

薬物間相互作用が引き起こす薬物有害反応の機序推定

Inferring adverse drug reaction mechanisms in drug-drug interactions

化学研究所 化学生命科学 水谷紗弥佳

背景と目的

がん患者や高齢者などでは、病状の治療・緩和のために複数の薬物の併用投与が日常的に行われている。併用投与により副作用が発現される仕組みとして、薬物間相互作用が考えられてきた。薬物間相互作用は、主に薬物の吸収・分布・代謝・排泄を対象とする薬物動態学的相互作用と、薬物の標的分子やその下流のシグナル伝達経路への影響を対象とする薬力学的相互作用とに大別される。薬物動態学的相互作用に関しては、2012年に米国食品医薬品局(FDA)から発表された薬物間相互作用の評価に関するガイドラインに従って、前臨床試験で相互作用による毒性が検査することが奨励されている。実際、薬物間相互作用に関わる薬物代謝酵素や肝・腎トランスポーターなどは比較的良好に知られている。しかしながら、薬物の作用点での薬効の増強や減退など薬力学的な相互作用についてはその機序の解明が遅れている。バイオインフォマティクスによる薬物間相互作用の機序の推定は、大きく分けて2つのアプローチが考えられる。1つ目は酵素を共有する場合であり、2つ目は標的タンパク質や下流のパスウェイを共有する場合である[1]。本研究では、大規模な市販後調査による薬物有害事象報告データを用いた疫学解析と、標的タンパク質や薬物代謝酵素の分子経路情報を統合することで、薬物動態学的、および、薬力学的相互作用による副作用発現の機序を推定することを目的とした。

検討内容

2004年から2013年までの期間にFDA Adverse Event Reporting System (FAERS) [2]に登録された合計5,337,126件の薬物有害事象報告を取得した。そのうち、投与期間に重なりのある薬物のペアを含む392,560件の報告を解析対象とした。また、シグナル検出の方法を用いて、有害事象報告のフィルタリングを行った。KEGG [3]、DrugBank[3]、Matador[4]、PDSP Ki[5]、TTD[6]、BindingDB[7]、ChEMBL[8]、Indiana University CYTOCHROME P450 DRUG INTERACTION TABLE[9]、SuperCYP[10]データベースから、薬物のペアが共通に持つような815個のヒトタンパク質に関する情報を取得した。薬物のペアに関連の強い薬物有害反応全体から、標的タンパク質の共通性による「特徴」を抽出するために、機械学習の方法のひとつである非負行列因子分解を用いた。計算の実行にはRパッケージ SPAMS[10]を用いた。

結果

上記の解析手順により、1,583,951件の有害事象報告から成る7,518個の薬物有害反応が検出された。これにより、7,518個の薬物有害反応を行とし、815個のタンパク質を列とする薬物有害反応頻度行列を作成し、非負行列因子分解を用いて100個の特徴を同定した。各特

徴には、有害反応の傾向を分子情報から説明するタンパク質が現れていることを期待するが、その検証のために KEGG データベースの分子経路を用いたエンリッチメント解析を行った。その結果、合計 40 個の特徴で 25 種類の分子経路によるエンリッチメントが示された。100 個の特徴には、シトクローム P450 などの薬物動的作用に関連すると思われるものと、セロトニン受容体などの薬力学的作用に関連すると思われるものが観察された。

考察

本研究では、薬物間相互作用による有害反応の機序を推定することを目的として、市販後有害事象報告のデータと分子情報のデータを統合して、薬物有害反応の特徴の抽出を行った。特徴の妥当性の評価には、より詳細な検証が必要である。また、分子経路情報による特徴が不十分であった場合には、追加の情報も使う。将来的には、薬物相互作用による副作用プロフィールの予測への応用を目指す。

参考論文

- [1] Takarabe, M., Shigemizu, D., Kotera, M., Goto, S., and Kanehisa, M., Network-based analysis and characterization of adverse drug-drug interactions. *J. Chem. Inf. Model.* 51:2977-2985 (2011).
- [2]<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/default.htm>
- [3] Kanehisa, M., Goto, S., Sato, Y., Kawashima, M., Furumichi, M., and Tanabe, M., Data, information, knowledge and principle: back to metabolism in KEGG. *Nucleic Acids Res.* 42:D199-D205 (2014).
- [4] Law V, Knox C, Djoumbou Y, Jewison T, Guo AC, Liu Y, Maciejewski A, Arndt D, Wilson M, Neveu V, Tang A, Gabriel G, Ly C, Adamjee S, Dame ZT, Han B, Zhou Y, Wishart DS. DrugBank 4.0: shedding new light on drug metabolism. *Nucleic Acids Res.* 42:D1091-D1097 (2014).
- [5] Günther, S., Kuhn, M., Dunkel, M., Campillos, M., Senger, C., Petsalaki, E., Ahmed, J., Urdiales, G., Gewiess, A., Jensen, L., Schneider, R., Skoblo, R., Russell, R., Bourne, P., Bork, P., and Preissner, R., Supertarget and matador: resources for exploring drug-target relationships. *Nucleic Acids Res.* 36:D919 (2008).
- [6] Zhu F, Shi Z, Qin C, Tao L, Liu X, Xu F, Zhang L, Song Y, Liu XH, Zhang JX, Han BC, Zhang P, Chen YZ. Therapeutic target database update 2012: a resource for facilitating target-oriented drug discovery, *Nucleic Acids Res.* 40:D1128-1136 (2012).

- [7] Liu, T., Lin, Y., Wen, X., Jorissen, R.N., and Gilson, M.K., BindingDB: a web-accessible database of experimentally determined protein-ligand binding affinities. *Nucleic Acids Res.* 35:D198-D201 (2007).
- [8] A.P. Bento, A. Gaulton, A. Hersey, L.J. Bellis, J. Chambers, M. Davies, F.A. Kruger, Y. Light, L. Mak, S. McGlinchey, M. Nowotka, G. Papadatos, R. Santos and J.P. Overington, The ChEMBL bioactivity database: an update. *Nucleic Acids Res.* 42:1083-1090 (2014).
- [9] Flockhart DA. Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table. Indiana University School of Medicine (2007).
- [10] Preissner S., Kroll K., Dunkel M., Goldsobel G., Kuzmann D., Senger S., Günther S., Winnenburger R., Schroeder M. and Preissner R. SuperCYP: a comprehensive database on Cytochrome P450 enzymes including a tool for analysis of CYP-drug interactions. *Nucleic Acids Res.* 38:D237-D243 (2010).
- [11] Mairal, J., Bach, F. and Ponce, J.. Sparse Modeling for Image and Vision Processing. *Foundations and Trends in Computer Graphics and Vision.* 8:85-283 (2014).