

癌幹細胞に発現するイオン輸送体を標的とした新規消化器癌治療法の開発

教授・大辻英吾からのメッセージ



癌幹細胞を標的とした治療開発は、癌克服の最重要課題です。イオン輸送体発現とその阻害に着目した、独創性の高い研究です。

キーワード

癌幹細胞、イオン輸送体、イオンチャネルブロッカー

研究の概要

我々はこれまで、様々なイオン輸送体が、癌幹細胞特異的に高発現することを見出してきました。イオン輸送体を介した新たな腫瘍形成メカニズムを解明し、イオンチャネルブロッカーを抗癌剤に併用することによる、斬新な消化器癌治療概念の構築を目指します。

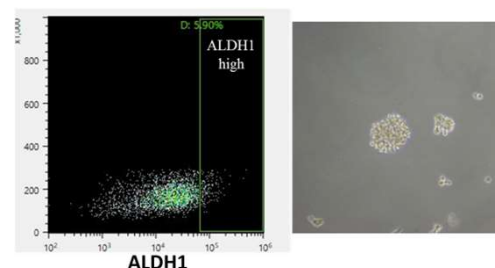
研究内容

癌組織は幹細胞能力と癌形成能をあわせ持つ少数の癌幹細胞により形成・維持されることが解明されています。癌幹細胞は通常の抗癌剤に抵抗性を示すため、新たな標的治療の開発が急がれます。我々は、細胞生理学的なアプローチを消化器癌診断・治療に応用すべく、様々なイオン輸送体発現・制御に焦点をあてた研究を進めてきました。

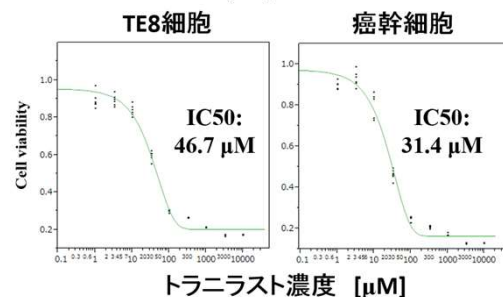
既に、種々の消化器癌細胞株から癌幹細胞を抽出培養後、遺伝子発現の網羅的解析により、癌幹細胞における様々なイオン輸送体の特異的高発現を確認しています。

食道癌においては、Ca²⁺透過性陽イオンチャネルであるTRPV2の癌幹細胞特異的な高発現に着目し、その阻害剤：トラニラスト（抗アレルギー剤）が、癌幹細胞においてより強い増殖抑制効果を示すことを見出しました¹⁾。この結果を受け、進行食道癌患者を対象としたトラニラスト併用化学療法Phase I/II studyを特定臨床研究(jRCTs051190076)として開始しています。

胃癌においては、電位依存性Ca²⁺チャネルの癌幹細胞特異的な高発現と、阻害薬であるアムロジピンやベラパミル（高血圧・狭心症治療薬、抗不整脈薬）の癌幹細胞増殖抑制効果を見出し報告しています²⁾。



食道扁平上皮癌細胞株(TE8)からの癌幹細胞抽出培養



癌幹細胞におけるTRPV2阻害剤；トラニラストの感受性増強

今後の展望

大腸癌、膵癌、肝細胞癌における癌幹細胞特異的なイオン輸送体発現解析も進行しており、イオンチャネルブロッカーを用いた新たな癌幹細胞標的治療の臨床応用を目指します。

- 1) Esophageal cancer stem cells are suppressed by tranilast, a TRPV2 channel inhibitor. J Gastroenterol. 2018;53:197-207.
- 2) Amlodipine and verapamil, voltage-gated Ca²⁺ channel inhibitors, suppressed the growth of gastric cancer stem cells. Ann Surg Oncol. in press.