



岡山大学記者クラブ

文部科学記者会

科学記者会

御中

令和4年3月18日

岡山大学

データサイエンスを基盤とした 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

◆発表のポイント

- ・医療ビッグデータやオミクスデータなどを活用したデータサイエンスにより、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いだしました。
- ・シンバスタチンが抗がん剤誘発末梢神経障害を抑制する分子メカニズムの一部を解明しました。
- ・本研究アプローチを用いることで、他の薬剤性副作用や、癌をはじめとする難治性疾患に対する創薬につながることを期待されます。

岡山大学病院薬剤部の座間味義人教授、牛尾聡一郎特任助教、同大学院医歯薬学総合研究科医療教育センターの小山敏広准教授、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、相澤 風花特任助教、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、データサイエンス^(注1)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いだしました。

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、治療法の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患者数が少なく、治療薬候補の有効性評価が困難であるため、これまでに臨床応用された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。今後、実臨床におけるさらなる有効性の検討するために、多施設共同臨床研究を展開し、臨床応用を目指しています。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、希少疾患や癌をはじめとする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。

本研究成果は、2022年3月1日に米国の医学誌「*Biomedicine & Pharmacotherapy*」に掲載されました。

本研究では、がん患者さんのQOLを著しく低下させる副作用であるオキサリプラチン誘発末梢神経障害に対して、安全な治療薬候補を見いだすことができました。

今後も、医療ビッグデータ解析を中心としたデータサイエンスにより、薬剤性副作用や癌をはじめとする難治性疾患などに対する治療法を見つけていきたいと考えています。



座間味教授



PRESS RELEASE

■発表内容

<現状>

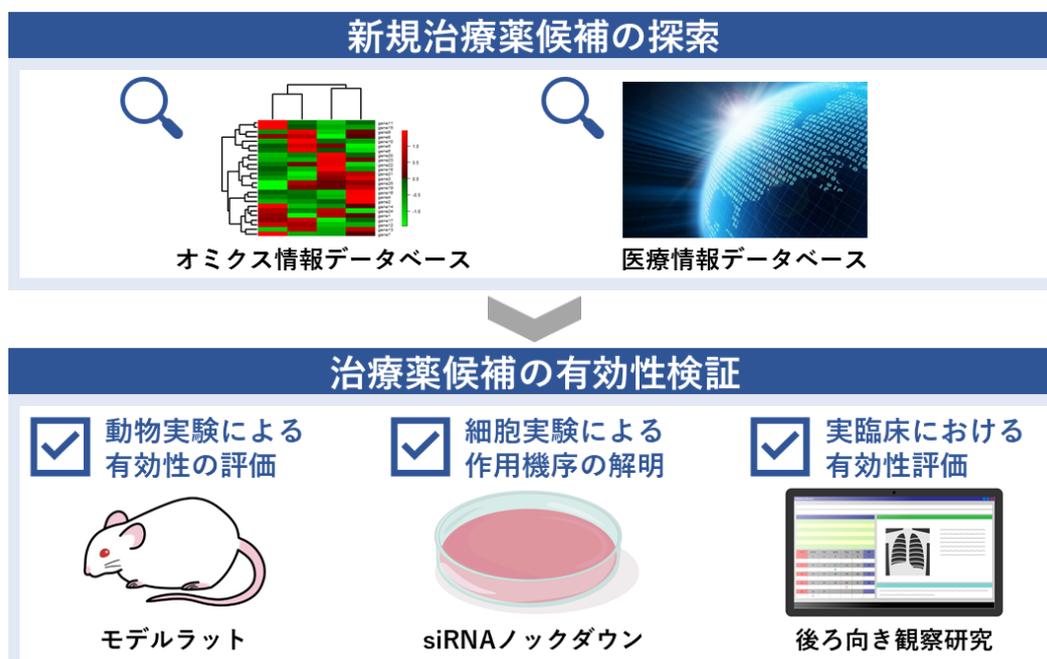
抗がん剤であるオキサリプラチンは、副作用としてしびれなどを伴う末梢神経障害を高頻度で発現し、がん患者のQOL低下や治療の中止にもつながるため、治療法の開発が求められていました。しかしながら、オキサリプラチン誘発末梢神経障害は、その発症予測が困難であり患者数も少ないため、ヒトにおける治療薬候補の有効性評価が難しく、これまでに有効な治療薬はありませんでした。

<研究成果の内容>

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^(注2)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。





PRESS RELEASE

<社会的な意義>

本研究では、ビッグデータ解析を基盤としたデータサイエンスや基礎実験、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癌をはじめとする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。

■論文情報

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

掲載紙 : *Biomedicine & Pharmacotherapy* (Impact Factor: 6.529)

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

DOI : 10.1016/j.biopha.2022.112744

URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35240525/>

■研究資金

本研究は、科学研究費助成事業 (学術変革領域研究 B [20H05798]、基盤研究 C [18K06785])、日本医療研究開発機構 (AMED) 橋渡し研究戦略的推進プログラム : シーズ A [A184]、創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム BINDS や臨床薬理研究振興財団 [2018A10]、中富健康科学振興財団、クラウドファンディングサポート OTSUCLE などの支援を受けて行いました。

■用語説明

- ・ (注1) オミクスデータ解析

生体に存在している分子を網羅的にまとめた情報を「オミクス」といい、この情報を用いた解析をオミクス解析といいます。

- ・ (注2) 後ろ向き観察研究

過去の診療データを利用して行う研究です。

<お問い合わせ>

岡山大学病院

薬剤部 助教 牛尾 聡一郎

(電話番号) 086-235-7650

(FAX) 086-235-7794

(メール) s-ushio@okayama-u.ac.jp

