

難治性疾患研究開発・支援センターの取組と 今後の展開について

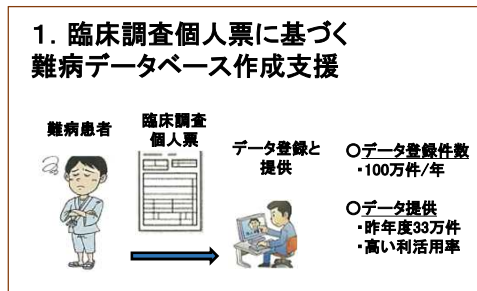
難治性疾患研究開発・支援センター
木村友則

難治性疾患研究開発・支援センター

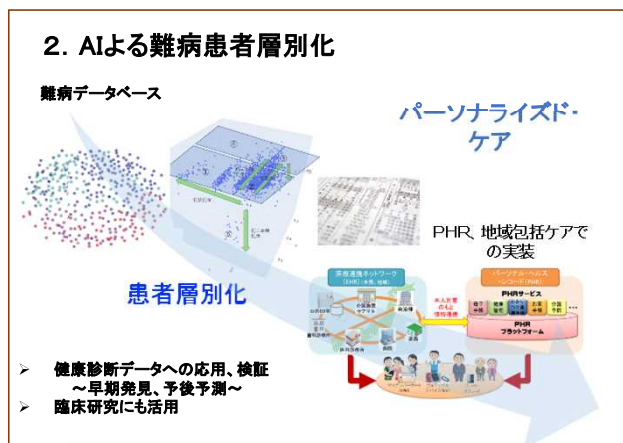
- ✓ 各難病の患者数は少なく、情報も少なく、病名すら統一されていない。
- ✓ 指定難病だけでも333疾患と非常に領域が広く、また、治療法が確立されていない。
- ✓ 難病治療開発はアンメットニーズが高く、また、製薬会社も開発に積極的になってきた。

指定難病333疾患 6.パーキンソン病、49.全身性エリテマトーデス、97.潰瘍性大腸炎・・・

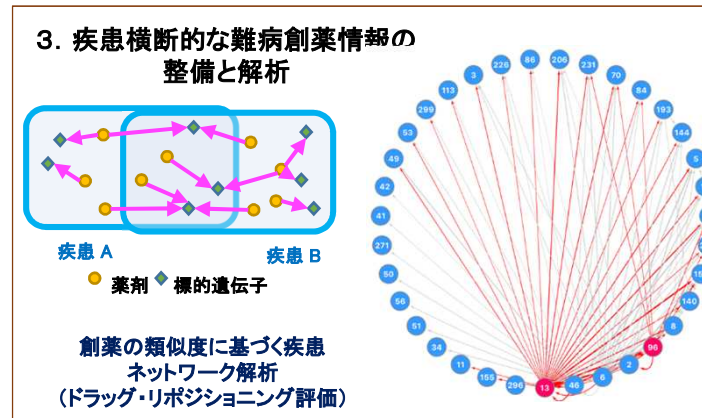
臨床データの
データベース化 ↓



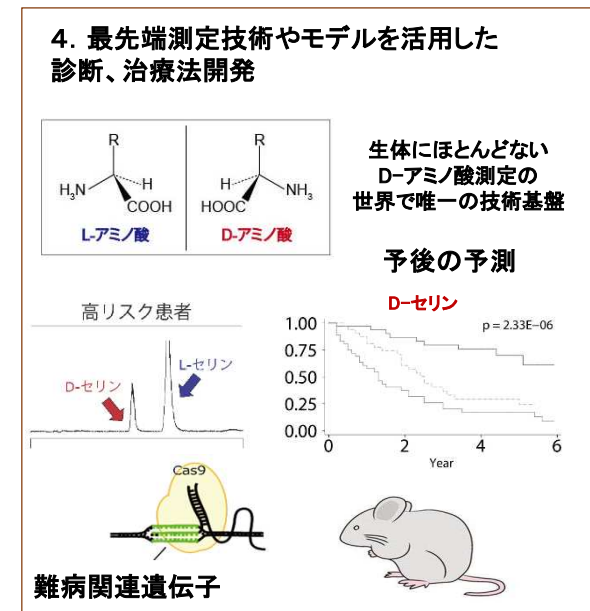
データ活用 ↓



創薬情報(薬剤標的遺伝子など) ↓



検体・情報利用 ↓



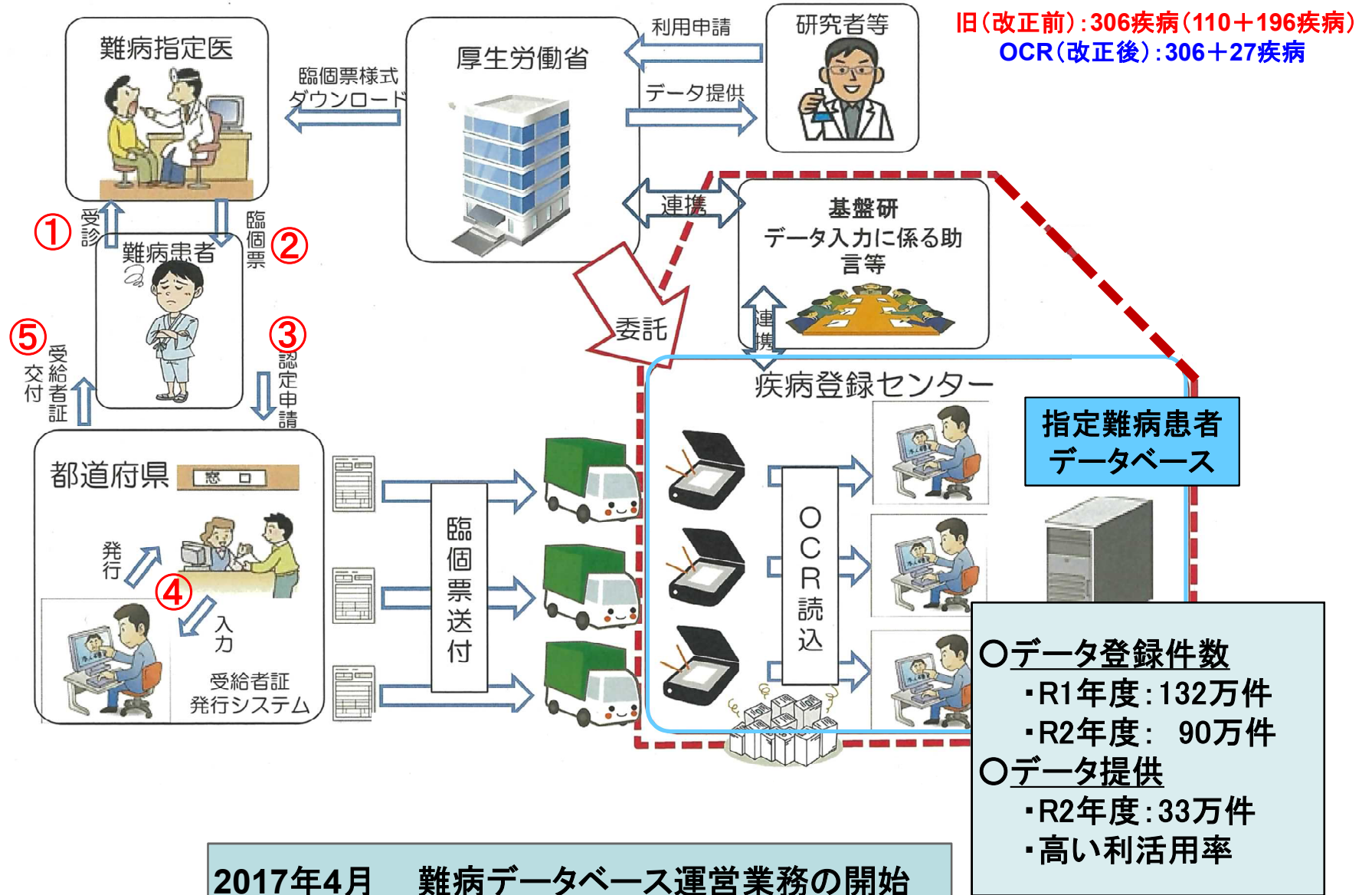
- ✓ 全ての難病領域に対応して難病情報を整理し、研究者に情報を提供している。
- ✓ 情報解析と最先端測定技術を併用し、難病の診断技術向上、治療法開発を進めている。
- ✓ DRと患者層別化情報を基に、「必ず勝てる」臨床研究を推進する。



大阪・彩都に難病患者の希望が埋まっている

日経メディカル

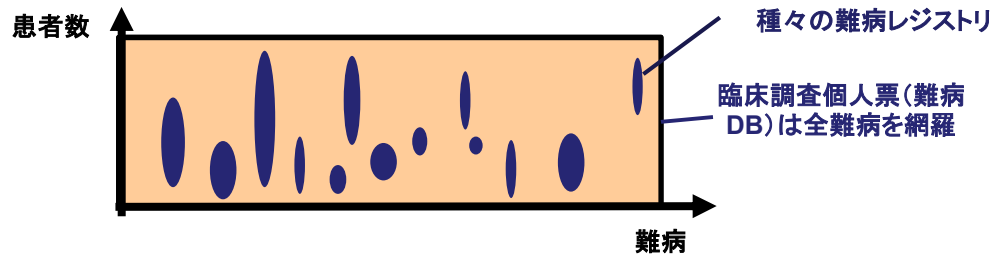
難病データベース



2017年4月 難病データベース運營業務の開始
2020年10月 難病データ提供開始

臨床情報の利活用

臨床調査個人票(難病DB)とレジストリの関係

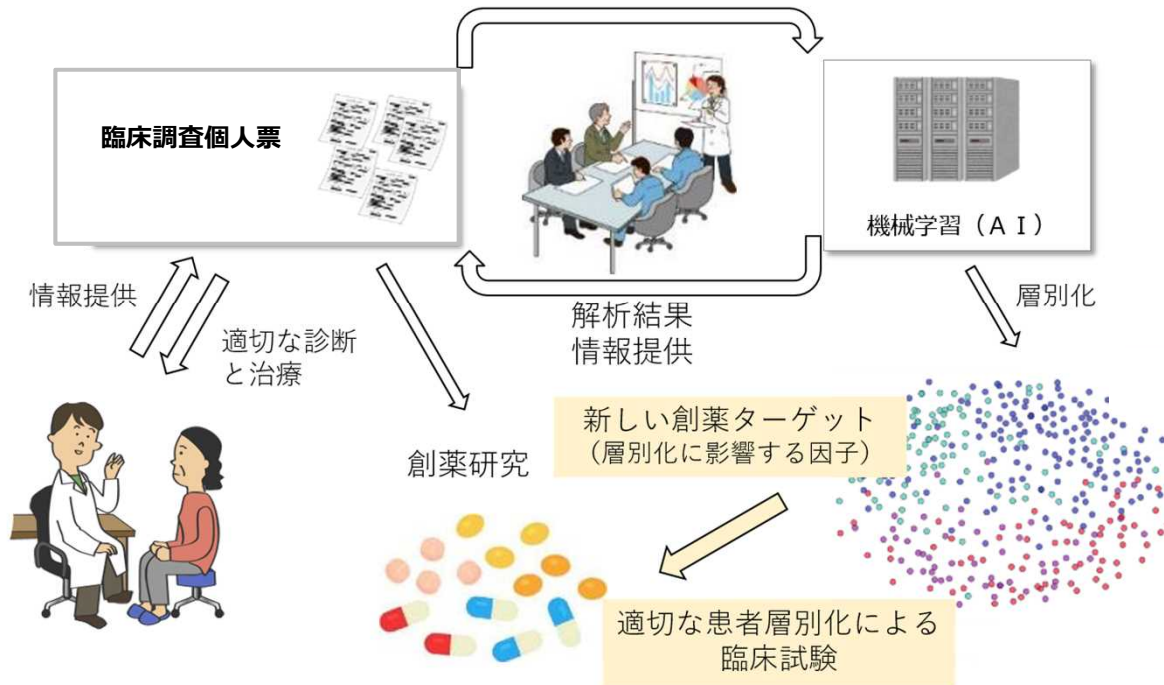


- ①臨床調査個人票(難病DB)は網羅性、患者数に優れている。
[難病DB構築に基盤研が参画中]
- ②研究班レジストリ(難治性腎障害等)と密接に連携。

難治性疾患研究班

臨床情報
リサーチクエスチョン

医薬基盤・健康・栄養研究所

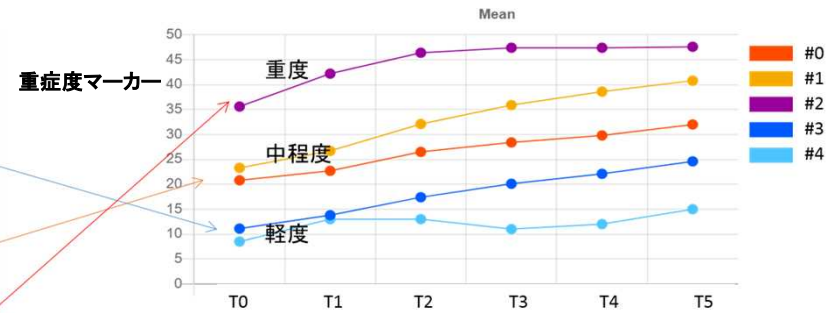
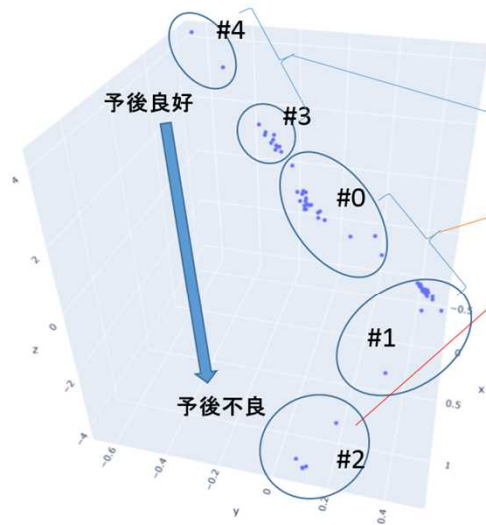


難病レジストリの自然歴

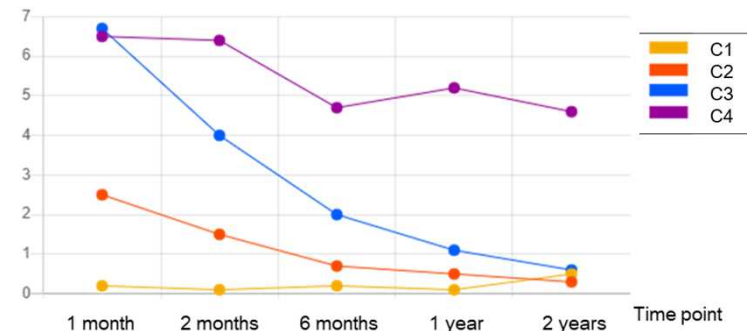
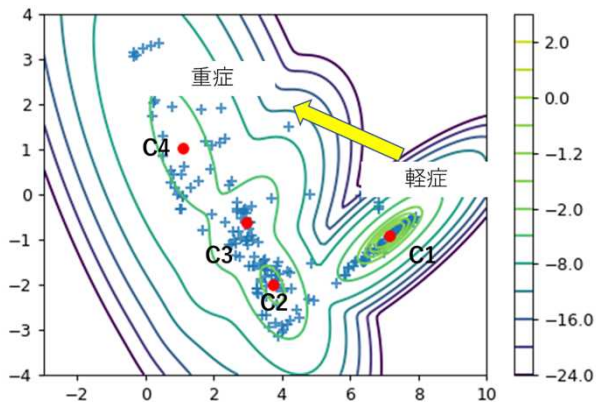
時系列データの教師無深層学習によるクラスタリング

- ✓ 臨床項目を入力値とした次元圧縮による散布図
- ✓ ガウス混合分布でラベリング

神経疾患



腎疾患



DDrareから探るドラッグ・リポジショニング(DR)

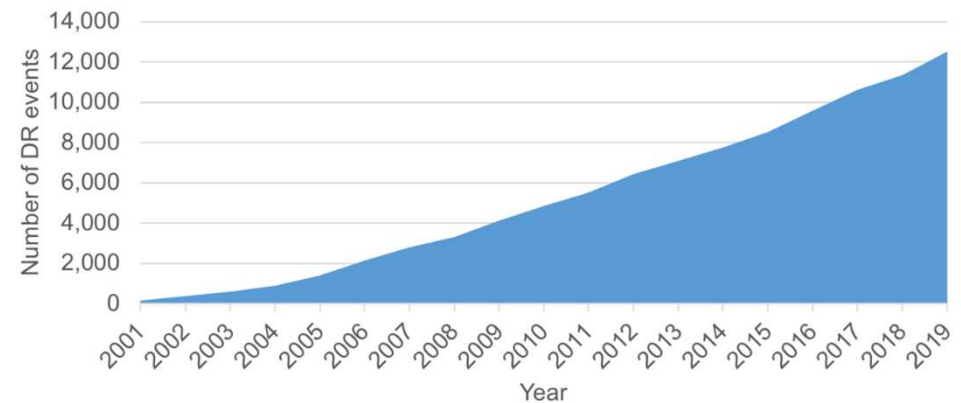
- ・難病・希少疾患は鑑別や診断基準作成が困難。
- ・国際的にも難病の情報が錯綜している。
- ・そもそも病名が統一されていない。



- ・日本の指定難病を対象に病名の整理。
- ・世界の臨床研究レジストリデータの取得。
- ・DDrareにおいて関連情報の連結と格納。

DDrare
Database of Drug Development for Rare Diseases
[Japanese / English]
2021年3月データ版 - Update: 2021.10.4 [prev ver.](#)
Disease Sitemap
Drug Sitemap
Target Gene/Pathway Sitemap
News
2021年10月4日: 疾患リストの関連情報に小児慢性特定疾病へのリンクを追加しました。
2021年9月28日: DDrare ~ 難病の関連薬物と標的遺伝子・パスウェイのデータベース ~ をReferencesに追加しました。
2021年6月11日: DDrareのデータにもとづく、ドラッグリポジショニングの解析について、論文発表しました。

難病領域内での累積ドラッグ・リポジショニング数
→多数のDRが試みられていることが分かりました。



臨床試験 30,029
薬剤 2,001
標的遺伝子581
標的パスウェイ情報 286

アプリケーション例

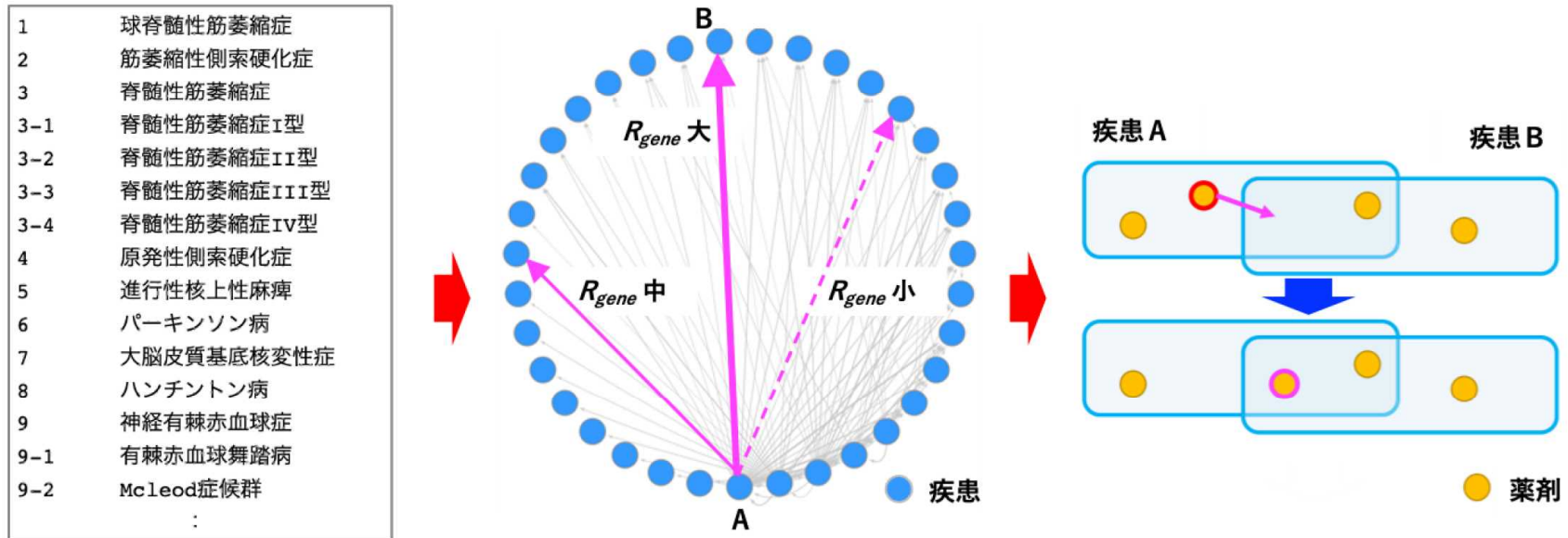
- ✓ 医薬品開発に必要な情報の取得
- ✓ ドラッグ・リポジショニング
- ✓ 研究開発動向調査

2021.10.4 updated

DDrareは日本製薬工業協会 医薬産業政策研究所との共同研究で構築されました。

難病治療薬開発に新たな可能性 - ドラッグリポジショニングの可能性を予測する評価指標を開発 -

難病領域は疾患数が多く、ドラッグリポジショニング（DR）の対象となる疾患の探索が困難
→ DRの予測指標： R_{gene} を用いることで、DR対象疾患の効率的な探索が可能



指定難病333疾患
(階層化により787疾患)

R_{gene} によるDRネットワーク
(疾患ペア間のDRのしやすさが判明)

疾患A B間のDR

本調査により、
✓ 難病領域ではかなりの事例でドラッグ・リポジショニングが行われている
✓ ドラッグ・リポジショニングには様々な特徴がある
ことが分かりました。

モデルマウスによる難病の新規治療薬開発支援

モデルの提供と薬効試験の実施

GM1ガングリオシドーシス

- 神経変性疾患
- ガングリオシドGM1の蓄積を特徴とする典型的なライソゾーム病（指定難病19）
- 酸性β-ガラクトシダーゼ（Glb1）欠損
- 常染色体劣性遺伝病

経口投与
もしくは
給水瓶での
自由摂取



ヒト化幼児型モデル：BKマウス 難治性疾患
モデル
内因性β-GalをKO
+
ヒト幼児型変異β-Gal (R201C)をTgで発現

短期・長期: 血液・尿・臓器の採材
→ 酵素活性や病理の検査



行動試験

例：
踏み抜きの
有無による
行動異常の検査

疾患モデル小動物研究室

鳥取大学研究推進機構研究基盤センター
(檜垣克美准教授)

創薬支援推進事業・創薬総合支援事業
(創薬プースター, AMED)

共同研究「GM1-ガングリオシドーシス脳病態に有効な新規低分子シャペロン治療薬の探索」

GM1ガングリオシドーシスモデルマウスを用いたin vivo薬効試験により、
低分子化合物の経口投与によるシャペロン療法の有効性を実証

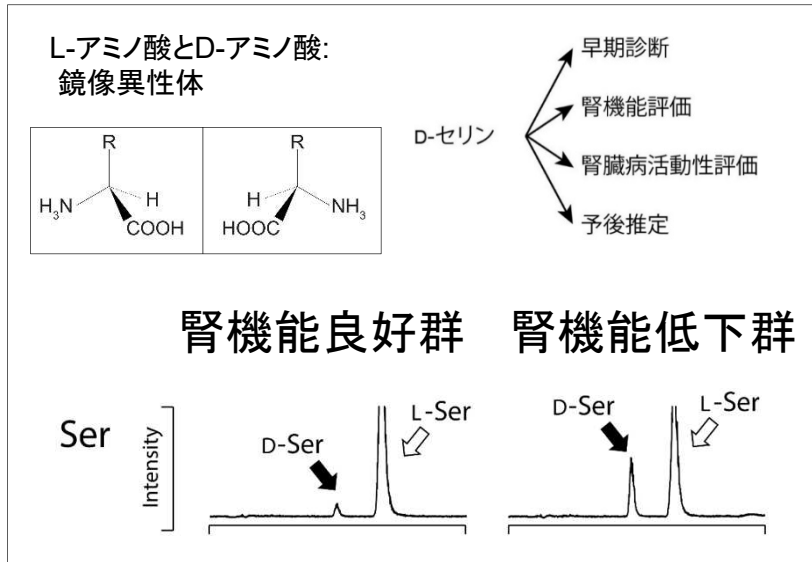
製薬企業（GCファーマ社）へ導出され、
GM1ガングリオシドーシス治療薬開発に向けた取り組みへ

新型コロナウイルス対策研究への支援

hAce2-Tgマウスは感染研で作成された新型コロナ感染症に感受性を持つ遺伝子導入マウス。

疾患モデル小動物研究室はhAce2-Tgマウス(3ラインあり)を分譲可能な国内唯一の公的資源バンクである。

D-アミノ酸による腎臓病の課題解決



難病、糖尿病性腎症の診断

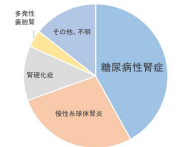
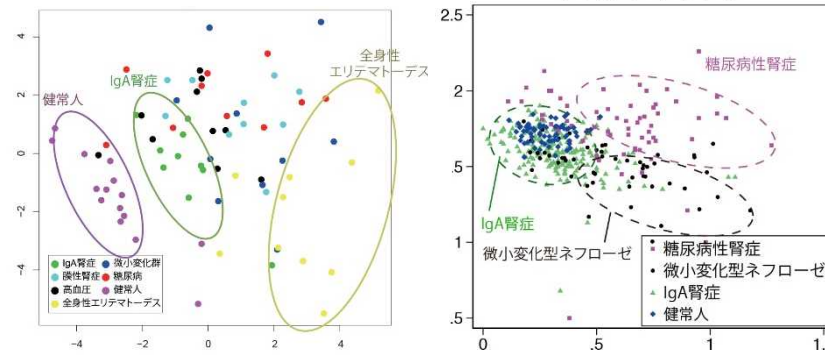
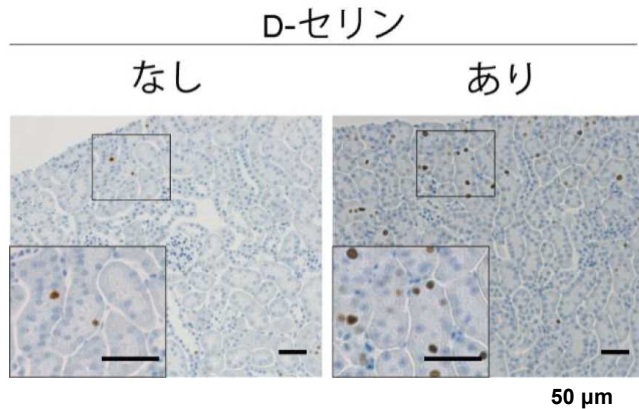
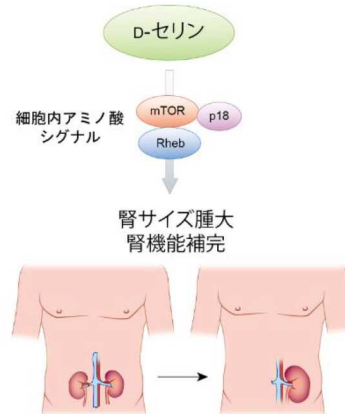


図1. 糖尿病性腎症は人工透析導入の最大疾患です。

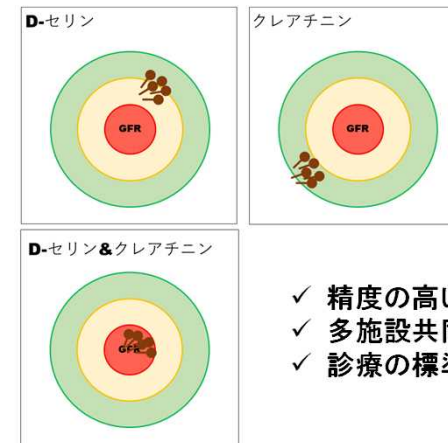
腎機能維持



D-セリン投与により増殖した細胞 (Ki67染色)



正確な腎機能評価



- ✓ 精度の高い診断や薬効評価。
- ✓ 多施設共同研究への進展。
- ✓ 診療の標準化への活用。

トレンド◎腎臓は復活する？
生体は腎機能の低下をどう感知し、どう回復させているか

Okushima H. CEN 2021
Hesaka A. Kidney360 2021
Iwata Y. Kidney360 2021
Kawamura M. eClinicalMedicine 2021

難病アライアンスにおける治療薬開発

