

京都大学	博士（薬科学）	氏名	野澤 啓輔
論文題目	臨床ビッグデータ解析及び薬理学的実証によるジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬誘発類天疱瘡抑制法の創出		
<p>（論文内容の要旨）</p> <p>ジペプチジルペプチダーゼ4（DPP4）阻害薬は、最も広く用いられている2型糖尿病治療薬である。一方、近年頻度は低いものの副作用の一つとして類天疱瘡が発症することが報告され、DPP4阻害薬の使用数拡大に従いその報告数も増加傾向にある。類天疱瘡は表皮基底膜部抗原に対する自己抗体を原因として発症する自己免疫性水疱症であるが、発症要因は不明であり治療法もステロイド剤等限定的である。そのため、DPP4阻害薬による類天疱瘡の発症抑制方法を創出することは、有用な薬剤の安全使用、及び副作用発生時の対処法を提供するうえで非常に重要である。そこで、この課題を解決するため、近年医療・創薬において着目されている臨床ビッグデータ解析に従来の薬理学的実験を組み合わせる「リバーストランスレショナルリサーチ法」を用い、DPP4阻害薬誘発類天疱瘡の抑制方法を探索した。</p> <p>第1章 臨床ビッグデータ解析によるDPP4阻害薬誘発類天疱瘡抑制薬の探索</p> <p>本章では、2つの臨床ビッグデータ解析によりDPP4阻害薬による類天疱瘡の発症を抑制可能な薬剤の同定を行った。まず、米国食品医薬品局（FDA）が運営する薬物有害事象自発報告データベースFAERSを用い、DPP4阻害薬誘発類天疱瘡を抑制しうる併用薬の探索を試みた。その結果、DPP4阻害薬による増加する類天疱瘡報告オッズ比が、ACE阻害薬であるリシノプリルの併用により低下することが明らかとなった。本結果の妥当性を検証するため、米国のレセプトデータベースIBM® MarketScan® Research databasesを用いた時系列解析を実施した。その結果、DPP4阻害薬処方後にリシノプリルが処方された群の類天疱瘡発症率は、リシノプリル非処方群に比べ有意に低下することが示された。一方でDPP4阻害薬の投与量及び血糖値低下作用に対し、リシノプリル処方には影響を示さなかった。以上の結果より、リシノプリルはDPP4阻害薬誘発類天疱瘡の発症を、血糖値低下作用に影響せず抑制する薬剤であることが示された。</p> <p>第2章 リシノプリルによるDPP4阻害薬誘発類天疱瘡抑制機序の解析</p> <p>本章では薬理学的実証によるDPP4阻害薬誘発類天疱瘡に対するリシノプリルの作用機序解析と新たな創薬ターゲットの探索を実施した。DPP4阻害薬による類天疱瘡の発症機序のひとつとして、M2型マクロファージからのMMP9産生が示唆されている。そこで、本機序に対するDPP4阻害薬とリシノプリルの作用を検証した。ヒト末梢血単核球から単離した単球をCSF-1とともにDPP4阻害薬を処置した結果、単球のM2型マクロファージへの分化が促進され、MMP9発現が亢進した。DPP4阻害薬の本作用は、リシノプリルを共処置することにより抑制された。次に、リシノプリルのターゲットであるACEが属するレニン-アンジオテンシン経路の酵素、並びにレセプターの発現を解析した。結果、DPP4阻害薬はACE2の発現を亢進させ、リシノプリルがこれを抑制することが明らかとなった。そこで、ACE2発現亢進によって産生が亢進するアンジオテンシン1-7、そのレセプターであるMasRに着目し、MasR阻害薬A779の作用を検証した。結果、リシノプリルと同様、A779はDPP4阻害薬によって亢進するMMP9発現を抑制した。以上の結果より、DPP4阻害薬によるMMP9産生亢進をリシノプリルがアンジオテンシン1-7/MasR軸を介して抑制することが類天疱瘡の発症抑制に繋がること、加えてMasR阻害が新たな治療ターゲットとなる可能性が示された。</p>			

以上、著者は臨床ビッグデータ解析と薬理学的実証を組み合わせることで、DPP4阻害薬誘発類天疱瘡の発症をリシノプリルが抑制すること、及びMasRが新規薬剤ターゲットとなり得ることを明らかにした。本研究成果は類天疱瘡の治療薬開発に新たな戦略をもたらし得るものである。

(論文審査の結果の要旨)

ジペプチジルペプチダーゼ4 (DPP4) 阻害薬は、最も広く用いられている2型糖尿病治療薬である。一方、近年頻度は低いものの副作用の一つとして類天疱瘡が発症することが報告され、DPP4阻害薬の使用数拡大に従いその報告数も増加傾向にある。類天疱瘡は表皮基底膜部抗原に対する自己抗体を原因として発症する自己免疫性水疱症であるが、発症要因は不明であり治療法もステロイド剤等限定的である。そのため、DPP4阻害薬による類天疱瘡の発症抑制方法を創出することは、有用な薬剤の安全使用、及び副作用発生時の対処法を提供するうえで非常に重要である。そこで、この課題を解決するため、近年医療・創薬において着目されている臨床ビッグデータ解析に従来の薬理学的実験を組み合わせる「リバーstransレーションリサーチ法」を用い、DPP4阻害薬誘発類天疱瘡の抑制方法を探索した。

## 第2章 臨床ビッグデータ解析によるDPP4阻害薬誘発類天疱瘡抑制薬の探索

本章では、2つの臨床ビッグデータ解析によりDPP4阻害薬による類天疱瘡の発症を抑制可能な薬剤の同定を行った。まず、米国食品医薬品局 (FDA) が運営する薬物有害事象自発報告データベースFAERSを用い、DPP4阻害薬誘発類天疱瘡を抑制する併用薬の探索を試みた。その結果、DPP4阻害薬による増加する類天疱瘡報告オッズ比が、ACE阻害薬であるリシノプリルの併用により低下することが明らかとなった。本結果の妥当性を検証するため、米国のレセプトデータベースIBM® MarketScan® Research databasesを用いた時系列解析を実施した。その結果、DPP4阻害薬処方後にリシノプリルが処方された群の類天疱瘡発症率は、リシノプリル非処方群に比べ有意に低下することが示された。一方でDPP4阻害薬の投与量及び血糖値低下作用に対し、リシノプリル処方には影響を示さなかった。以上の結果より、リシノプリルはDPP4阻害薬誘発類天疱瘡の発症を、血糖値低下作用に影響せず抑制する薬剤であることが示された。

## 第2章 リシノプリルによるDPP4阻害薬誘発類天疱瘡抑制機序の解析

本章では薬理学的実証によるDPP4阻害薬誘発類天疱瘡に対するリシノプリルの作用機序解析と新たな創薬ターゲットの探索を実施した。DPP4阻害薬による類天疱瘡の発症機序のひとつとして、M2型マクロファージからのMMP9産生が示唆されている。そこで、本機序に対するDPP4阻害薬とリシノプリルの作用を検証した。ヒト末梢血単核球から単離した単球をCSF-1とともにDPP4阻害薬を処置した結果、単球のM2型マクロファージへの分化が促進され、MMP9発現が亢進した。DPP4阻害薬の本作用は、リシノプリルを共処置することにより抑制された。次に、リシノプリルのターゲットであるACEが属するレニン-アンジオテンシン経路の酵素、並びにレセプターの発現を解析した。結果、DPP4阻害薬はACE2の発現を亢進させ、リシノプリルがこれを抑制することが明らかとなった。そこで、ACE2発現亢進によって産生が亢進するアンジオテンシン1-7、そのレセプターであるMasRに着目し、MasR阻害薬A779の作用を検証した。結果、リシノプリルと同様、A779はDPP4阻害薬によって亢進するMMP9発現を抑制した。以上の結果より、DPP4阻害薬によるMMP9産生亢進をリシノプリルがアンジオテンシン1-7/MasR軸を介して抑制することが類天疱瘡の発症抑制に繋がること、加えてMasR阻害が新たな治療ターゲットとなる可能性が示された。

以上、著者は臨床ビッグデータ解析と薬理学的実証を組み合わせることで、DPP4阻害薬誘発類天疱瘡の発症をリシノプリルが抑制すること、及びMasRが新規薬剤ターゲットとなり得ることを明らかにした。本研究成果は類天疱瘡の治療薬開発に新たな戦略をもたらし得るもの

である。

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5年2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。

要旨公表可能日： 年 月 日以降