



がんの転移を風邪薬で止める

研究成果のポイント

- ・風邪薬の成分の非ステロイド系抗炎症薬のフルフェナム酸は、膀胱がんでアルドケト還元酵素を阻害することで転移をおさえて、なおかつ抗がん剤に対するがんの抵抗力をおさえることを発見。
- ・将来、進行した膀胱がんの治療として抗がん剤に風邪薬のフルフェナム酸を併用することで膀胱がんを完治させることが期待される。

研究成果の概要

膀胱がんの中でも深く浸潤するタイプの筋層浸潤型膀胱がんは、予後が悪く効果的な治療法の確立が求められていました。今回、薬剤耐性を獲得して転移した膀胱がんでは、アルドケト還元酵素が3倍から25倍に増加していることを発見しました。また、この酵素ががん細胞の動きを高める作用があることをはじめて見出しました。さらに、この酵素はシスプラチンなどの抗がん剤の効きめを阻害する作用があることも証明しました。風邪薬の成分のフルフェナム酸はこのアルドケト還元酵素を阻害するため、フルフェナム酸を膀胱がん細胞に投与すると、がん細胞の動きが止まり、抗がん剤の作用の効きめが回復することがわかりました。将来の治療法の道筋を発見しました。

本研究は、北海道大学大学院医学研究科腫瘍病理学分野（田中伸哉教授）、腎泌尿器外科（篠原信雄教授）との共同研究で行われました。

論文発表の概要

研究論文名: Aldo-keto reductase 1C1 induced by interleukin-1 β mediates the invasive potential and drug resistance of metastatic bladder cancer cells (インターロイキン1で誘導されるアルドケト還元酵素AKR1C1は膀胱がんの薬剤耐性と転移を促進する)

著者: 松本隆児^{1*}, 津田真寿美², 吉田和彦², 谷野美智枝², 木村太一², 西原広史³, 安部崇重¹, 篠原信雄¹, 野々村克也¹, 田中伸哉^{2,3} (北海道大学大学院医学研究科¹ 腎泌尿器外科学分野, ² 腫瘍病理学分野, ³ 探索病理学講座) *筆頭著者

公表雑誌: Scientific Reports

公表日: 日本時間(現地時間) 2016年10月4日(火) 午後6時(英国時間 2016年10月4日(火) 午前10時)

研究成果の概要

（背景）

我が国では毎年約2万人が膀胱がん罹患して、8千人が死亡しています。膀胱がんは、何度も再発を繰り返すのが特徴ですが、深さが浅いがんと膀胱の壁の筋層に到達する深い浸潤がんに分けられます。浅いがんは予後が良好ですが、深いがんは肺などに転移しやすく、予後不良です。深いがんは通常シスプラチンなどの抗がん剤で治療されますが、薬剤に耐性になり、なおかつ遠隔臓器に転移し、これら2つの理由が予後の悪い原因となります。したがって、薬剤耐性を解除して、さらに転移を抑えることが完治のためには必要です。

（研究手法）

今回の研究では、ヒト膀胱がん細胞 UM-UC-3 を蛍光でラベルをして、マウスの膀胱に移植し、膀胱がんモデルを作成しました（図A）。移植から45日後に、肺転移、肝臓転移、骨転移が確認されたので、原発巣としての膀胱、転移先としての肺、肝臓、骨からそれぞれがん細胞を取り出して原発巣と比べて、転移したがん細胞でだけ高い発現を示す分子を mRNA マイクロアレイ法を用いて約2万個のヒトの遺伝子を対象にして網羅的に検討しました。その結果、転移したがん細胞ではアルドケト還元酵素が増加していることを発見しました。

（研究成果）

マウスモデルの転移した膀胱がんではアルドケト還元酵素の量が増加していることを見出しましたが、実際の膀胱がん患者さんの手術症例25症例の病理組織を調べたところ、転移先でのアルドケト還元酵素の増加が確認され、実際にヒトの体の中でもマウスモデルと同じことが起こることがわかりました（図B）。

抗がん剤治療を行うとがん細胞はほとんど死滅しますが、同時にがんの周りに炎症が起こり、リンパ球などからインターロイキン1という炎症性物質が放出されます。このインターロイキン1の働きによってがん細胞の中でアルドケト還元酵素の量が増加して、解毒作用が増すことでがん細胞が抗がん剤に対する抵抗性を獲得します。さらに、アルドケト還元酵素ががん細胞の動きを司ることが、実験でわかりました。アルドケト還元酵素は、がん細胞の動きを高めることと、抗がん剤に対する抵抗力を高めることの、2つの働きでがんの悪性化の力を強めることがわかり、この酵素を阻害するフルフェナム酸が、がんの治療薬として有効であることがわかりました（図C）。

（今後への期待）

フルフェナム酸は風邪薬の成分です。フルフェナム酸を抗がん剤と同時に使うことで、膀胱がんの患者さんの予後を改善するための臨床研究が進むことが期待されます。現在、分子標的治療薬は非常に高価なものが市場に出てきており、医療経済のみならず国家経済の大きな負担となっていますが、本研究によって、風邪薬などの安価な薬の成分でも思わぬ抗がん作用があることがわかりました。将来、がん治療の現場に定着することが期待されます。

お問い合わせ先

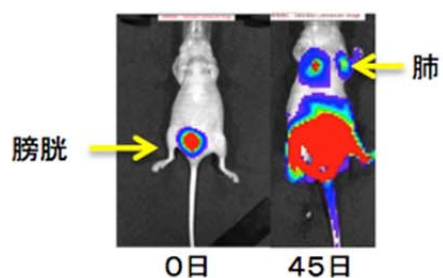
所属・職・氏名：北海道大学大学院医学研究科腫瘍病理学分野 教授 田中 伸哉（たなか しんや）

TEL：011-706-5052 FAX：011-706-5902 E-mail：tanaka@med.hokudai.ac.jp

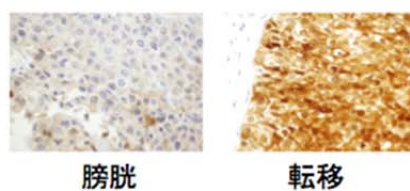
ホームページ：<http://patho2.med.hokudai.ac.jp>

【参考図】

A 膀胱がんの肺転移モデル



B 膀胱がん患者組織でのアルドケト還元酵素



C

