

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：32643

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16455

研究課題名（和文）ビッグデータ解析とin silico予測による乳がん発症予防に寄与する薬物の発掘

研究課題名（英文）Discovery of drugs that contribute to the prevention of breast cancer development by big data analysis and in silico prediction

研究代表者

前島 多絵（Maeshima, Tae）

帝京大学・薬学部・助教

研究者番号：00862583

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、ビッグデータの解析、in silico予測および細胞実験により、抗精神病薬が乳がんの発症や増悪に及ぼす影響を解析した。本邦の医薬品副作用データベースを用いて不均衡分析を行った結果、乳がんにおいて3種類すべてのシグナルが検出された抗精神病薬は無かった。また、抗精神病薬がエストロゲン受容体陽性ヒト乳がん細胞（MCF-7）の増殖に及ぼす影響を評価した結果、ブロナンセリンがMCF-7増殖抑制作用を有する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、ビッグデータの解析、in silico予測および細胞実験による検証を用いて、抗精神病薬が乳がんの発症や増悪に及ぼす影響を評価した。その結果、ブロナンセリンがエストロゲン陽性ヒト乳がん細胞に対して増殖抑制作用を有することを明らかにした。ブロナンセリンは本邦で開発された非定型抗精神病薬であり、内服薬の他に貼付剤も使用されている。今後、作用機序や他の乳がん細胞に対する影響等を明らかにすることで、抗精神病薬の選択の際に考慮すべき作用となる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：This study analyzed the effects of antipsychotics on the development and progression of breast cancer by analyzing big data, in silico prediction, and cell experiments. As a result of disproportionality analysis using Japanese Adverse Drug Event Report database, no antipsychotic drugs were found to have all three types of signals in breast cancer. In addition, the effect of antipsychotics on the proliferation of estrogen receptor-positive human breast cancer cells (MCF-7) was evaluated, and it was found that blonanserin suppressed MCF-7 cell growth.

研究分野：医療薬学

キーワード：ビッグデータ JADER 乳がん 抗精神病薬 ブロナンセリン MCF-7

## 1. 研究開始当初の背景

乳がんの罹患率はわが国の女性のがんの中で最も高く、国立がん研究センターがん情報サービスにおける 2018 年の罹患数予測は 86,500 人にもなる。また、乳がんの 70~80% がエストロゲン受容体 (ER) 陽性であり、乳がんの発生にはエストロゲンが深く関わっていることが明らかになっている。したがって、エストロゲン製剤の投与はエストロゲン依存性悪性腫瘍の悪化や顕性を促すことがあるとして、添付文書においても乳癌や子宮内膜癌などの患者に対して禁忌とされている。一方で、乳がん患者は生活習慣病や精神疾患など種々の疾患を合併し、様々な併用薬を長期的に服用している場合も少なくない。しかし、それらの併用薬が ER にどのような影響を及ぼすのか明らかでないものが多いため、併用薬が乳がんの増悪要因となり得るか、あるいは乳がん患者に限らず、他の治療のために服用していた薬が乳がん発症のリスクとなり得るかは明らかでない。

薬と乳がんの発症リスクに関しては、カルシウム拮抗薬の長期投与が閉経後乳がんの発症リスクを上昇させるといった報告やそれを否定する報告もある。また、一般的な抗精神病薬はプロラクチンレベルを上昇させるため乳がんのリスクを高める可能性が考えられており、特に ER 陽性の乳がんは発症リスクが上昇する可能性があるとの報告がある。その他、抗精神病薬ピモジドの抗腫瘍効果を示唆した報告や、糖尿病治療薬のメトホルミンが閉経後の女性糖尿病患者の浸潤性乳がんの発症リスクを低下させる可能性を示唆した報告、アンジオテンシン変換酵素阻害薬とアンジオテンシン受容体遮断薬の長期使用が乳がんの発症リスクを低下させるといった報告など、乳がんの発症抑制に寄与する薬物に関する報告もあり、乳がん治療薬以外の薬物が乳がんにも及ぼす影響が注目されている。

しかし、依然として、多くの薬物は乳がんの誘発・増悪因子として働くのか、あるいは予防や抑制の効果が期待できるのか明らかになっていない。また疫学研究にて乳がんへの影響を示唆された薬物においても ER への直接的な作用あるいは他のメカニズムが不明なものもある。したがって、それらを明らかにすることはエストロゲン依存性乳がんの予防や増悪回避、あるいは合併症の治療薬の適切な選択に有用なエビデンスの構築につながる。

また、ビッグデータの解析や *in silico* 予測はあらゆる分野での応用が期待されるが、解析結果や予測結果をいかに検証し、臨床へ還元するかが課題である。

## 2. 研究の目的

本研究は、本邦の医薬品副作用報告データベースを用いたビッグデータの解析と *in silico* での ER 結合能の予測、さらに細胞実験による検証を行い、乳がんの発症や増悪あるいは予防に寄与する可能性のある薬物を見出すことを目的とした。

## 3. 研究の方法

本研究は抗精神病薬に着目し、以下の解析を行った。

### (1) ビッグデータの解析による乳がん発症に関連する薬物の探索

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) が提供している「医薬品副作用データベース (JADER)」を用いた。2004 年 4 月から 2019 年 4 月までに報告された女性のデータを用いて、抗精神病薬 (29 種類) による「高プロラクチン血症」と「乳がん (良性および悪性乳房新生物)」のシグナルを検出した。シグナルの検出には報告オッズ比 (ROR), 比例報告比 (PRR), および Information Component (IC) の 3 種類の指標を用いた。

### (2) ADMET predictor®による ER 結合能の *in silico* 予測

化合物の構造から物性を予測することのできるソフトウェアである ADMET predictor® の中の Toxicity モジュールを用いて、各抗精神病薬およびその代謝物を対象として、ER に対する結合能 ((relative binding affinity:  $RBA = 100\% \times IC_{50}(\text{エストロゲン}) / IC_{50}(\text{対象薬物})$ ) を予測した。

### (3) 培養細胞による解析・予測結果の検証

細胞実験にはエストロゲン陽性ヒト乳がん培養細胞 (MCF-7) を用いた。対象とする抗精神病薬は JADER において「高プロラクチン血症」と「乳房の良性および悪性新生物」のいずれにも副作用報告があった 6 種類 (ハロペリドール、パリペリドン、リスペリドン、スルピリド、オランザピンおよびプロナセリン) とした。WST-8 assay を用いて各抗精神病薬の曝露が MCF-7 細胞の増殖に及ぼす影響を評価した。

## 4. 研究成果

### (1) ビッグデータの解析による乳がん発症に関連する薬物の探索

対象レポートは 703,846 件であり、「高プロラクチン血症」に関して 3 種類の全てのシグナルが検出された抗精神病薬はスルピリド、リスペリドンおよびパリペリドンであった。一方、「良

性および悪性乳房新生物」の3種類のシグナルが検出された抗精神病薬はなく、スルピリド、プロナセリン、クロザピン、ゾテピンはRORとPRRの2種類のシグナルのみが検出された。

今回対象とした有害事象は報告件数が少なかったため、報告件数が少ない際にシグナルのインフレーションを避ける工夫がされているICの結果に着目した。一部の抗精神病薬において高プロラクチン血症との関連性は示されたが、乳がんとの関連性は示されなかった。

メタアナリシスにおいて高プロラクチン血症患者の乳がんリスクが増加しないことを示した報告もあるが、本研究の結果は報告件数が少ないことや自発報告におけるバイアスもあるため、更なる検討が必要である。

### (2) ADMET predictor®によるER結合能のin silico予測

対象とした抗精神病薬の中ではプロナセリンおよびその代謝物（水酸化体、N-オキシド体）について、ER結合能が高いと予測された。MCF-7細胞にはエストロゲン受容体の他にドパミン受容体、セロトニン受容体、アセチルコリン受容体などが発現していることが報告されており、細胞実験で得られた結果がエストロゲン受容体を介するものか否かは今後解析を進める。

### (3) ヒト乳がん培養細胞による検証

ハロペリドール、パリペリドン、リスペリドン、スルピリド、オランザピン、プロナセリンをMCF-7細胞に2および32μMで添加した結果、いずれの抗精神病薬もMCF-7細胞の増殖を促進する作用は示さなかった。一方、32μMのプロナセリンはMCF-7細胞の増殖を顕著に抑制した(図1)。

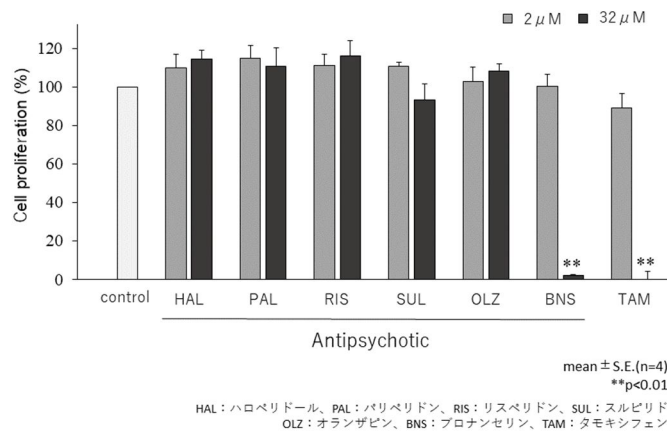


図1. 抗精神病薬がMCF-7細胞の増殖に及ぼす影響

さらに、2~32μMのプロナセリンがMCF-7細胞の増殖に及ぼす影響を評価したところ、24μM以上で有意に増殖が抑制された(図2)。

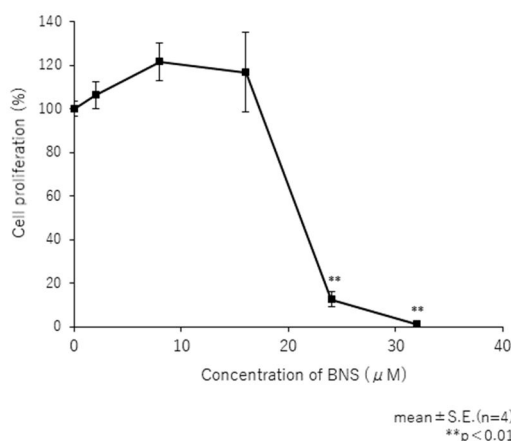


図2. プロナセリンがMCF-7細胞の増殖に及ぼす影響

プロナセリンはトリプルネガティブ乳がん細胞や膠芽腫細胞に対する増殖抑制作用も報告されている。いずれも臨床における血中濃度より高い濃度での作用であるが、メカニズムや他の腫瘍細胞に対する作用の解明が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 MAESHIMA Tae, WATANABE Machiko, ITAGAKI Fumio	4. 巻 53
2. 論文標題 Risk of Unfavorable Outcomes of Thromboembolism with Antipsychotic Drug Use: Analysis Using the Japanese Adverse Drug Event Report Database	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Rinsho yakuri/Japanese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics	6. 最初と最後の頁 3~10
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3999/jscpt.53.3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Maeshima Tae, Iijima Ryosuke, Watanabe Machiko, Yui Satoru, Itagaki Fumio	4. 巻 7
2. 論文標題 Effect of antipsychotics on breast tumors by analysis of the Japanese Adverse Drug Event Report database and cell-based experiments	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences	6. 最初と最後の頁 13
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s40780-021-00199-7	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 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 前島 多絵、渡邊 真知子、板垣 文雄
2. 発表標題 JADERを用いた抗精神病薬使用下の血栓塞栓症における重篤な転帰をたどる要因の解析
3. 学会等名 第42回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 前島 多絵、飯島 亮介、渡邊 真知子、板垣 文雄
2. 発表標題 有害事象自発報告データベースの解析と定量的構造活性相関によるエストロゲン受容体結合能の予測を用いた乳がん発症に影響を及ぼす薬物の探索
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 前島 多絵、飯島 亮介、渡邊 真知子、板垣 文雄
2. 発表標題 抗精神病薬が乳がんの発症および増悪に及ぼす影響 -JADERの解析とヒト乳がん培養細胞を用いた検討-
3. 学会等名 第30回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2020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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------