

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1569 号	氏名	安藤 里英
審査委員	主査 高山 哲治 副査 竹谷 豊 副査 岩佐 武		

題目 Differential effects of proton pump inhibitors and vonoprazan on vascular endothelial growth factor expression in cancer cells

(がん細胞における vascular endothelial growth factor 発現に対するプロトンポンプ阻害剤とボノプラザンの効果の違い)

著者 Rie Ando-Matsuoka, Kenta Yagi, Mayu Takaoka, Yuko Sakajiri, Tomokazu Shibata, Ryusuke Sawada, Akinori Maruo, Koji Miyata, Fuka Aizawa, Hirofumi Hamano, Takahiro Niimura, Yuki Izawa-Ishizawa, Mitsuhiro Goda, Satoshi Sakaguchi, Yoshito Zamami, Yoshihiro Yamanishi, Keisuke Ishizawa

2022年12月9日発行

Drug Development Research に Online で先行発表済み

DOI: 10.1002/ddr.22013

(主任教授 石澤 啓介)

要旨 がん患者は、癌性疼痛治療に用いる非ステロイド性抗炎症薬の副作用による消化性潰瘍の発症リスクが高く、プロトンポンプ阻害剤 (proton pump inhibitor:PPI) やカリウムイオン競合型アシッドブロッカーであるボノプラザン等の消化性潰瘍治療薬が頻用される。

大腸がん細胞において、PPI は血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor :VEGF) の発現を誘導し、抗 VEGF 抗体であるベバシズマブの作用に影響を与えることが示唆されている。

PPI はベンズイミダゾール、スルホキシド、ピリジンが連なった共通の化学構造を有するのに対し、ボノプラザンはこのような共通構造を持たない。

申請者らは、PPI とは作用機序及び化学構造の異なるボノプラザンに着目し、がん細胞における VEGF 発現に対する PPI とボノプラザンの効果、及びその作用機序解明のための検討を行った。

得られた結果は以下の通りである。

- 1) リアルタイム PCR 及び ELISA によって、各種がん細胞株（大腸がん、肺がん、乳がん、卵巣がん）において、PPI は VEGF mRNA 発現を上昇させた。一方、ボノプラザンは各種がん細胞株における VEGF mRNA 発現に影響を与えなかった。
- 2) Toxicity predictor 及び docking simulation により定量的構造活性相関を検討した結果、PPI とボノプラザンはエストロゲン受容体 (ER) - α に対する親和性が異なる可能性が示された。
- 3) PPI によるがん細胞における VEGF mRNA 発現及び VEGF タンパク質分泌上昇作用は、ER の特異的阻害剤であるフルベストラントによって抑制された。

以上の結果から、ボノプラザンはがん細胞の VEGF 発現に影響を与えない消化性潰瘍治療薬として有用であることが示唆された。本研究成果は、がん患者における薬物治療の最適化につながる知見であり、その臨床的意義は高く、学位授与に値すると判定した。