

( 続紙 1 )

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                         |    |         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----|---------|
| 京都大学                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 博士（薬科学）                 | 氏名 | 財 部 将 孝 |
| 論文題目                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | ネットワーク情報に基づく薬物相互作用の特徴解析 |    |         |
| <p>（論文内容の要旨）</p> <p>複数の医薬品を併用した場合に薬効の減弱や増強、副作用の発現が引き起こされることがある。このような有害な薬物相互作用のうち既知のものは医薬品添付文書に記載されているが、医薬品の多様な組み合わせがある中で一つ一つの情報を正しく把握することは難しい。本研究は医薬品添付文書より相互作用データを網羅的に抽出し、特徴的な相互作用パターンを分類・整理することで体系的な知見を獲得すること、また医療従事者以外への専門知識の提供を可能にすることを目的とした。</p> <p>まず JAPIC 医薬品添付文書データベースから薬物相互作用と代謝酵素についての情報を抽出し、KEGG DRUG および DrugBank データベースから代謝酵素と標的分子の情報を取得した。JAPIC では市販の医薬品ごとに固有の ID が与えられており、化学構造をベースにした KEGG DRUG ID（D 番号）との対応により、抽出した相互作用データを D 番号のペアに変換した。次に ATC 分類の第 3～5 階層を用いて D 番号のグループ化を行い、薬物相互作用を薬物グループ間の相互作用として表した。その結果、化合物レベル（D 番号）で 64466 あった相互作用数は、ATC 分類の第 5 階層から第 3 階層でそれぞれ 34101、7961、3353 にまとめられた。</p> <p>相互作用のタイプとしては第 1 に薬物代謝酵素 cytochrome P450 が作用機序として関わるものが多くみられ、その中でも多くが CYP3A4 を介するものであった。このような相互作用は薬物代謝に影響し薬効の増減を引き起こす事がすでによく知られている。第 2 のタイプとして標的分子が重なるものについて解析を進め、同じ分子または分子ファミリーに含まれるもの、KEGG PATHWAY マップで同じ経路上で繋がっている分子を標的とする相互作用を探索し、結果として G タンパク質共役受容体や GABAA 受容体等に関わる特徴的な相互作用が同定された。第 3 のタイプとして代謝酵素や標的分子で特徴付けられなかった相互作用について、ATC 分類の階層ごとに薬物グループ間で多くの相互作用が報告されているものについて抽出を行った。その結果、ATC コードの D07A（副腎皮質ステロイド）と C03A/C03B（低許容値の利尿薬）、M03A（筋弛緩薬）と J01G（アミノグリコシド系抗菌薬）等多くのパターンが得られた。最後に相互作用情報を JAPIC ID、D 番号、ATC コードといった階層で整理することにより、個々の医薬品添付文書には必ずしも記載されていない情報を提供できることが確認された。</p> <p>以上の解析結果はデータベース化され、薬物相互作用の知識を医療従事者以外へ提供できること、医療用医薬品だけでなく一般用医薬品、さらには健康食品等との飲み合わせについても、副作用の予見と回避に向けた情報を提供できる可能性を示した。</p> |                         |    |         |

(論文審査の結果の要旨)

医療の現場では、多種類の医薬品が同時に投与されることは珍しいことではない。一方で、複数の医薬品の同時投与による薬理学上の問題、例えば、薬効の減弱、副作用の増強、あるいは身体への重篤な症状の発生などについて、十分な知識が蓄積あるいは共有されているとは言い難い状況である。このような望ましくない薬物相互作用の原因としては、例えば、服用した薬物の体内動態の変化や、同じまたは逆の薬理作用を示す薬物の併用が知られている。しなしながら、従来は個別の薬物の体内動態や薬効情報がデータベースとして蓄積されているのみで、多数の薬物を網羅的に解析し、薬物相互作用の特徴的なパターンを抽出する解析は行われていなかった。このような背景のもと、本研究は我が国の医療用医薬品添付文書に記載された薬物相互作用の特徴的なパターンを抽出・分類し、体系的な知見を獲得することを目的としている。

申請者はまず JAPIC 医療用医薬品添付文書データベースから薬物相互作用と代謝酵素についての情報を抽出した。添付文書は自然言語で書かれているので、プログラム処理と手作業を組み合わせ、10,516 の添付文書から 1,895,107 の相互作用ペアを得ている。これを化学構造でまとめるため KEGG DRUG の D 番号に変換し、相互作用ネットワークの全体像を D 番号レベル、ATC 分類の第 5 から第 3 階層のレベルで作成している。それぞれのレベルでの相互作用数は 64,466、34,101、7,961、3,353 であった。既存の医薬品間の関係を網羅的な大規模ネットワークで示した最初の例であると言える。

次に申請者はこの膨大な相互作用ネットワークから特徴的なパターンを抽出し分類することを試みている。そのためよく知られたタイプとして、第 1 に代謝酵素が重なるもの、第 2 に標的分子が重なるものを最初に考慮した。第 1 のタイプは抽出された相互作用のうち最も数が多く、とくに CYP3A4 サブファミリーが関与するのが最多であった。第 2 のタイプはタンパク質ファミリーとして同じもの、KEGG PATHWAY マップの経路上で繋がっているものも含めて解析し、薬物が同じ経路上で協調的に作用することによって薬効に影響を与える可能性が確認された。両者のいずれの属さない第 3 のタイプでは ATC 分類の階層情報を用い、多くの相互作用が報告されているものについて抽出を行った結果、副腎皮質ステロイドと低許容値の利尿薬、筋弛緩薬とアミノグリコシド系抗菌薬といった例を多数見いだした。相互作用情報を階層的にまとめることは、下のレベルで一部に記述漏れがあっても対応でき、実用的価値が認められる。

このように薬物間相互作用の知識を網羅的に蓄積し、分類・整理した研究は過去に例がなく、本研究は望ましくない医薬品の相互作用を事前に予見する手法の開発に、一定の可能性を与えるものである。また収集された情報はデータベース化されており、医療従事者以外への専門知識の提供などで大いに活用されることが期待される。

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。

さらに、平成２２年２月２３日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 平成 年 月 日以降