

難治性疾患研究開発・支援センターの 取り組みと今後の展開

難治性疾患研究開発・支援センター長
木村友則

難治性疾患研究開発・支援センター

中長期計画期間

平成29年度から平成33年度

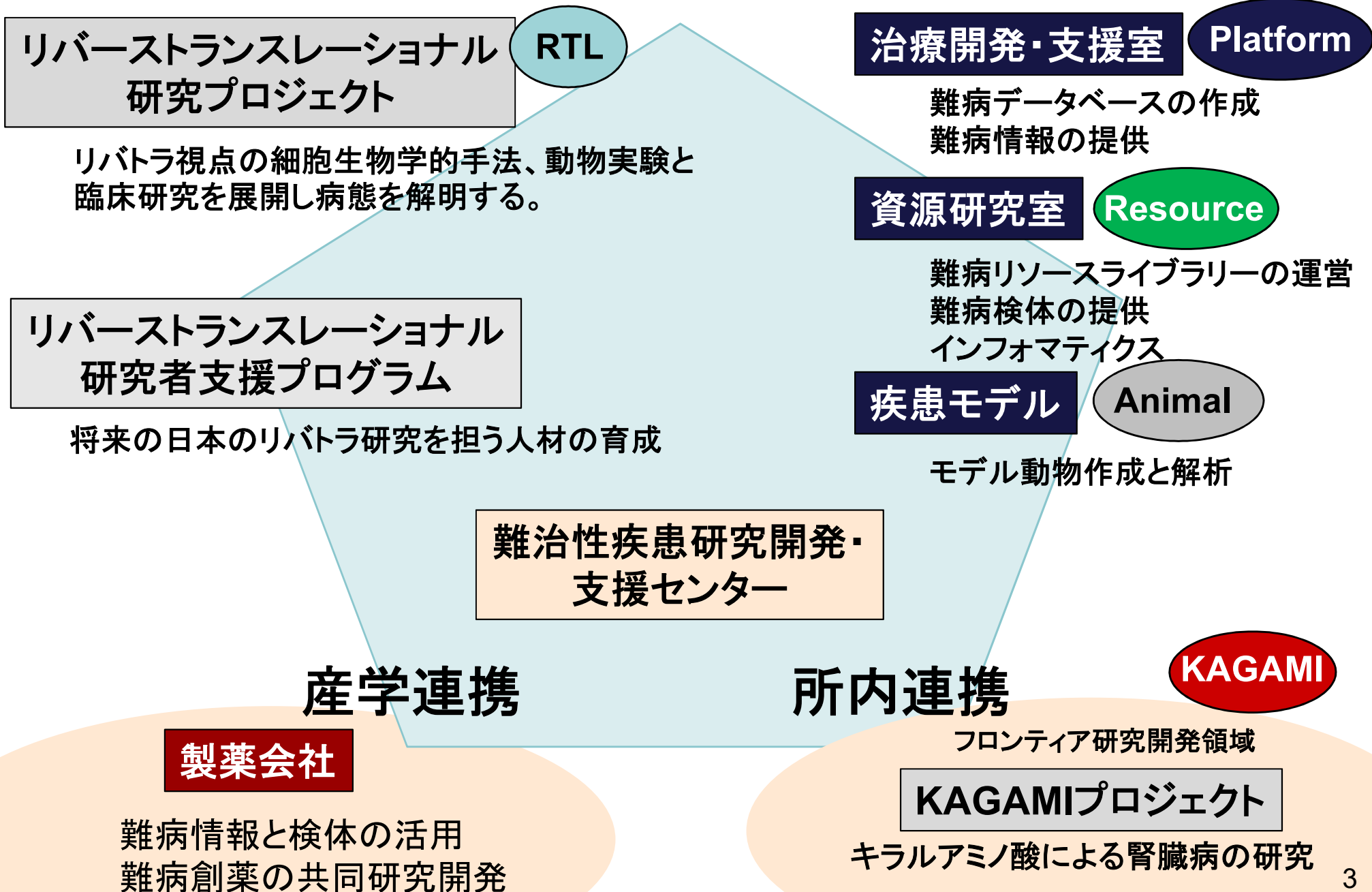
平成30年10月よりセンター長交代

難病研究上の課題

1. 病態が複雑で未解明である。
一つの研究分野から病態を追及しても上手く行かない。
複合的視点、リバーstransレーショナルな視点が必要である。
2. 得られる情報に限りがある。
難病情報の整理が重要である。
3. 難病の種類は多岐に渡る。
難病研究のボトムアップが必要である。

センターは難病研究上の課題解決に取り組んでいます。²

難治性疾患研究開発・支援センター



1. 難病オントロジーの整備
2. 疾患層別化の試み
難病データベースの活用
3. D-アミノ酸からのアプローチ
4. その他

指定難病の階層性

別表：指定難病306疾患の階層構造と Orphanet および KEGG DISEASE との対応

* ● 対応する ID あり ▲ 部分的な対応 ** ◎ 完全一致 ○ 部分一致 - 不一致/またはデータなし

告示 番号	指定難病名 (含：細分名、同義語)	英名 (含：細分名、同義語)	Orphanet*	KEGG*	ICD-10**
1	球脊髄性筋萎縮症	Spinal and bulbar muscular atrophy ; Kennedy Disease ; Spinobulbar muscular atrophy	●	●	-
2	筋萎縮性側索硬化症	Amyotrophic lateral sclerosis	●	●	◎
3	脊髄性筋萎縮症	Spinal muscular atrophy ; Myelopathic muscular atrophy	●	●	◎
4	原発性側索硬化症	Primary lateral sclerosis	●	●	◎
5	進行性核上性麻痺	Progressive supranuclear palsy	●	●	◎
6	パーキンソン病	Parkinson disease	●	●	-
7	大脳皮質基底核変性症	Corticobasal degeneration	●	▲	-
8	ハンチントン病	Huntington disease	●	●	◎
9	神経有棘赤血球症	Neuroacanthocytosis	●	●	-
ト	有棘赤血球舞蹈病	Choreoacanthocytosis ; Levine-Critchley syndrome	●	●	-
ㇿ	McLeod 症候群	McLeod syndrome	●	●	-
10	シャルコー・マリー・トゥース病	Charcot-Marie-Tooth disease	●	●	◎
11	重症筋無力症	Myasthenia gravis	●	●	◎
12	先天性筋無力症候群	Congenital myasthenic syndrome	●	●	◎
13	多発性硬化症/視神経脊髄炎	Multiple sclerosis/Neur	●	●	◎
ト	多発性硬化症	Multiple sclerosis	●	●	◎
ト	視神経脊髄炎	Neuromyelitis Optica	●	●	◎
ㇿ	Baló 病 (バロー同心円硬化症)	Baló concentric sclerosis	●	●	◎
14	慢性炎症性脱髄性多発神経炎/多巣性運動ニューロパチー	Chronic inflammatory d thy	●	●	◎
ト	慢性炎症性脱髄性多発神経炎	Chronic inflammatory demyelinating polyradic	●	●	◎
ㇿ	多巣性運動ニューロパチー	Multifocal motor neuropathy	●	●	◎
15	封入体筋炎	Inclusion body myositis	●	●	◎
16	クロウ・深瀬症候群	Crow-Fukase syndrome ; POEMS syndrome	●	●	◎
17	多系統萎縮症	Multiple system atrophy	●	●	◎
18	脊髄小脳変性症 (多系統萎縮症を除く。)	Spinocerebellar degeneration	●	●	◎
19	ライソゾーム病	Lysosomal storage disease	●	●	◎
ト	Gaucher 病	Gaucher disease	●	●	◎
ト	Niemann-Pick 病 A、B 型	Niemann-Pick disease Type A, B	●	●	◎
ト	Niemann-Pick 病 C 型	Niemann-Pick disease Type C	●	●	◎
ト	GM1 ガングリオシドーシス	GM1 Gangliosidosis	●	●	◎
ト	GM2 ガングリオシドーシス (Tay-Sachs 病、Sandhoff 病、AB 型)	GM2 Gangliosidosis (Tay-Sachs disease, Sandhoff disease, AB variant)	●	●	◎
ト	Krabbe 病	Krabbe disease	●	●	◎
ト	異染性白質ジストロフィー	Metachromatic leukodystrophy	●	●	◎
ト	マルチプルサルファターゼ欠損症	Multiple sulfatase deficiency	●	●	◎
ト	Farber 病	Farber disease	●	●	◎

・ 難病・希少疾患は鑑別や診断基準作成が困難
 ・ 国際的にも希少疾患 (~7,000) の情報が錯綜
 → オントロジーの整備と疾患層別化が必要

難病オントロジーの整備

オントロジーとは？

ここでは

オントロジー = 語彙・辞書

- 元々は哲学用語で「存在論」
- 概念の**定義**や**階層的**分類体系



辞書

難病領域で必要なオントロジー

難病領域（希少疾患領域）でのオントロジー関連DBはたくさんある！

→ 国内外の様々な情報の取得・統合化が重要

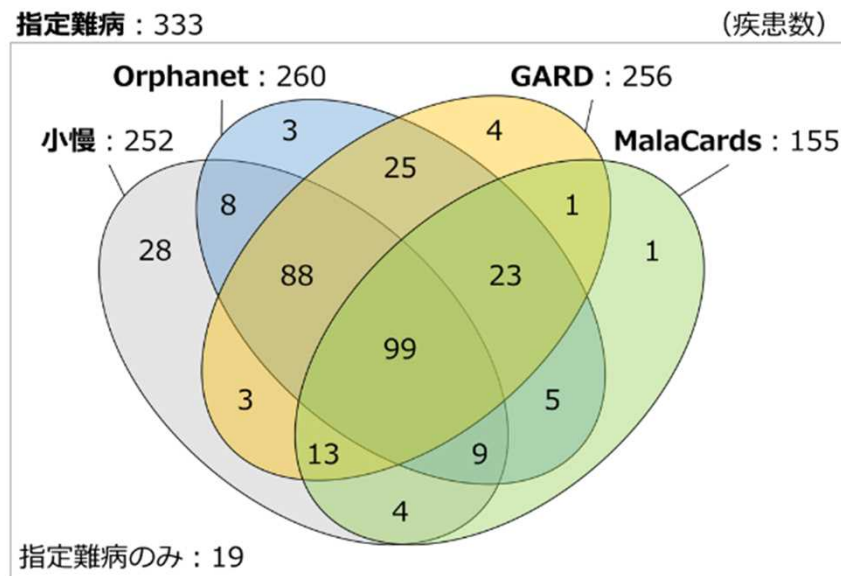
- 疾患オントロジー (Disease Ontology)
- 薬物オントロジー (Drug Ontology)
- 遺伝子オントロジー (Gene Ontology)
- 表現型オントロジー (Phenotype Ontology)

：

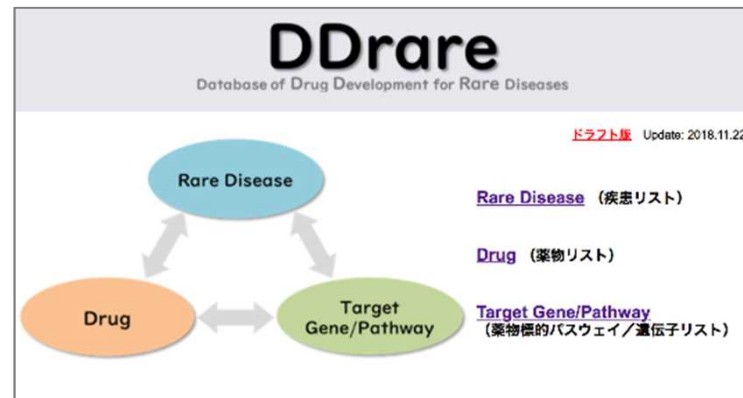


オントロジーの整備例

DB間の比較・対応付け
(指定難病の疾患オントロジーの整備)



疾患、薬物、遺伝子・パスウェイの対応付け
(創薬のための難病オントロジーの整備)



難病オントロジーの整備例

各DBの情報 例) 全身性エリテマトーデス



Orphanet
<https://www.orpha.net/>

Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD)
<https://rarediseases.info.nih.gov>

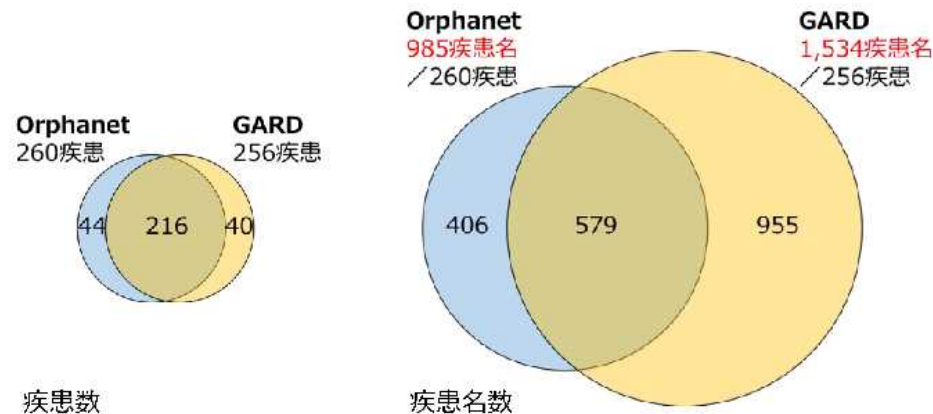


小慢性特定疾病情報センター
<https://www.shouman.jp/>

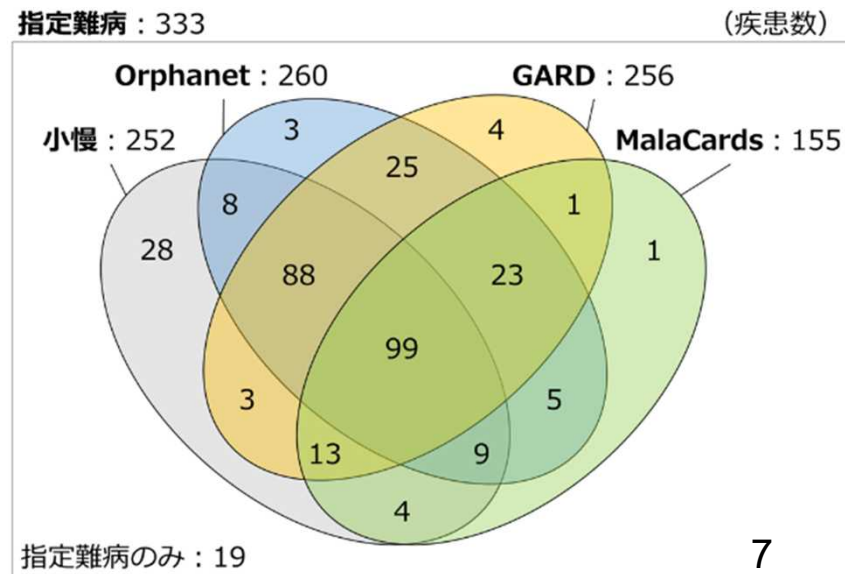


MalaCards: The human disease database
<https://www.malacards.org/>

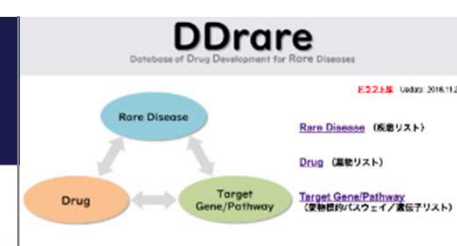
OrphanetとGARDの比較



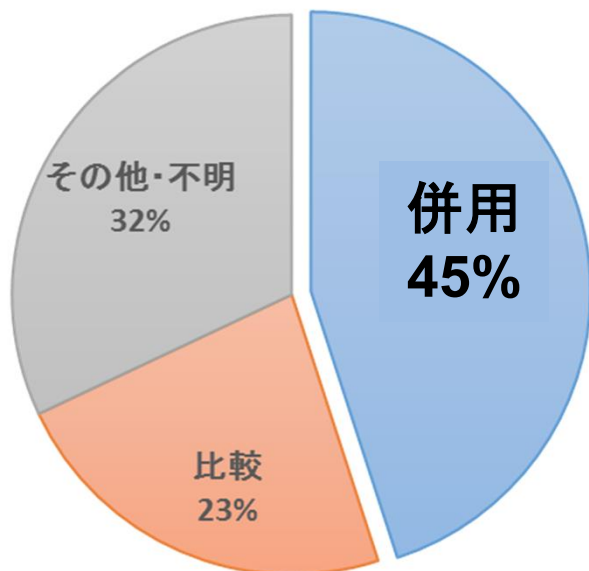
指定難病と各DBとの対応



DDrareの活用例 薬剤併用の臨床試験

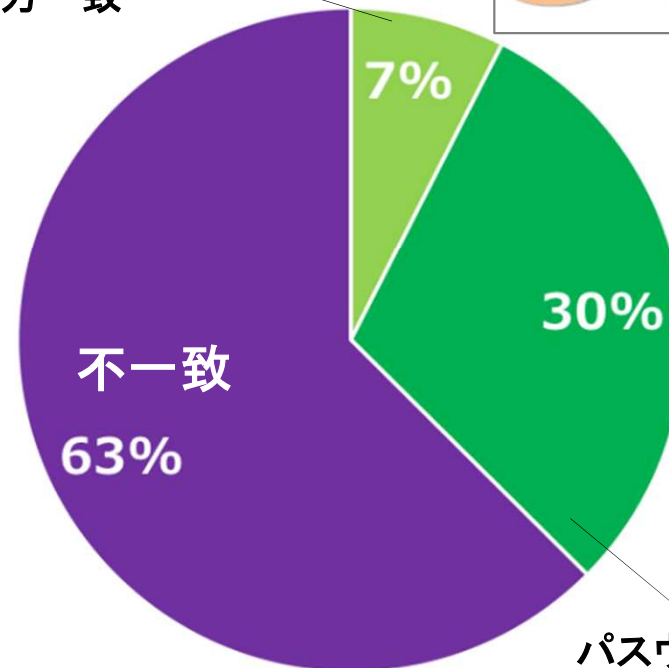


2薬剤を用いた臨床試験677件



遺伝子とパスウェイの比較

両方一致



パスウェイのみ一致

不一致の一例

薬物 (DrugBank)	標的遺伝子 (KEGG)	標的パスウェイ (KEGG)
マシチニブ Masitinib (DB11526)	KIT	MAPK signaling pathway
		Pathways in cancer
リルゾール Riluzole (DB00740)	GRIA1, GRIA2	Amyotrophic lateral sclerosis (ALS)
	GRIN1, GRIN2A, GRIN2B, GRIN2C, GRIN2D	
	GRIA1, GRIA2, GRIA3, GRIA4	Dopaminergic synapse
	GRIN2A, GRIN2B	
	GRIA1, GRIA2, GRIA3, GRIA4	Glutamatergic synapse
	GRIK1, GRIK2, GRIK3, GRIK4, GRIK5	
	GRIN1, GRIN2A, GRIN2B, GRIN2C, GRIN2D	Neuroactive ligand-receptor interaction

疾患層別化の重要性

例 上手く行かない臨床試験

アルツハイマー患者、実は別の種類の認知症か＝国際研究

ミシェル・ロバーツ、BBCニュースオンライン、保健編集長



Getty Images

これまでにアルツハイマー型認知症と診断されていた人の中には、実は新たに発見された種類の認知症だった人が多く含まれていると、国際研究チームが発表した。

ある専門家は、近年で最も重要な認知症に絡む発見だと話している。研究は医学誌「ブレイン」に発表された。

LATE (Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy、大脳辺縁系優位型老年期TDP-43脳症) と呼ばれるこの症状は、アルツハイマー型認知症と似ているが、異なる病気だという。

薬剤(商品名)	試験名	対象疾患	結果
アリセプト	134試験	アルツハイマー病	不合格
アリセプト	161試験	アルツハイマー病	合格
アリセプト	341試験	レビー小体型認知症	不合格
レミニール	GAL-JPN-3	アルツハイマー病	不合格
レミニール	GAL-JPN-5	アルツハイマー病	不合格
イクセロン/リバスタッチ	1301試験	アルツハイマー病	不合格
メマリー	IE2101試験	アルツハイマー病	不合格
メマリー	IE3501試験	アルツハイマー病	不合格

<https://web-opinions.jp/posts/detail/202>

・ 診断が正しくないと創薬開発が失敗する。

→疾患層別化が必要

次元圧縮と疾患層別化

臨床情報

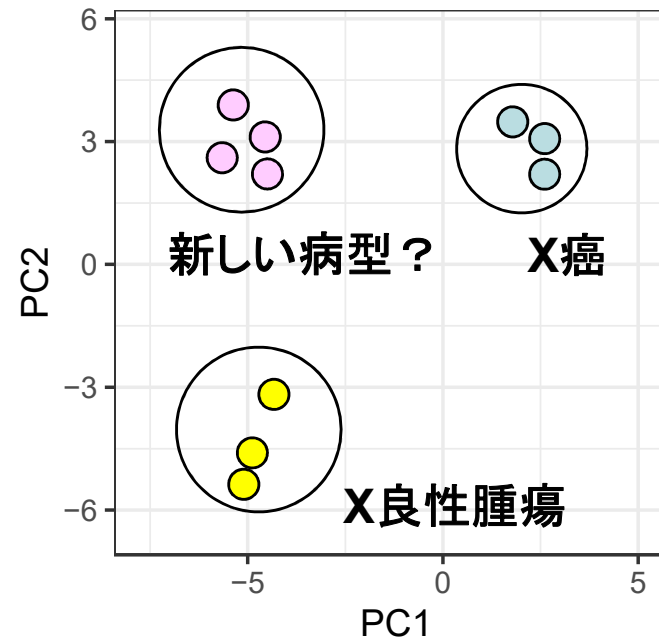
- 身長
- 体重
- 脈拍
- 末梢血(WBC, RBC, Plt, ...)
- 肝機能 (AST, ALT, gGTP, ...)
- 腎機能(Cre, BUN, ...)
- などなど



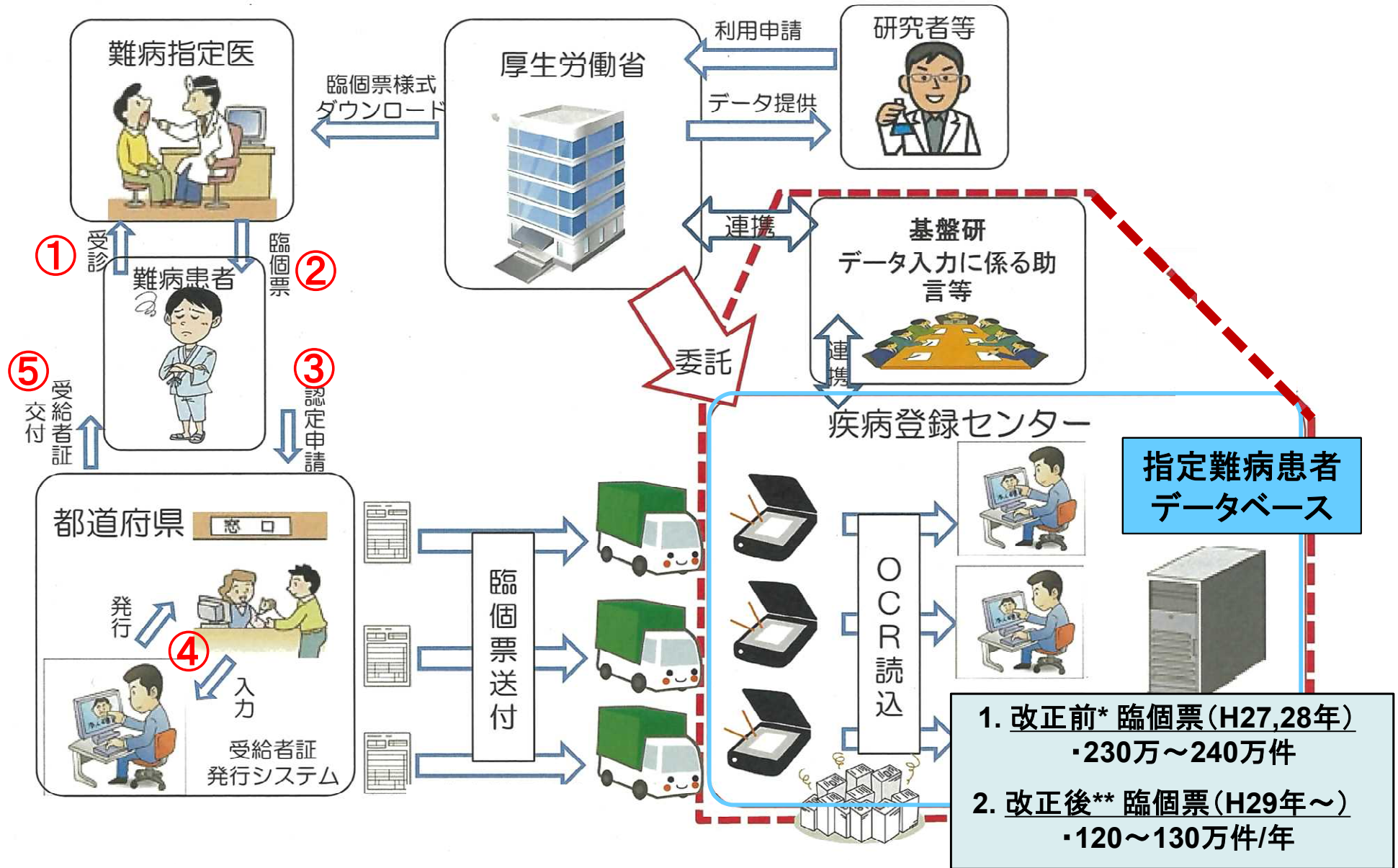
- ✓ 50-100次元の情報である。
- ✓ 人間はせいぜい、2-2.5次元の情報しか理解できない。
- ✓ 何が重要な因子かわかりにくい。

次元圧縮

- ✓ 重要な因子のあぶり出し。
- ✓ なぜこの因子が選択されたか可視化する。
- ✓ 新しい病型分類の検出



難病データベース



2017年4月 難病データベース運営業務の開始
2019年11月 難病データベース利用開始!

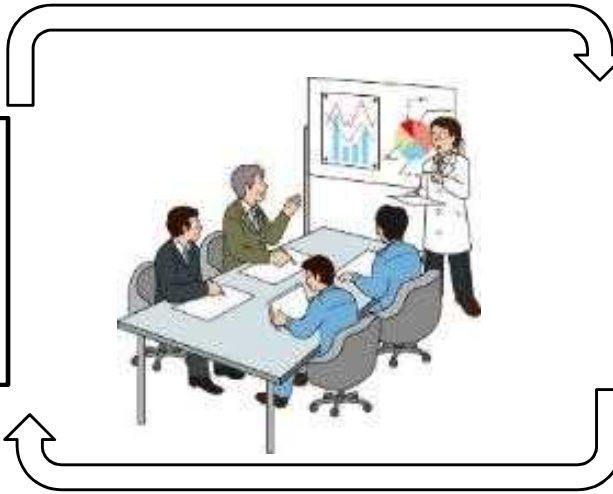
臨床個人票を活用した疾患層別化例

難治性疾患
研究班

医薬基盤・健康・栄養研究所

リサーチクエスチョン

・ 指定難病
臨床調査個人票



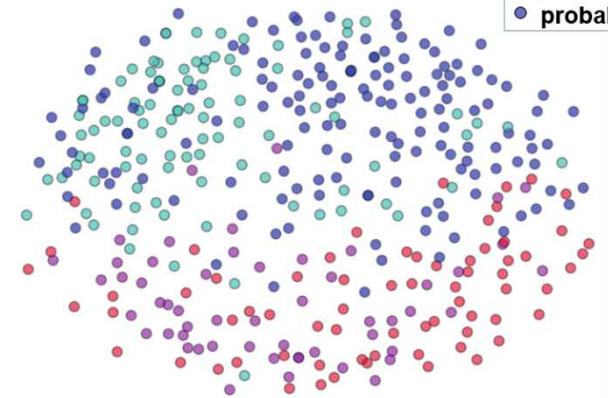
機械学習 (AI)



疾患層別化

Type A

● possible
● probable



Type B

● possible
● probable

12

情報提供

適切な診断
と治療

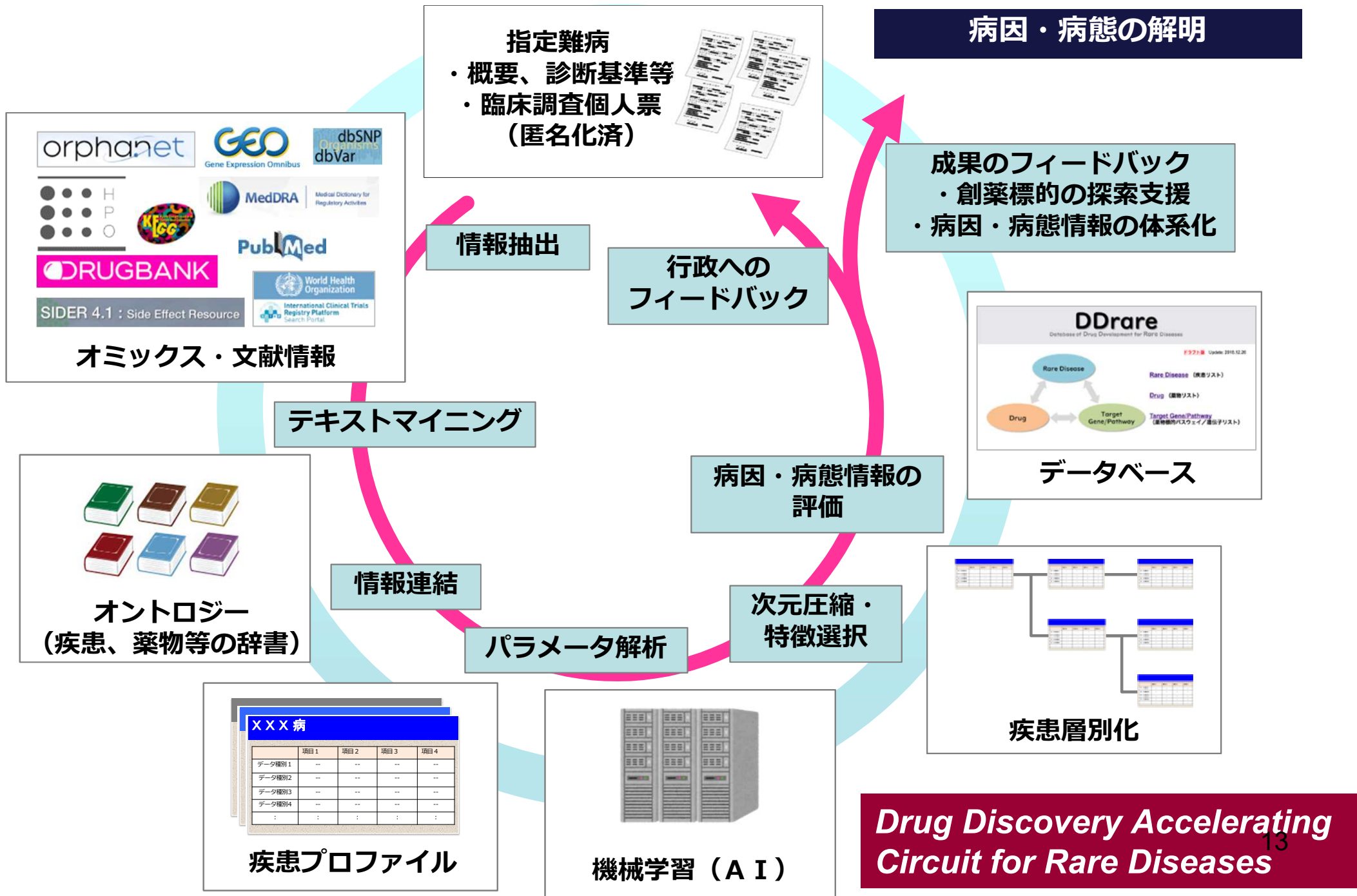
創薬研究

解析結果
情報提供

新しい創薬
ターゲット



疾患層別化による病因解明と診断、治療法開発の促進



難治性疾患創薬シーズ探索支援体制

問い合わせ



Phase I. テーマアップ期間 → Phase II. 開発準備期間

創薬・疾患研究情報の
マイニング

パスウェイ/遺伝子と
種間(ヒト・マウス)比較
プロファイル作成

パスウェイ/遺伝子と
薬物ターゲット候補の
情報整備

臨床的外挿性の
検討

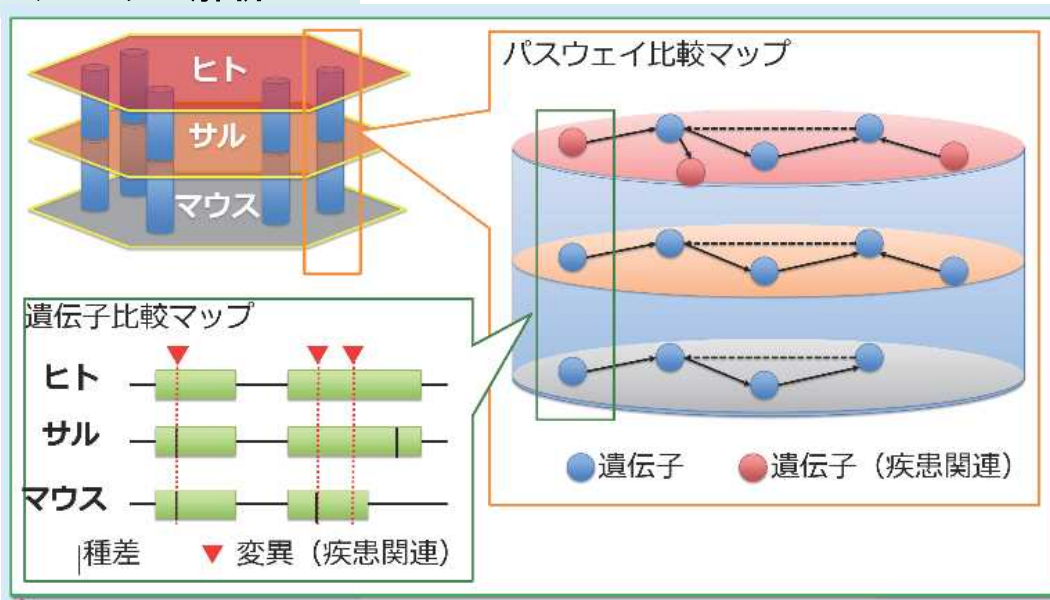
疾患モデルの
作成

疾患モデルの
解析

臨床研究
開発計画の
作成

創薬シーズ化

トランスゲノミクス解析



KAGAMIプロジェクト

- 発足

2017年7月

- 目的

慢性腎臓病に対する新たな診断薬と治療法の開発

- アプローチ

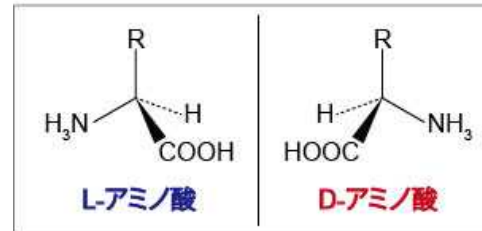
最先端の技術基盤の応用と開発。

産学連携を推進し、オールジャパンの研究展開を目指す。

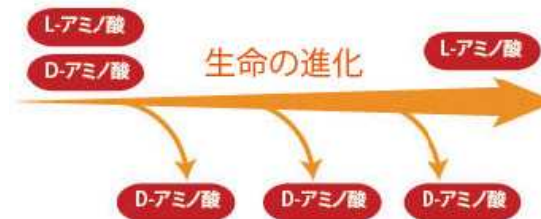
- 現在の達成

2017年度 国際特許2件、2018年度 特許6件出願
臨床検査薬開発のための臨床治験の準備中

キラルアミノ酸

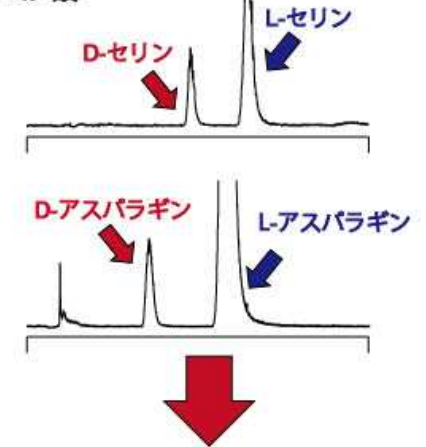


生命の進化の過程で
D-アミノ酸は排除されてきました。



しかしごく微量のD-アミノ酸は
体内に存在します。

腎臓病患者で検出された
D-アミノ酸

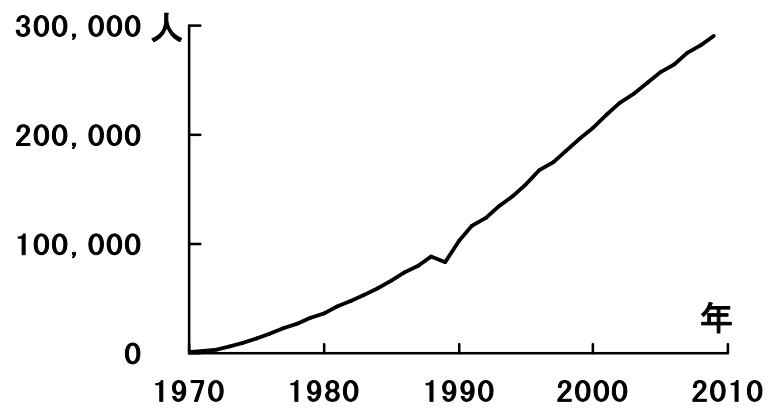


メカニズムの解明から
生命現象の解明にまで迫ります。

慢性腎臓病(Chronic kidney disease, CKD)の現状



日本の透析患者数

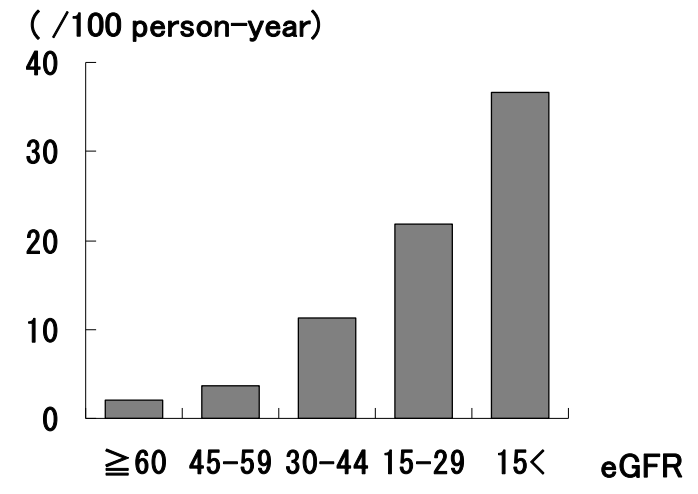


日本の慢性腎臓病の人口

ステージ	eGFR	推定人数
3	30-59	1900万人
4+5	<30	20万人

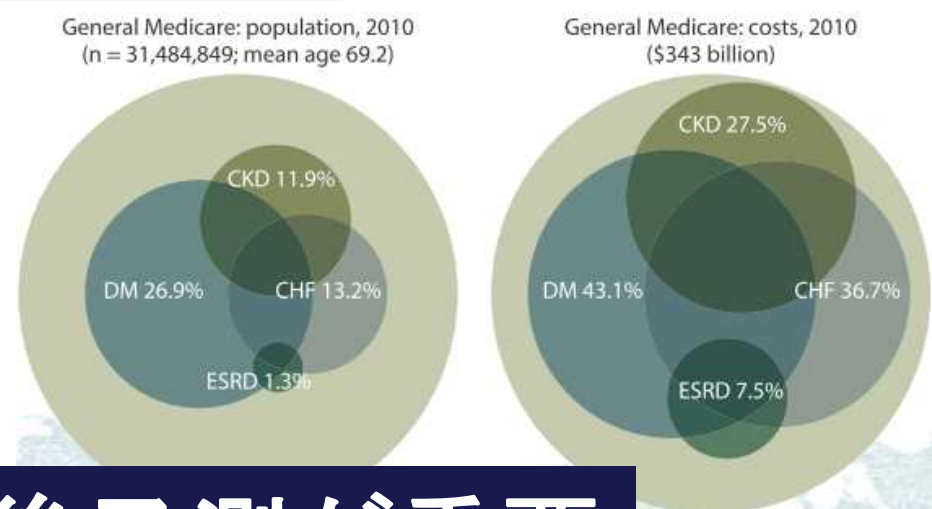
eGFR, estimated glomerular filtration rate

慢性腎臓病と心血管イベント数



Medical cost

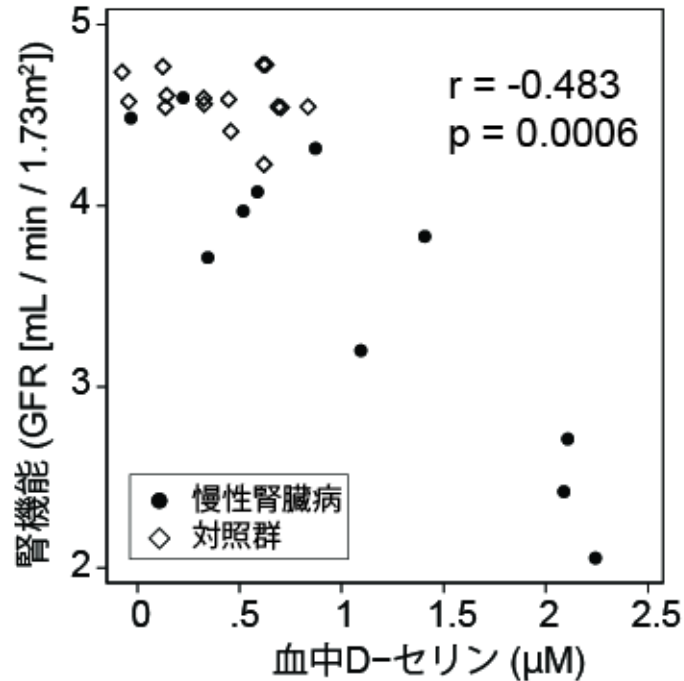
500万円/人
1兆5000億円/30万人



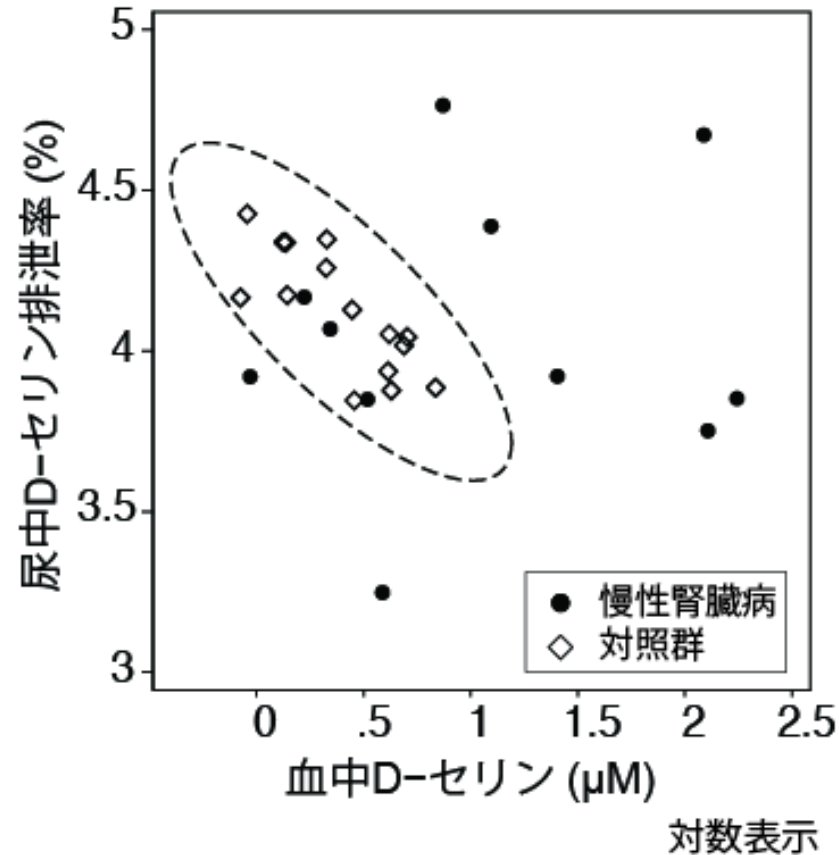
早期診断と予後予測が重要

D-セリンは腎臓機能の推定と腎臓病の診断に有用である。

血中D-セリンは腎機能推定に有用である。



D-セリン体内動態 (尿排泄と血中の組み合わせ)は腎臓病検出に有用である。



慢性腎臓病診断感度

	診断感度(%)
クレアチニン、年齢、性別	54.5
シスタチンC、年齢、性別	45.5
D-セリン	72.7

- ✓ これまで不十分だった、スクリーニング後の正確な診断に有用である。
- ✓ 治療応答性を早期に評価できる。
- ✓ D-アミノ酸研究を難病研究に応用する。

リバーストランスレーショナル研究者支援プログラム



臨床の疑問



基礎研究

産学連携の推進



臨床応用

なぜこの患者は治らない？

より良い診断法はないか？

なぜこのような症状になるのか？

など

適切なテーマ設定
最先端技術の選定と応用



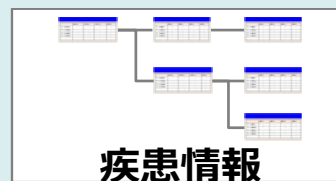
情報処理



ウェットラボ



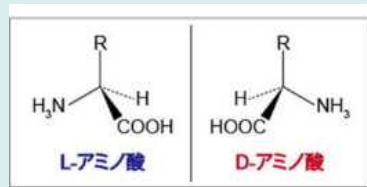
疾患モデル



疾患情報
(層別化)

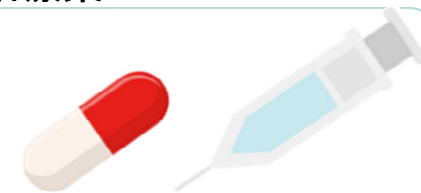


機械学習
(AI)



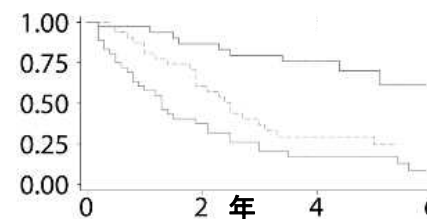
高度測定技術
(キラルアミノ酸)

治療薬



診断法

D-アミノ酸による診断



各種希少疾患に
研究手法を応用する！

リバーストランスレーショナル研究者育成を目指す。