

京都大学	博士 (薬 科 学)	氏 名	Soni Siswanto
論文題目	A drug repurposing study based on clinical big data for the treatment of interstitial lung disease		

(論文内容の要旨)

Interstitial lung disease (ILD) is a heterogeneous group of respiratory disorders characterized by inflammation and/or fibrosis in the pulmonary interstitial tissues. The etiology of ILD is still unknown, however, it is recognized that the drug treatment in itself is one of the primary causes of ILD. Despite recent advancement in the understanding and classification of ILD, limited treatment options are associated with poor prognosis in ILD patients. In attempt to find a new treatment, fast and low-cost development by drug repurposing approach becomes a preferred alternative strategy. Among several approaches taken in drug repositioning studies, one of them is the statistical data mining of clinical big data containing complex, real-world medication usage. In this study, I have tried to find a hypothetical drug interaction that reduces a drug-induced ILD by analyzing two representative medical record database, and validated the hypothesis in pharmacological experiments by making an animal model of drug-induced ILD.

Chapter 1. Data mining approach for an effective treatment of drug-induced ILD

For the large-scale analysis of clinical data, FDA adverse event reporting system (FAERS, 15 years, 11 million cases) and Japanese Medical Data Center insurance claims (JMDC, 15 years, 7.4 million cases) were used. In these clinical records, the incidence of ILD-related event was strongly associated with the prescription of an antiarrhythmic agent, amiodarone. Moreover, the incidence of amiodarone-induced ILD was significantly reduced in patients received an anticoagulant, dabigatran. Since amiodarone and dabigatran are K⁺ channel blocker and thrombin antagonist, respectively, this unexpected interaction is suggestive of new target molecule(s) for the pathogenesis and treatment of ILD in human body.

Chapter 2. Experimental validation for the effect of dabigatran on amiodarone-induced ILD

Firstly, I have established a mouse model of ILD. A repeated oral treatment of mice with amiodarone (300 mg/kg, 5 times per week for 4 weeks) caused a decrease in body weight reflecting the progression of respiratory dysfunction. In the lung of diseased mice, inflammatory and fibrotic changes were observed in histological staining with hematoxylin-eosin and Sirius red, respectively. In

parallel, upregulation of the inflammation and fibrosis marker *Pdgfra* and *Pdgfc* were observed in a time-dependent manner. In these mice, co-treatment with dabigatran (60 mg/kg p.o.) significantly ameliorated the decrease in body weight and pulmonary inflammation induced by amiodarone. The co-treatment of dabigatran with amiodarone also reduced the expression of *Pdgfra* in the mouse lung.

From these results, the beneficial effect of dabigatran in amiodarone-induced ILD was shown in both retrospective analysis of human clinical records and experimental validation using ILD model mice in vivo. This study not only paves the way for the practical prevention and treatment of amiodarone-induced ILD by repurposing the approved drug, but also provide insight into the molecular mechanism of idiopathic ILD leading to the discovery of new drug target.

(論文審査の結果の要旨)

間質性肺疾患 (ILD) は、肺間質組織の炎症および線維化を特徴とする多様な呼吸器疾患の一群である。ILDの病因は未だに不明であるが、薬物治療自体が主な原因の1つであると認識されている。ILDの理解と分類が進んでいるにもかかわらず治療法が限られていることが予後不良の原因となっている。ILDに対する新しい治療法を見つけるためには、薬剤の再利用による迅速かつ低コストの開発が好ましい代替戦略の1つと考えられる。そのようなドラッグリポジショニング研究にはいくつかのアプローチがあるが、そのうちの1つが、現実的な薬の使用状況を含む臨床ビッグデータの統計的データマイニングである。本研究では、代表的な2つの臨床データを解析することで、薬物誘発性ILDを軽減する仮説的な薬物相互作用の発見を試み、さらに薬物誘発性ILDの動物モデルを作成して薬理学的実験でその仮説を検証した。

第1章 薬物性ILDの効果的な治療のためのデータマイニング

大規模臨床データの解析には、FDA有害事象報告システム (FAERS、15年、1,100万件) とJMDC保険請求データ (15年、740万件) を用いた。これらの臨床記録の中でILD関連イベントの発生率は、抗不整脈薬であるアミオダロンの処方と強く関連していた。さらに、抗凝固薬であるダビガトランを投与された患者ではアミオダロン誘発性のILDの発生率が有意に低下した。アミオダロンは K^+ チャネル遮断薬、ダビガトランはトロンビン拮抗薬であることから、この予想外の薬物間相互作用は、ヒトにおけるILDの発症や治療のための新たな標的分子を示唆している。

第2章 アミオダロン誘発性ILDに対するダビガトランの効果の実験的検証

まずILDマウスモデルを確立した。マウスにアミオダロン (300mg/kg、週5回、4週間) を反復経口投与したところ、呼吸機能障害の進行を反映して体重が減少した。マウス肺では、ヘマトキシリンエオシンおよびシリウスレッドによる組織学的染色で炎症性および線維化様の変化が観察された。また炎症・線維化マーカーであるPdgfraとPdgfcの発現上昇が時間依存的に観察された。これらのマウスにおいて、ダビガトラン (60 mg/kg経口) との併用により、アミオダロンによる体重減少と肺炎症が有意に改善された。また、ダビガトランとアミオダロンを併用することで、マウス肺におけるPdgfraの発現が低下した。

これらの結果から、アミオダロン誘発性ILDに対するダビガトランの有効性が、ヒト臨床記録の遡及解析と、ILDモデルマウスを用いたin vivoでの実験的検証の両方で示された。本研究は、承認薬を再利用することによりアミオダロン誘発性ILDの実用的な予防・治療への道を開くだけでなく、特発性ILDの分子機構を解明し、新たな創薬標的の発見につながるものと期待される。

よって、本論文は博士 (薬科学) の学位論文として価値あるものと認める。また、令和2年8月14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。

なお、本論文は、京都大学学位規程第14条第2項に該当するものと判断し、公表に際しては、(令和5年9月22日までの間) 当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。