

令和4年 5月 6日

報道機関 各位

がん細胞のグルコース供給システムを選択的に抑制する新しい抗がんメカニズムを解明

富山大学 学術研究部 薬学・和漢系 薬物生理学研究室の藤井拓人助教、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臨床で使用されている強心配糖体が、がん細胞の栄養源である「糖（グルコース）」の供給システムを強力に抑制することを初めて明らかにしました。

がん細胞は急速な増殖のために正常細胞よりも過剰のグルコースを必要としており、がん細胞の表面には、グルコース供給を担う「グルコース輸送体」が異常に多く存在しています。そのためグルコース輸送体は抗がん治療の標的分子と考えられていますが、直接その機能を抑制する化合物は正常細胞のグルコース取り込み能も阻害するため副作用が問題となります。

本研究では、強心配糖体のジゴキシン、ウアバイン、オレアンドリンが、がん細胞の細胞内に特異的に存在する「 $\alpha 3$ 型ナトリウムポンプ小胞」に作用することで、グルコース輸送体の量を顕著に減少させることを発見しました。このメカニズムによって、強心配糖体が、正常細胞には影響を与えず、がん細胞へのグルコース供給を選択的に遮断し抗がん作用を発揮します。

これらの研究成果は、新規メカニズムのがん治療薬の開発に向けた画期的な基盤になると考えられます。

本研究成果は、国際科学誌「Journal of Cellular Physiology」のオンライン版に令和4年5月5日に掲載されました。

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。

■ ポイント

- ・ 心不全治療薬として用いられている強心配糖体が、正常細胞には影響を与えず、がん細胞のグルコース供給システムを強力かつ選択的に抑制することを発見した。
- ・ グルコース供給システムの抑制機構の指令塔は、がん細胞内に特異的に存在する「**α3 型ナトリウムポンプ小胞**」であることを明らかにした。
- ・ 強心配糖体が「α3 型ナトリウムポンプ小胞」に作用することで発動される、グルコース供給抑制メカニズムを明らかにした。
- ・ 本研究成果は、新規のがん治療薬の開発に向けた画期的な基盤となる。

■ 研究の背景

がん細胞は、急速な細胞増殖を行うための栄養（エネルギー）源として、正常細胞よりも過剰のグルコースを必要とします。臨床では、この性質を利用して PET カメラが用いられ、がんの位置や大きさ、悪性度などの診断がなされています。

がん細胞が、大量のグルコースを血液中から細胞内に取り込むためには、グルコース供給システムが必要で、これを担っているのが、がん細胞表面に異常に多く存在する「グルコース輸送体（GLUT1）」です（**図 1**）。グルコース輸送体の機能を抑制すると、がん細胞の増殖が阻害されます。したがって、この輸送体は、がん治療の標的分子のひとつと考えられています。

しかし、グルコース輸送体は、がん細胞ほど多量ではないものの、正常細胞にも存在しています。このため、グルコース輸送体をターゲットとする薬物は、抗がん作用を有する反面、正常細胞の輸送体にも作用するので、副作用が問題となります。

■ 研究の内容・成果

藤井、酒井らの研究グループは、このたびの研究で、古くから心不全治療薬として用いられているジゴキシンなどの強心配糖体が、がん細胞のグルコース供給システムを選択的に抑制することができる新しい抗がんメカニズムを発見しました。

強心配糖体は、心筋細胞の膜輸送タンパク質であるナトリウムポンプの機能を阻害することで強心作用を発揮します。まず研究グループは、がん細胞の細胞内に、α3 型ナトリウムポンプが異常に存在する特殊な小胞「α3 型ナトリウムポンプ小胞」が存在することを見出しました（**図 1**）。そして、強心配糖体（ジゴキシン、ウアバイン、オレアンドリン）が、α3 型ナトリウムポンプに作用することで、グルコース輸送体を細胞内に取り込み分解するシグナルが発動されることを突き止めました。その結果、がん細胞のグルコース輸送体の量が顕著に減少し、がん細胞のグルコース取り込み能および細胞増殖が強力に阻害されました（**図 2**）。すなわち「α3 型ナトリウムポンプ小胞」は、がん細胞のグルコース供給システムを抑制する司令塔として働くことが明らかになりました。α3 型ナトリウムポンプ小胞は、正常細胞には存在しないことから、強心配糖体によるグルコース取り込み阻害作用はがん細胞に選択性が高いと考えられます。

■今後の展開

本研究で明らかにした「 $\alpha 3$ 型ナトリウムポンプ小胞を標的としたがん細胞のグルコース供給システムの選択的抑制メカニズム」は、新規のがん治療薬の開発に向けた画期的な基盤となります。今後、 $\alpha 3$ 型ナトリウムポンプ小胞により選択的に作用する化合物および方策を探索することで、効果的で安全性の高い抗がん剤の開発につながる可能性が期待されます。

(研究成果の概念図)

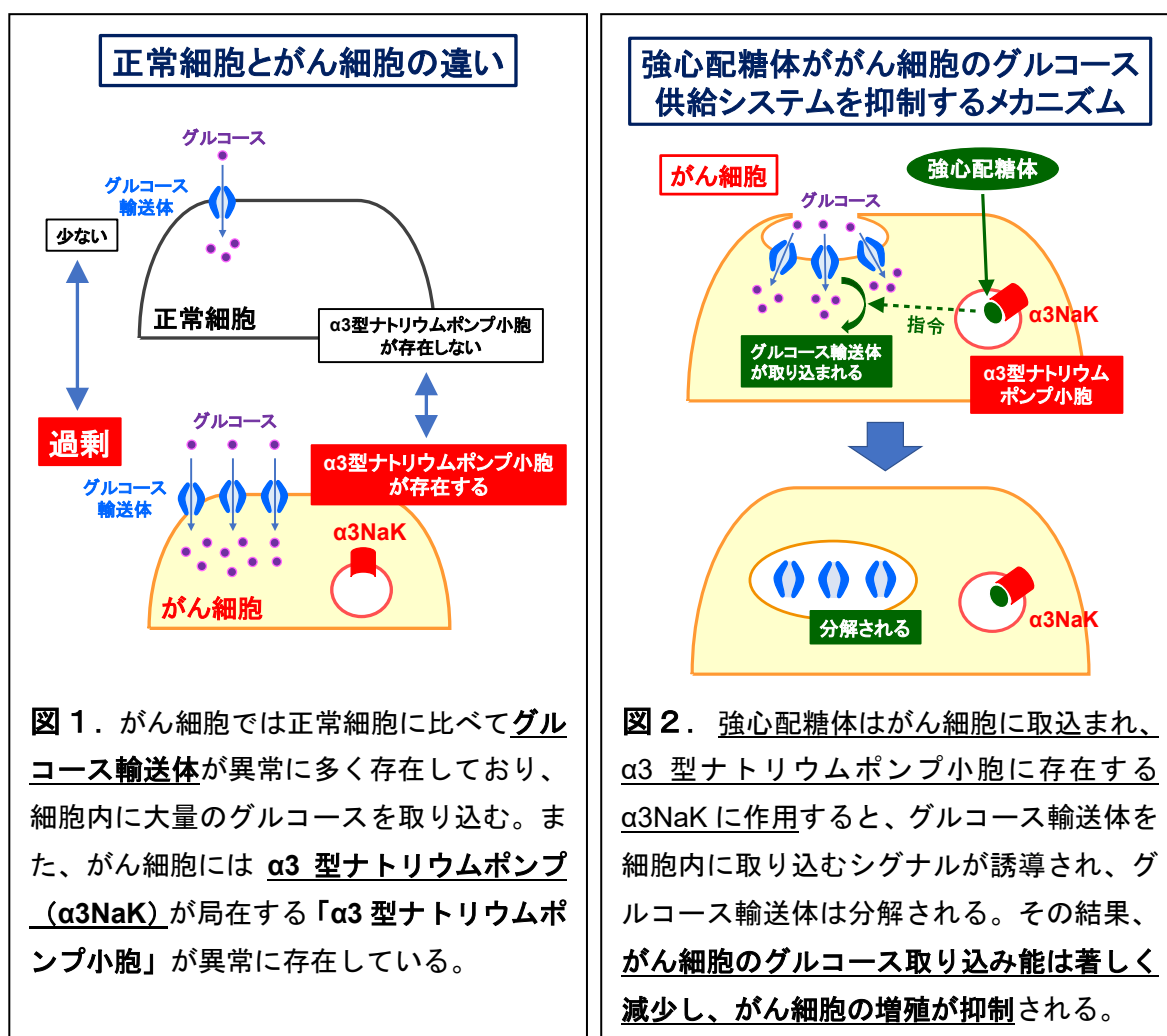


図 1. がん細胞では正常細胞に比べてグルコース輸送体が異常に多く存在しており、細胞内に大量のグルコースを取り込む。また、がん細胞には $\alpha 3$ 型ナトリウムポンプ ($\alpha 3\text{NaK}$) が局在する「 $\alpha 3$ 型ナトリウムポンプ小胞」が異常に存在している。

図 2. 強心配糖体はがん細胞に取込まれ、 $\alpha 3$ 型ナトリウムポンプ小胞に存在する $\alpha 3\text{NaK}$ に作用すると、グルコース輸送体を細胞内に取り込むシグナルが誘導され、グルコース輸送体は分解される。その結果、がん細胞のグルコース取り込み能は著しく減少し、がん細胞の増殖が抑制される。

【論文詳細】

掲載誌：

Journal of Cellular Physiology（2022年5月5日付）

電子版は下記のリンクから読むことができます。

<https://doi.org/10.1002/jcp.30762>

論文名：

Cardiac glycosides stimulate endocytosis of GLUT1 via intracellular Na⁺,K⁺-ATPase α3-isoform in human cancer cells

著者：

藤井拓人¹、加藤瑞希¹、大坪愛美¹、Oanh Thi Tu Nguyen¹、井口真由美¹、清水貴浩¹、田淵圭章²、清水康晴³、竹島浩⁴、酒井秀紀¹

所属：

¹富山大学 学術研究部 薬学・和漢系 薬物生理学研究室

²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

³救心製薬株式会社

⁴京都大学 薬学研究科 薬科学専攻生体分子薬学講座

■助成金

本研究は、日本学術振興会 科学研究費助成事業、富山県委託研究 アガミ創薬支援事業、田村科学技術振興財団 研究助成事業の支援により行われました。

【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

助教：藤井拓人

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

教授：酒井秀紀（薬学部長）

TEL：076-434-7575(直通) Email：sakaih@pha.u-toyama.ac.jp