

令和 6 年 6 月 25 日現在

機関番号：14301

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化(B））

研究期間：2018～2023

課題番号：18KK0216

研究課題名（和文）実臨床データを基盤とする薬物作用解析の国際研究拠点形成

研究課題名（英文）International collaboration for the study of drug action based on real-world clinical data

研究代表者

金子 周司（Kaneko, Shuji）

京都大学・医学研究科・研究員

研究者番号：60177516

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,700,000円

研究成果の概要（和文）：リアルワールドデータRWDを用いた薬物相互作用の検出と有害事象の発見については、92種類のポジコンと同レベルのネガコンのセットからなる有害事象を網羅し、発症オンセットの時間的な指標も含まれた総括的評価尺度を完成させた。相関ルールマイニングをレセプトに適用して有害事象の早期発見が可能かどうかを評価した結果、月単位のレセプトデータを用いた場合でも、従来法よりも早期に有害事象シグナルを検出することに成功した。化合物の受容体親和性予測については、171万化合物についての化学構造と親和性データを正規化し、化学構造式と受容体親和性の関係を機械学習させ、新規化学構造に対する親和性予測に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

実臨床データからリアルタイムに有害事象や薬物相互作用を発見するための基礎的なプロトコルおよび評価基準を作成することに成功し、今後の臨床データの利活用が期待される。化合物の化学構造に基づく受容体親和性の予測についても精度の高い方策を見いだすことができ、創薬シーンへの活用が期待できる。

研究成果の概要（英文）：Regarding detection of drug interactions and discovery of adverse events using real world data (RWD), we developed a gold standard that covers adverse events consisting of 92 types of positive and negative control pairs. As a result of evaluating whether early detection of adverse events is possible by applying association rule mining to medical receipts, we succeeded in detecting adverse event signals earlier than conventional methods even when using monthly receipt data. For the prediction of the receptor affinity of compounds, we normalized the chemical structures and affinity data for 1.71 million compounds, applied machine learning to the relationship between chemical structural formulas and receptor affinity, and succeeded in predicting affinity for new chemical structures.

研究分野：薬理学、医療情報学

キーワード：リアルワールドデータ 有害事象 化学構造 受容体親和性 機械学習 ルールマイニング 予測

1. 研究開始当初の背景

「医療・創薬×ビッグデータ・AI」が最近の医学におけるトレンドワードになっている。しかし国内において、これら情報技術を応用する研究は情報の蓄積や解析手法の技術開発に留まっており、具体的な目標を明確にして成果を挙げている研究はまだ見当たらない。

我々は医療ビッグデータとして数百万件の症例が世界で共有されている米国の有害事象セルフレポートの解析から特定の有害事象を軽減する新しい薬効を既存薬に見出し、さらに新しい創薬標的を提案する研究を世界に先駆けて発表した。本手法は現在の創薬が直面している「新規メカニズムに基づく臨床予測性の高い治療薬が出てこない」という深刻な事態に対して大きなインパクトを与えたことで注目され、現在、科研費特設分野やAMED事業としての支援を得て、複数の実証研究を展開している。

我々の着眼点は、薬物相互作用である。薬物相互作用はADMEなど薬物動態上の干渉等によって薬物濃度の変動するケースが数多く知られているが、我々は薬理的な観点から有害事象をヒト病態モデルとして、さらに有害事象セルフレポートを臨床エビデンスと見なすことで、予期せぬ作用(有害事象)における交絡因子を統計学的に抽出し、特に併用薬の中から有益な相互作用を発掘することで、新しい作用点を見いだすことが可能だと立証してきた。しかし、これらを各論に留めず、さらに発展させるには大きな問題点が2つ残されている。

第1に、有害事象セルフレポートは母集団に大きなバイアスがあり、真の臨床エビデンスではないという点である。これを克服するには電子カルテやレセプトデータといった実臨床データを統計的に解析することが求められるが、我が国において実臨床データを用いた研究の歴史は浅い。したがって、大量の実臨床データを用いてリアルタイムに有害事象および相互作用を検出する方策の開発が望まれる。

第2に、化合物の化学構造や前臨床での薬理作用からヒト臨床作用を高精度に予測する技術が未だに実現できていない、つまり創薬に普遍化できない点である。これは複雑な人体に対する薬効がモデルベースでは記述しきれないことを意味しているが、これはヒトへの薬物適用で起こる臨床事象と化学物質(医薬品)の関係をモデルフリーで相関解析する機械学習を開発することが有用と考えた。そのためには、化合物、薬理作用、臨床効果を機械可読形式で記述する必要があるが、世界的に見てもそのような実装研究は数えるほどしかない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、有害事象セルフレポートを仮説導出に用いてきた日米仏の3研究者が協力して、(1)臨床エビデンスを薬物作用点の研究に活用するためのデータ構造と解析手法の標準化を行い、さらに(2)化合物の化学構造や薬理作用から臨床作用を予測するためのモデルフリー解析手法を創出することである。さらに、日米欧の臨床データから得られた相互作用について我々が実証実験を行い、創薬や薬物治療での実用化を目指す。このようにして、臨床エビデンスの解析から基礎研究へのフィードバックを行うための情報インフラを整備し、若い人材の育成を主眼とする国際共同研究によって世界的な研究拠点を形成する。

3. 研究の方法

本研究では、これまでFAERS解析と実証実験によって相互作用の存在を明らかにした有害事象を研究対象として、2018年7月6日に京都で開催した国際薬理学会サテライトシンポジウム

で培った人脈を用い、第一に臨床データを用いた薬物相互作用の検出を行い、第二に化学構造から薬理作用を予測する手法を開発することになった。

当初は京都大学薬学研究科博士課程在籍者を米国コロンビア大学およびフランス・ロレーヌ大学へ派遣し、現地でしか利用できない貴重な臨床データを駆使して解析を行う予定であったが、不幸なことに登行を予定していた 2020 年に新型コロナウイルス感染症 COVID-19 がパンデミックを起こし、その後 2023 年に至るまで海外渡航が不可能になり実質的な共同研究が行えなかった。しかし幸いにも日単位の詳細なデータが記録された米国 IBM 社の 3600 万人レセプトデータを導入することによって、臨床データの統計解析が動き始めた。また機械学習についても欧州 ChEMBL 公開データの活用によって、127 創薬標的に対する化合物の親和性予測エンジンの開発を行うことが可能になった。

4. 研究成果

リアルワールドデータ RWD を用いた薬物相互作用の検出と有害事象の発見については、まず検出手法の性能を評価するために、あらゆる有害事象を網羅したゴールドスタンダードを構築することから始めた。結果的に 92 種類のポジコンと同レベルのネガコンのセットからなり、発症オンセットの時間的な指標も含まれた総括的評価尺度を完成することができた。続いて、相関ルールマイニングをレセプトに適用して有害事象の早期発見が可能かどうかを評価した。その結果、月単位のレセプトデータを用いた場合でも、従来法よりも早期に有害事象シグナルを検出することに成功した。

海外 RWD を用いた薬物有害事象の発見から、相互作用の検出とさらには有害事象を低減させる方策の探索に研究を発展させた。

まず糖尿病治療 DPP4 阻害薬によって自己免疫疾患である類天疱瘡の発症リスクが高まるが、欧米で多用される降圧薬リシノプリルの併用はそのリスクを低減させることを米国 RWD から見いだした。薬理的検討から本作用は免疫細胞への作用ではなく、ACE2-MasR 経路の抑制を介して皮膚 MMP9 の発現抑制によって類天疱瘡の発症を抑制することが示された。

さらに、フルオロキノロン抗菌薬の投与はそれが短期間であれ、低頻度ではあるが腱障害リスクを高める。従来、治療ガイドライン等では副腎皮質ステロイド併用は腱障害リスクを高めるとされているが、日本、米国およびカナダ RWD 解析からはいずれもデキサメタゾンの予防効果が見いだされた。興味あることにデキサメタゾンは高齢者コホートにおける腱障害の自然発症率も抑制した。薬理的検討から、フルオロキノロンは活性酸素種の発生を伴う DNA 損傷によって腱細胞を障害するが、デキサメタゾンはラジカル消去に寄与するグルタチオンペルオキシダーゼ GPX3 の発現上昇を介して短期間では腱組織の機能に対して有益に働くことを見いだした。

化合物の受容体親和性の予測については、171 万化合物についての化学構造と親和性データを正規化し終え、さらにコンピュータで自動的に新規の化学構造式を生み出すプログラムを開発して、化学構造式と受容体親和性の関係の機械学習、および新規化学構造に対する親和性予測という課題にチャレンジする体制を敷いた。これによってすでに 127 標的に対する機械学習には成功し、2020 年末に論文発表した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Hiroki Yamamoto, Gen Kayanuma, Takuya Nagashima, Chihiro Toda, Kazuki Nagayasu, Shuji Kaneko	4. 巻 -
2. 論文標題 Early Detection of Adverse Drug Reaction Signals by Association Rule Mining Using Large-Scale Administrative Claims Data	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Drug Safety	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s40264-023-01278-4	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 該当する
1. 著者名 Sakai Miyuki, Nagayasu Kazuki, Shibui Norihiro, Andoh Chihiro, Takayama Kaito, Shirakawa Hisashi, Kaneko Shuji	4. 巻 11
2. 論文標題 Prediction of pharmacological activities from chemical structures with graph convolutional neural networks	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 525
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-80113-7	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 -
1. 著者名 Kaneko Shuji, Nagashima Takuya	4. 巻 43
2. 論文標題 Drug Repositioning and Target Finding Based on Clinical Evidence	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 362-365
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/bpb.b19-00929	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 -
1. 著者名 Nozawa Keisuke, Suzuki Takahide, Kayanuma Gen, Yamamoto Hiroki, Nagayasu Kazuki, Shirakawa Hisashi, Kaneko Shuji	4. 巻 13
2. 論文標題 Lisinopril prevents bullous pemphigoid induced by dipeptidyl peptidase 4 inhibitors via the Mas receptor pathway	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 1084960
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fimmu.2022.1084960	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 -

1. 著者名 Furuta Haruka, Yamada Mari, Nagashima Takuya, Matsuda Shuichi, Nagayasu Kazuki, Shirakawa Hisashi, Kaneko Shuji	4. 巻 14
2. 論文標題 Increased expression of glutathione peroxidase 3 prevents tendinopathy by suppressing oxidative stress	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	6. 最初と最後の頁 1137952
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2023.1137952	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0件

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 強迫性障害の治療剤	発明者 金子周司、浅岡希美、幡鎌輝	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-107436	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 ネジアの治療又は予防用組成物、及び遅発性ジスキネジアを治療又は予防するための有効成分のスクリーニング方法	発明者 金子周司、長島卓也、長岡巧樹	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、W02021/002352	取得年 2021年	国内・外国の別 外国

〔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
研究分担者	白川 久志 (Shirakawa Hisashi) (50402798)	京都大学・薬学研究科・准教授 (14301)	
研究分担者	宗 可奈子 (So Kanako) (50816684)	京都大学・薬学研究科・助教 (14301)	
研究分担者	永安 一樹 (Nagayasu Kazuki) (00717902)	京都大学・薬学研究科・助教 (14301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------