

有害事象ビッグデータから副作用の分子メカニズムを解明

—統合失調症治療薬が起こす高血糖はビタミンDで防止できる—

概要

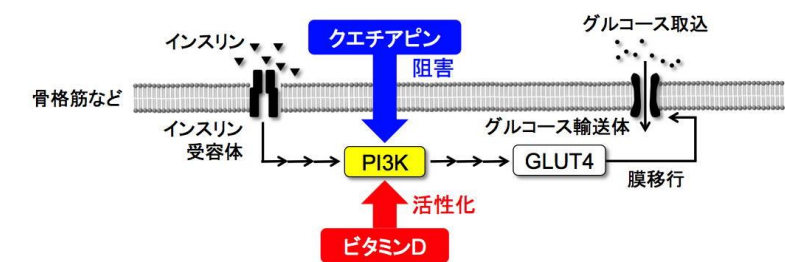
医薬品の有害事象（副作用）の発生メカニズムはごく一部しか明らかになっていません。本研究では、患者さんで実際に起きた有害事象の事例を蓄積したビッグデータを解析し、非定型統合失調症治療薬で起こる高血糖を軽減することができる併用薬としてビタミンDを見出し、それを動物実験で確認しました。さらにその分子メカニズムを遺伝子発現データベースや生体シグナル伝達マップを用いてPI3Kという酵素であると推定し、再び動物や細胞を用いて実証しました。このような「リバース・トランスレーショナルリサーチ」は、薬学領域における新しい研究手法として今後の展開が期待できます。

1. 背景

医薬品は望ましい薬効の他に、多くの場合で患者さんに好ましくない有害な副作用をもたらします。これを専門的には有害事象と呼びます。現在、臨床で起こったあらゆる有害事象は何百万件ものビッグデータとして蓄積され、公開されています。薬学研究科の博士課程大学院生である長島卓也さんと金子周司教授らは、このビッグデータから特定の有害事象を軽減する別の併用医薬品を見だし、その作用を動物実験で実証するとともに、さらに別のデータベースを用いて有害事象の分子メカニズム候補をあぶり出し、その仮説を再び動物や細胞を用いた実験で証明するという新しい研究手法に挑戦しました。

2. 研究手法・成果

クエチアピンなどの非定型統合失調症治療薬は、重篤な糖尿病に繋がる高血糖を起こすことがよく知られています。金子教授らのグループは、世界で最も大きな有害事象データベースである米国FAERSのビッグデータからクエチアピンによる高血糖を軽減させる別の医薬品を繰り返し計算によって探索し、最も有力な候補としてビタミンDを見出しました。実際、マウスを用いた動物実験において活性ビタミンD誘導体は、クエチアピンによる高血糖を軽減させ、その高血糖がインスリン抵抗性に基づくものであることが明らかになりました。



	FAERS解析から、ビタミンDがクエチアピンによる高血糖を改善するという仮説		これらの仮説から動物と細胞を用いて、クエチアピンによるインスリン抵抗性はビタミンDによるPI3K活性化で阻止できることを実証した
	生体パスウェイおよび遺伝子発現データベースから、クエチアピンはPI3Kを抑制するという仮説		

次に、生体シグナル伝達マップにおいてインスリン抵抗性に関与する生体分子の中から、遺伝子発現データベースにおいてクエチアピン投与によって発現変動が起こる遺伝子を絞り込んだところ、ホスファチジルイノシトール三リン酸キナーゼ（PI3K）が共通する作用点の候補分子として浮かび上がりました。このPI3Kのクエチアピンによる発現低下は動物実験でもビタミンD併用によって

上昇に転ずること、さらに骨格筋細胞を用いてクエチアピンが引き起こすインスリン抵抗性がビタミン D によって PI3K 系を活性化すると改善することを実証しました。

これらの結果から、クエチアピン投与がもたらすインスリン抵抗性と高血糖は、サプリメントとしても用いられるほど安全性の高いビタミン D の併用によって改善できることが期待されます。

3. 波及効果

このように医薬品有害事象のビッグデータと、生体遺伝子の発現や代謝データベースを組み合わせる仮説を導き出し、動物実験で実証する研究は世界でも新しい試みであり、すでに市販されている医薬品のリポジショニング（異なる適応症への新たな展開）による有害事象の軽減や回避のための具体的方策を提案できます。また、医療分野で今後蓄積される様々なビッグデータを活用する研究の端緒になるものと期待されます。

4. 今後の予定

本手法を様々な疾患領域の医薬品に対しても応用し、ほとんど不明な有害事象の分子メカニズムの解明に努力したいと思います。また、実際の臨床応用に結びつけていきたいと考えています。

<論文タイトルと著者>

Prevention of antipsychotic-induced hyperglycaemia by vitamin D: a data mining prediction followed by experimental exploration of the molecular mechanism

(抗精神病薬が起こす高血糖のビタミン D による防止：データマイニングによる仮説導出と実験による分子メカニズムの解明)

Takuya Nagashima, Hisashi Shirakawa, Takayuki Nakagawa, Shuji Kaneko

Scientific Reports 6, 26375 (2016) doi: 10.1038/srep26375.

<用語解説>

非定型統合失調症治療薬

古くからある統合失調症治療薬（抗精神病薬）はドパミン D2 受容体を遮断して精神安定作用を發揮しますが、その反面、強い副作用があります。非定型統合失調症治療薬とは、ドパミン D2 受容体遮断以外の多彩な作用機序をもつ新しい統合失調症治療薬の一群です。

<お問い合わせ先>

氏名：金子 周司（かねこ しゅうじ）

勤務場所の住所：京都市左京区吉田下阿達町 46-29 京都大学大学院薬学研究科

TEL: 075-753-4541 FAX: 075-753-4542

e-mail: skaneko*pharm.kyoto-u.a.c.jp（*を@に変えてください）