

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 1 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (特設分野研究)

研究期間：2017～2019

課題番号：17KT0052

研究課題名(和文)有害事象ビッグデータの解析に基づく末梢神経障害メカニズムの解明

研究課題名(英文)Elucidation of mechanism of peripheral sensory neuropathy by analysis of adverse effect big data

研究代表者

金子 周司 (KANEKO, SHUJI)

京都大学・薬学研究科・教授

研究者番号：60177516

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,100,000円

研究成果の概要(和文)：1)ボルテゾミブによる末梢ニューロパチーを軽減する併用薬X1を有害事象データの統計学的解析から見出した。ボルテゾミブによる痛覚過敏モデルに対する薬物X1の効果をマウスで検討したところ、脊髄くも膜下腔内投与によって改善が見られた。ボルテゾミブはシュワン細胞の脱分化を促進し、マクロファージの活性化を来すことを見出した。2)タキサン系抗がん剤が引き起こす末梢ニューロパチーについて有害事象データから併用薬X2を見出した。X2は静脈投与によってパクリタキセル誘発痛を急性に減弱させた。X2は末梢での起炎性物質の除去によってその作用を発揮していると推定された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

有害事象は前臨床試験で予測不可能なものも多く、限られた症例の臨床試験でも見逃されるものがある。そのため第IV相試験と言われる市販後調査が行われているが、この患者データを解析することで得られる新しい仮説は、実証実験を経て分子メカニズムを明らかにする研究に発展できる。本研究は、このような構想を実現化するためドライの解析と動物や細胞を用いたウェットな解析の両面において実績を挙げてきた申請者が、これまでの経験に立脚して行った真に独創的な研究である。本手法は今後さらに増加することが確実なレセプトや電子カルテなどの医療記録を科学的に活用できる、新しい学問分野を樹立するほどの大きな意義がある研究と思われる。

研究成果の概要(英文)：1) Peripheral neuropathy caused by bortezomib was reduced in patients receiving a concomitant drug X1 in FAERS data. When the effects were investigated in mice, an intrathecal injection of X1 reduced hyperalgesia caused after chronic treatment with bortezomib. Bortezomib caused dedifferentiation of Schwann cells leading to the activation of macrophages. 2) Peripheral neuropathy caused by paclitaxel was reduced in patients receiving another concomitant drug X2 in FAERS data. When mice had been chronically received paclitaxel, an intravenous injection with X2 acutely attenuated the pain responses in mice. From in vitro study, X2 may exert its action by removing proinflammatory substance in the periphery.

研究分野：薬理学

キーワード：有害事象 FAERS レセプト 電子カルテ

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

「痛み」や「しびれ」といった感覚障害は、様々な疾患に付随する徴候であるが、その原因は非常に多岐にわたる(右図)。このメカニズムの多様性に従うよう、痛みを抑える薬物も多種多様にわたり、いわゆる古典的な定義での「鎮痛薬」だけが有効なわけではない。その典型的な例は抗てんかん薬として当初開発されたガバペンチンとその改良版であるプレガバリンであり、抑制性伝達物質 GABA の誘導体という単純な化学構造でありながら、電位依存性  $Ca^{2+}$  チャネルの補助<sup>2</sup>。サブユニットに高親和性に結合し、直接的な遮断ではない間接的な機能調節によって痛みの伝達を抑制すると考えられているが、正確な分子メカニズムには今なお疑問点が多い。

新しい「鎮痛薬」の開発は、脳内オピオイドペプチドが単離され、オピオイド受容体が証明された50年以上も前から盛んに行われてきた。その間に多数の動物病態モデルが作られ、多数の有望な標的タンパク質や動物モデルで鎮痛活性を示す化合物が創出されてきたが、これまでに上市された真に新しい作用点をもつ first-in-class の鎮痛薬は前出のプレガバリンなど、ごく少数である。それは動物モデルで有効だった化合物が臨床試験では有効性を発揮せず、ドロップアウトしたものが多数だったからである。痛みの伝達系や制御メカニズムが生理学的にここまで分かっているながら、今なお治療抵抗性の痛みに対抗する新しい鎮痛薬を求める要望には、従来型の創薬は応えられていないのが実情である。

では、そのような新しいメカニズムや作用点はどのようにしたら見出すことができるのか？申請者が着目したのは、治療に用いられる医薬品が発生させてしまう「有害事象」である。有害事象の特徴は、薬効が観察されるよりも一般に低い頻度で、時には稀なほどにしか発生しないことである。また、実際に罹患している疾病も併用薬も多数であることが多く、有害事象の解釈も複雑である。もし、この薬物有害事象が発生する頻度に対して大きく影響を与える要因を同定することができ、その分子実体とメカニズムを知ることができれば、同じ分子の機能的異常によって引き起こされる疾病の発症や病態の進行を予測できるのではないかと？

米国 FDA では 1994 年以来、国内外で発生した有害事象のセルフレポートを正規化データとして蓄積し、現在では何百万件というレポートという形で莫大なデータが公開されている。これが FAERS (FDA Adverse Event Reporting System) である。この FAERS ビッグデータを解析し、薬物有害事象のメタ解析を行おうとする試みが最近、行われつつある。本研究では FAERS 有害事象が発生するオッズ比を、別の併用薬の存在下と非存在下とで比較することにより交絡因子としての併用薬の影響を算出する。さらに、これら 2 種類の薬物に共通する生体メカニズムの探索により、末梢神経障害に関連した有害事象の発生メカニズムを明らかにする。レセプトや電子カルテと異なり、FAERS には検査値や診断データは含まれないが、有害事象としての痛みのような主観的徴候が記述されており、徴候ベースでの解析に適しているからである。

### 2. 研究の目的

抗がん剤の一部(白金製剤、ピンカルカロイド、タキソール系薬、ボルテゾミブ等)は重篤かつそれぞれに特徴的な疼痛・しびれ等の感覚障害を起こす。この分子メカニズムについては感覚神経のみならず、シュワン細胞などグリア細胞への毒性が慢性化に関与していることや免疫系の関与を我々は薬理的に明らかにしつつあるが、真の作用分子は突き止められていない。

本研究では、FAERS のオッズ比解析によって特定の薬剤によって惹起される疼痛に関連した有害事象の発生頻度に影響する交絡因子(併用薬、原疾患、患者属性、時間経過など)をあぶり出す。レセプト・電子カルテにおいて経時的な因果関係を確かめた有害事象について、次に当該薬物と交絡因子の間を結ぶ(あるいは共通する)生体分子を医薬品作用点、代謝パスウェイ、タンパク質相互作用、遺伝子発現など様々なデータベースと照合することによって見出す。その分子メカニズムの作業仮説について、実験動物や培養細胞を用いて in vivo あるいは in vitro で作業仮説の実証実験を行う。最終的には、薬物有害事象の低減を狙った臨床へのフィードバックをめざす。

### 3. 研究の方法

具体的に注目する医薬品は次の通りである。

#### (1) 末梢神経障害を招く医薬品の有害事象に対する交絡因子の探索

抗がん剤(白金製剤、タキサン系薬剤、ピンカルカロイド、プロテアソーム阻害剤)など、患者に高い確率で末梢神経障害をもたらす医薬品は数多い。また、スタチンによる横紋筋融解症、フルオロキノロンによる筋断裂、抗 HIV 薬やフェニトインによる多発神経炎など、様々な痛みを伴う有害事象の予兆が FAERS には主観的な徴候として記録されている。これらの疼痛に関連した有害事象に着目し、発生頻度に影響する交絡因子(特に併用薬)を求める。その作用点や生体パスウェイ、発現調節における共通項から新たな疼痛発生メカニズムが見出される。

#### (2) 作用機序が明確でない鎮痛薬および関連薬の薬効や有害事象に影響する交絡因子の探索

神経因性疼痛に最もよく用いられるリリカ(プレガバリン)の鎮痛作用はまだ薬理的に不明瞭である。他にもアミトリプチリンやデュロキセチンのように、類似薬に比べて独特な鎮痛特性をもつ医薬品も知られている。これらの薬効および有害事象に対する交絡因子を比較検討することにより、新たなターゲット分子や特殊な要因を抽出することができる。

#### 4. 研究成果

血液内科領域で用いられる抗悪性腫瘍薬のうち、特にボルテゾミブは末梢ニューロパチーを高頻度を起こすことが知られている。この末梢ニューロパチーの発生を軽減する併用薬 X1 を有害事象データベースの統計学的解析から見出した。ボルテゾミブが引き起こす末梢ニューロパチーを軽減する併用薬 X1 は JMDC レセプトデータベースを用いても検出することができた。ボルテゾミブ投与による遅延性の痛覚過敏モデルを作成した上で、候補薬物 X1 の併用あるいは病態形成後の後投与の効果を検討したところ、全身投与ではいずれの投与タイミングでも軽減作用は確認されなかったが、脊髄くも膜下腔内投与によって部分的に改善作用が見られることを見出した。続いて、*in vitro* 初代培養細胞を用いて分子メカニズムの解析を行った。ボルテゾミブは nM オーダーの低濃度において後根神経節細胞の生存や突起伸長には影響を与えなかったが、シュワン細胞の脱分化を促進し、マクロファージあるいはミクログリアの活性化と炎症サイトカイン産生の増加を来すことを見出し、候補薬物 X1 の併用はこれらを改善した。また、X1 は後根神経節細胞に対して TRPA1 や CACNA2D1 など疼痛関連センサータンパク質の発現を減少させることから、長期間投与で見られる感覚鈍磨のメカニズムが明らかになった。

タキサン系やプラチナ系の抗がん剤が引き起こす末梢ニューロパチーについては有害事象データベースおよびレセプトデータベースから異なる候補併用薬 X2 を見出すことに成功した。X2 は静脈投与によって急性にバクリタキセル誘発疼痛応答を減弱させる効果を発揮した。しかし、X2 は中枢移行性のない高分子物質であり、末梢での起炎症物質の除去によってその作用を発揮していると想定された。現在、その作用メカニズムについてさらに検討しているところである。

5. 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 0件）

1. 著者名 Kaneko, S., Nagashima, T	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 Biol. Pharm. Bull.	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 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Shuji Kaneko and Takuya Nagashima
2. 発表標題 Clinical evidence-based drug repositioning and target discovery
3. 学会等名 5th International Symposium for Medicinal Sciences（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金子周司
2. 発表標題 臨床エビデンスに基づくドラッグリポジショニングと創薬標的の発見
3. 学会等名 日本薬物動態学会第34回年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金子周司
2. 発表標題 データ駆動型研究で生まれる仮説と予測が変える薬理学
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会，横浜（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 金子周司, 長島卓也, 戸田千尋, 酒井幸, 永安一樹
2. 発表標題 医療ビッグデータを薬物治療と創薬に活かす-序論: どんなデータがあって何にどう有用なのか?
3. 学会等名 日本薬学会第140年会 (招待講演)
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
連携研究者	中川 貴之 (Nakagawa Takayuki)  (30303845)	京都大学・医学研究科・准教授  (14301)	
連携研究者	白川 久志 (Shirakawa Hisashi)  (50402798)	京都大学・薬学研究科・准教授  (14301)	