

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

長島 卓也

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。例えば、医薬品による副作用・有害事象は医療従事者・企業を介して FDA や PMDA といった規制当局に報告されるが、現在ではこのような実臨床データが匿名化された形で Web 上に公開されており、1000 万件以上の患者データを二次的に解析することが可能である。本研究では、このような有害事象ビッグデータを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。

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

クエチアピンやオランザピンに代表される非定型抗精神病薬は統合失調症、双極性障害、うつ病といった様々な精神疾患に対し広く用いられているが、有害事象として血糖上昇・糖尿病との関与が知られており臨床的に大きな問題となっている。しかしながらその機序についてはほとんど解明されておらず、対策は十分に確立されていない。このような状況を打開するために、著者は有害事象ビッグデータの活用可能性に着目した。米国の FAERS データベースには世界中の有害事象報告が蓄積されており、有害事象発生時の患者の年齢、性別、原疾患、併用薬といった情報を活用することができる。そこで著者は、FAERS の解析を通じて非定型抗精神病薬による高血糖を抑制しうる併用薬を探索し、そこで得られた仮説を動物・細胞を用いた実験検証と組み合わせることで、分子薬理学分野における有害事象ビッグデータ解析の有用性について検討を行った。

FAERS データベース解析の結果、非定型抗精神病薬の使用と糖尿病報告割合の増加との間に有意な相関が認められた。著者は非定型抗精神病薬のうち、糖尿病のオッズ比が高くかつ報告数の多いクエチアピンに着目した。解析対象をクエチアピン使用症例に絞り込んだ上で糖尿病を抑制しうる併用薬を網羅的に探索したところ、最もオッズ比の小さい薬物としてビタミン D 製剤が見出された。一方で、ビタミン D 製剤自体には糖尿病報告割合の変化との間に統計学的に有意な相関は認められなかった。これらの結果から、ビタミン D 製剤はクエ

チアピンと相互作用し高血糖リスクを抑制するという仮説が得られた。そこで今度は雄性 ICR マウスを用いたグルコース負荷試験によりこの仮説を実験的に検証した。その結果、クエチアピン投与群では対照群に比べ有意な血糖上昇及び血中インスリン濃度の上昇が認められた一方で、クエチアピン・コレカルシフェロール併用群ではこれらの上昇が有意に抑制されており、FAERS の解析で得られた仮説に一致する結果が動物実験レベルで確認された。また実験結果より、クエチアピンはインスリン抵抗性を引き起こしており、このインスリン抵抗性がビタミン D の併用により改善されるという可能性が示唆された。そこで、GEO 及び KEGG PATHWAY データベースの統合解析によりクエチアピン誘発インスリン抵抗性の分子メカニズムを探索したところ、最も発現低下の顕著であった *Pik3r1* 遺伝子が候補として見出された。そこでこの仮説についても実験的に検証したところ、クエチアピン投与マウスの骨格筋では *Pik3r1* mRNA の発現低下傾向が認められた一方で、クエチアピン・ビタミン D 併用群ではその発現低下が有意に抑制されており、GEO 及び KEGG PATHWAY データベース解析による予測に一致する結果が実験的にも確認された。最後に、著者は C2C12 培養骨格筋細胞を用いたグルコース取込試験により仮説の更なる補強を試みた。クエチアピン処置により有意かつ濃度依存的なインスリン誘発グルコース取込の抑制が認められた一方、カルシトリオール併用により有意かつ濃度依存的なグルコース取込の回復が認められたことから、クエチアピンによりインスリン抵抗性が引き起こされ、それがビタミン D の併用により改善されることが示唆された。また、カルシトリオール併用によるこのインスリン抵抗性改善作用は、AMPK 阻害薬である compound C 存在下では変化が認められなかった一方、PI3K 阻害薬である LY294002 存在下では有意に抑制された。これらの結果より、クエチアピン誘発インスリン抵抗性に対するビタミン D 併用の改善作用は PI3K 経路の活性化を介していることが細胞レベルで確認された。このように、有害事象ビッグデータ解析と分子薬理学的実験検証を組み合わせることで、薬物有害事象に対する実用的な対処法をその分子メカニズムと共に提唱することが可能となると考えられる。

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、非定型抗精神

病薬使用患者における糖尿病のような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、ビタミン D のような既存薬の新たな薬効探索(ドラッグ・リポジショニング)や、*Pik3r1* 遺伝子のような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、薬物有害事象研究をこれまで中心的に担ってきた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な「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、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検討を行った。

最初に、被疑薬(クエチアピン)と有害事象(糖尿病)との間の 2 項関係の表現方法について検討した。FAERS のような有害事象自発報告データベースを用いた研究では一般に、興味のある薬物の有無・有害事象の有無で報告を分類し分割表を用いてデータを表現するが、分子薬理学分野における動物・細胞実験ではこのような分割表を用いた解析を行う機会は比較的稀である。本章では分割表を用いたデータ表現方法と分子薬理学実験で扱う動物・細胞実験におけるデータ表現方法の対応関係を明示し、その相違点及び注意点について整理した。また、併用薬(ビタミン D)を含めた 3 項関係の場合の適切な表現方法について考察した。続いて、被疑薬(クエチアピン)使用群と非使用群における有害事象(糖尿病)報告割合の比較方法について検討した。分子薬理学実験では 2 群間比較の際に Student の t 検定を用いるのが一般的である一方、分割表データの解析は Pearson の χ^2 検定や Fisher の直接確率検定等を用いるのが一般的である。本章ではこれらの検定法の関係やオッズ比を指標とした場合の計算法について整理し、薬剤疫学・分子薬理学における慣例の違いを明示した。また、併用薬(ビタミン D)を含めた 3 項関係の場合における適切な群間比較法について例を示しつつ考察した。最後に、被疑薬(クエチアピン)使用群と非使用群の背景の調整について検討した。分子薬理学分野では基本的に、各群の条件が均等となるように実験系を構築するが、FAERS データベース内の症例を単純に被疑薬使用の有無で分割した場合には様々なバイアスの影響を受けることになる。例えばクエチアピン非使用群に比べクエチアピン使用群の方が統合失調症の罹患割合が高く、オランザピンの使用割合も高いが、統合失調症の罹患やオランザピンの使用について

も糖尿病との関与が報告されているため、クエチアピン使用群における糖尿病報告割合の増加が、クエチアピンの使用に起因しているのか、それとも様々な背景因子の違いに起因しているのかを区別することができない。本章ではこのような状況において適用可能な統計学的手法について検討し、その適切な使用方法について考察した。本章の研究成果により、新たな分子薬理学研究ツールとしての有害事象ビッグデータ解析の活用促進が期待される。

以上、著者は本研究において、有害事象ビッグデータを用いた薬剤疫学的解析が、薬物有害事象の新たな解決策の提示、既存薬の新たな薬効の探索、病態の新たな分子メカニズムの解明に有用であることを示し、本手法を新たな分子薬理学研究ツールとして活用できるよう解析手法の整理・統合を行った。本研究成果を踏まえ、分子薬理学研究に臨床副作用自発報告ビッグデータを活用していくことで、分子から臨床までを統合する新たな研究スタイルの確立が期待される。