

平成30年9月18日

報道機関 各位

心不全治療薬による新しい抗がんメカニズムを解明

富山大学大学院医学薬学研究部(薬学)薬物生理学研究室、藤井拓人助教、酒井秀紀教授(薬学部長)らの研究グループは、心不全治療薬として使用されている強心配糖体の抗がんメカニズムを初めて明らかにしました。

これまでの疫学的研究で、ジギトキシンやジゴキシンといった強心配糖体を服用している心不全患者が、がんを発症した場合に、がんの悪性度が低いこと、がんの再発率が低下すること、患者の5年生存率が高くなることが確認されていました。そのため、強心配糖体の抗がん作用が世界的に注目され、関連する多くの研究がなされていますが、「なぜ強心配糖体が抗がん効果を有するのか？」という根本的な問題、すなわち、強心配糖体の抗がんメカニズムについては不明なままでした。

藤井、酒井らの研究グループは、このたびの研究で、がん細胞の細胞膜の特別な微小領域(膜マイクロドメイン)に、がん細胞に特異的な「膜輸送タンパク質複合体」が存在していることを発見しました。そして、強心配糖体が、この複合体の「受容体型ナトリウムポンプ」に結合し、「細胞容積調節アニオンチャネル」を異常に活性化し、抗がんシグナルを発生させることを突き止めました。興味深いことに、がん細胞ではない通常の細胞には、このようなメカニズムは存在しないことも確認しました。

この研究成果は、平成30年9月13日に国際科学誌「BBA-Molecular Basis of Disease」電子版に掲載されました。

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0925443918303491>

つきましては、取材・報道方よろしくお取り計らい願います。

※研究成果の詳細等については、次ページ以降の別紙をご参照ください。

別紙

【研究成果の概要】

強心配糖体のジギトキシンやジゴキシンは、心不全治療薬として知られており、強心配糖体のターゲットは、心筋細胞の膜輸送タンパク質「ナトリウムポンプ(イオン輸送型)」です。ナトリウムポンプ(イオン輸送型)は心筋細胞のみならず、体内のほとんどの細胞に存在しています。

一方、これまで、低濃度の強心配糖体が、「ナトリウムポンプ」のイオン輸送機能に影響を与えることなく、抗がん作用を有することが確認されています。しかし、そのメカニズムは不明でした。

他方、細胞の大きさを一定のサイズに調節する膜輸送タンパク質「細胞容積調節アニオンチャンネル」が、細胞死のシグナル発生にも関与していることが確認されていました。「細胞容積調節アニオンチャンネル」も、体内のほとんどの細胞に存在しています。

このように、「ナトリウムポンプ(イオン輸送型)」と「細胞容積調節アニオンチャンネル」は、ほとんどすべての細胞に普遍的に存在していますが、両者は分子的にも機能的にも独立しているというのが、これまでの常識でした。

本研究で、藤井、酒井らの研究グループは、ヒトがん細胞において、「ナトリウムポンプ(受容体型)」と「細胞容積調節アニオンチャンネル」が、膜マイクロドメインとよばれる細胞膜の特別な微小領域で複合体を形成し、機能的に連携していることを見出しました。

そして、低濃度の強心配糖体が、膜マイクロドメインのナトリウムポンプ(受容体型)に結合すると、活性酸素の産生が起こり、活性酸素が細胞容積調節アニオンチャンネルを異常に活性化することで抗がんシグナルが発生することを突き止めました。

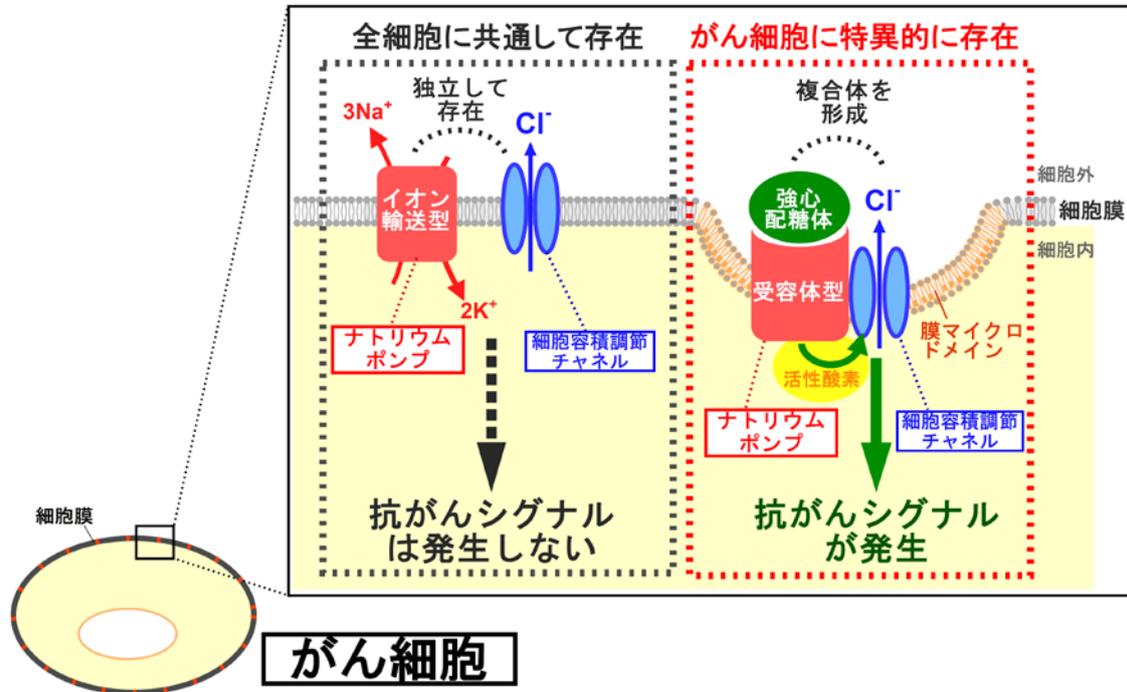
ナトリウムポンプと細胞容積調節アニオンチャンネルは、がん細胞ではない通常の細胞にも存在していますが、がん細胞で見出された両者の機能的な連携は観察されませんでした。

すなわち、本研究で発見された、**がん細胞の膜マイクロドメインにおける膜輸送タンパク質複合体は、正常細胞には存在していないことがわかりました。**

今後、この複合体をターゲットにした創薬研究を進めることで、**がん細胞に選択的な新たな治療薬の開発につながる可能性があります。**

(研究成果の概念図は次ページをご覧ください)

【研究成果の概念図】



図の説明

がん細胞の細胞膜を拡大した図を示しています。
 赤色が「ナトリウムポンプ」、青色が「細胞容積調節アニオンチャンネル」を示しています。左半分の図は、がん細胞だけでなく通常の細胞にも存在する形態で、右半分は、がん細胞のみに存在する形態です。
 右半分の図のように、がん細胞の膜マイクロドメインにおいてのみ、「ナトリウムポンプ(受容体型)」と「細胞容積調節アニオンチャンネル」が複合体を形成しています。低濃度の強心配糖体が、「ナトリウムポンプ(受容体型)」に結合すると、活性酸素の産生を介して、「細胞容積調節アニオンチャンネル」が異常に活性化され、抗がんシグナルを発生させます。

(発表論文の情報については次ページをご覧ください)



【発表論文】

雑誌名:

BBA-Molecular Basis of Disease

論文タイトル:

Crosstalk between Na^+, K^+ -ATPase and a volume-regulated anion channel in membrane microdomains of human cancer cells

著者:

藤井拓人¹⁾、清水貴浩¹⁾、山本翔太¹⁾、船山佳佑¹⁾、藤田恭輔¹⁾、田淵圭章²⁾、五十里 彰³⁾、竹島 浩⁴⁾、酒井秀紀¹⁾*

1) 富山大学 大学院医学薬学研究部 薬物生理学研究室

2) 富山大学 生命科学先端研究支援ユニット

3) 岐阜薬科大学 生命薬学大講座 生化学研究室

4) 京都大学 大学院薬学研究科 生体分子認識学分野

* 責任著者

【本件に関する問い合わせ先】

富山大学大学院医学薬学研究部(薬学)

薬物生理学研究室 教授

薬学部長 酒井秀紀

TEL. 076-434-7575

090-4327-6855

または

薬物生理学研究室 助教 藤井拓人

TEL. 076-434-7577