the growth of cancer cells through increasing GDF-15 and TRIB3 expression, suggesting its potential application as cancer therapy.

研究分野：麻酔学

キーワード：局所麻酔薬 癌細胞株増殖抑制 GDF-15 TRIB3 Ki-67

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

吸入麻酔薬や静脈麻酔薬、オピオイドや局所麻酔薬などの麻酔薬が細胞の増殖能や免疫能を修飾し生命予後に影響を与えることが多く報告されている。特に、術後鎮痛として重要な硬膜外麻酔や末梢神経ブロックなどの区域麻酔に使用される局所麻酔薬が細胞増殖や免疫系に影響を与え、癌において良好な予後が示唆されているが、そのメカニズムは十分に解明されていない。

### 2. 研究の目的

手術中の麻酔は鎮静に吸入麻酔薬や静脈麻酔薬を使用し、鎮痛はオピオイドや局所麻酔薬を使用する。今までの研究により吸入麻酔薬やオピオイドを使用した群では、静脈麻酔薬や局所麻酔薬を使用した群と比較して癌の長期予後が良くないことが示された。これは、吸入麻酔薬により癌の再発や転移を促進する遺伝子の発現を促すことやオピオイドによる腫瘍免疫に重要な Natural killer (NK) 細胞の活性を抑制することなどが原因と考えられている。一方で、区域麻酔を併用するとオピオイドの使用量が相対的に軽減するために癌の予後を改善するという概念が提唱されている。さらに局所麻酔薬そのものが細胞増殖や細胞死に関与することを示唆する論文も出てきたが、局所麻酔薬と癌細胞の増殖、さらには腫瘍免疫に対する直接的な影響や分子メカニズムに関する研究はほとんどない。本研究は分子レベルで局所麻酔薬が腫瘍免疫に及ぼす直接的な影響や、局所麻酔薬の作用により癌細胞における遺伝子発現の変化、さらには関与するシグナル伝達を明らかにすることを目的とする。

### 3. 研究の方法

子宮頸癌を含む 4 種類の癌細胞株へ局所麻酔薬リドカインを投与すると、リドカイン濃度依存的に癌細胞株の増殖が抑制され、細胞周期の休止期である G0/G1 期の細胞が増加し、臨床において重要な増殖マーカー Ki-67 が低下した。また通常、増殖期の核内に局在する Ki-67 蛋白質がリドカイン濃度依存的に細胞質に局在するようになった。

そこで本研究は局所麻酔薬リドカインによる癌細胞株に対する増殖抑制効果を解明するために、リドカイン投与後の癌細胞株において RNA シークエンス法により遺伝子発現量の変化を網羅的に探索した。

### 4. 研究成果

RNA シークエンスの結果、癌細胞株に共通して、上記の増殖マーカー Ki-67 蛋白質をコードする MKI67 遺伝子の発現が低下していたほか、腫瘍抑制効果が報告されている GDF-15 遺伝子の発現上昇を認めた。GDF-15 蛋白質は全長である完全型と N 末端側が切断された成熟型が存在する。完全型 GDF-15 蛋白質は腫瘍抑制において重要とされており、リドカイン投与後、完全型 GDF-15 蛋白質が増加していた。

リドカイン投与後、RNAi 法により GDF-15 遺伝子の発現を抑制すると、リドカインによる癌細胞株の増殖抑制効果が低下したことから、リドカインにより誘導される GDF-15 遺伝子は癌細胞株の増殖抑制に重要であることが示唆された。

一方、リドカイン投与後、一部の癌細胞株では細胞死が誘導された。RNA シークエンス法の結果を確認したところ、癌細胞株に共通して細胞死であるアポトーシスを誘導する TRIB3 遺伝子の発現が上昇していた。免疫染色法により、リドカイン投与後、子宮頸癌 HeLa 細胞において、核内に局在する TRIB3 蛋白質が増加した。そこで RNAi 法により TRIB3 遺伝子の発現を抑制すると、リドカインにより誘導される細胞死が低下した。TRIB3 遺伝子は転写因子 CHOP により発現が促進されるが、GDF-15 遺伝子も同様に CHOP により発現が促進されることから、GDF-15 遺伝子と TRIB3 遺伝子はともにリドカインによる癌細胞株の増殖抑制に関与していることが示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Haraguchi-Suzuki K, Kawabata-Iwakawa R, Suzuki T, Suto T, Takazawa T, Saito S.	4. 巻 14520
2. 論文標題 Local anesthetic lidocaine-inducible gene, growth differentiation factor-15 suppresses the growth of cancer cell lines.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-18572-3.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Haraguchi-Suzuki K, Kawabata-Iwakawa R, Suzuki T, Suto T, Takazawa T, Saito S.	4. 巻 11
2. 論文標題 Local anesthetic lidocaine induces growth suppression of HeLa cells by decreasing and changing of the cellular localization of the proliferation marker Ki-67.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 675-684
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/gtc.12983.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Suzuki K, Takazawa T, Saito S	4. 巻 34
2. 論文標題 History of the development of antagonists of neuromuscular blocking agents for neuromuscular blocking agents	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Anesthesia	6. 最初と最後の頁 723-28
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00540-020-02836-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Suzuki K, Kanamoto M, Hinohara H, Saito S	4. 巻 22
2. 論文標題 A case of hypopituitarism complicated by non-alcoholic steatohepatitis and severe pulmonary hypertension	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Am J Case Reports	6. 最初と最後の頁 e928004
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.12659/AJCR.928004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 鈴木景子 戸部賢 松岡未紗 坂上浩一 岡本知恵 柳田浩義 丸山 登	4. 巻 27
2. 論文標題 心機能低下と胸水貯留のため緊急帝王切開術を施行し、拡張型心筋症が疑われた一例	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本集中医療学会誌	6. 最初と最後の頁 39-40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3918/jsicm.27_39	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------