

テンソル分解を用いた教師なし学習による変数選択法 を用いた薬物組織全体のモデル動物実験における 薬物治療反応の普遍性

田口 善弘^{1,a)} ターキー ターキー²

概要: 遺伝子発現プロファイルの薬物応答は創薬に対する重要な情報源になっているが、薬物投与が実際に遺伝子発現プロファイルにどのような影響を与えているかはあまり研究されていない。ここでは、15種類の薬剤を投与したマウスの24種の臓器における遺伝子発現プロファイルの変化を観測されたデータにテンソル分解を用いた教師なし学習による変数選択法を用いることで、薬剤投与の効果によって引き起こされる遺伝子発現プロファイルの変化について網羅的な解析を行ったのでその結果を報告する

1. はじめに

遺伝子発現プロファイルは創薬に於いて重要な指標として扱われるようになった [2], [3], [4]。この方法は一定程度成功を収めているにも関わらず、薬物投与時の遺伝子発現プロファイルの変化はあまり網羅的に研究は行われていない。本研究ではマウスに15種類の薬物を投与した時の24種類の臓器の遺伝子発現プロファイルを計測した結果を用いて、薬物投与の遺伝子発現プロファイルへの影響を解明することを目指す [1]。その際に用いた手法は筆者らが従来から提唱しているテンソル分解を用いた教師なし学習による変数選択法を用いることにする。

2. 方法と材料

2.1 遺伝子発現プロファイル

解析対象の遺伝子発現プロファイルは GEO ID GSE142068 でダウンロード可能。具体的には GSE142068_count_XXXXX.txt.gz という名前の24個のファイル(XXXXXには臓器名が入る)を Supplementary file からダウンロードした。24個の臓器は副腎、大動脈、基底膜、脳、大腸、眼球、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺、脾臓、耳下腺、下垂体、骨格筋、皮膚、頭蓋骨、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、白色脂肪組織である。15種類の薬は、Alendronate, Acetaminophen, Aripiprazole, Asenapine, Cisplatin, Clozapine, Clozapine, Empagliflozin, Lenalidomide, Lurasidone,

Olanzapine, Evolocumab, Risedronate, Sofosbuvir, Teriparatide, であるが Wild type(無処理)のサンプルも比較のため計測されている。

2.2 テンソル分解を用いた教師なし学習による変数選択法

詳細は著書 [5] に譲るが遺伝子発現プロファイルは $x_{ijkm} \in \mathbb{R}^{N \times 24 \times 18 \times 2}$ のテンソルの形に整形される。これは i 番目の遺伝子の j 番目の臓器に於ける k 番目の処置(投薬、WTに加えて2つの対称群を含む計18条件のうちの1つ)の m 番目の繰り返しの発現プロファイルである。これに HOSVD [5] と呼ばれるテンソル分解のアルゴリズムを適用することで

$$x_{ijkm} = \sum_{\ell_1=1}^{24} \sum_{\ell_2=1}^{18} \sum_{\ell_3=1}^2 \sum_{\ell_4=1}^N u_{\ell_1 j} u_{\ell_2 k} u_{\ell_3 m} u_{\ell_4 i} \quad (1)$$

を得る。ここで $G \in \mathbb{R}^{24 \times 18 \times 2 \times N}$ はコアテンソル、 $u_{\ell_1 j} \in \mathbb{R}^{24 \times 24}$, $u_{\ell_2 k} \in \mathbb{R}^{18 \times 18}$, $u_{\ell_3 m} \in \mathbb{R}^{2 \times 2}$, $u_{\ell_4 i} \in \mathbb{R}^{N \times N}$, は特異値行列で直交行列である。

遺伝子選択に用いる $u_{\ell_4 i}$ を選ぶために、どの $u_{\ell_1 j}, u_{\ell_2 k}, u_{\ell_3 m}$ が生物学的に意味があるかを解析し、さらに選ばれた ℓ_1, ℓ_2, ℓ_3 と絶対値が大きい $G(\ell_1 \ell_2 \ell_3 \ell_4)$ を持つ ℓ_4 を選ぶことで $u_{\ell_4 i}$ を選択する。

$u_{\ell_4 i}$ を選択した後、 $u_{\ell_4 i}$ がガウス分布に従うと仮定して(帰無仮説)

$$P_i = P_{\chi^2} \left[> \left(\frac{u_{\ell_4 i}}{\sigma_{\ell_4}} \right)^2 \right] \quad (2)$$

で遺伝子 i に P 値を付与する。 $P_{\chi^2}[>x]$ は引数が x より大きい累積 χ^2 乗分布である。一般には P_i をベンジャミ

¹ 中央大学

² キング・アブドゥルアズィーズ大学

a) tag@granular.com

本研究は原著論文として刊行済みである [1]。

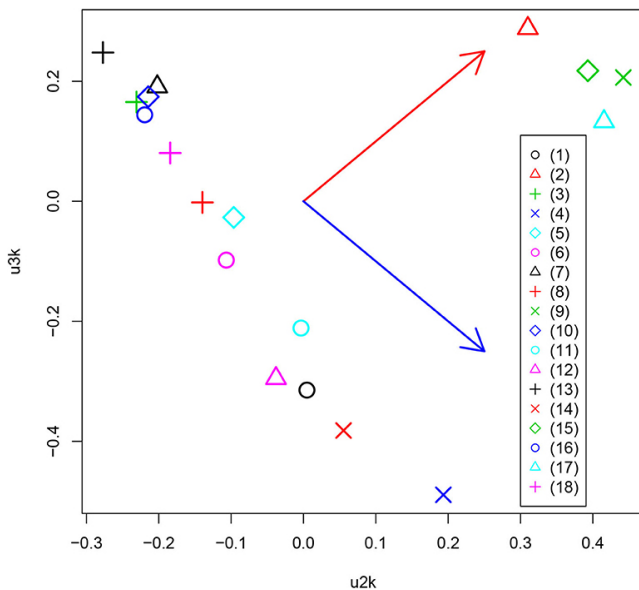


図 1 u_{2k} と u_{3k} の散布図。赤と青の矢印はそれぞれ操作群と対称群の区別、及び、投薬の内的な多様性を表現している。カッコ内の数字は投薬を表現する。英文の注釈を参照。

Fig. 1 Scatter plot between u_{2k} and u_{3k} attributed to drug treatment. Red and blue arrows represent distinct controls and drug treatments, and diversity among drug treatments, respectively. (1) Alendronate, (2) APAP, (3) Aripiprazole, (4) Asenapine, (5) Cisplatin, (6) Clozapine, (7) Dox, (8) EMPA, (9) FivePercentSucrose, (10) Lenalidomide, (11) Lurasidone, (12) Olanzapine, (13) Repatha, (14) Risedronate, (15) Sofosbuvir, (16) Teriparatide, (17) WT.No.treated, (18) 5percentCMC0.25percentTween80.

ニ/ホッホベルグ補正で多重比較補正し、補正 P 値が 0.01 以下の遺伝子を選択する。

3. 結果

3.1 投薬依存性

最初に、投薬の影響を考察した。式 (1) の $u_{\ell_{2k}}$ に注目した。 u_{1k} には薬物依存性が無かったので u_{2k} と u_{3k} に注目した (図 1)。平面内に投薬の関係が明瞭に表示されており、このような解析の有効性を示している。

3.2 臓器依存性

次に $u_{\ell_{1j}}$ で表現される臓器依存性を解析した (図 2)。特異値ベクトルごとに臓器特異的なプロファイルを示しており、脳と眼球、など機能ごとに近い臓器が同時に臓器依存性を示しており、このような解析の有効性を示している。

3.3 遺伝子選択

投薬依存性、臓器依存性について意味のある成果が得られたので、この結果を用いて投薬依存性の遺伝子発現プロファイルの影響を調べる。 ℓ_1 は 2,4,5,6 に注目し、 ℓ_2 は 2

と 3 に注目してどの ℓ_1 が絶対値が大きな $G(\ell_1\ell_2\ell_3\ell_4)$ を持つかを調べる。 ℓ_3 は 1 の時、 m 依存性のない (つまり繰り返しによらない) 成分を表すことが知られているので $\ell_3 = 1$ に固定した (表 1)。

興味深い事に臓器依存ごとに別の ℓ_4 が絶対値の大きな G と関係していることが解る。例えば神経系を表現する $\ell_1 = 2$ については ℓ_2 の値によらず $\ell_4 = 2$ の時に G の絶対値が大きい $\ell_4 = 2$ は他の臓器依存の場合には絶対値の大きな G に関係しない。また、 $\ell_2 = 2, 3$ は 2 つで合わせて投薬依存性を表現していたわけだが、 G の絶対値が最大の ℓ_4 が ℓ_2 の値に依らないのも示唆的である。この結果表 1 の太字で表現される G に相当する ℓ_4 がそれぞれ選択された。そこでこれらの $u_{\ell_{4i}}$ を用いて、式 (2) に基づいて P 値を付与して多重比較補正した後、補正 P 値が 0.01 以下の遺伝子を選択した (具体的な遺伝子のリストは原論文参照 [1])。選ばれた遺伝子が本当に臓器依存性を示しているかどうかを調べたのが表 2 である。具体的には図 2 に示すような臓器とそれ以外の臓器で、あるいは投薬において操作群と対称群の間に、統計的に有意な発現差があるかどうかを調べた。明らかに有意差がある遺伝子を選ばれていることが解る。このことからこのような方法で所望の遺伝子を選ばれていることが解った。

次にこれらの遺伝子の包含関係を見た (図 3)。完全に排他的ではないものの大部分の遺伝子は臓器群特異的に選択されており、一方で消化器系と目される GAS1,GAS2 は大きくオーバーラップしており、期待通りの遺伝子選択ができていることが伺われる。

3.4 エンリッチメント解析

次に選ばれた遺伝子の機能的な妥当性を見るために、エンリッチメント解析を行った。具体的には遺伝子を Enrichr [6] にアップロードした (表 3)。興味深いことに臓器依存性を示した遺伝子ごとに関係する疾患が検出されていることが解る (太字)。

4. 議論

それではこれらの薬は本当にこれらの臓器の疾患の治療薬として機能するのだろうか? こればかりは実際に実験をしてみないとわからないが、先行研究を調べることは出来る (表 4)。非常に興味深いことに、これらの薬剤は確かに当該臓器の疾患の治療薬や副作用を引き起こす薬剤として広範に先行研究で報告があることが解った。

5. おわりに

テンソル分解を用いた教師なし学習による変数選択法を 15 種類の薬をマウスに投薬した時の 24 種類の臓器の発現プロファイルに適用することで、投薬の標的臓器や疾患を予測・検出できることが解った。

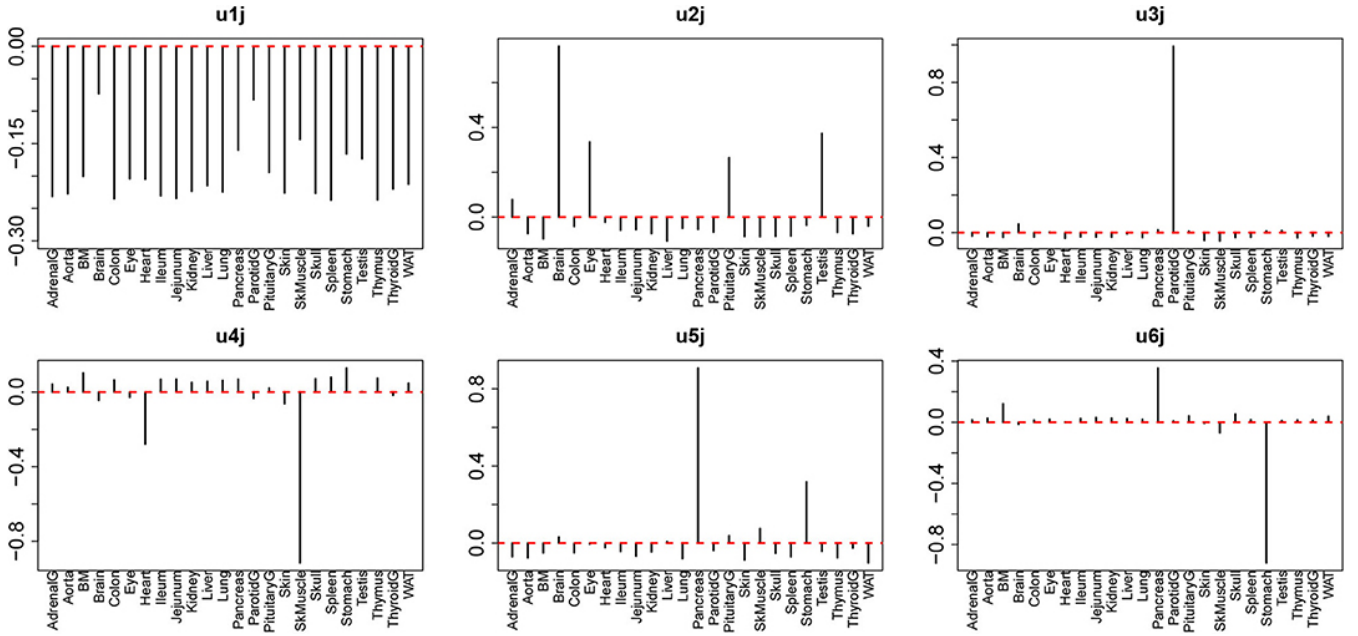


図 2 臓器に付与された特異値ベクトル、 $u_{\ell_1 j}$ 。 u_{1j} はなんの臓器依存性も示していないが、 u_{2j} は脳、眼球、下垂体、精巣に関係しているので主に神経系の臓器に関係しており、 u_{3j} は耳下腺特異的、 u_{4j} は心臓と骨格筋に関係しているので随意筋特異的、そして u_{5j} と u_{6j} は胃と膵臓に関係しているの消化器特異的である。

Fig. 2 Singular value vectors, $u_{\ell_1 j}$, attributed to tissues. u_{1j} : no tissue specificity. u_{2j} : Brain, Eye, Pituitary, and Testis, thus mostly neuron-specific. u_{3j} : Parotid-specific, u_{4j} : Heart and SkMuscle, thus muscle-specific, u_{5j} and u_{6j} : stomach and pancreas, thus, gastrointestinal-specific.

表 1 $\ell_1 = 2, 4, 5, 6$ の時の $G(\ell_1, 2, 1, \ell_4)$ と $G(\ell_1, 3, 1, \ell_4)$

Table 1 $G(\ell_1, 2, 1, \ell_4)$ and $G(\ell_1, 3, 1, \ell_4)$ for $\ell_1 = 2, 4, 5, 6$.

ℓ_1	2		4	
ℓ_4	$G(2, 2, 1, \ell_4)$	$G(2, 3, 1, \ell_4)$	$G(4, 2, 1, \ell_4)$	$G(4, 3, 1, \ell_4)$
1	131.248442	19.7819438	-98.4349019	-13.498228
2	-173.243689	-23.9915660	-4.8528076	1.113899
3	-11.859736	-3.2551088	-0.1595594	-1.116396
4	13.669561	2.4373120	-81.3734282	36.838277
5	26.610843	-0.3136913	-22.2440356	9.820737
6	-1.275395	4.5339065	-1.3753621	-5.318282
7	-18.306263	15.9791077	21.3673134	-11.230437
8	20.891762	26.5918473	3.9733331	-7.152480
9	21.836494	16.1461476	9.2972447	2.232529
10	11.717415	-12.8960548	1.4137802	-7.748038
ℓ_1	5		6	
ℓ_4	$G(5, 2, 1, \ell_4)$	$G(5, 3, 1, \ell_4)$	$G(6, 2, 1, \ell_4)$	$G(6, 3, 1, \ell_4)$
1	97.897860	-42.9481806	72.181307	27.3218396
2	9.267391	4.5503920	3.780984	6.3881436
3	-3.744432	0.2003586	2.340165	-0.2130656
4	1.648558	3.4031386	-9.812308	2.8751439
5	93.027741	-56.9322793	6.435061	8.5776220
6	-57.463765	23.2247109	-19.332916	34.1868710
7	28.276681	-26.9479131	30.604535	-18.8319412
8	12.884351	-13.8270607	1.798188	-10.6484624
9	-5.865058	1.0216563	9.581512	0.3507831
10	15.683762	3.7893181	-14.429706	-4.7985105

Values in bold correspond to those of ℓ_4 s used for gene selection with $u_{\ell_4 j}$.

表 2 臓器依存性、及び、投薬有効性の統計検定

Table 2 Statistical tests for distinct expression between the specified tissues and other tissues, and between drug treatments and controls.

ℓ_1	Tissue specificity	# of Genes	Specified tissues	P-values by statistical tests		
				Tissues	Drug treatment	
				t-test	Wilcoxon test	t-test
2	Neuron	18	Brain, Eye, Pituitary, Testis	2.14×10^{-24}	9.65×10^{-49}	0.22
4	Muscle	51	Heart, SkMuscle	1.99×10^{-55}	2.67×10^{-77}	0.04
5	Gastrointestinal	97	Pancreas, Stomach	8.48×10^{-11}	2.73×10^{-40}	8.13×10^{-22}
6		128		6.67×10^{-8}	8.69×10^{-90}	8.69×10^{-90}

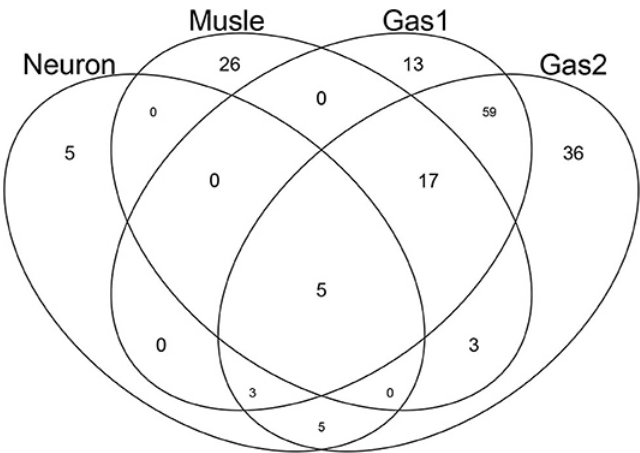


図 3 テンソル分解を用いた教師なし学習における変数選択法で選ばれた遺伝子のベン図。Neuron: u_{2j} で選ばれた遺伝子で神経系と目される。Muscle: u_{4j} で選ばれた遺伝子で随意筋系と目される。Gas1/Gas2: u_{5j} と u_{6j} で選ばれた遺伝子で消化器系と目される。

Fig. 3 Venn diagram of genes selected by TD-based unsupervised FE. Neuron: genes associated with u_{2j} , which is supposed to be neuron-specific. Muscle: genes associated with u_{4j} , which is supposed to be muscle-specific. Gas1 and Gas2: genes associated with u_{5j} and u_{6j} , respectively, which are supposed to be gastrointestinal-specific.

謝辞 本研究は科研費 19H05270 にサポートされている。

参考文献

[1] Taguchi, Y.-H. and Turki, T.: Universal Nature of Drug Treatment Responses in Drug-Tissue-Wide Model-Animal Experiments Using Tensor Decomposition-Based Unsupervised Feature Extraction, *Frontiers in Genetics*, Vol. 11, p. 695 (online), DOI: 10.3389/fgene.2020.00695 (2020).

[2] Dnerta· HandanMelike, Fuentealba Valenzuela, M., Partridge, L., Thornton, J. M.: Gene expression-based drug repurposing to target aging, *Aging Cell*, Vol. 17, No. 5, p. e12819 (online), DOI:

<https://doi.org/10.1111/accel.12819> (2018).

[3] Kim, I.-W., Jang, H., Kim, J. H., Kim, M. G., Kim, S. and Oh, J. M.: Computational Drug Repositioning for Gastric Cancer using Reversal Gene Expression Profiles, Vol. 9, No. 1 (online), DOI: 10.1038/s41598-019-39228-9 (2019).

[4] Le, B. L., Andreoletti, G., Oskotsky, T., Vallejo-Gracia, A., Rosales, R., Yu, K., Kosti, I., Leon, K. E., Bumis, D. G., Li, C., Kumar, G. R., White, K. M., Garcia-Sastre, A., Ott, M. and Sirota, M.: Transcriptomics-based drug repositioning pipeline identifies therapeutic candidates for COVID-19, Vol. 11, No. 1 (online), DOI: 10.1038/s41598-021-91625-1 (2021).

[5] Taguchi, Y.-H.: *Unsupervised Feature Extraction Applied to Bioinformatics*, Springer International Publishing (2020).

[6] Kuleshov, M. V., Jones, M. R., Rouillard, A. D., Fernandez, N. F., Duan, Q., Wang, Z., Koplev, S., Jenkins, S. L., Jagodnik, K. M., Lachmann, A., McDermott, M. G., Monteiro, C. D., Gundersen, G. W. and Ma'ayan, A.: Enrichr: a comprehensive gene set enrichment analysis web server 2016 update, *Nucleic Acids Research*, Vol. 44, No. W1, pp. W90–W97 (online), DOI: 10.1093/nar/gkw377 (2016).

[7] Oliveira, J. R. M. and Oliveira, M. F.: Primary brain calcification in patients undergoing treatment with the bisphosphonate alendronate, *Scientific Reports*, Vol. 6, No. 1 (online), DOI: 10.1038/srep22961 (2016).

[8] Harada, A., Ito, S., Matsui, Y., Sakai, Y., Take-mura, M., Tokuda, H., Hida, T. and Shimokata, H.: Effect of alendronate on muscle mass: Investigation in patients with osteoporosis, *Osteoporosis and Sarcopenia*, Vol. 1, No. 1, pp. 53 – 58 (online), DOI: <https://doi.org/10.1016/j.afos.2015.07.005> (2015).

[9] Hung, W. Y.: Contemporary review of drug-induced pancreatitis: A different perspective, *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*, Vol. 5, No. 4, p. 405 (online), DOI: 10.4291/wjgp.v5.i4.405 (2014).

[10] Ghanem, C. I., Pérez, M. J., Manautou, J. and Mottino, A. D.: Acetaminophen from liver to brain: New insights into drug pharmacological action and toxicity, *Pharmacological Research*, Vol. 109, pp. 119 – 131 (online), DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.02.020> (2016). Country in focus: Pharmacology in Argentina.

[11] Trappe, T. A., Carroll, C. C., Dickinson, J. M., LeMoine, J. K., Haus, J. M., Sullivan, B. E., Lee, J. D., Jemi-

表 3 Enrichr の “Disease Perturbations from GEO up” カテゴリと “Disease Perturbations from GEO down” カテゴリのエンリッチメント解析の結果

Table 3 Enrichment analysis for “Disease Perturbations from GEO up” and “Disease Perturbations from GEO down” by Enrichr.

Disease perturbations from GEO up			
Term	Overlap	P-value	Adjusted P-value
Neuron-specific genes			
Amyotrophic lateral sclerosis D01D-332 mouse GSE3343 sample 685	5/138	1.16×10^{-7}	9.72×10^{-5}
Retinitis Pigmentosa C0035334 mouse GSE128 sample 33	5/338	9.57×10^{-6}	4.01×10^{-2}
Muscle specific			
Polycystic Ovary Syndrome C0032460 human GSE6798 sample 292	21/306	2.87×10^{-25}	2.41×10^{-22}
Polycystic ovary syndrome D01D-11612 human GSE8157 sample 880	21/325	1.03×10^{-24}	4.32×10^{-22}
Insulin Resistance D01D-9352 human GSE36297 sample 581	20/290	4.52×10^{-24}	1.26×10^{-21}
Neurogenic Muscular Atrophy C0270948 rat GSE2566 sample 396	18/208	1.98×10^{-23}	4.15×10^{-21}
Nemaline myopathy D01D-3191 mouse GSE3384 sample 976	15/150	1.65×10^{-20}	2.77×10^{-18}
Psoriasis D01D-8893 mouse GSE27628 sample 822	18/346	2.06×10^{-19}	2.88×10^{-17}
Nemaline Myopathy C0206157 mouse GSE3384 sample 160	16/276	5.20×10^{-18}	6.24×10^{-16}
Muscular Dystrophy C0026850 mouse GSE2507 sample 405	16/278	5.84×10^{-18}	6.13×10^{-16}
Cystic fibrosis D01D-1485 mouse GSE3100 sample 1057	17/344	5.91×10^{-18}	5.51×10^{-16}
COPD - Chronic obstructive pulmonary disease C0024117 human GSE475 sample 343	16/289	1.09×10^{-17}	9.11×10^{-16}
Disease perturbations from GEO down			
Term	Overlap	P-value	Adjusted P-value
Gas1 genes			
Pancreatitis D01D-4989 mouse GSE3644 sample 513	36/238	9.21×10^{-45}	7.73×10^{-42}
Skin squamous cell carcinoma D01D-3151 human GSE2503 sample 627	37/373	5.24×10^{-39}	2.20×10^{-36}
Pancreatic ductal adenocarcinoma D01D-3498 mouse GSE53659 sample 699	26/101	1.24×10^{-38}	3.48×10^{-36}
Pancreatic invasive intraductal papillary-mucinous carcinoma D01D-8150 human GSE19650 sample 610	31/248	1.21×10^{-35}	2.54×10^{-33}
Cystic fibrosis D01D-1485 mouse GSE769 sample 1058	32/288	3.92×10^{-35}	6.58×10^{-33}
Acute pancreatitis C0001339 mouse GSE3644 sample 376	28/188	2.33×10^{-34}	3.26×10^{-32}
Cystic Fibrosis C0010674 mouse GSE769 sample 428	31/275	3.34×10^{-34}	4.00×10^{-32}
Chronic phase chronic myelogenous leukemia D01D-8552 human GSE5550 sample 456	30/270	7.05×10^{-33}	7.40×10^{-31}
Invasive ductal carcinoma D01D-3008 human GSE21422 sample 606	31/304	8.09×10^{-33}	7.54×10^{-31}
Eczema C0013595 human GSE6012 sample 268	26/163	1.06×10^{-32}	8.87×10^{-31}
Gas2 genes			
Skin squamous cell carcinoma D01D-3151 human GSE2503 sample 627	51/373	9.37×10^{-55}	7.86×10^{-52}
Pancreatitis D01D-4989 mouse GSE3644 sample 513	45/238	1.14×10^{-54}	4.77×10^{-52}
Systemic lupus erythematosus D01D-9074 human GSE10325 sample 691	43/210	9.36×10^{-54}	2.62×10^{-51}
Systemic lupus erythematosus (SLE) D01D-9074 human GSE36700 sample 512	47/294	1.50×10^{-53}	3.15×10^{-51}
Invasive ductal carcinoma D01D-3008 human GSE21422 sample 606	44/304	5.90×10^{-48}	9.90×10^{-46}
Eczema C0013595 human GSE6012 sample 268	37/163	7.47×10^{-48}	1.04×10^{-45}
Malignant Melanoma C0025202 human GSE3189 sample 117	41/250	6.75×10^{-47}	8.09×10^{-45}
Chronic phase chronic myelogenous leukemia D01D-8552 human GSE5550 sample 456	41/270	1.91×10^{-45}	2.00×10^{-43}
Sickle Cell Anemia C0002895 human GSE9877 sample 109	37/197	1.61×10^{-44}	1.50×10^{-42}
Actinic keratosis C0022602 human GSE2503 sample 350	46/429	4.69×10^{-44}	3.94×10^{-42}

Diseases in bold correspond to those related to specific tissues. Up to the top 10 ranked terms are shown.

- olo, B., Weinheimer, E. M. and Hollon, C. J.: Influence of acetaminophen and ibuprofen on skeletal muscle adaptations to resistance exercise in older adults, *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, Vol. 300, No. 3, pp. R655–R662 (online), DOI: 10.1152/ajpregu.00611.2010 (2011). PMID: 21160058.
- [12] Chen, S.-J., Lin, C.-S., Hsu, C.-W., Lin, C.-L. and Kao, C.-H.: Acetaminophen Poisoning and Risk of Acute Pancreatitis, *Medicine*, Vol. 94, No. 29, p. e1195 (online), DOI: 10.1097/md.0000000000001195 (2015).
- [13] Myrick, H., Li, X., Randall, P. K., Henderson, S., Voronin, K. and Anton, R. F.: The Effect of Aripiprazole on Cue-Induced Brain Activation and Drinking Parameters in Alcoholics, *Journal of Clinical Psychopharmacology*, Vol. 30, No. 4, pp. 365–372 (online), DOI: 10.1097/jcp.0b013e3181e75cfc (2010).
- [14] Kiraly, B. and Gunning, K.: A Case of Pancreatitis Associated With Aripiprazole in the Absence of Hyperglycemia, *The Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry*, Vol. 10, No. 06, pp. 484–485 (online), DOI: 10.4088/pcc.v10n0612e (2008).

表 4 神経系、筋肉、膵臓に対する治療薬や副作用薬剤としての既報一覧
Table 4 Previously reported drug effects on neuron (brain and eye), muscle and pancreas tissues. (*): Reported side effects.

Drugs	Tissue types		
	Neuron	Muscle	Pancreas or Stomach
Alendronate	Brain calcification [7]	Muscle mass [8]	Pancreatitis [9]
Acetaminophen (APAP)	Brain [10]	Skeletal muscle [11]	Pancreatitis [12]
Aripiprazole	Brain Activation [13]	Muscle spasms (*)	Pancreatitis [14]
Asenapine	Cognitive and monoamine dysfunction [15]	Muscle rigidity(*)	—
Cisplatin	Prefrontal cortex [16]	Muscle atrophy [17]	Pancreas [18]
Clozapine	Brain [19]	Myotoxicity [20]	Pancreatitis [21]
Doxycycline	Brain [22]	Smooth Muscle [23]	Acute pancreatitis [24]
Empagliflozin	Neurovascular unit and neuroglia [25]	Muscle sympathetic nerve activity [26]	Pancreatitis [27]
Lenalidomide	Memory loss [28]	Muscle cramp [29]	Pancreatic cancer [30]
Lurasidone	Acute schizophrenia [31]	Muscle(*)	—
Olanzapine	Brain stem [32]	Acute muscle toxicity [33]	Pancreatitis [34]
Repatha (Evolocumab)	—	Muscle-related statin Intolerance [35]	—
Risedronate (actonel)	Ocular myasthenia [36]	Muscle weakness [37]	Gastrointestinal cancer [38]
Sofosbuvir	Ocular surface [39]	Myositis [40]	Pancreatitis [41]
Teriparatide	—	Muscle Cramp [42]	Pancreatitis (*)

- [15] Elsworth, J. D., Groman, S. M., Jentsch, J. D., Valles, R., Shahid, M., Wong, E., Marston, H. and Roth, R. H.: Asenapine effects on cognitive and monoamine dysfunction elicited by sub-chronic phencyclidine administration, *Neuropharmacology*, Vol. 62, No. 3, pp. 1442 – 1452 (online), DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.08.026> (2012). Schizophrenia.
- [16] Huo, X., Reyes, T. M., Heijnen, C. J. and Kavelaars, A.: Cisplatin treatment induces attention deficits and impairs synaptic integrity in the prefrontal cortex in mice, *Scientific Reports*, Vol. 8, No. 1 (online), DOI: [10.1038/s41598-018-35919-x](https://doi.org/10.1038/s41598-018-35919-x) (2018).
- [17] Sakai, H., Sagara, A., Arakawa, K., Sugiyama, R., Hirotsaki, A., Takase, K., Jo, A., Sato, K., Chiba, Y., Yamazaki, M., Matoba, M. and Narita, M.: Mechanisms of cisplatin-induced muscle atrophy, *Toxicology and Applied Pharmacology*, Vol. 278, No. 2, pp. 190 – 199 (online), DOI: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2014.05.001> (2014).
- [18] Yadav, Y. C.: Effect of cisplatin on pancreas and testis in Wistar rats: biochemical parameters and histology, *Heliyon*, Vol. 5, No. 8, p. e02247 (online), DOI: [10.1016/j.heliyon.2019.e02247](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02247) (2019).
- [19] Li, C. H., Stratford, R. E., de Mendizabal, N. V., Creemers, T. I., Pollock, B. G., Mulsant, B. H., Remington, G. and Bies, R. R.: Prediction of brain clozapine and nortoclozapine concentrations in humans from a scaled pharmacokinetic model for rat brain and plasma pharmacokinetics, *Journal of Translational Medicine*, Vol. 12, No. 1 (online), DOI: [10.1186/1479-5876-12-203](https://doi.org/10.1186/1479-5876-12-203) (2014).
- [20] Reznik, I., Volchek, L., Mester, R., Kotler, M., Sarova-Pinhas, I., Spivak, B. and Weizman, A.: Myotoxicity and Neurotoxicity during Clozapine Treatment, *Clinical Neuropharmacology*, Vol. 23, No. 5, pp. 276–280 (online), DOI: [10.1097/00002826-200009000-00007](https://doi.org/10.1097/00002826-200009000-00007) (2000).
- [21] Bergemann, N., Ehrig, C., Diebold, K., Mundt, C. and v. Einsiedel, R.: Asymptomatic Pancreatitis Associated with Clozapine, *Pharmacopsychiatry*, Vol. 32, No. 02, pp. 78–80 (online), DOI: [10.1055/s-2007-979197](https://doi.org/10.1055/s-2007-979197) (1999).
- [22] Lucchetti, J., Fracasso, C., Balducci, C., Passoni, A., Forloni, G., Salmona, M. and Gobbi, M.: Plasma and brain concentrations of doxycycline after single and repeated doses in wild-type and APP23 mice, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, (online), DOI: [10.1124/jpet.118.252064](https://doi.org/10.1124/jpet.118.252064) (2018).
- [23] Bendeck, M. P., Conte, M., Zhang, M., Nili, N., Strauss, B. H. and Farwell, S. M.: Doxycycline Modulates Smooth Muscle Cell Growth, Migration, and Matrix Remodeling after Arterial Injury, *The American Journal of Pathology*, Vol. 160, No. 3, pp. 1089–1095 (online), DOI: [10.1016/s0002-9440\(10\)64929-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)64929-2) (2002).
- [24] Rawla, P. and Raj, J. P.: Doxycycline-Induced Acute Pancreatitis: A Rare Adverse Event, *Gastroenterology Research*, Vol. 10, No. 4 (online), available from <https://www.gastrores.org/index.php/Gastrores/article/view/838> (2017).
- [25] Hayden, M. R., Grant, D. G., Aroor, A. R. and DeMarco, V. G.: Empagliflozin Ameliorates Type 2

- Diabetes-Induced Ultrastructural Remodeling of the Neurovascular Unit and Neuroglia in the Female db/db Mouse, *Brain Sciences*, Vol. 9, No. 3 (online), DOI: 10.3390/brainsci9030057 (2019).
- [26] Jordan, J., Tank, J., Heusser, K., Heise, T., Wanner, C., Heer, M., Macha, S., Mattheus, M., Lund, S. S., Woerle, H. J. and Broedl, U. C.: The effect of empagliflozin on muscle sympathetic nerve activity in patients with type II diabetes mellitus, *Journal of the American Society of Hypertension*, Vol. 11, No. 9, pp. 604 – 612 (online), DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jash.2017.07.005> (2017).
- [27] Kishimoto, M., Yamaoki, K. and Adachi, M.: Combination Therapy with Empagliflozin and Insulin Results in Successful Glycemic Control: A Case Report of Uncontrolled Diabetes Caused by Autoimmune Pancreatitis and Subsequent Steroid Treatment, *Case Reports in Endocrinology*, Vol. 2019, pp. 1–8 (online), DOI: 10.1155/2019/9415347 (2019).
- [28] Rollin-Sillaire, A., Delbeuck, X., Pollet, M., Mackowiak, M.-A., Lenfant, P., Noel, M.-P., Facon, T., Leleu, X., Pasquier, F. and Rhun, E. L.: Memory loss during lenalidomide treatment: a report on two cases, *BMC Pharmacology and Toxicology*, Vol. 14, No. 1 (online), DOI: 10.1186/2050-6511-14-41 (2013).
- [29] Reece, D., Kouroukis, C. T., LeBlanc, R., Sebag, M., Song, K. and Ashkenas, J.: Practical Approaches to the Use of Lenalidomide in Multiple Myeloma: A Canadian Consensus, *Advances in Hematology*, Vol. 2012, pp. 1–14 (online), DOI: 10.1155/2012/621958 (2012).
- [30] Ullenhag, G. J., Mozaffari, F., Broberg, M., Mellstedt, H. and Liljefors, M.: Clinical and Immune Effects of Lenalidomide in Combination with Gemcitabine in Patients with Advanced Pancreatic Cancer, *PLOS ONE*, Vol. 12, No. 1, pp. 1–19 (online), DOI: 10.1371/journal.pone.0169736 (2017).
- [31] Yasui-Furukori, N.: Update on the development of lurasidone as a treatment for patients with acute schizophrenia, *Drug Design, Development and Therapy*, p. 107 (online), DOI: 10.2147/dddt.s11180 (2012).
- [32] Anwar, I. J., Miyata, K. and Zsombok, A.: Brain stem as a target site for the metabolic side effects of olanzapine, *Journal of Neurophysiology*, Vol. 115, No. 3, pp. 1389–1398 (online), DOI: 10.1152/jn.00387.2015 (2016). PMID: 26719086.
- [33] Keyal, N., Shrestha, G., Pradhan, S., Maharjan, R., Acharya, S. and Marhatta, M.: Olanzapine overdose presenting with acute muscle toxicity, *International Journal of Critical Illness and Injury Science*, Vol. 7, No. 1, pp. 69–71 (online), DOI: 10.4103/2229-5151.201962 (2017).
- [34] Kerr, T. A., Jonnalagadda, S., Prakash, C. and Azar, R.: Pancreatitis following Olanzapine Therapy: A Report of Three Cases, *Case Reports in Gastroenterology*, Vol. 1, No. 1, pp. 15–20 (online), DOI: 10.1159/000104222 (2007).
- [35] Nissen, S. E., Stroes, E., Dent-Acosta, R. E. and for the GAUSS-3 Investigators: Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance: The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial, *JAMA*, Vol. 315, No. 15, pp. 1580–1590 (online), DOI: 10.1001/jama.2016.3608 (2016).
- [36] Raja, V., Sandanshiv, P. and Neugebauer, M.: Risedronate induced transient ocular myasthenia, *Journal of Postgraduate Medicine*, Vol. 53, No. 4, p. 274 (online), DOI: 10.4103/0022-3859.37525 (2007).
- [37] Badayan, I. and Cudkowicz, M. E.: Profound Muscle Weakness and Pain after One Dose of Actonel, *Case Reports in Medicine*, Vol. 2009, pp. 1–3 (online), DOI: 10.1155/2009/693014 (2009).
- [38] Vinogradova, Y., Coupland, C. and Hippisley-Cox, J.: Exposure to bisphosphonates and risk of common non-gastrointestinal cancers: series of nested case-control studies using two primary-care databases, *British Journal of Cancer*, Vol. 109, No. 3, pp. 795–806 (online), DOI: 10.1038/bjc.2013.383 (2013).
- [39] Salman, A. G.: Ocular Surface Changes With Sofosbuvir in Egyptian Patients With Hepatitis C Virus Infection, *Cornea*, Vol. 35, No. 3, pp. 323–328 (online), DOI: 10.1097/ico.0000000000000736 (2016).
- [40] Patel, S., Trakroo, S., Sanaka, S. and Qureshi, K.: Severe Myositis With the Use of Sofosbuvir/Ledipasvir for Hepatitis C Infection: A Case of Unexpected Interactions, *American Journal of Gastroenterology*, Vol. 110, p. S333 (online), DOI: 10.14309/00000434-201510001-00761 (2015).
- [41] Margapuri, J. and Jubbal, S.: 902: ACUTE PANCREATITIS FOLLOWING TREATMENT WITH LEDIPASVIR/SOFOSBUVIR FOR HEPATITIS VIRUS INFECTION, *Critical Care Medicine*, Vol. 47, p. 430 (online), DOI: 10.1097/01.ccm.0000551651.45733.80 (2019).
- [42] Kakaria, P. J., Nashel, D. J. and Nylen, E. S.: Debilitating Muscle Cramps after Teriparatide Therapy, *Annals of Internal Medicine*, Vol. 142, No. 4, pp. 310–310 (online), DOI: 10.7326/0003-4819-142-4-200502150-00023 (2005).