

日本医療研究開発機構 創薬基盤推進研究事業 事後評価報告書

I 基本情報

研究開発課題名： 有害事象の時系列解析と実証実験による創薬標的の導出

Identification of drug discovery targets through the analysis of clinical data and experimental validation

研究開発実施期間： 令和3年5月1日～令和5年3月31日

研究開発代表者 氏名：金子 周司

Shuji Kaneko

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：

国立大学法人 京都大学大学院・薬学研究科・薬学専攻生体機能解析学分野・教授

Professor, Kyoto University Graduate School of Pharmaceutical Sciences, National University Corporation

II 研究開発の概要

本研究開発では強迫性障害（OCD）、間質性肺疾患、精神刺激薬への依存と渴望という3種類の難治性病態に対して治療標的を見いだすことを目標とした。そこでまず米国有害事象自発報告（FAERS）と日米レセプトビッグデータ（日本JMDC, 米国IBM MarketScan）の解析から、これら症状を起こす薬剤とそれを低減させる併用薬をそれぞれ統計学的解析によって発掘した。さらにその実証実験とメカニズム解析を行うことによって新たな創薬標的を見出そうとして以下の成果を得た。

1) 強迫性障害（OCD）の治療標的の創出

有害事象自発報告FAERSを解析して得られたドパミンD₂受容体刺激薬で誘発される薬剤性OCD症状を抑制する薬物としてプロトンポンプ阻害薬（PPI）を見いだした。PPIの有効性に関してはIBM MarketScanを用いた時系列解析により検証・再現できた。

次にドパミンD₂受容体刺激薬キンピロールの反復投与によってマウスに発現する異常な反復性常同行動と学習行動の固執性という2種類のOCD病態モデルを用いてPPI併用薬の有効性が確認された。さらに脳スライス標本を用いた電気生理学的検討によって、QNP処置マウスの外側眼窩前頭皮質興奮性ニューロン

で見られる発火の過活動に対して PPI 処置が細胞内酸性化を介して興奮性を制御する治療メカニズムを明らかにした。

QNP 処置マウスで見られる OCD 症状のメカニズムとして、背側線条体間接路ニューロン (iMSN) の活動上昇があり、そこにはドパミン受容体下流の β アレスチンシグナルおよび NADPH オキシダーゼ 1 (NOX1) が関与すること、さらに β アレスチン阻害薬あるいは NOX1 阻害薬には OCD 症状を軽減させる作用があることを見いだした。

以上によって外側眼窩前頭皮質という脳領域におけるプロトンポンプ、背側線条体間接路における NOX1、 β アレスチンという 3 種類の機能分子が OCD 患者で見られる異常な反復性常同行動や学習行動の固執性といった症状に対して有望な創薬標的となりうることが明らかになった。

2) 間質性肺疾患の治療標的の創出

有害事象自発報告 FAERS を解析することによって、抗不整脈薬アミオダロン誘発の間質性肺疾患を抑制する併用薬として抗トロンビン薬であるダビガトランを見だし、その臨床効果について検証したところ日米で有害事象の発症率に大きな差があり、間質性肺疾患は日本人に多いことが判明した。そこで JMDC 社レセプトデータにより検証を行ったところダビガトランの有効性を確認した。

次に間質性肺疾患のモデルマウスをアミオダロン連続投与により作成し、ダビガトランの併用によって呼吸機能抑制による体重減少と死亡率が有意に抑制されることを実証した。また肺組織へのマクロファージの浸潤から慢性炎症像が確認されたが線維化像は観察されず、ダビガトランの有効性は慢性炎症の抑制であることが明らかになった。

続いて RNA シーケンシングと組織学的検討によって、アミオダロンはマクロファージにおいて血小板由来増殖因子受容体 α (PDGFR α) とマトリックスメタロプロテアーゼ 12 (MMP12) の発現上昇を介して慢性炎症を起こすこと、一方ダビガトランは PAR1 受容体の活性化を介して PDGFR α および MMP12 の発現を抑制することで治療に繋がることを明らかにした。実際に、PDGFR α 阻害薬の投与によって慢性炎症が抑制された。

以上のようにしてアミオダロン誘発の間質性肺疾患に対して PAR1、PDGFR α 、MMP12 という 3 種類のシグナル経路が有望な治療標的になることを明らかにした。

3) 覚醒剤・コカインの渴望再燃抑制標的の同定

薬物依存の研究は日本では困難を伴うが、米国では日本の 1000 倍以上もの薬物依存者が治療を継続している。そこで IBM MarketScan を用いてコカイン依存症治療症例を抽出し、様々な併用薬が薬物依存症治療に与える影響を検討した。依存症は再発性が高く、治療頻度の減少を検出することで治療が良好に進行していると考えられたため、依存症患者が薬物治療開始時点の前後で、外来での治療イベント、入院での治療イベント、外来および入院での同時イベントに重み付けを行う「イベントプロット」の手法を開発し、これに

よって依存症治療に与える薬物処方の効果を判定した。

その結果、1195 例のコカイン依存症患者において中枢透過性の高いアドレナリン α_1 受容体遮断薬であるタムスロシン、ドキサゾシン、テラゾシンのいずれかを使用した場合には処方前のイベント発生頻度が平均 1.25 であったものが処方後には 1.02 にまで低下し、発生頻度比として 0.82 (95%信頼限界 0.76–0.88) と有意な効果が確認された。またこれら α_1 遮断薬によって入院頻度も減少した。

そこでマウス場所嗜好性試験 (CPP) 法によってメタンフェタミンおよびコカインの精神依存モデルを作成し、アドレナリン α_1 受容体遮断薬の作用を評価した。これら精神興奮薬の反復投与による CPP スコアの上昇は社会的敗北 (SD) ストレス負荷によってコカインと同様に顕著に増大したが、 α_1 受容体遮断薬であるテラゾシンの投与によって CPP スコアは正常化した。この治療効果に関連する受容体サブタイプについて選択的遮断薬を用いて検討した結果、 α_{1A} 受容体がこの現象に関わっていることを突き止め、この結果は臨床データ解析から得られた所見と一致した。

さらに我々は SD ストレスによるコカイン CPP スコアの上昇を解消する方策として運動が顕著な効果を挙げることを見いだした。この物質的な基盤について検討した結果、運動に関連する物質 X の側脳室内投与によって SD 誘発 CPP スコアの上昇が抑制されることを見いだした。物質 X は脳内に発現する生体分子 Y に結合することが知られているので生体分子 Y 阻害薬である物質 Z を側脳室内に投与したところ、運動によるコカイン CPP 増大の抑制が消失した。これらの結果から、コカインあるいはメタンフェタミンといった強い依存性のある精神興奮薬の依存症治療において起こるストレス性渴望を鎮める治療標的として、アドレナリン α_{1A} 受容体、物質 X 補充、生体分子 Y といった 3 種類が有望であるとの結論に至った。

The goal of this research and development was to find therapeutic targets for three intractable symptoms: obsessive-compulsive disorder (OCD), interstitial lung disease, and psychostimulant dependence. We first discovered drugs that cause the adverse events, and then concomitant drugs that reduce the events from the analysis of self-report of adverse events (FAERS in the United States). The resultant hypotheses were then validated by statistical analysis of big data of insurance claims of Japan and the United States i.e. JMDC and IBM MarketScan, respectively.

1) Identification of therapeutic targets for OCD

By analyzing FAERS, a proton pump inhibitor (PPI) was found as the concomitant drug that suppresses dopamine D₂ agonist-induced OCD symptoms. The efficacy of PPI was also confirmed by time-series analysis using IBM MarketScan. The effectiveness of PPI was then confirmed using a mouse OCD model showing abnormal repetitive stereotypic behavior and perseverance of learning behavior after repeated administration of the dopamine D₂ receptor agonist quinpirole. Furthermore, electrophysiological studies using brain slice preparations clarified that PPI treatment controls hyperexcitability of lateral orbitofrontal cortex excitatory neurons in QNP-treated mice through intracellular acidification. Also, increased activity of dorsostriatal medium spiny neurons (iMSNs) was observed in QNP-treated mice with increased activity of β -arrestin signaling and NADPH oxidase 1 (NOX1) activity downstream of dopamine receptors. Furthermore, we found that β -arrestin inhibitors or NOX1 inhibitors alleviated the OCD symptoms. From these results, three functional molecules, i.e. proton pumps, NOX1, and β -arrestin, can be promising drug targets for the treatment of OCD symptoms. .

2) Identification of therapeutic targets for interstitial lung disease

By analyzing FAERS, we discovered dabigatran, an antithrombin drug, as a concomitant drug that suppresses amiodarone-induced interstitial lung disease. The hypothesis was confirmed with JMDC claims data. In a mouse model of interstitial lung disease induced by continuous administration of amiodarone, combined use of dabigatran significantly suppressed weight loss and death due to the depression of respiratory function. In addition, dabigatran was effective in suppressing infiltration of macrophages into the lung tissue. Subsequent RNAseq and histological studies showed that amiodarone induced chronic inflammation through upregulation of platelet-derived growth factor receptor alpha (PDGFR α) and matrix metalloproteinase 12 (MMP12). Dabigatran was effective in suppressing the expression of PDGFR α and MMP12 through PAR1. From these results, three signaling pathways, PAR1, PDGFR α , and MMP12, are promising therapeutic targets for amiodarone-induced interstitial lung disease.

3) Identification of stimulant/cocaine craving suppression targets

We developed an 'event plot' method that weighted the treatment events in the addiction therapy to determine the effect of drug prescribing on addiction treatment. We found that CNS-permeable α_1 -adrenergic blockers tamsulosin, doxazosin, or terazosin were favorable in the addiction therapy. In a model of psychological addiction to methamphetamine and cocaine using the mouse place preference test (CPP) method, adrenergic α_1 receptor blockers were effective in suppressing the stress-induced increase in CPP scores. Using selective blockers to investigate the receptor subtypes associated with this therapeutic effect, we identified that the α_{1A} receptor was involved in this phenomenon, which is consistent with findings from clinical data analysis.