

令和 2 年 5 月 29 日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K17922

研究課題名(和文) 臨床ビッグデータを活用した新規抗てんかん作用の解明

研究課題名(英文) Clarification of novel antiepileptic effects using clinical big data

研究代表者

武智 研志 (TAKECHI, Kenshi)

徳島大学・病院・特任助教

研究者番号：90793240

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、データベース解析から見出された、ドラッグリポジショニングによる新規抗てんかん薬の候補薬剤を動物実験による基礎実験で評価を行った。その結果、てんかんモデル動物であるキンドリングモデルに対して、既存の抗てんかん薬と候補化合物を併用することで、抗てんかん作用が増強することが見出された。また、キンドリングモデル形成過程での候補化合物の慢性投与により、てんかん獲得の遅延が認められ、てんかん原生抑制効果が本化合物の作用として考えられた。以上より、医療ビッグデータから抗てんかん作用を示す化合物が見出され、てんかん原生に対して抑制作用を示し、難治性てんかんに効果を示す可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

難治性てんかんは、てんかん患者の約20%存在しており、複数の抗てんかん薬を服用してもコントロールが困難であり、新規抗てんかん薬の開発が望まれている。しかし、「難治性てんかん」の病態メカニズムおよび確実な治療法は未だ明らかにされておらず、基礎研究および臨床研究を取り入れた科学的根拠に基づく薬物治療法を確立することが喫緊の課題である。本研究により医療ビッグデータを活用し、抗てんかん作用をもつ化合物を見出されたことは非常に社会的意義がある。また、本化合物がてんかん原生に対し効果を示し、難治性てんかんの治療に貢献しうる可能性は学術的意義があると考えられる。

研究成果の概要(英文)：A study was conducted to clarify the effect of a candidate compound by database analysis in basic experiment. It was found that the combination of existing antiepileptic drugs and candidate compound potentiated the antiepileptic effects of the kindling model. Chronic administration of the candidate compound during the formation of the Kindling model resulted in delayed acquisition of epilepsy, suggesting that this compound may have an antiepileptogenic effect. From the above, it is suggested that a compound with antiepileptic effects was found by the medical big data. It may be that the compound had an inhibitory effect on epileptogenic activity in intractable epilepsy.

研究分野：中枢薬理

キーワード：てんかん ビッグデータ キンドリング

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

てんかんは、現在様々な抗てんかん薬が臨床で使用されているが、未だに患者の約 20%は複数の抗てんかん薬を服用しても抵抗性の難治性てんかんであり、新規抗てんかん薬の開発が望まれている。「難治性てんかん」の病態メカニズムおよび確実な治療法は未だ明らかにされておらず、基礎研究および臨床研究を駆使して科学的根拠に基づく適正な薬物治療法を確立することが喫緊の課題である。しかし、新規の医薬品開発には巨額の費用と時間が必要であり、非常に困難を有する。そこで近年、臨床現場での既存薬から新しい薬効を発見し、その薬を全く別の治療薬として創薬を行う「ドラッグリポジショニング」が提唱されており、この観点で研究を進めることでより効率的に医薬品開発研究が有効に進むのではないかと考えた。また、我々は、施設で抗生剤の cefepime の投与で生ずる副作用としての「けいれん」が誘発される要因を分析し、臨床カルテデータより基礎疾患として、てんかんや脳卒中を伴うことが、リスクファクターであることを報告し、さらにてんかんの動物モデルを用いて cefepime 投与により、行動および脳波上においてもてんかん発作が増悪することを明らかにしてきた。そこで、大規模データベースを用いて抗てんかん作用を有する薬剤の検討を行い、この薬剤の抗てんかん作用を基礎実験で検討することとした。

2. 研究の目的

本研究では、ドラッグリポジショニングの視点で実際に医療ビッグデータから探索された、薬剤の抗てんかん作用を in vivo の実験系で検討し、新規抗てんかん薬の探索およびてんかん病態のメカニズムの解明を目的とした。

3. 研究の方法

(1) 医療ビッグデータを用いた、抗てんかん作用を有する薬剤の検討

FARES (FDA Adverse Event Reporting System) を用いて cefepime の副作用としてのけいれんを減弱させる併用薬を探索した。

(2) 薬剤のてんかん形成に対する抑制作用を検討

臨床のビッグデータから抽出された抗てんかん作用を有する可能性のある薬剤の作用を検討する目的で、まずマウスに薬剤を腹腔内に投与することで、てんかんモデルであるキンドリングの形成に対して抑制作用を示すか否かを、行動ならびに脳波を用いて評価を行った。

(3) キンドリングモデル完成後の行動ならびに脳波を評価し、抗けいれん作用を検討

次に薬剤の抗てんかん作用を別の観点で評価を行うため、キンドリングが完成したモデルを用いて単独投与または既存の抗てんかん薬の併用投与を行い、抗てんかん作用の一つである「抗けいれん作用」の評価を行動上のけいれんおよび脳波を測定し検討を行った。既存の抗てんかん薬を併用薬として使用する場合は、作用機序が異なるバルプロ酸、ジアゼパム、レベチラセタムなどを、抗てんかん作用を示す用量以下で使用することで、相加・相乗効果を検討した。

(4) 薬剤投与におけるキンドリングモデルの抗てんかん作用としてのメカニズムの検討

ドラッグリポジショニングによって見いだされた薬剤の抗てんかん作用のメカニズムを検討するため、神経活動マーカーである c-fos による免疫染色を用いて、薬剤投与時の脳内の神経活動を既存の抗てんかん薬投与時と比較し検討した。

4. 研究成果

(1) 医療ビッグデータを用いた、抗てんかん作用を有する薬剤の検討

医療ビッグデータを用いた解析の結果、既存の抗てんかん薬ではない薬剤において併用することによりけいれんの発症率が有意に低くなる薬剤が探索され、この薬剤が抗けいれん作用を持つ可能性が示唆された。

(2) 薬剤のてんかん形成に対する抑制作用を検討

キンドリング形成の抑制作用を検討することで薬剤がてんかんの根本的な原因である「てんかん原生の獲得」に対して抑制作用を持つか検討した。その結果、薬剤の慢性投与により、キンドリングの形成が control に比して遅延し、本薬剤が、てんかん原生の獲得に抑制作用をもたらす可能性が示唆された。

(3) キンドリングモデル完成後の行動ならびに脳波を評価し、抗けいれん作用を検討

キンドリング形成が完成したモデルに対して薬剤の単独投与を行ったが、薬剤を投与した群で死亡率が減少する傾向が見られたが、キンドリング完成後のモデルに対しては、けいれん抑制効果はみとめられなかった。一方、既存の各種抗てんかん薬を併用したところ、興奮系抑制薬との併用実験では、levetiracetam との併用でけいれんスコアが有意に低下した。一方で、抑制系増強薬との併用実験においてはいずれの抗てんかん薬との併用においてもけいれんスコアの有意な低下はみられなかった。以上のことから、レベチラセタムと併用した場合、抗てんかん作用が認められ、レベチラセタムの作用機序に関係し、抗けいれん作用を発現している可能性が考えられた。

(4) 薬剤投与におけるキンドリングモデルの抗てんかん作用としてのメカニズムの検討

上記の結果をもとに、キンドリングモデルを用いて、レベチラセタム投与時の場合と薬剤投与時の脳内 c-fos 発現を免疫染色法により比較した。その結果、海馬歯状回における c-fos 陽性細胞数は、レベチラセタムおよび薬剤の投与により、c-fos 発現の増加傾向が観察された。引き続き、各脳部位に分けて、神経活動の変化の詳細な検討を行っている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 定作 奈津美, 高橋 志門, 武智 研志, 中馬 真幸, 合田 光寛, 座間味 義人, 石澤 有紀, 堀ノ内 裕也, 池田 康将, 土屋 浩一郎, 石澤 啓介
2. 発表標題 ドラッグリポジショニングによる大規模医療情報データベースを用いた新規抗てんかん薬の探索研究
3. 学会等名 第58回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会 中国四国支部学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 定作 奈津美, 高橋 志門, 武智 研志, 中馬 真幸, 合田 光寛, 座間味 義人, 石澤 有紀, 堀ノ内 裕也, 池田 康将, 土屋 浩一郎, 石澤 啓介
2. 発表標題 ビッグデータを活用した新規抗てんかん薬の検討
3. 学会等名 第29回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 定作 奈津美, 高橋 志門, 武智 研志, 中馬 真幸, 合田 光寛, 座間味 義人, 石澤 有紀, 堀ノ内 裕也, 池田 康将, 土屋 浩一郎, 石澤 啓介
2. 発表標題 大規模医療情報データベースを活用した新規抗てんかん薬の探索研究
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2019 / 第27回クリニカルファーマシーシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shimon Takahashi, Natsumi Jozukuri, Kenshi Takechi, Yoshito Zamami, Masaki Imanishi, Keisuke Ishizawa
2. 発表標題 A Combination of anti-epileptic drugs and valacyclovir ameliorated epileptic seizure in pentylenetetrazol-induced kindled mice.
3. 学会等名 WCP 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kenshi Takechi, Yoshito Zamami, Masaki Imanishi, Keisuke Ishizawa, Hiroaki Yanagawa
2. 発表標題 Psychiatric patients with antipsychotic drug-induced hyperprolactinemia and menstruation disorders
3. 学会等名 ASHP Midyear 2017 Clinical Meeting&Exhibition (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----