

令和 7 年 5 月 13 日

報道機関 各位

## 強心剤が「がん転移の根源」となる細胞を封じる新機構を発見

### ■ ポイント

- ・がん転移は、「血中循環がん細胞」（元のがん組織から脱離した細胞）が、体内を巡り、別の臓器に生着することで引き起こされます。今回の研究により、がん組織に異常に存在する「 $\alpha 3$  型ナトリウムポンプ」が、血中循環がん細胞の生存に必須であることが明らかになりました。
- ・がん細胞が元の組織から離れる際、細胞内の  $\alpha 3$  型ナトリウムポンプが細胞表面へダイナミックに移動し、この仕組みが、血中循環がん細胞の体内移動に不可欠であることが判明しました。
- ・強心剤「ジゴキシン」は、 $\alpha 3$  型ナトリウムポンプに作用し、血中循環がん細胞を死に誘導することで、がん転移を抑制することが確認されました。
- ・本研究成果は、がん転移の根源となる「血中循環がん細胞」に対する新たな治療戦略の開発につながることを期待できます。

### ■ 概要

富山大学 学術研究部医学系 消化器・腫瘍・総合外科の藤井努教授、附属病院 診療指導医 消化器外科 沼田佳久医師、同薬学系 薬物生理学研究室の藤井拓人講師、酒井秀紀副学長らの、医学・薬学共同研究グループは、がん細胞に異常発現する「 $\alpha 3$  型ナトリウムポンプ」が、元のがん組織（原発巣）では細胞内小胞に局在している一方、原発巣から脱離して血中に移動した「血中循環がん細胞（CCC）」では細胞膜（細胞表面）に移動し、CCC の生存に重要な役割を果たしていることを発見しました。また、強心剤として心不全治療に利用されている「ジゴキシン」は、 $\alpha 3$  型ナトリウムポンプの細胞膜への移動を阻止することで、CCC の細胞死を引き起こし、別の臓器への転移が抑制できることを動物実験で実証しました。本成果は、転移の根源である CCC を標的とする新たながん治療戦略の開発に貢献することが期待されます。

本研究は、日本学術振興会 科学研究費助成事業、田村科学技術振興財団「The Tamura SY<sup>2</sup> Research Project」、富山県 アカデミア創薬支援事業（アンメットメディカルニース創薬）の支援のもとで行われたものです。

本研究成果は、2025 年 5 月 11 日（日）に、英国科学誌「Cell Death & Disease」のオンライン版に掲載されました。

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。

## ■研究の背景

日本におけるがんの罹患率は年々増加しており、死因としても依然として第 1 位を占めています。がん治療は、薬物療法、手術、放射線治療などを組み合わせた集学的治療の進歩により治療成績の向上が見られるものの、再発や転移という課題が残されています。特に進行性・転移性がんにおいては、治療成績の向上が難しい状況です。

がん死の最大の要因である遠隔転移は、「血中循環がん細胞(CCC)」によって引き起こされます。CCC は、元のがん組織から脱離して血液中に浮遊するがん細胞であり、遠隔転移の根源とされています。これまでに、CCC の数が多いことは、予後不良の指標とされており、CCC 数を減らすことで、生存率が向上することが報告されています。しかし、CCC を直接標的とする有効な治療法は、現在まで確立されていません。転移を抑制するためには、CCC そのものを標的とした新たな治療アプローチの開発が求められています。

## ■研究の内容・成果

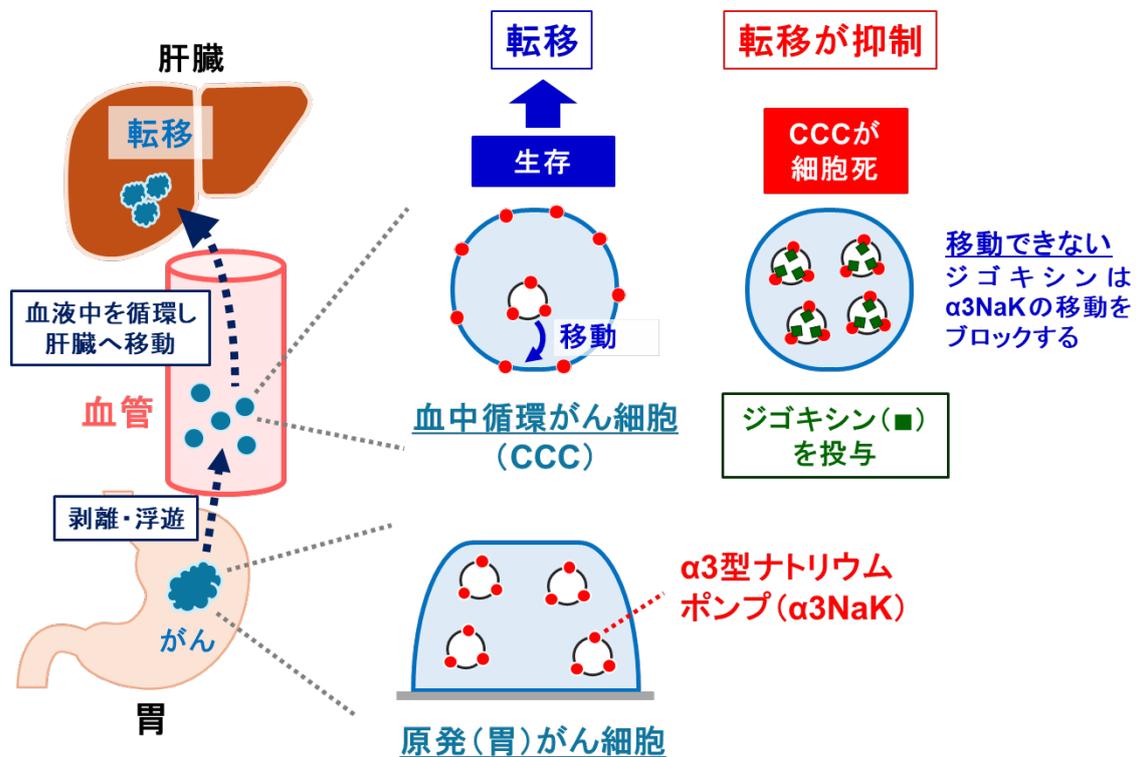
研究グループは、様々ながん組織で異常に存在している「 $\alpha 3$  型ナトリウムポンプ( $\alpha 3\text{NaK}$ )」に着目しました。胃がん患者から採取した原発巣のがん細胞では、 $\alpha 3\text{NaK}$  は細胞内の小胞に局在していましたが、血液中から採取した血中循環がん細胞(CCC)では細胞膜(細胞表面)に局在していました。ヒト胃がん細胞株を用いた実験においても、接着状態では細胞内に、剥離(浮遊)状態では細胞膜に  $\alpha 3\text{NaK}$  が局在していました。このように、がん細胞の脱離に伴い、 $\alpha 3\text{NaK}$  がダイナミックに移動することがわかりました。

興味深いことに、強心剤として心不全治療に用いられているジゴキシンは、治療域に近い低濃度(ナノモルレベル)で、 $\alpha 3\text{NaK}$  に選択的に作用し、剥離時における  $\alpha 3\text{NaK}$  の細胞膜への移動を阻害することで、剥離した胃がん細胞に死を誘導することを見出しました(図)。また、ヒト胃がん細胞を移植したマウスを用いた実験において、ジゴキシン(臨床使用時の血中濃度に相当する濃度)を投与すると、CCC の数が著しく減少し、肝臓への転移が有意に抑制されました。

以上の結果から、 $\alpha 3\text{NaK}$  は CCC の細胞膜に移動することで、がん細胞が剥がれた際に誘導される細胞死から CCC を保護する機能を有していることが示唆されました。ジゴキシンによってこの移動が阻害されると、CCC に細胞死が誘導され、その結果、血液中から CCC が減少し、転移が抑制されるという新たな抗がんメカニズムが明らかとなりました。

## ■今後の展開

本研究により、ジゴキシンが、血中循環がん細胞(CCC)の  $\alpha 3$  型ナトリウムポンプ( $\alpha 3\text{NaK}$ )を抑制することで、がん転移を制御できることを実証しました。この新たな概念に基づき、今後は CCC を標的とした革新的ながん転移治療戦略の開発が期待されます。



### 研究成果の概念図

$\alpha 3$  型ナトリウムポンプ ( $\alpha 3\text{NaK}$ ; ●) は、原発組織(胃)ではがん細胞内の小胞に局在しているが、剥がれて血液中に移動した血中循環がん細胞 (CCC) では細胞膜に移動する。細胞膜に移動した  $\alpha 3\text{NaK}$  は、CCC の生存に関与し、転移を促進させる。ジゴキシン (■) を投与すると  $\alpha 3\text{NaK}$  の移動が阻止され、CCC が細胞死を引き起こし、転移が抑制される。

#### 【用語解説】

##### ※1 血中循環がん細胞 (CCC)

がんが原発組織から分離・放出され、血液中を移動するがん細胞で、転移の根幹を担う存在とされています。CTC は血流を介して他の組織に到達し、新たな腫瘍を形成する。CTC の検出や分析は、リキッドバイオプシー(液体生検)として、がんの早期診断(再発や転移の予見)や治療効果の評価に有用とされている。

##### ※2 ナトリウムポンプ

細胞膜においてナトリウムイオン ( $\text{Na}^+$ ) とカリウムイオン ( $\text{K}^+$ ) を輸送することで、細胞内のイオン濃度を調節し、膜電位を維持するタンパク質。ナトリウムポンプにはいくつかの種類があり、「 $\alpha 1$  型」はすべての細胞に存在し、生命維持に不可欠な役割を担っています。一方、「 $\alpha 3$  型」は正常上皮細胞にはほとんど見られず、がん細胞に異常発現していることを、本研究グループが明らかにした (Fujii et al., *iScience*, 2021)。

**【論文詳細】**

論文名：

Digoxin promotes anoikis of circulating cancer cells by targeting Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase α3-isoform

著者：

沼田佳久<sup>1</sup>, 藤井拓人<sup>2,\*</sup>, 戸田千尋<sup>2</sup>, 奥村知之<sup>1</sup>, 眞鍋高宏<sup>1</sup>, 武田直也<sup>1</sup>, 清水貴浩<sup>2</sup>, 田淵圭章<sup>3</sup>, 藤井努<sup>1,\*</sup>, 酒井秀紀<sup>2</sup>

(\*: 藤井拓人と藤井努は共同責任著者)

<sup>1</sup> 富山大学 学術研究部 医学系 消化器・腫瘍・総合外科

<sup>2</sup> 富山大学 学術研究部 薬学・和漢系 薬物生理学研究室

<sup>3</sup> 富山大学 研究推進機構研究推進総合支援センター 生命科学先端研究支援ユニット

掲載誌：

Cell Death & Disease (2025年5月11日(日)付け)

DOI:10.1038/s41419-025-07703-z

**【本発表資料のお問い合わせ先】**

富山大学学術研究部 薬学・和漢系 薬物生理学研究室

講師 藤井拓人

TEL:076-434-7577(直通) Email:fujitk@pha.u-toyama.ac.jp

富山大学学術研究部 医学系 消化器・腫瘍・総合外科

教授 藤井 努

TEL:076-434-7331(直通) Email:fjt@med.u-toyama.ac.jp