

医療ビッグデータ解析およびオミクスデータ解析に基づく ドラッグリポジショニングにより抗がん剤副作用に対する治療法を開発



国立大学法人
徳島大学

徳島大学大学院医歯薬学研究部 臨床薬理学分野の石澤啓介教授・新村貴博
研究員、徳島大学病院 薬剤部の相澤風花特任助教、岡山大学病院 薬剤部
の座間味義人教授、九州大学大学院薬学府 臨床育薬学分野の川尻雄大助教
らの研究グループは、医療ビッグデータ解析とオミクスデータ解析を基盤
とした新たな創薬アプローチにより、高脂血症治療剤シンバスタチンが抗
がん剤誘発末梢神経障害に有効であることを見出しました。今後、実臨床
におけるさらなる有効性の検討により、治療薬として実用化されると考え
ています。さらに、本研究で用いた創薬戦略は、様々な疾患に応用可能で
あり、希少疾患や難治性疾患の治療薬開発に貢献することが期待されます。

【研究の背景】

新たな医薬品の開発には9~17年の期間と約500億円の費用を要するといわれ
ています。特に、薬剤性副作用や難病・希少疾患などの疾患領域は、患者数が
少なく、基礎研究で治療薬候補が見出された場合であっても、ヒトにおける治
療薬候補の有効性や安全性を評価することが困難であるため、新規治療薬の開
発が進んでいませんでした。そのため、患者数が少ない疾患でも、ヒトにおけ
る有効性と安全性を評価できるような創薬手法の開発が求められています。

近年、薬剤性副作用報告などの医療情報やトランスクリプトームなどのオミ
クス情報に関するデータベースが整備されており、研究に利用可能になってい
ます。これらのデータベースを用いることで、数百万症例もの実臨床の患者症
例における治療や病態に関する情報を研究に活用することが可能となります。

これまでに本研究グループでは、ヒトに対する安全性が確認されている既存
承認薬の新たな薬理作用を発見し、その医薬品を別の疾患の治療薬として応用
する”ドラッグリポジショニング”により薬剤性副作用や難治性疾患に対する治
療薬を探索してきました。このドラッグリポジショニングと医療ビッグデー
タ・オミクスデータ解析を融合した創薬アプローチを用いることで、患者数が
少ない疾患に対しても治療薬の開発が可能になると考え、研究を開始しました。

抗がん剤であるオキサリプラチンは、副作用としてしびれなどを伴う末梢神
経障害を高頻度で発現し、がん患者のQOL低下や治療の中止にもつながるため、
治療法が開発が求められていました。しかしながら、オキサリプラチン誘発末
梢神経障害は、その発症予測が困難であり患者数も少ないため、ヒトにおける
治療薬候補の有効性評価が難しく、これまでに有効な治療薬はありませんで
した。本研究では、医療ビッグデータとオミクスデータを用いて、既存承認薬の
中からオキサリプラチン誘発末梢神経障害に対して臨床上的有効性が示唆され
る治療薬候補を抽出し、有効性と作用機序を明らかにしました。

【研究成果の概要】

初めに、約770万件の薬剤性副作用報告が集積されたFDA有害事象報告シス

テム (FDA Adverse Event Reporting System: FAERS) データベースを用いて、オキサリプラチンに併用した場合に、オキサリプラチン誘発末梢神経障害を軽減する既存承認薬を検索しました。加えて、米国 NIH が提供している遺伝子発現データベース(The Library of Integrated Network-Based Cellular Signatures: LINCS)を用いて、オキサリプラチン誘発末梢神経障害に関連した遺伝子発現変化を打ち消す既存承認薬を探索しました。二つのデータベース解析の結果、高脂血症治療剤シンバスタチンが、オキサリプラチン誘発末梢神経障害の新規治療薬となる可能性が示唆されました。

さらに、オキサリプラチン誘発末梢神経障害モデルラットを用いて、有効性を検討した結果、シンバスタチンが神経軸索の変性を抑制し、オキサリプラチン投与によって生じる痛覚過敏反応を有意に軽減することが明らかとなりました。また、モデルラットの神経組織および神経細胞を用いた実験より、シンバスタチンの末梢神経障害抑制効果には、神経細胞における抗酸化酵素 Gstm1 の mRNA 発現量の増加が関与している可能性が示唆されました。

徳島大学病院の電子カルテデータを用いた後ろ向き観察研究においても、オキサリプラチンにスタチン系薬剤を併用している患者群で有意に末梢神経障害の発現頻度が低いことが確認されました。

【研究成果の意義・今後の展望】

本研究では、ビッグデータ解析や基礎実験、後ろ向き観察研究といった様々な研究手法を融合した創薬アプローチにより、オキサリプラチン誘発末梢神経障害に対してシンバスタチンが有効である可能性が示唆されました。今後、実臨床におけるさらなる有効性の検討により、治療薬として実用化されると考えています。

さらに、本研究で用いたデータ駆動型の創薬アプローチは、薬剤性副作用の他にも難治性疾患や希少疾患などの様々な疾患に応用可能です。これまでに有効な治療薬の少なかった疾患に対しても、本研究アプローチを用いることで治療薬開発につながることを期待されます。

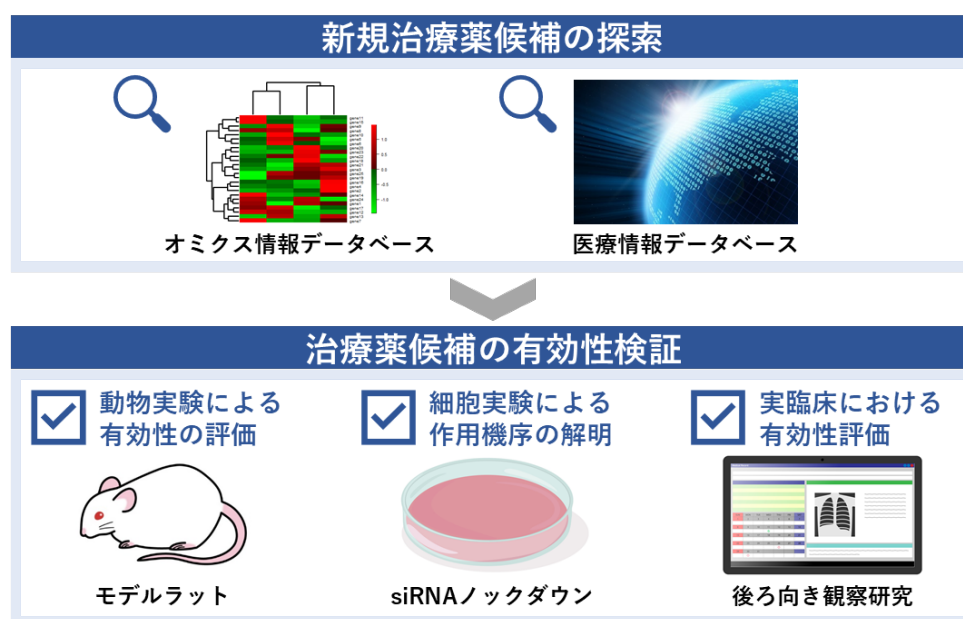


図. 本研究で用いた創薬アプローチの概要

【学術誌への掲載状況】

掲載誌名: Biomedicine & Pharmacotherapy (Impact Factor: 6.529)

論文題目: Identification of Prophylactic Drugs for Oxaliplatin-Induced Peripheral Neuropathy using Big Data

著者: Yoshito Zamami, Takahiro Niimura, Takehiro Kawashiri, Mitsuhiro Goda, Yutaro Naito, Keijo Fukushima, Soichiro Ushio, Fuka Aizawa, Hirofumi Hamano, Naoto Okada, Kenta Yagi, Koji Miyata, Kenshi Takechi, Masayuki Chuma, Toshihiro Koyama, Daisuke Kobayashi, Takao Shimazoe, Hiromichi Fujino, Yuki Izawa-Ishizawa, Keisuke Ishizawa

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床薬理学分野

担当者 新村貴博

電話番号 088-633-7471

メールアドレス niimura@tokushima-u.ac.jp

<報道に関すること>

徳島大学蔵本事務部医学部総務課総務係

電話番号 088-633-9116

メールアドレス isysoumu1k@tokushima-u.ac.jp