



抗不整脈薬ベラパミルはがん血管のトランスポーターを阻害することで抗がん剤パクリタキセルの治療効果を高める

研究成果のポイント

- ・ 抗不整脈薬ベラパミルが、がん血管の細胞（腫瘍血管内皮細胞）の薬剤耐性を阻害することを発見。
- ・ ベラパミルが腫瘍血管内皮細胞のトランスポーターを阻害することにより、パクリタキセルの抗がん効果を高める。
- ・ 抗がん剤パクリタキセルにベラパミルを併用すると、がんの増殖や転移抑制効果が増強。
- ・ 腫瘍血管標的を目的とした既存薬のがん治療における適応拡大が可能であることを示した。

研究成果の概要

秋山廣輔研究員、樋田京子特任准教授らのグループは、近年がん細胞のみならず、腫瘍血管内皮細胞¹⁾も抗がん剤に抵抗性を持つことを報告しました。今回の研究では、抗不整脈薬ベラパミルが腫瘍血管内皮細胞のABCトランスポーター²⁾の阻害により抗がん剤パクリタキセル³⁾への耐性を阻害し、治療効果を高めることを発見しました。マウス治療実験では、低用量の抗がん剤パクリタキセルにベラパミル⁴⁾を併用すると、パクリタキセル単独では得られなかった抗腫瘍効果、転移の抑制効果が得られること、そのことは血管新生阻害効果によるものであることを世界で初めて発見しました。

論文発表の概要

研究論文名：Inhibition of multidrug transporter in tumor endothelial cells enhances antiangiogenic effects of low dose metronomic paclitaxel.（腫瘍血管の多剤耐性トランスポーター阻害は低用量パクリタキセルを用いた抗がん剤治療の効果を増強する）

著者：氏名（所属）秋山廣輔¹、間石奈湖¹、大賀則孝²、樋田泰浩³、大場雄介⁴、Mohammad Towfik Alam¹、川本泰輔¹、大村瞳¹、山田健司¹、鳥居ちさほ¹、進藤正信²、樋田京子¹（¹北海道大学遺伝子病制御研究所、²北海道大学大学院歯学研究科、³北海道大学病院、⁴北海道大学大学院医学研究科）

公表雑誌：The American Journal of Pathology（米国の科学雑誌）

公表日：米国東部時間 2014年12月8日（月）（オンライン版）

研究成果の概要

(背景)

がんにおける血管新生はがんの進展や転移に重要な役割を果たしており、がんの血管を標的とした血管新生阻害療法が有効な治療法として臨床応用されています。メトロノミックケモセラピーは抗がん剤を低用量で長期間持続投与する血管新生阻害療法で、正常血管内皮細胞 (Normal Endothelial Cells : NEC) に比べ増殖速度が速い腫瘍血管内皮細胞 (Tumor Endothelial Cells : TEC) を標的とします。メトロノミックケモセラピーは乳がんをはじめと多くのがん種で使用されていますが、悪性黒色腫など十分に奏功しないがんも存在することがわかってきました。

これまで、その治療抵抗性のメカニズムとしてがん細胞が薬剤抵抗性を獲得すると考えられてきました。しかし、2年前、我々はこれまでの「血管は薬剤抵抗性を獲得しない」という従来の概念を覆し、TEC が薬剤耐性関連分子トランスポーター (P-glycoprotein : P-gp) の発現を亢進し抗がん剤に耐性を獲得しうることを発見しました。このことは抗がん剤を用いた血管新生阻害療法に対する新たな治療抵抗性のメカニズムを明らかにしたものでした。今回の論文では P-gp が抗不整脈薬ベラパミルにより阻害されることに着目し、パクリタキセルと P-gp 阻害剤の併用抗がん治療の効果について検討しました。

(研究手法)

正常マウス皮膚及びマウス腫瘍皮下移植片から、それぞれ NEC 及び TEC を分離培養し、抗がん剤パクリタキセルに対する薬剤感受性を解析しました。また P-gp 阻害剤ベラパミルが TEC のパクリタキセルに対する感受性に及ぼす影響を検討しました。さらにマウスにメラノーマ細胞を皮下移植し、低用量パクリタキセルの長期投与による腫瘍治療実験においてベラパミル併用の有無がその効果にどのような影響を及ぼすのかを検討しました。有効性を検討するため、低用量長期投与法に従ってコントロール、ベラパミル単独投与、パクリタキセル単独投与、ベラパミルとパクリタキセル併用投与の群で治療実験を行い、腫瘍径、血管新生抑制効果、転移抑制効果について比較検討しました。

(研究成果)

TEC は NEC と比較してパクリタキセルに対し抵抗性があることが分かりました。さらに TEC のパクリタキセルに対する抵抗性は P-gp 阻害剤ベラパミルによって阻害されることが分かりました。(図 1)
また、マウス治療実験ではパクリタキセル単独投与群では抗腫瘍効果が認められませんでした。ベラパミル併用群では血管新生の抑制を伴う、抗腫瘍効果がさらに肺へのがんの転移が抑えられることが明らかになりました。(図 2)

(今後への期待)

今回抗不整脈であるベラパミルが腫瘍血管内皮細胞の P-gp を標的とすることで抗がん剤の効果を高めることがわかり、今後新たな抗がん剤の併用薬になりうる可能性が示唆されました。また、腫瘍血管内皮の特性に着目することで既存薬のがん治療への適応拡大も可能となりうると思います。

お問い合わせ先

所属・職・氏名：北海道大学遺伝子病制御研究所 特任准教授 樋田 京子 (ひだ きょうこ)
TEL: 011-706-4315 FAX: 011-706-4325 E-mail: khida@igm.hokudai.ac.jp
ホームページ: <http://www.igm.hokudai.ac.jp/vascular-biology/index.html>

【用語説明】

1) 腫瘍血管内皮細胞 (Tumor Endothelial Cells : TEC)

血管内表面を構成する扁平で薄い細胞は血管内皮細胞と呼ばれる。正常血管内皮細胞と比較し、腫瘍組織中の血管を構成する腫瘍血管内皮細胞は特異遺伝子の発現亢進など分子生物学的に異なることが報告されている。

2) ABC トランスポーター

ATP のエネルギーを用いて物質の輸送を行う細胞膜輸送体。薬剤耐性関連分子トランスポーターとして P-glycoprotein (P-gp) が有名であり、特定の薬剤を細胞内から細胞外へ排出する働きを持つ。がん細胞では P-gp の発現亢進と薬剤抵抗性との関連が報告されている。

3) パクリタキセル

タキサン系に類する抗がん剤。細胞の微小管に結合して安定化させ、脱重合を阻害することで、がん細胞の分裂を阻害する。

4) ベラパミル

細胞膜のカルシウムチャネルの開口を抑制するカルシウムチャネルブロッカーの一つで、一般的には抗不整脈薬として用いられている。また、P-gp の働きを阻害する P-gp 阻害剤としても知られている。

【参考図】

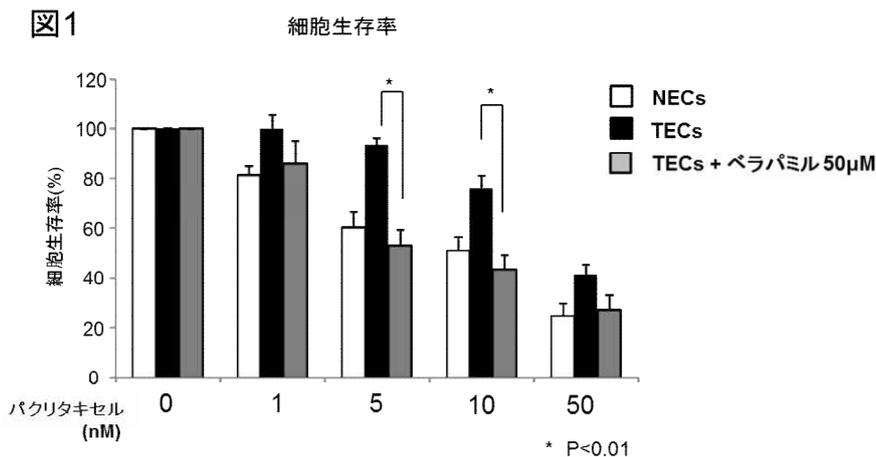
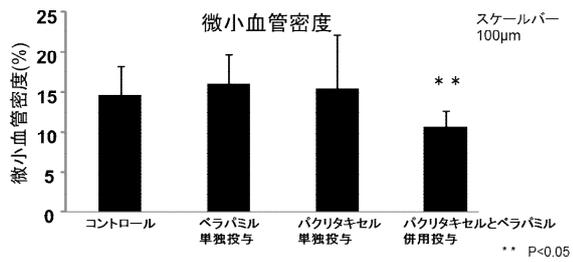
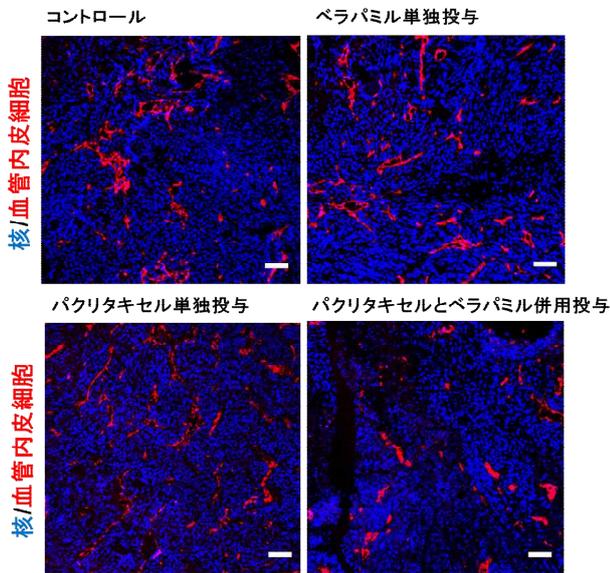
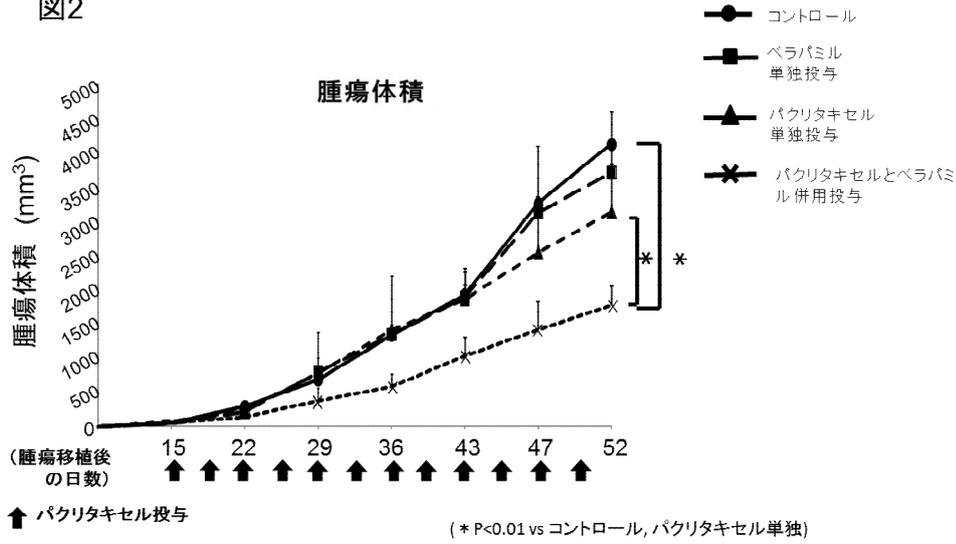


図2



肺転移

