

癌細胞と正常細胞の膜マイクロドメインにおける ナトリウムポンプ複合体および機能制御機構の差異解明



富山大学医学薬学研究部薬物生理学

藤井 拓人

(2014年度 入澤宏・彩記念若手研究奨励賞
[イオンチャネル・トランスポーター部門] 受賞)

この度は、入澤宏・彩記念若手研究奨励賞を賜り、大変光栄に存じます。嬉しい気持ちと同時に身の引き締まる思いです。

私は、大学院時から現在にいたるまで、カチオンポンプとそれに共役するイオン輸送体の生理機能に関する研究に携わっています。大学院時には、胃酸分泌における塩素イオン分泌機構の解明を目的とした研究を行い、胃酸分泌細胞のアピカル膜においてプロトンポンプ (H^+ , K^+ -ATPase) と K-Cl 共輸送体 KCC4 が機能連関していること、基底側膜では KCC3a が膜マイクロドメインにおいてナトリウムポンプ (Na^+ , K^+ -ATPase) と分子会合しポンプ活性を正に制御することを明らかにしました。現在は、癌など病態に関わるカチオンポンプの生理機能に関する研究を進めています。

ナトリウムポンプ阻害剤の強心配糖体は古くから心不全治療薬として用いられていますが、抗癌作用を示すことが見出され、近年ナトリウムポンプが癌治療の創薬標的として注目されています。「なぜユビキタスに存在するナトリウムポンプを標的として癌細胞を選択的に抑制できるのか？」本研究ではこの分子機序の解明を目指しました。我々はまず、ヒト癌細胞株にナトリウムポンプのイオン輸送機能を変化させない低濃度 (nM レベル) のウアバインを作用させると、容積感受性外向き整流性 (VSOR) アニオンチャネルが活性化することを見出しました。VSOR チャネル機能を阻害するとウアバインによる抗癌作用が消失しました。種々の実験の結果、ウアバインは癌細胞の膜マイクロドメインに存在するイオン輸送機能を持たない受容体型ナトリウムポンプに作用するこ

とで、NADPH oxidase による活性酸素種産生を介して VSOR チャネルを活性化し、癌細胞の増殖を抑制するという新規スキームを明らかにしました。興味深いことに、この機構は、正常 (非癌) 細胞において観察されなかったことから、「ナトリウムポンプ-VSOR シグナロソーム」は、癌細胞特異的に機能しているものと考えられます。癌細胞マイクロドメインに存在するナトリウムポンプ複合体の構成分子および制御機構の解明は、癌細胞に選択性の高い新しい治療薬の開発につながる可能性が期待されます。

末筆ですが、大学院時よりご指導頂いている酒井秀紀教授および竹口紀晃名誉教授、ならびに清水貴浩准教授、京都大学 竹島浩教授、総合研究大学院大学 岡田泰伸学長をはじめとするお世話になっている全ての先生方に心より感謝申し上げます。今後は、既知の概念にとらわれることなく、癌など難治性疾患におけるイオン輸送体研究を推し進め、新しい病態メカニズムの解明および治療法の開発につなげたいと思います。また教育面では生理学研究の面白さや奥深さを薬学生に伝授することで、本学会のさらなる発展に少しでも貢献できればと思っています。この度は、本当にありがとうございました。

略歴

2004年 富山医科薬科大学薬学部 卒業

2008年 日本学術振興会 特別研究員

2009年 富山大学大学院 博士後期課程修了

2009年 富山大学大学院 薬物生理学 助教