

**【目的】** 自律神経系（および感覚神経）は、正常な器官に対して分布して機能調節するだけでなく、最近、がん組織と連関する可能性が見出されている。たとえば、がん細胞には、交感神経や副交感神経の神経伝達物質を受け取ることの出来る、受容体が発現していることが多くある。また、がん組織は、がん細胞だけでなく、非がん細胞（免疫細胞、内皮細胞、線維芽細胞など）によって、腫瘍微小環境を構成している。この腫瘍微小環境内の非がん細胞もまた、交感神経や副交感神経の神経伝達物質に対する受容体が発現していることが多くある。このため、自律神経系は、がん細胞に直接影響を及ぼしたり、また、非がん細胞に作用して間接的にがんに影響を及ぼしたりすることによって、がんの動態に連関する可能性が高い。そこで、本研究では、皮膚に発生する悪性黒色腫（メラノーマ）を対象として、感覚神経ががん組織に分布するかどうか、また、感覚神経ががんにどのように影響し得るかを、検討することを目的とした。

**【方法】** C57BL6/J マウスにカプサイシンを複数回に渡って皮下注射し（1日目と2日目、カプサイシン 10 mg/kg ; 3日目、15 mg/kg ; 11日目と12日目、10 mg/kg ; 13日目、15 mg/kg）、感覚神経を除去した。C57BL6/J マウス由来のメラノーマ細胞である B16-F10 細胞（ $5.0 \times 10^4$  個）をマトリゲルと混合して、マウス右腹部（鼠径部）の皮下に移植し、メラノーマモデルマウスを作製した。細胞移植 9 日後に、マウスを灌流固定し、腫瘍サイズを計測し、腫瘍組織の凍結切片を作製して免疫染色し、共焦点レーザー顕微鏡でイメージング解析した。

**【結果】** がん組織に分布する神経のイメージング解析：B16F10 細胞をマウスの右腹部の皮下に移植して 9 日後にマウスから摘出したがん組織を免疫染色解析したところ、感覚神経マーカー CGRP 陽性神経が腫瘍組織に分布し、特に、腫瘍塊内の辺縁部と腫瘍塊周囲の間質部分に相対的に高い頻度で走行していた。さらに、血管内皮細胞マーカー CD31 を用いて多重染色したところ、この CGRP 陽性の感覚神経は、CD31 陽性の血管の近くを走行することが多いことが、観察された。辛み成分受容体 TRPV1 のアゴニストであるカプサイシンを投与して、感覚神経を除去した後、B16-F10 細胞をマウスに細胞移植して、メラノーマモデルマウスを作製したところ、細胞移植 9 日後のがんの大きさは、カプサイシン投与群では、コントロール群に比べて、腫瘍サイズが有意に大きかった。

神経系とがんの連関、および、神経系の操作によってがんを抑制する構想

