

京都大学	博士（薬学）	氏名	長島卓也
論文題目	分子薬理学研究における臨床副作用自発報告ビッグデータの活用		
<p>（論文内容の要旨）</p> <p>近年、医療・創薬における現状の様々な問題を根底的に革新する先進的な戦略として「ビッグデータ」の利活用に対する期待が高まっている。本研究では、実臨床で集積された患者の薬物有害事象自発報告ビッグデータが、動物・細胞実験を中心とする従来の分子薬理学研究分野においてどのように活用できるかについて検討を行い、以下の新知見を得た。</p> <p>第一章 非定型抗精神病薬による高血糖に対する解決策の提示及び分子機序の探索</p> <p>クエチアピンに代表される非定型抗精神病薬の有害事象として高血糖・糖尿病が知られているが、その機序や具体的対策は未だ確立されていない。そこで、米国食品医薬品局(FDA)の管轄する薬物有害事象報告データベースFAERSを活用し、クエチアピン使用患者の糖尿病を低減しうる併用薬の探索を試みた。その結果、クエチアピン使用症例における糖尿病報告割合の低下と最も強く相関している併用薬としてビタミンD群が見出された。この仮説をマウス耐糖能試験により実験的に検討したところ、クエチアピンによる高血糖と高インスリン血症がコレカルシフェロール補充食群で有意に抑制されていたことから、インスリン抵抗性の改善が示唆された。そこで、インスリン抵抗性に関与する分子を生体パスウェイデータベースKEGGおよび遺伝子発現データベースGEOから抽出したところ、クエチアピンはインスリン受容体の下流でグルコース取り込み機構を調節するホスホイノシタイド3キナーゼ(PI3K)の発現量を減少させることでインスリン抵抗性を惹起している可能性が考えられた。そのため耐糖能試験後のマウス骨格筋における遺伝子の発現を検討したところ、PI3Kをコードする<i>Pik3r1</i> mRNAはクエチアピン投与群で減少傾向が見られた一方、コレカルシフェロール補充食併用群では有意な増大が認められた。以上の結果はマウス骨格筋由来C2C12培養細胞株を用いた糖取り込み試験において、クエチアピン誘発インスリン抵抗性のカルシトリオールによる改善がPI3K阻害薬LY294002存在下で消失することからも支持された。以上のように、有害事象ビッグデータの薬剤疫学的解析と分子薬理学実験とを組み合わせることで、クエチアピン誘発高血糖がビタミンDの併用により抑制できるという新たな解決策を分子機序と共に提示することに成功した。</p> <p>第二章 分子薬理学研究ツールとしての有害事象ビッグデータの解析手法開発</p> <p>第一章で提示した有害事象ビッグデータの薬剤疫学的解析は、医療ニーズの高い薬物有害事象に対する新たな解決策を提示するのみならず、既存薬の新たな薬効探</p>			

索(ドラッグ・リポジショニング)や、病態形成に関与する新たな分子機序の解明にも応用できる有用なツールとなると考えられる。しかしながら、薬剤疫学分野は多種多様な背景を有する患者データの後方視的解析を中心に発展してきたため、統制された条件下で動物・細胞実験を実施し処置群と対照群の比較データを取得する分子薬理学分野に比べ、扱うデータの性質、表現、解析及び解釈に必要とされる「常識」が大きく異なる。そこで本章では、薬剤疫学分野におけるこれらの「常識」を分子薬理学研究者に伝わる形に整理した上で、必要な統計解析技術、適切な解釈の仕方、手法の限界及びその対策について考察する。分子薬理学研究の世界に薬剤疫学という異分野の手法を導入する本章の学際的な試みにより、分子から臨床までを統合する新たな薬物有害事象研究スタイルの確立が期待できる。

(論文審査の結果の要旨)

近年、医療・創薬における現状の様々な問題を根底的に革新する先進的な戦略として「ビッグデータ」の利活用に対する期待が高まっている。本研究では、実臨床で集積された患者の薬物有害事象自発報告ビッグデータが、動物・細胞実験を中心とする従来の分子薬理学研究分野においてどのように活用できるかについて検討を行い、申請者は以下の新知見を得た。

第一章 非定型抗精神病薬による高血糖に対する解決策の提示及び分子機序の探索

クエチアピンに代表される非定型抗精神病薬の有害事象として高血糖・糖尿病が知られているが、その機序や具体的対策は未だ確立されていない。そこで、米国食品医薬品局(FDA)の管轄する薬物有害事象報告データベースFAERSを活用し、クエチアピン使用患者の糖尿病を低減しうる併用薬の探索を試みた。その結果、クエチアピン使用症例における糖尿病報告割合の低下と最も強く相関している併用薬としてビタミンD群が見出された。この仮説をマウス耐糖能試験により実験的に検討したところ、クエチアピンによる高血糖と高インスリン血症がコレカルシフェロール補充食群で有意に抑制されていたことから、インスリン抵抗性の改善が示唆された。そこで、インスリン抵抗性に関与する分子を生体パスウェイデータベースKEGGおよび遺伝子発現データベースGEOから抽出したところ、クエチアピンはインスリン受容体の下流でグルコース取り込み機構を調節するホスホイノシタイド3キナーゼ(PI3K)の発現量を減少させることでインスリン抵抗性を惹起している可能性が考えられた。そのため耐糖能試験後のマウス骨格筋における遺伝子の発現を検討したところ、PI3Kをコードする*Pik3r1* mRNAはクエチアピン投与群で減少傾向が見られた一方、コレカルシフェロール補充食併用群では有意な増大が認められた。以上の結果はマウス骨格筋由来C2C12培養細胞株を用いた糖取り込み試験において、クエチアピン誘発インスリン抵抗性のカルシトリオールによる改善がPI3K阻害薬LY294002存在下で消失することからも支持された。以上のように、有害事象ビッグデータの薬剤疫学的解析と分子薬理学実験とを組み合わせることで、クエチアピン誘発高血糖がビタミンDの併用により抑制できるという新たな解決策を分子機序と共に提示することに成功した。

第二章 分子薬理学研究ツールとしての有害事象ビッグデータの解析手法開発

第一章で提示した有害事象ビッグデータの薬剤疫学的解析は、医療ニーズの高い薬物有害事象に対する新たな解決策を提示するのみならず、既存薬の新たな薬効探索(ドラッグ・リポジショニング)や、病態形成に関与する新たな分子機序の解明にも応用できる有用なツールとなると考えられる。しかしながら、薬剤疫学分野は多種多様な背景を有する患者データの後方視的解析を中心に発展してきたため、統制された条件下で動物・細胞実験を実施し処置群と対照群の比較データを取得する分子薬理学分野に比べ、扱うデータの性質、表現、解析及び解釈に必要とされる「常識」が大きく異なる。そこで本章では、薬剤疫学分野におけるこれらの「常識」を分子薬理学研究者に伝わる形に整理した上で、必要な統計解析技術、適切な解釈の仕方、手法の限界及びその対策について考察する。分子薬理学研究の世界に薬剤疫学という異分野の手法を導入する本章の学際的な試みにより、分子から臨床までを統合する新たな薬物有害事象研究スタイルの確立が期待できたと考えられる。

よって、本論文は博士(薬学)の学位論文として価値あるものと認める。また、令和2年2月10日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。