

## 研究題目 プロトンポンプ阻害剤が VEGF を誘導するメカニズムの解明

### 研究組織

研究代表者：八木健太（徳島大学病院 総合臨床研究センター）

共同研究者：竹本龍也・沢津橋俊（徳島大学先端酵素学研究所）

### 【1】研究の概要

#### [1-1]本研究の目的・概要

我々は、抗 VEGF 薬と頻用される胃酸分泌抑制薬の1つであるプロトンポンプ阻害薬（PPI）に、VEGF 誘導作用があり、PPI が抗 VEGF 薬の治療効果に影響を与える可能性を示した。また、その作用メカニズムにはエストロゲン受容体（ER）が関与する可能性を示した。しかし、その詳細なメカニズムは分かっておらず、ER の発現はがん種により大きく異なっている。

そこで、本研究では、がん細胞を用いて PPI の VEGF 誘導機構における ER の関与について検証を行う。

#### [1-2]研究の方法・経過

ノックアウト技術を用いて、ER の発現量の異なるがん細胞株を作成し、VEGF 誘導作用における ER の関与について、がん種ごとに検証する。また、それらの細胞を用いて RNAseq を行い、新規作用点の探索を行う。

### 【2】研究成果

#### [2-1]本共同研究で明らかになった研究成果

一部のがん種において、ノックアウト技術を用いて、ER の発現量の異なるがん細胞株の樹立が完了した。今後、これらの細胞株を用いて順次メカニズムの解明を進めていく予定である。

#### [2-2]本共同研究による波及効果及び今後の発展性

PPI が VEGF を誘導するメカニズムに ER が関与している可能性を示しているが、ER 以外にも未知の標的分子が作用に関与している可能性がある。ER をノックアウトし、様々な検証を行うことで、それら未知の分子を明らかとできる可能性がある。

### 【3】主な発表論文等

#### [3-1]論文発表

なし

#### [3-2]学会発表

1) 発表者名.題名.学会名, 発表地, 発表月日, 発表年

Kenta Yagi, Fuka Aizawa, Takahiro Niimura, Mitsuhiro Goda, Kei Kawada, Yuki Izawa-Ishizawa, Keisuke Ishizawa. Exploration of drugs that affect treatment with anti-VEGF drugs. 30th Congress of the Federation of Asian Pharmaceutical Associations; FAPA2024, Seoul, October 2024

### 【4】今後の課題等

今後の課題、その他等

ER が細胞生存に大きく関与している可能性があるがん種においては、ER のノックアウトが致命的となっている可能性がある。それらのがん種における検証方法について検討する必要がある。