

京都大学	博士（薬学）	氏名	鈴木茉莉
論文題目	臨床ビッグデータ解析に基づくボルテゾミブ誘発末梢神経障害の治療薬の探索		
<p>（論文内容の要旨）</p> <p>ボルテゾミブは、不要タンパク質を特異的かつ急速に分解するプロテアソームを選択的に阻害することで腫瘍細胞にアポトーシスを誘導する抗悪性腫瘍薬である。再発または難治性の多発性骨髄腫に頻用される一方で、高頻度に認められる末梢神経障害の発現が大きな問題となっている。ボルテゾミブ誘発末梢神経障害は手足の末端における疼痛を伴う灼熱感、感覚過敏あるいは感覚鈍麻などの感覚異常を特徴とし、報告により異なるが、その発生率は8.4-80.5%に達し、また重症度についても日常生活に支障をきたすようなグレードの高いものが1.0-33.2%の患者に発生する。痛みなどの症状緩和に抗うつ薬や抗けいれん薬が用いられることもあるが、その治療効果は未だ十分に評価されておらず、重篤になった場合、ボルテゾミブの減薬や休薬を余儀なくされ、がん治療に影響を与えることもある。したがって、ボルテゾミブ誘発末梢神経障害に対する効果的な治療法あるいは予防法の確立は、質の高いがん治療に大きく貢献するものと考えられる。</p> <p>一方、ドラッグリポジショニングは市販後の薬を本来の適応症とは別の疾患の治療に使用すること、および新規治療ターゲットを見出す手法であり、短い開発期間、低いコストでの治療薬開発を可能とする。近年の医療情報の大規模化を背景に、電子カルテや市販後調査などのリアルワールドデータ解析を通じた網羅的なドラッグリポジショニングが可能となりつつある。このような背景のもと本研究では医薬品有害事象データベースの解析により、ボルテゾミブ誘発末梢神経障害に高い効果を示す既存薬を探索した。さらに見出した医薬品のボルテゾミブ誘発末梢神経障害マウスに対する治療効果およびその分子機序の解明を目指し検討を行い、以下の新知見を得た。</p> <p>第1章 臨床ビッグデータ解析によるボルテゾミブ誘発末梢神経障害治療薬の網羅的探索</p> <p>本章では、臨床ビッグデータ解析によりボルテゾミブ誘発末梢神経障害を抑制する薬物の網羅的探索を行った。米国食品医薬品局（FDA）が管理する薬物有害事象自発報告データベースFDA adverse event report system (FAERS)を、疾患の発生リスクの指標として報告オッズ比（ROR）を有意性の指標とし、Z値を用いて解析した。末梢神経障害のRORが高値であった医薬品にはパクリタキセルやオキサリプラチンなどの末梢神経障害を起こす抗がん薬が挙げられたが、その中でボルテゾミブのZ値は最も高かった。ボルテゾミブと併用された医薬品のうち、末梢神経障害のRORを低下させる薬を探索したところ、最も効果的な薬としてテムシロリムスが見出され、また、作用点が同じラパマイシンおよびエベロリムスもRORを低下させることが示された。これらはmammalian target of rapamycin (mTOR)を標的分子とするmTOR阻害薬と知られ、臨床において免疫抑制薬や抗がん薬として使われるが、鎮痛薬としては使用されていない。さらに、FAERSデータ解析からは不明である医薬品と有害事象の因果関係を明らかにするため、薬物使用の時系列が明ら</p>			

かであるレセプトデータベースJMDC Claimsのデータを使用した解析を行った。JMDCのデータベースは日本の健康保険組合から月単位で集められたレセプトデータから構成されるが、ボルテゾミブとmTOR阻害薬を併用した患者数が少なく解析が困難であったため、ここではボルテゾミブと末梢神経障害の発生の時間的な順序についてsequence symmetry analysis解析を行った。その結果、有意性の指標となる調整順序比adjusted sequence ratioの95%信頼区間の下限が1.0を超えたことから、ボルテゾミブの使用と末梢神経障害の発生の間に因果関係が示された。これらの解析結果から、mTOR阻害薬はボルテゾミブ誘発末梢神経障害に対する抑制効果を持つ可能性が示された。

## 第2章 ボルテゾミブ誘発末梢神経障害マウスに対するmTOR阻害薬の鎮痛効果の検討および分子機序の解明

本章では、FAERSデータ解析によりボルテゾミブ誘発末梢神経障害の抑制薬として見出されたmTOR阻害薬の効果の検討および分子機序の解明を試みた。ボルテゾミブ誘発末梢神経障害マウスで認められる機械的刺激に対する過敏応答を指標とした行動実験により、mTOR阻害薬であるラパマイシンもしくはエベロリムスの鎮痛効果を検討した。ラパマイシンもしくはエベロリムスの全身もしくは髄腔内への投与は、ボルテゾミブ投与マウスの機械過敏応答を一過性に抑制した。またmTOR阻害薬の標的分子であるmTOR complex 1により活性化されるribosomal protein S6 kinase 1 (S6K1)に対する阻害薬であるPF-4708671の髄腔内投与により、mTOR阻害薬と同様に一過性の鎮痛効果が観察された。これらの結果は臨床ビッグデータ解析の結果を裏付けるものであり、ボルテゾミブ誘発末梢神経障害治療薬としてのmTOR阻害薬の有用性を示唆するとともに、創薬標的としてのS6K1の有望性を示唆するものである。

以上、リアルワールドデータの一つである医薬品有害事象のビッグデータ解析と病態モデル動物における作用機序解析に基づき、ボルテゾミブ誘発末梢神経障害に対して治療効果を示す薬としてmTOR阻害薬を見出すとともに、その創薬標的としてS6K1を見出した。本研究成果はボルテゾミブ誘発末梢神経障害の治療に新たな戦略をもたらし得ると考えられる。

(論文審査の結果の要旨)

ボルテゾミブは、不要タンパク質を特異的かつ急速に分解するプロテアソームを選択的に阻害することで腫瘍細胞にアポトーシスを誘導する抗悪性腫瘍薬であるが、高頻度に認められるボルテゾミブ誘発末梢神経障害(BIPN)が大きな問題となっている。したがって、BIPNに対する効果的な治療法あるいは予防法の確立は、質の高いがん治療に大きく貢献するものと考えられる。また、近年の医療情報の大規模化を背景に、電子カルテや市販後調査などのリアルワールドデータ解析を通じた網羅的なドラッグリポジショニングが可能となりつつある。このような背景のもと、本研究では医薬品有害事象データベースの解析により、BIPNに高い効果を示す既存薬を探索した。さらにマウスBIPNモデルに対する、見出した医薬品の治療効果およびその分子機序の解明を目指した検討を行い、以下の新知見を得た。

### 第1章 臨床ビッグデータ解析によるBIPN治療薬の網羅的探索

本章では、臨床ビッグデータ解析によりBIPNを抑制する薬物の網羅的探索を行った。米国食品医薬品局(FDA)が管理する薬物有害事象自発報告データベースFAERSを用いて、ボルテゾミブと併用された医薬品のうち、末梢神経障害の報告オッズ比(ROR)を低下させる薬を探索したところ、最も効果的な薬としてmTOR阻害薬であるテムシロリムス、ラパマイシンおよびエベロリムスが浮かび上がった。さらに薬物使用の時系列が明らかであるレセプトデータベースJMDC Claimsのデータを使用した解析を行ったところ、ボルテゾミブの使用と末梢神経障害の発生の間に因果関係が示された。これらの解析結果から、mTOR阻害薬はBIPNに対する抑制効果を持つ可能性が示された。

### 第2章 BIPNマウスに対するmTOR阻害薬の鎮痛効果の検討および分子機序の解明

本章では、BIPNの抑制薬として見出されたmTOR阻害薬の分子機序の解明を試みた。マウスBIPNモデルで認められる機械的刺激に対する過敏応答を指標とした行動実験により、mTOR阻害薬であるラパマイシンもしくはエベロリムスの全身もしくは髄腔内への投与は、ボルテゾミブ投与マウスの機械過敏応答を一過性に抑制した。またmTOR阻害薬の標的分子であるmTOR complex 1により活性化されるS6K1に対する阻害薬であるPF-4708671の髄腔内投与により、mTOR阻害薬と同様に一過性の鎮痛効果が観察された。これらの結果は臨床ビッグデータ解析の結果を裏付けるものであり、BIPN治療薬としてのmTOR阻害薬の有用性を示唆するとともに、創薬標的としてのS6K1の有望性を示唆するものである。

以上、リアルワールドデータの一つである医薬品有害事象のビッグデータ解析と病態モデル動物における作用機序解析に基づき、BIPNに対して治療効果を示す薬としてmTOR阻害薬を見出すとともに、その創薬標的としてS6K1を見出した。本研究結果はBIPNの治療薬開発に資する重要な基礎的知見となるものである。

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6年2月16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。