

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 9 月 12 日現在

機関番号：32684

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460227

研究課題名(和文) モルヒネの鎮痛効果および副作用の改善を目指した新規併用薬の開発

研究課題名(英文) A study on concomitant drugs to improve the analgesic effects and decrease the side effects of morphine

研究代表者

加賀谷 肇 (Kagaya, Hajime)

明治薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：00642969

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：モルヒネ及び活性代謝物は脳血管関門に発現するMDR1及びOATPの基質となり得る。そこで、モルヒネの中枢移行性を向上する併用薬として、OATP輸送能に影響しないMDR1阻害薬を探索した。薬物のOATP1A2基質性とMDR1阻害活性を網羅的に調査するとともに、分子構造的特徴量を算出し、QSAR予測モデル構築に用いた。ディープラーニング等の機械学習によりMDR1阻害活性とOATP基質性の予測モデルを構築した。これらのモデルを用いることにより、医薬品等薬理活性データベースから高MDR1阻害活性と低OATP基質性を併せ持つモルヒネ併用薬候補の抽出に成功した。

研究成果の概要(英文)：Morphine is a substrate of MDR1, which is expressed in the BBB and regulates the excretion of drugs from the brain. On the other hand, morphine-6-glucuronide (M-6-G), an active metabolite, is a substrate of OATP. Therefore, seed compounds for concomitant drugs with morphine were investigated to identify compounds that can prohibit the elimination of morphine by MDR1 and allow the uptake of M-6-G by OATP. Compounds with properties similar to OATP1A2 substrates and MDR1 inhibitors were extracted from drug interaction databases. Structural properties were calculated based on chemical structures to construct QSAR models. The models were constructed using machine learning techniques, such as deep-learning. The models for both transporters were adopted to locate seed compounds from a chemical compound database to ensure that the morphine reached the brain effectively. These models enabled the selection of compounds with the dual properties of high MDR1 inhibition and low OATP substrate.

研究分野：緩和医療薬学

キーワード：モルヒネ 併用薬 定量的構造活性相関 機械学習 血液脳関門 トランスポーター 鎮痛効果

1. 研究開始当初の背景

わが国のがん罹患率を生涯累積罹患リスクとしてみた場合 50%を超えており、国民の 2 人に 1 人ががんに罹る状況となった。このような背景のもとがん対策基本法が 2007 年に施行され、がん拠点病院の整備やがん治療に関する研究の推進、さらには緩和医療の早期からの導入等が盛り込まれた。さらに 2012 年 6 月にはがん対策推進基本計画の重点的に取り組む課題に「がんと診断された時からの緩和ケアの推進」が掲げられた。しかしながらがんの痛みで苦しむ患者は依然多く緩和医療の普及・啓発は勿論であるが、がんの疼痛緩和に関するさらなる研究推進が必要である。

モルヒネ等を用いた疼痛治療中の患者の鎮痛効果には、大きな個人差のあることが知られている。この薬効の相違は、治療薬や病態を含む患者背景、および遺伝的要因によって規定されると考えられる。モルヒネおよびモルヒネの活性代謝物であるモルヒネ-6 グルクロニド (M6G) の作用部位である脳組織への移行性は、鎮痛効果とその個人差を決定する最も重要な要因の一つである。そこで本研究は、モルヒネおよび代謝物の脳組織移行性に焦点を当て、鎮痛効果を向上し個人差を解消する新規な併用薬のリード化合物の探索を目的とする。本化合物はモルヒネ投与量を減少させ、副作用軽減効果も期待される。

オピオイド鎮痛薬などが作用臓器である脳へ到達する過程において、血液脳関門 (BBB) は薬効を左右する重要な因子の一つである。BBB を構成する内皮細胞には低分子バリアタンパク質である P 糖タンパク質 (P-gp)、BCRP、MRP などとともに、OATP を始めとする数種類の取り込みトランスポーターが発現している。モルヒネ、メサドン、ロペラミドは P-gp の基質として、フェンタニルは OATP の基質として報告されている。これらの BBB 発現トランスポーターに対する鎮痛薬および鎮痛補助薬の基質特異性・阻害活性の理解は、安全で有効な疼痛治療の実現に必須であると考えられる。

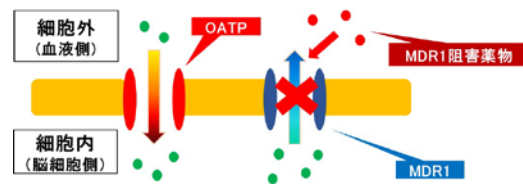
2. 研究の目的

モルヒネの鎮痛効果を向上し副作用や個人差を解消することを目的として、新規な併用薬リード化合物を探索する。血液脳関門において、モルヒネは血管側への排出トランスポーターである P-gp の、また活性代謝物 M6G は脳組織側取り込みトランスポーターである OATP1A2 の基質となる。これらのトランスポーターは鎮痛効果と関連し個人差の原因となる。そこで、モルヒネの鎮痛性の向上を目指して P-gp による排出を阻害するとともに OATP1A2 の輸送能を阻害しないモルヒネ併用薬のシード化合物を探索する。

3. 研究の方法

本研究は、(1) 定量的構造活性相関解析法を

用いた P-gp/OATP 阻害活性予測モデルの構築、および(2) 構築されたモデルを用いたモルヒネ併用薬候補化合物の探索と評価、の行程からなる。



(1) 各種薬物・化合物の物理化学的、構造的、量子化学的パラメーターを用いて、既知の P-gp および OATP1A2 阻害活性に対する予測統計モデルもしくは機械学習モデルを構築する。具体的な検討方法を以下に列挙する。

① 種々薬物の P-gp および OATP1A2 に対する阻害活性の収集

Drug Interaction Database (University of Washington) を用いて、PubMed に掲載された種々薬物の P-gp および OATP1A2 に対する阻害活性を収集する。

② 量子化学的記述子の取得

半経験的分子軌道法を用いた量子化学計算により、最適化コンフォーメーションにおけるエネルギー計算を行う。本過程において、HOMO エネルギー、LUMO エネルギー等の量子化学的パラメーターを取得する。

③ 物理化学的記述子および構造的記述子の取得

脂溶性等の各種物理化学的性質、官能基数、構成原子数、分子の形状等の種々物理化学的および構造的パラメーターを計算機化学的に算定する。

④ 予測モデルの構築

古典的な定量的構造活性相関モデルの多くは、重回帰分析、PLS 回帰分析といった生理活性と構造記述子の間に線形性を仮定する方法によって構築されてきた。これらの手法は各物性・構造パラメーターの生理活性に対する意義を明確化するために有効であるが、非線形性を示す生理活性-構造パラメーター間の関係のモデル化には不向きである。一方近年、人工ニューラルネットワーク、サポートベクター回帰、ランダムフォレストといった非線形機械学習モデルが、予測率の向上に有効であると報告されている。本課題では、最終的に高度な P-gp 阻害活性化合物の創製を目指している。そこで、予測率向上を重視し、モデルの構築に機械学習の手法を積極的に投入した。トランスポーターの活性評価に使用する機械学習法として、サポートベクターマシン、ランダムフォレスト、アンサンブルニューラルネットワーク、ブースティング、ディープラーニングを用い、外部テストセットに対する予測性能を比較した。

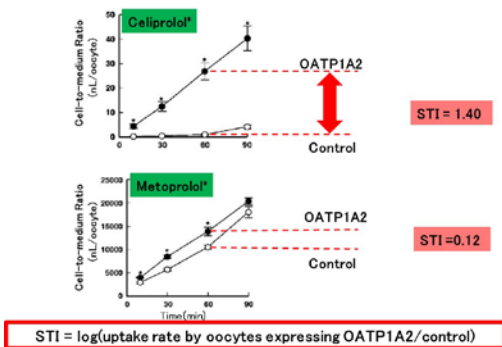
(2) 定量的構造活性相関および機械学習法を用いて構築した P 糖タンパク質輸送能阻害活性予測モデルおよび OATP に対する基質性予測モデルを併用薬候補物質の探索に使用

した。これらの両トランスポーター予測モデルを用いて既知医薬品等生理活性・薬理活性化合物データベースを探索することにより、P糖タンパク質を阻害しOATP輸送に影響を与えないモルヒネ併用薬シード化合物を探索した。なお、ドラッグリポジショニングの可能性を考慮して、掲載されている化合物の多くが既知医薬品であるデータベースを採用した。

4. 研究成果

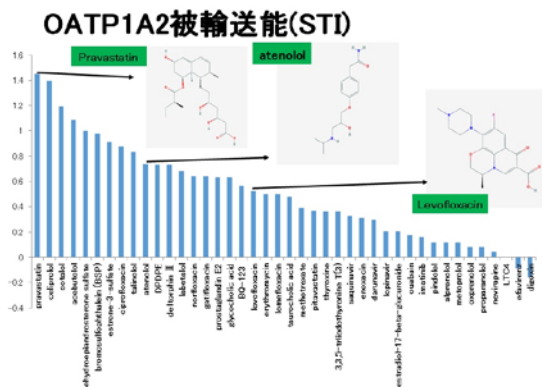
(1) 化合物の OATP1A2 被輸送能

化合物の OATP1A2 による基質性を OATP1A2 被輸送能 (Substrate Transportation Index: STI) として定義した。多数の薬物において、OATP1A2 の輸送能は、OATP1A2 を発現したアフリカツメガエル卵母細胞を用いた取り込み実験の結果として報告されている。そこで、薬物間の輸送されやすさを比較評価するために、各薬物の OATP1A2 による被輸送活性を、取り込み速度の対照実験との差の対数値 (STI) として定義した (下図)。



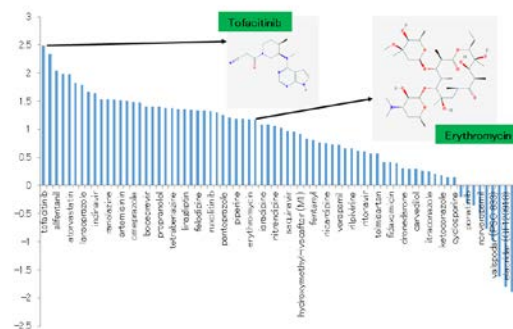
例えば、セリプロロールの STI は 1.4 であるのに対し、メトプロロールの STI は 0.12 である。すなわち、OATP1A2 依存的な輸送画分の評価において、セリプロロールはメトプロロールより良好な基質であると評価される。

次に検討時点で OATP1A2 による輸送能が文献上に報告されていた全ての化合物の STI を網羅的に調査することにより、定量的構造活性相関予測モデル構築用のデータセットを構築した。

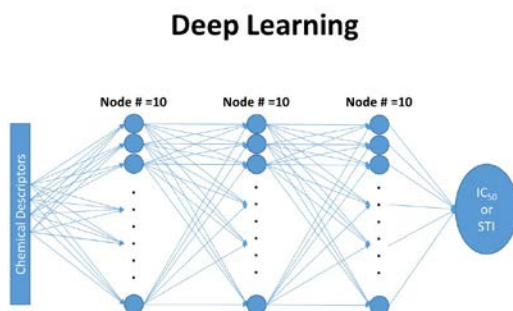


(2) 化合物の P 糖タンパク質阻害活性
P-糖タンパク質の基質薬物に対する IC50 値をデータベースより網羅的に収集した。

P糖タンパク質阻害活性 (logIC₅₀)

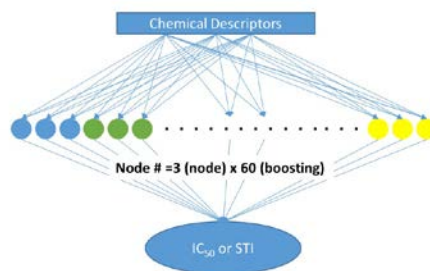


(3) 定量的構造活性相関予測モデルの構築
化合物の構造から OATP1A2 被輸送能および P 糖タンパク質阻害活性を予測するための種々機械学習モデルを構築した。結果として最も良好な予測性能を示したモデルの機械学習アルゴリズムはアンサンブルニューラルネットワークの1つである Boosting Artificial Neural Network と、近年画像解析等の分野で注目されているディープラー



統計環境R, H2Oを使用 (隠れ層3層x10ノード、反復回数10,000)

Boosting Artificial Neural Network

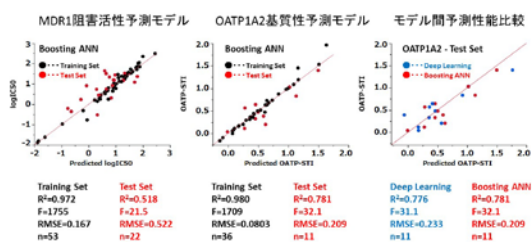


JMP Pro, Neuralを使用 (隠れ層1層x180ノード)

ニングであった。本研究で使用した両モデルの構造を図示する。

これらのモデルを使用したときの良好な予測性能を次に示す。

構築された予測モデルの汎化性能



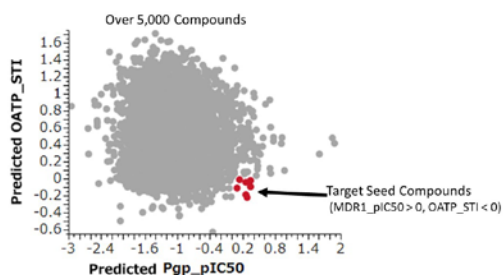
(4) 既知医薬品データベースにおけるモルヒネ併用薬の探索

構築した予測モデルを用いて既知医薬品データベース掲載構造 (5000 化合物以上) を評価することにより、高MDR1阻害活性と低OATP基質性を併せ持つ多様なモルヒネ併用薬化合物候補を抽出した。

その結果、临床上使用されている薬物を含む数種類の化合物の抽出に成功した(下図)。臨床試用されている薬物は、投薬時における副作用や動態的特徴が分かっていることから、臨床応用実現の可能性が高いと考えられる。

既知医薬品データベースにおけるシード化合物の抽出

~MDR1による排出を阻害するとともにOATPの輸送能に影響しない化合物~



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 12 件)

①Sakagami H, Uesawa Y, Ishihara M, Kagaya H, Kanamoto T, Terakubo S, Nakashima H, Takao K, Sugita Y. Quantitative Structure-Cytotoxicity Relationship of Oleoylamides. Anticancer Res. 2015;35(10):5341-51. 査読有り

②Uesawa Y, Sakagami H, Ishihara M, Kagaya H, Kanamoto T, Terakubo S, Nakashima H, Yahagi H, Takao K, Sugita Y. Quantitative Structure-Cytotoxicity Relationship of 3-Styryl-2H-chromenes. Anticancer Res. 2015;35(10):5299-307. 査読有り

③Construction of a model for predicting creatinine clearance in Japanese patients treated with Cisplatin therapy. Yajima A, Uesawa Y, Ogawa C, Yatabe M, Kondo N, Saito S, Suzuki Y, Atsuda K, Kagaya H. Anticancer

Res. 2015 May;35(5):2909-14. 査読有り

④Shimada C, Uesawa Y, Ishii-Nozawa R, Ishihara M, Kagaya H, Kanamoto T, Terakubo S, Nakashima H, Takao K, Sugita Y, Sakagami H. Quantitative structure-cytotoxicity relationship of 3-styrylchromenes. Anticancer Res. 2014;34(10):5405-11. 査読有り

⑤Shimada C, Uesawa Y, Ishihara M, Kagaya H, Kanamoto T, Terakubo S, Nakashima H, Takao K, Miyashiro T, Sugita Y, Sakagami H. Quantitative structure-cytotoxicity relationship of piperic acid amides. Anticancer Res. 2014;34(9):4877-84. 査読有り

⑥Shimada C, Uesawa Y, Ishihara M, Kagaya H, Kanamoto T, Terakubo S, Nakashima H, Takao K, Saito T, Sugita Y, Sakagami H. Quantitative structure-cytotoxicity relationship of phenylpropanoid amides. Anticancer Res. 2014;34(7):3543-8. 査読有り

⑦Sekine S, Shimodaira C, Uesawa Y, Kagaya H, Kanda Y, Ishihara M, Amano O, Sakagami H, Wakabayashi H. Quantitative structure-activity relationship analysis of cytotoxicity and anti-UV activity of 2-aminotropones. Anticancer Res. 2014;34(4):1743-50. 査読有り

⑧Ohno H, Araho D, Uesawa Y, Kagaya H, Ishihara M, Sakagami H, Yamamoto M. Evaluation of cytotoxicity and tumor-specificity of licorice flavonoids based on chemical structure. Anticancer Res. 2013; 33(8):3061-8. 査読有り

⑨Iida J, Kudo T, Shimada K, Yatsuno Y, Yamagishi S, Hasegawa S, Ike H, Sato T, Kagaya H, Ito K. Investigation of the safety of topical metronidazole from a pharmacokinetic perspective. Biol Pharm Bull. 2013;36(1):89-95. 査読有り

⑩永井 純子, 植沢 芳広, 加賀谷 肇. 副作用データベースに基づくオキシコドンの副作用発現傾向の解析. Palliative Care Research. 2015; 10(3): 161-8. 査読有り

⑪永井 純子, 植沢 芳広, 加賀谷 肇. わが国の医薬品副作用データベースに基づく強オピオイドによる副作用の特徴解析:モルヒネ・フェンタニル・オキシコドンによる副作用の発現傾向と特徴. Palliative Care Research. 2015; 10(1):113-9. 査読有り

⑫植沢 芳広, 加賀谷 肇. 生理的 pH 条件下の電荷に基づくオピオイドの分布容積の評価. 日本緩和医療薬学雑誌. 2014; 7(3):55-61. 査読有り

[学会発表] (計 36 件)

①Uesawa Y. Study of concomitant drugs using machine learning QSAR analyses to facilitate brain penetration of

morphine:World Congress & Expo on Pharmaceutics & Drug Delivery Systems (Pharmaceutics-2016), 2016/3, Dubai, UAE[Invited]

② Uesawa Y. Tox21 Challenge To Build Predictive Models of Nuclear Receptor and Stress Response Pathways As Mediated by Exposure to Environmental Toxicants and Drugs: The Society of Toxicology 55th Annual Meeting and ToxExpo, 2016/4, New Orleans, USA[Invited]

③ Kagaya H., Fukuda E, Baba M, Okada Y, Ishii-Nozawa R. Effect of Shitei-To, a traditional Chinese medicine formulation, against hiccups: Effect of Shitei extract on drug-induced convulsions in mice: 14th World Congress of the European Association for Palliative Care (EAPC2015), 2015/5/8-10, Copenhagen, Denmark

④ Uesawa Y., Kagaya H. Volume of distribution of opioids administered in humans can be estimated by electric charge under biological pH conditions: 14th World Congress of the European Association for Palliative Care (EAPC2015), 2015/5/8-10, Copenhagen, Denmark

⑤ Nagai J., Uesawa Y., Kagaya H. Analyses of opioid-induced adverse effects based on PMDA Japanese Adverse Drug Event Report database (JADER) in Japanese patients receiving palliative care: 14th World Congress of the European Association for Palliative Care (EAPC2015), 2015/5/8-10, Copenhagen, Denmark

⑥ Ishii-Nozawa R., Kawabata K, Tomioka Y, Hazama K, Watanabe M, Kagaya H. Detection of hydroxyl radical in isolated Goto-Kakizaki (GK) Rat arteries by trapping with 4-hydroxybenzoic acid: 11th International Symposium on Resistance Arteries (ISRA 2014), 2014/9/9-13, Banff, Canada

⑦ Ishii-Nozawa R., Kawabata K, Tomioka Y, Hazama K, Watanabe M, Kagaya H. Detection of hydroxyl radical in isolated Goto-Kakizaki (GK) Rat arteries by trapping with 4-hydroxybenzoic acid: International Conference on Endothelin (ET-13), 2013/9/9-11, Tokyo-Japan

⑧ 加賀谷 隆、多職種で終末期を支えるために薬剤師が担うもの、第9回緩和医療薬学会年会、2015/10/2-4、横浜 [招待講演]

⑨ 植沢 芳広、米国毒性予測コンペティション “Tox21 DATA Challenge 2014” 参加報告: 情報計算法学生物学会 2015 年大会フォーカストセッション、2015/10、東京 [招待講演]

⑩ 植沢 芳広、大規模毒性関連データベースに基づく QSAR 予測モデルの構築～米国 NIH 主催コンペ “Tox21 DATA Challenge 2014”～: MOE フォーラム 2015、2015/6、東京 [招待講

演

⑪ 加賀谷 隆、患者さんやそのご家族から情報を引き出して行う服薬指導～抗がん薬やオピオイドの服薬指導に必要なスキルと知識: 日本臨床腫瘍薬学会学術大会 2014、2014/3/21-22、千葉 [招待講演]

⑫ 加賀谷 隆、緩和ケアの卒前教育 薬学における緩和ケアの卒前教育の現状と課題: 第19回日本緩和医療学会学術大会、2014/6/7-9、神戸 [招待講演]

⑬ 植沢 芳広、ビッグデータを副作用対策に活かす～多変量解析およびデータマイニング手法を用いて副作用を予想する～、がんの痛みと症状緩和に関する多施設共同臨床研究会学術大会 SCORE-G Summer Seminar in KARUIZAWA、2014/8、軽井沢 [招待講演]

⑭ 加賀谷 隆、緩和薬物療法の新たな潮流を考える: 第18回日本緩和医療学会学術大会、2013/6/21-22、横浜 [招待講演]

⑮ 加賀谷 隆、日本緩和医療薬学会の紹介とオピオイドの使い方: 第46回日本薬剤師会学術大会、2013/9、大阪 [招待講演]

⑯ 樋口 裕哉、植沢 芳広、岡田 賢二、加賀谷 隆、構造情報に基づく抗菌薬の脳脊髄液移行性予測モデルの構築: 日本薬学会第135年会、2015/3/26-28、神戸

⑰ 植沢 芳広、加賀谷 隆、石原 真理子、坂上 宏、金本 大成、寺久 保繁美、中島 秀喜、矢作 秀明、高尾 浩一、杉田 義昭、2-Styryl-2H-chromenes の定量的構造-細胞傷害性相関解析: 第132回日本薬理学会関東部会、2015/7/4、浦安

⑱ 石原 真理子、植沢 芳広、加賀谷 隆、坂上 宏、金本 大成、寺久 保繁美、中島 秀喜、高尾 浩一、杉田 義昭、Oleoylamides 誘導体の定量的構造-細胞傷害性相関解析: 第132回日本薬理学会関東部会、2015/7/4、浦安

⑲ 田村 有梨、慶 元 箕、増田 多加子、永井 純子、野澤 (石井) 玲子、植沢 芳広、加賀谷 隆、医薬品副作用データベースに基づくせん妄に起因する医薬品の解析: 第9回緩和医療薬学会年会、2015/10/2-4、横浜

⑳ 慶 元 箕、田村 有梨、増田 多加子、永井 純子、野澤 (石井) 玲子、植沢 芳広、加賀谷 隆、ホスピスにおけるせん妄誘発因子の探索: 第9回緩和医療薬学会年会、2015/10/2-4、横浜

㉑ Aoki M., Uesawa Y. Structural Characterization of Compounds with PPAR γ Activation based on the Tox21 10K Compound Library: 情報計算法学生物学会 2015 年大会、2015/10/27-29、東京

㉒ Asako Y., Uesawa Y. High-Performance Prediction for Estrogenic Compounds based on the Tox21 10K Compound Library: 情報計算法学生物学会 2015 年大会、2015/10/27-29、東京

㉓ 植沢 芳広、加賀谷 隆、疼痛緩和領域の副作用報告に基づく各オピオイドの特徴解析: 日本薬学会第134年会、2014/3/27-30、熊本

㉔ 島村 遼太郎、植沢 芳広、加賀谷 隆、コデインおよびジヒドロコデインの保持時間、ピー

ク形状、及び理論段数に与える HPLC 分析条件の解析：日本薬学会第 134 年会、2014/3/27-30、熊本

②⑤植沢芳広、加賀谷肇、我が国の医薬品副作用報告に基づくオピオイドの客観的副作用発現頻度解析：第 19 回日本緩和医療学会学術大会、2014/6/7-9、神戸

②⑥植沢芳広、加賀谷肇、石原真理子、坂上宏、嶋田智哉子、金本大成、寺久保繁美、中島秀喜、斎藤孝之、高尾浩一、杉田義昭、Phenylpropanoid amides の定量的構造-細胞傷害性相関解析：第 130 回日本薬理学会関東部会、2014/7/5、東京

②⑦石原真理子、植沢芳広、野澤(石井)玲子、加賀谷肇、坂上宏、嶋田智哉子、金本大成、寺久保繁美、中島秀喜、斎藤孝之、高尾浩一、杉田義昭、Piperic acid amide 誘導体の定量的構造-細胞傷害性相関解析：第 130 回日本薬理学会関東部会、2014/7/5、東京

②⑧坂上宏、嶋田智哉子、石原真理子、植沢芳広、加賀谷肇、金本大成、寺久保繁美、中島秀喜、高尾浩一、杉田義昭、3-Styrylchromone 誘導体の定量的構造 - 細胞傷害性相関解析：第 130 回日本薬理学会関東部会、2014/7/5、東京

②⑨福島大介、植沢芳広、加賀谷肇、オピオイドの効率的な中枢移行寄与コンパニオンドラッグの探索を指向したトランスポーター制御化合物予測モデルの構築：第 8 回日本緩和医療学会年会、2014/10/3-5、松山

③⑩永井純子、植沢芳広、曾我部直美、加賀谷肇、医薬品副作用データベースに基づくオピオイドの副作用発現における性差の解析：第 8 回日本緩和医療学会年会、2014/10/3-5、松山

③⑪Uesawa Y, Sugawara K, Fukui H, Hishinuma S, Shoji W, QSAR Analyses for Thermodynamic Driving Force of Antihistamines in Their Binding Affinity for Human H1 Receptors：情報計算法学生物学会 2014 年大会、2014/10/25-27、東京

③⑫植沢芳広、石井みゆき、加賀谷肇、化学構造に基づくオピオイド関連化合物の分布容積推定モデルの構築：日本薬剤学会第 28 年会、2013/5/23-25、名古屋

③⑬植沢芳広、加賀谷肇、構造式から推定するオピオイドの体内動態予測 — 平均残留時間および血漿中半減期について —：第 7 回日本緩和医療学会年会、2013/9/15-16、千葉

③⑭植沢芳広、加賀谷肇、マルチコンパートメントモデルに従う薬物の特徴の解析：第 23 回日本医療薬学会年会、2013/9/21-22、仙台

③⑮植沢芳広、加賀谷肇、ラット脳/血漿間非結合形薬物濃度比に基づくヒト脳移行性の推定：日本薬物動態学会第 28 年会、2013/10/9-11、東京

③⑯Uesawa Y, Ishii M, Kagaya H, Quantitative Structure-pharmacokinetic Relationships (QSPkR) Analysis of Opioids：CBI 学会 2013

年大会 -生命医薬情報学連合大会-、2013/10/28-31、東京

6. 研究組織

(1) 研究代表者

加賀谷 肇 (KAGAYA, Hajime)
明治薬科大学・薬学部・教授
研究者番号：00642969

(2) 研究分担者

植沢 芳広 (UESAWA, Yoshihiro)
明治薬科大学・薬学部・准教授
研究者番号：90322528

野澤 玲子(石井 玲子) (ISHII-NOZAWA, Reiko)

明治薬科大学・薬学部・講師
研究者番号：60257144