



2025年8月26日

慶應義塾大学薬学部・薬学研究科

市販薬アンブロキソールによる

がん細胞死誘導と抗癌剤による消化管傷害改善効果

アンブロキソールは、去痰薬として市販され、薬局でも入手可能な薬剤です。慶應義塾大学の服部豊名誉教授（現国際医療福祉大学病院、P1クリニック）・同大学薬学部病態生理学講座松下麻衣子主任教授、および東京都済生会中央病院血液内科の研究グループは、アンブロキソールが難治性の造血器腫瘍である多発性骨髄腫（※1）に対し、オートファジー（※2）阻害作用を介して腫瘍細胞死を引き起こすこと、ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)阻害薬と相乗効果を示しかつその消化管傷害を軽減することを見出しました。本成果は、オートファジーが新たな癌治療の標的となりうることを示唆するものであり、米国血液学会誌「Blood Neoplasia」（電子版）2025年8月号に掲載されました。

1. 本研究のポイント

- ▶ 市販の去痰薬であるアンブロキソールは、骨髄腫細胞に対し、オートファジー後期阻害作用を介してアポトーシスを誘導する。
- ▶ アンブロキソールは、HDAC阻害薬であるパノビノスタットと相乗的に骨髄腫細胞死を誘導し、かつパノビノスタットによる消化管傷害を改善する。

2. 研究背景

多発性骨髄腫は、近年の新規治療薬の開発にも関わらず、大半の症例は再発を繰り返して致命的となります。骨髄腫は、高齢者に多い血液がんであり、副作用が少ない新たな治療薬開発が望まれています。

3. 研究内容・成果

研究チームは、共同研究者の佐谷秀行教授（藤田医科大学腫瘍医学研究センター）より入手した約1200種からなる既存薬ライブラリーをスクリーニングし、アンブロキソールが骨髄腫細胞死（アポトーシス）を誘導することを見出しました。そのメカニズムについて、芝田晋介教授（新潟大学大学院医歯学総合研究科医学部顕微解剖学）による透過電子顕微鏡観察などの結果から、アンブロキソールが腫瘍細胞の後期オートファジーを阻害することによってアポトーシスを引き起こすことが明らかになりました。すなわち、骨髄腫細胞は多量のM蛋白産生により細胞内にミスフォールド蛋白が過剰に蓄積していますが、その分解に重要なオートファジーを阻害すると、小胞体ストレス反応を介して効率よくアポトーシスを誘導できると推測されます。

ヒト骨髄腫細胞移植マウスを用いた生体での検討においても、アンブロキソールは骨髄腫細胞のアポトーシスを誘導することが確認されました（埼玉医科大学医学部病理学山田健人教授データ提供）。一方、既存の骨髄腫治療薬のうちHDAC阻害薬のパノビノスタットは、強くオートファジーを誘導し、これが薬剤耐性に関与すると考えられています。そこで、パノビノスタットとアンブロキソールをヒト骨髄腫細胞移植マウスに併用投与したところ、相乗的な腫瘍増殖抑制が認められました。

さらに興味深いことに、マウスモデルにおいてアンブロキソールはパノビノスタットによる下痢を著明に軽減することも分かりました。網羅的遺伝子発現解析により、アンブロキソールは長生き遺伝子といわれるサーチュイン2遺伝子の発現を誘導し、これが消化管傷害軽減に関わることが推測されました。

