

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：16101
研究種目：奨励研究
研究期間：2023～2023
課題番号：23H05262
研究課題名 新規消化性潰瘍治療薬ポノプラザンが抗VEGF薬の治療効果に与える影響

研究代表者
安藤 里英 (ANDO, Rie)
徳島大学・病院・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 470,000円

研究成果の概要：抗VEGF剤を使用するがん患者の消化管出血予防にはPPIが第一選択薬だが、PPIはがん細胞でVEGF発現を上昇させ抗VEGF剤の効果を減弱する可能性がある。一方、ポノプラザンはVEGF発現への影響が異なる可能性があり、本研究ではPPIと比較した。様々ながん細胞株でPPIはVEGF mRNAとタンパク分泌を上昇させたが、ポノプラザンは上昇させなかった。ER に対する結合親和性もポノプラザンの方が低かった。PPIによるVEGF発現の上昇はER 阻害により抑制された。本研究の結果、PPIはER を介してVEGF発現を上昇させるが、ポノプラザンは上昇させないことが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、プロトンポンプ阻害剤(PPI)がエストロゲン受容体(ER)を介してがん細胞のVEGF発現を上昇させることを解明し、ポノプラザンがこれを引き起こさないことを示した。本研究結果から、ポノプラザンがPPIと異なりVEGF発現を上昇させないため、抗VEGF剤を使用するがん患者に対してより安全な消化性潰瘍治療薬となることが示唆される。本研究結果により、抗VEGF療法と併用する際の薬剤選択に新たな科学的根拠を提供することになり、消化管出血のリスク低減、がん治療継続を介して、患者のQOL向上と医療コスト削減につながると考えらる。

研究分野：臨床薬理学

キーワード：抗VEGF薬 ポノプラザン プロトンポンプ阻害剤

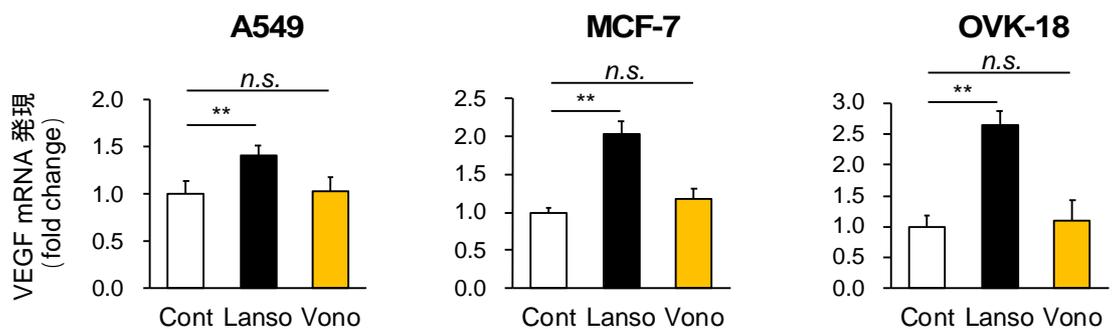
1. 研究の目的

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 薬の一つであるペ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。

2. 研究成果

(1) がん細胞の VEGF 発現に与えるボノプラザンの影響

ボノプラザンは PPI と作用機序の異なる新規消化性潰瘍治療薬であり、PPI と同様の強力な胃酸分泌抑制作用を持つ。そのため、PPI と並んでボノプラザンは消化性潰瘍治療における第一選択薬として用いられる。そこで、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 を用いて評価したところ、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 薬の一つであるペ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ところ、いずれの細胞株においても 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(Fig 1.)。



** $p < 0.01$, n.s. not significant, Tukey's test
 Cont: Control, Lanso: ランソプラゾール, Vono: ボノプラザン

Fig 1. PPIとボノプラザンが各種がん細胞のVEGF mRNA発現に与える影響

(2) ボノプラザンおよびPPIのVEGF発現誘導作用の違いに関する機序解明

PPIが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 を使い、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が抽出された。そこで、PPI およびボノプラザンのエストロゲン受容体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 よりもエストロゲン受容体に対する親和性が低いことが確認できた(Fig 2.)。

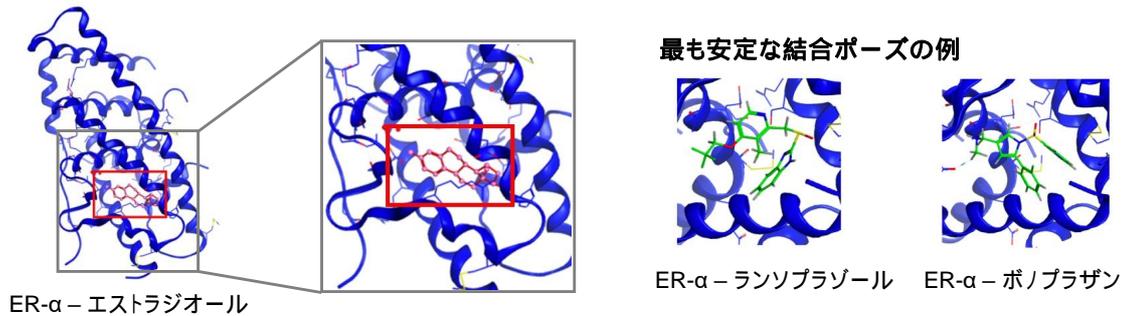


Fig 2. PPIおよびボノプラザンとER-αのdocking simulation

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エストロゲン受容体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(Fig 3.)。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、エストロゲン受容体に対する作用の違いが関与する可能性が示された。

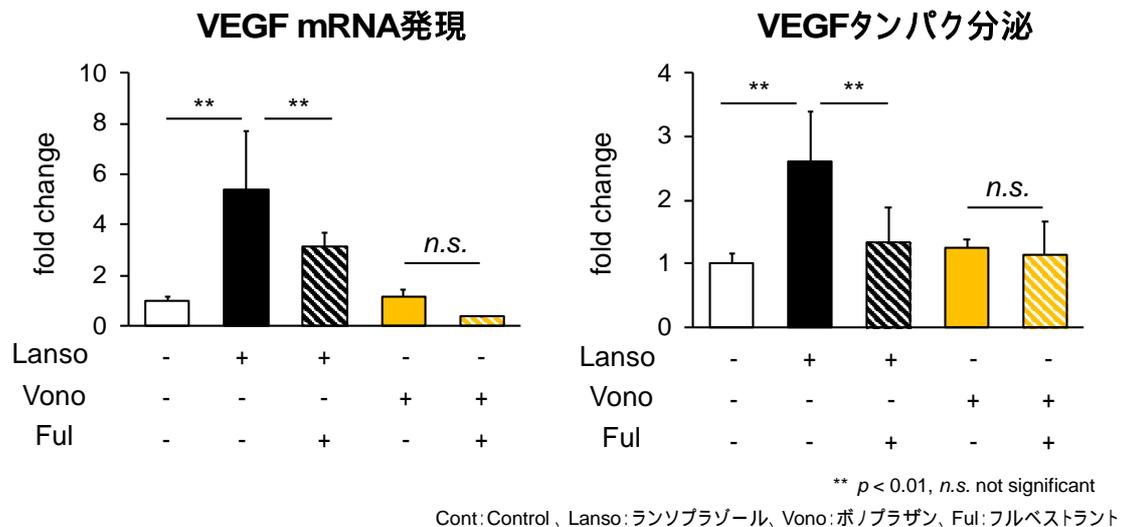


Fig 3. PPIのVEGF発現に対するフルベストラントの影響

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。

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ando Matsuoka Rie, Yagi Kenta, Takaoka Mayu, Sakajiri Yuko, Shibata Tomokazu, Sawada Ryusuke, Maruo Akinori, Miyata Koji, Aizawa Fuka, Hamano Hirofumi, Niimura Takahiro, Izawa Ishizawa Yuki, Goda Mitsuhiro, Sakaguchi Satoshi, Zamami Yoshito, Yamanishi Yoshihiro, Ishizawa Keisuke	4. 巻 84
2. 論文標題 Differential effects of proton pump inhibitors and vonoprazan on vascular endothelial growth factor expression in cancer cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Drug Development Research	6. 最初と最後の頁 75～83
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ddr.22013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 八木 健太, 高岡 麻佑, 吉武 愛哉, 丸尾 陽成, 安藤 里英, 相澤 風花, 新村 貴博, 石澤 有紀, 濱野 裕章, 合田 光寛, 座間味 義人, 石澤 啓介
2. 発表標題 プロトンポンプ阻害剤およびボノプラザンがVEGF発現に与える影響
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
----	--------