

論 文 内 容 要 旨

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  
2023 年発行  
Drug Development Research に Online で先行発表予定  
DOI: 10.1002/ddr.22013

内容要旨

がん患者では、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などの影響により消化性潰瘍の発症リスクが高く、消化性潰瘍治療薬が頻用される。しかし、消化性潰瘍治療の第一選択薬であるプロトンポンプ阻害剤 proton pump inhibitor (PPI) は、vascular endothelial growth factor (VEGF) 発現誘導作用を示し、抗 VEGF 薬の一つであるベバシズマブの治療効果を減弱させる可能性があることが大腸がん細胞において報告されている。そこで、VEGF 発現に影響を与えない消化性潰瘍治療薬が必要とされている。本研究では、PPI とは作用機序の異なる新規消化性潰瘍治療薬であるボノプラザンに着目し、VEGF 発現に与える影響を評価することでがん患者におけるボノプラザンの有用性を検証することを目的とした。

ボノプラザンが、がん細胞の VEGF mRNA 発現及び VEGF タンパク分泌に与える影響をヒト大腸がん細胞株である LS174T を用いて評価した。ボノプラザンは VEGF mRNA 発現及び VEGF タンパク分泌の上昇作用を示さないことが明らかとなった。さらに、抗 VEGF 薬の一つであるベバシズマブが適応を持つがん種のうち、肺がん細胞株 A549、乳がん細胞株 MCF-7、卵巣がん細胞株 OVK-18 を用いて、ボノプラザンが VEGF mRNA 発現に与える影響を評価した。いずれの細胞株におい

## 様式(8)

でも PPI 曝露により VEGF mRNA 発現が上昇した一方、ボノプラザン曝露では VEGF mRNA 発現を上昇しないことが明らかとなった。

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。そこで PPI とボノプラザンの化学構造の違いに着目し、定量的構造活性相関の手法によってボノプラザンと PPI の違いについて解析を行なった。ストレス応答に関わる主要な 59 種類の転写調節因子への作用を解析できるソフトウェアである Toxicity predictor v1.5 を用い、PPI とボノプラザンで活性の異なる転写調節因子を探索した。その結果、PPI とボノプラザンで活性の異なる転写調節因子として、エストロゲン受容体 (ER) が抽出された。PPI およびボノプラザンの ER に対する親和性をドッキングシミュレーションにより評価したところ、PPI は生体リガンドであるエストラジオールと同程度の親和性を有するのに対し、ボノプラザンは PPI よりも ER に対する親和性が低いことが確認できた。さらに、PPI による VEGF mRNA 発現及び VEGF タンパク分泌上昇作用は 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。これらの結果から、PPI とボノプラザンが VEGF 発現に与える影響の違いは、ER に対する作用の違いが関与する可能性が示された。

以上の結果から、新規消化性潰瘍治療薬であるボノプラザンは、がん細胞の VEGF 発現に影響を与えず、抗 VEGF 薬の治療効果に影響を与えない消化性潰瘍治療薬として有用である可能性が示された。