

平成 29 年 5 月 31 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K14429

研究課題名（和文）疾患関連遺伝子情報に基づくドラッグ・リポジショニングを用いたゲノム創薬手法の開発

研究課題名（英文）Development of the novel drug repositioning method based on disease genetics

研究代表者

岡田 随象（OKADA, YUKINORI）

大阪大学・医学系研究科・教授

研究者番号：70727411

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、大規模ヒト疾患ゲノム解析および疾患関連遺伝子の情報を対象に、ドラッグ・リポジショニング対象となる治療薬の効率的なスクリーニングを可能にするアルゴリズムの開発を行った。複数の創薬データベース上に登録された最新の疾患治療薬や、ATC分類に基づく各種疾患の治療薬のリストを取得し、感受性遺伝子情報から、リポジショニング対象治療薬および疾患を探索するシステムを実装した。生活習慣病を中心とする疾患ゲノム解析結果への適用を実施した。

研究成果の概要（英文）：In this study, we constructed an in silico analytical method that utilizes large scale human disease genome analysis results to efficiently identify novel therapeutic targets and candidates of drug repositioning. We collected drug and drug target gene information from multiple drug discovery databases. We also curated Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System to list disease and approved drug lists. By applying the newly constructed method to the latest disease genetics study results of multiple human diseases including metabolic diseases, we empirically evaluated the value of our method.

研究分野：遺伝統計学

キーワード：遺伝統計学 ドラッグ・リポジショニング ゲノム創薬

1. 研究開始当初の背景

(1) 新規創薬開発コストの増大や、臨床治験対象薬剤の9割が最終的に上市されないなど、創薬における「死の谷」の問題は、既存の創薬システムの限界を示すものと認識されている。疾患ゲノム情報を創薬に活用する、ゲノム創薬の創薬パイプラインへの導入が必要と考えられている。

(2) ドラッグ・リポジショニング (Drug Repositioning; DR) は、既存の疾患治療薬を新たな疾患へと適用拡大する手法である。既存の創薬リソースを活用して短期間かつ低コストな創薬が可能になるため、創薬プロセスを効率化させる手段として注目されている。しかしながら、膨大な治療薬-疾患の組合せの中から有効なリポジショニング対象を効率的に探索する手法の開発が必要とされていた。

2. 研究の目的

(1) 本研究の目的は、大規模ヒト疾患ゲノム解析を通じて得られた疾患関連遺伝子の情報を活用して新規ドラッグ・リポジショニング治療薬候補の同定を行うアルゴリズムの構築を通じて、ゲノム創薬を効率化させる枠組みを創る点にある。

(2) 研究期間内においては、疾患関連遺伝子と治療薬標的遺伝子 (ターゲット)、および疾患が構成する高次元ネットワークをデータベース横断的解析を通じて探索することにより、ドラッグ・リポジショニング候補として適切な疾患-治療薬の組み合わせを同定するゲノム創薬手法の開発と、開発した手法のありふれた疾患 (common disease) への適用を目的とする。

3. 研究の方法

(1) 本研究計画は、新規ドラッグ・リポジショニング治療薬候補を同定するゲノム創薬手法の開発と、構築したアルゴリズムの実際のヒト疾患関連遺伝子への適用による有効性評価、で構成される。

(2) 実際の研究方法は、疾患関連遺伝子情報の収集、機能性遺伝子絞込手法の開発、創薬データベース情報の取得、疾患関連遺伝子と治療薬標的遺伝子のネットワーク解析、新規ドラッグ・リポジショニング治療薬候補を同定するアルゴリズムの開発、収集した疾患関連遺伝子群への適用、といった多彩なデータベース情報のキュレーション作業と、それらを統合する *in silico* の解析アルゴリズムの開発作業で構成される。

(3) アルゴリズムを適用する大規模疾患ゲノム解析結果としては、2型糖尿病をはじめ

とする生活習慣病など、複数の疾患群を対象とした。

(4) 研究の実施にあたっては東京医科歯科大学医歯学総合研究科および大阪大学大学院医学系研究科内に設置された計算機を使用した。

4. 研究成果

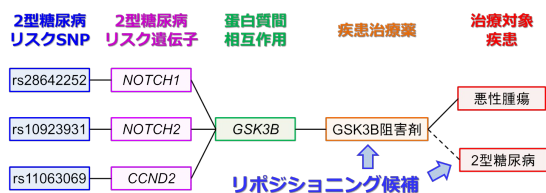
(1) 創薬データベース情報のキュレーション DrugBank および Therapeutic Target Database (TTD) の2種類の創薬データベースから、治療薬標的遺伝子および治療薬対象疾患の最新版のリストを抽出した。Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC 分類) データベースより、各種疾患分類に適用される医薬品の分類情報を抽出した。上記情報をキュレーション・統合することで、疾患-治療薬-標的遺伝子のネットワークを網羅するデータベースを構築した。

(2) ドラッグ・リポジショニング候補探索アルゴリズムの構築

ゲノムワイド関連解析に代表される大規模疾患ゲノム解析の結果から、ドラッグ・リポジショニング候補探索を実施するアルゴリズムを開発した。ゲノム領域全体に分布する一塩基多型 (SNP) ごとの疾患感受性統計量に基づき、周辺領域の連鎖不平衡関係や遺伝子との相対的距離を考慮することで、感受性遺伝子群のリストを抽出した。更に、遺伝子変異の機能的注釈や遺伝子発現量への効果、組織特異的遺伝子情報を考慮することで、効率的な感受性遺伝子群の絞り込みを実施した。得られた感受性遺伝子リストと、キュレーション済みの疾患-治療薬-標的遺伝子ネットワーク情報とを統合することで、有望なドラッグ・リポジショニング候補探索を行った。

(3) 大規模疾患ゲノム解析結果への適用

構築したドラッグ・リポジショニング候補探索アルゴリズムを、2型糖尿病を含む生活習慣病を中心に、大規模疾患ゲノムワイド関連解析結果へと適用した (理化学研究所統合生命医科学研究センターとの共同研究)。2型糖尿病への適用においては、新たに同定されていた疾患感受性遺伝子群 (*NOTCH1*, *NOTCH2*, *CCND2*) と蛋白質間相互作用を有する *GSK3B* およびその阻害剤が、ドラッグ・リポジショニング治療薬候補として同定された (下図参照)^{文献1}。その他の疾患群に対する適用を通じて、同アルゴリズムの定量的な有効性の確認や新たな治療薬候補の同定がなされている (論文投稿準備中)。



< 引用文献 >

Imamura M, et al. Genome-wide association studies in the Japanese population identify seven novel loci for type 2 diabetes. *Nat Commun* 2016;7:10531.

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 2 2 件)

Ishigaki K, Kochi Y, Suzuki A, Tsuchida Y, Tsuchiya H, Sumitomo S, Yamaguchi K, Nagafuchi Y, Nakachi S, Kato R, Sakurai K, Shoda H, Ikari K, Taniguchi A, Yamanaka H, Miya F, Tsunoda T, Okada Y, Momozawa Y, Kamatani Y, Yamada R, Kubo M, Fujio K, Yamamoto K. (2017) Polygenic burdens on cell-specific pathways underlie the risk of rheumatoid arthritis. *Nat Genet* doi:10.1038/ng.3885. 査読有

Wakamatsu TH, Ueta M, Tokunaga K, Okada Y, Loureiro RR, Costa KA, Sallum JM, Milhomens JA, Inoue C, Sotozono C, Gomes JÁ, Kinoshita S. (2017) Human Leukocyte Antigen Class I Genes Associated With Stevens-Johnson Syndrome and Severe Ocular Complications Following Use of Cold Medicine in a Brazilian Population. *JAMA Ophthalmol* 135:355-360. 査読有 doi:10.1038/ng.3885

Saxena R, Plenge RM, Bjornes AC, Dashti HS, Okada Y, Gad El Haq W, Hammoudeh M, Al Emadi S, Masri BK, Halabi H, Badsha H, Uthman IW, Margolin L, Gupta N, Mahfoud ZR, Kapiri M, Dargham SR, Aranki G, Kazkaz LA, Arayssi T. (2017) A multi-national Arab genome-wide association study identifies new genetic associations for Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 69:976-985. 査読有 doi:10.1002/art.40051

Moliner JE, Yang W, Zhou XJ, Sun C, Okada Y, Zhang H, Chua KH, Lau YL, Kochi Y, Suzuki A, Yamamoto K, Ma J, Bang SY, Lee HS, Kim K, Bae SC, Zhang H, Shen N, Looger LL, Nath SK. (2017) Confirmation of five novel susceptibility loci for Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and integrated network analysis of 82 SLE susceptibility loci. *Hum Mol Genet* 26:1205-1216. 査読有 doi:10.1093/hmg/ddx026.

van Rooij FJ, Qayyum R, Smith AV, Zhou Y, Trompet S, Tanaka T, Keller MF, Chang LC, Schmidt H, Yang ML, Chen MH, Hayes J, Johnson AD, Yanek LR, Mueller C, Lange L, Floyd JS, Ghanbari M, Zonderman AB, Jukema JW, Hofman A, van Duijn CM, Desch KC, Saba Y, Ozel AB, Snively BM, Wu JY, Schmidt R, Fornage M, Klein RJ, Fox CS, Matsuda K, Kamatani N, Wild PS, Stott DJ, Ford I, Slagboom PE, Yang J, Chu AY, Lambert AJ, Uitterlinden AG, Franco OH, Hofer E, Ginsburg D, Hu B, Keating B, Schick UM, Brody JA, Li JZ, Chen Z, Zeller T, Guralnik JM, Chasman DI, Peters LL, Kubo M, Becker DM, Li J, Eiriksdottir G, Rotter JI, Levy D, Grossmann V, Patel KV, Chen CH; BioBank Japan Project., Ridker PM, Tang H, Launer LJ, Rice KM, Li-Gao R, Ferrucci L, Evans MK, Choudhuri A, Trompouki E, Abraham BJ, Yang S, Takahashi A, Kamatani Y, Kooperberg C, Harris TB, Jee SH, Coresh J, Tsai FJ, Longo DL, Chen YT, Felix JF, Yang Q, Psaty BM, Boerwinkle E, Becker LC, Mook-Kanamori DO, Wilson JG, Gudnason V, O'Donnell CJ, Dehghan A, Cupples LA, Nalls MA, Morris AP, Okada Y, Reiner AP, Zon LI, Ganesh SK. (2017) Genome-wide Trans-ethnic Meta-analysis Identifies Seven Genetic Loci Influencing Erythrocyte Traits and a Role for RBPMS in Erythropoiesis. *Am J Hum Genet* 100:51-63. 査読有 doi:10.1016/j.ajhg.2016.

Nakayama A, Nakaoka H, Yamamoto K, Sakiyama M, Shaukat A, Toyoda Y, Okada Y, Kamatani Y, Nakamura T, Takada T, Inoue K, Yasujima T, Yuasa H, Shirahama Y, Nakashima H, Shimizu S, Higashino T, Kawamura Y, Ogata H, Kawaguchi M, Ohkawa Y, Danjoh I, Tokumasu A, Ooyama K, Ito T, Kondo T, Wakai K, Stiburkova B, Pavelka K, Stamp LK, Dalbeth N; Eurogout Consortium., Sakurai Y, Suzuki H, Hosoyama M, Fujimori S, Yokoo T, Hosoya T, Inoue I, Takahashi A, Kubo M, Ooyama H, Shimizu T, Ichida K, Shinomiya N, Merriman TR, Matsuo H. (2017) GWAS of clinically defined gout and subtypes identifies multiple susceptibility loci that include urate transporter genes. *Ann Rheum Dis* 76:869-877. 査読有 doi:10.1136/annrheumdis-2016-209632

Cui J, Diogo D, Stahl EA, Canhao H, Mariette X, Greenberg JD, Okada Y, Pappas DA, Fulton RS, Tak PP, Nurmohamed MT, Lee A, Larson DE, Kurreeman F, Deluca TL, O'Laughlin M, Fronick CC, Fulton LL, Mardis ER, van der Horst-Bruinsma IE, Wolbink GJ, Gregersen PK, Kremer JM,

Crusius JB, de Vries N, Huizinga TW, Fonseca JE, Miceli-Richard C, Karlson EW, Coenen MJ, Barton A, Plenge RM, Raychaudhuri S. (2017) The role of rare protein-coding variants to anti-TNF treatment response in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 69:735-741. 查読有

doi:10.1002/art.39966

Li G, Cunin P, Wu D, Diogo D, Yang Y, Okada Y, Plenge RM, Nigrovic PA. (2016) The Rheumatoid Arthritis Risk Variant CCR6DNP Regulates CCR6 via PARP-1. *PLoS Genet* 12:e1006292. 查読有

doi:10.1371/journal.pgen.1006292

Mahajan A, Rodan AR, Le TH, Gaulton KJ, Haessler J, Stilp AM, Kamatani Y, Zhu G, Sofer T, Puri S, Schellinger JN, Chu PL, Cechova S, van Zuydam N; SUMMIT Consortium; BioBank Japan Project, Arnlov J, Flessner MF, Giedraitis V, Heath AC, Kubo M, Larsson A, Lindgren CM, Madden PA, Montgomery GW, Papanicolaou GJ, Reiner AP, Sundström J, Thornton TA, Lind L, Ingelsson E, Cai J, Martin NG, Kooperberg C, Matsuda K, Whitfield JB, Okada Y, Laurie CC, Morris AP, Franceschini N. (2016) Trans-ethnic Fine Mapping Highlights Kidney-Function Genes Linked to Salt Sensitivity. *Am J Hum Genet* 99:636-646. 查読有

doi:10.1016/j.ajhg.2016.07.012

Shiraishi K, Okada Y, Takahashi A, Kamatani Y, Momozawa Y, Ashikawa K, Kunitoh H, Matsumoto S, Takano A, Shimizu K, Goto A, Tsuta K, Watanabe S, Ohe Y, Watanabe Y, Goto Y, Nokihara H, Furuta K, Yoshida A, Goto K, Hishida T, Tsuboi M, Tsuchihara K, Miyagi Y, Nakayama H, Yokose T, Tanaka K, Nagashima T, Ohtaki Y, Maeda D, Imai K, Minamiya Y, Sakamoto H, Saito A, Shimada Y, Sunami K, Saito M, Inazawa J, Nakamura Y, Yoshida T, Yokota J, Matsuda F, Matsuo K, Daigo Y, Kubo M, Kohno T. (2016) Association of variations in HLA class II and other loci with susceptibility to EGFR-mutated lung adenocarcinoma. *Nat Commun* 7:12451. 查読有

doi:10.1038/ncomms12451

Okada Y, Suzuki A, Ikari K, Terao C, Kochi Y, Ohmura K, Higasa K, Akiyama M, Ashikawa K, Kanai M, Hirata J, Suita N, Teo YY, Xu H, Bae SC, Takahashi A, Momozawa Y, Matsuda K, Momohara S, Taniguchi A, Yamada R, Mimori T, Kubo M, Brown MA, Raychaudhuri S, Matsuda F, Yamanaka H, Kamatani Y, Yamamoto K. (2016) Contribution of a Non-classical HLA Gene, HLA-DOA, to the Risk of

Rheumatoid Arthritis. *Am J Hum Genet* 99:366-374. 查読有

doi:10.1016/j.ajhg.2016.06.019

Li Z, Xia Y, Feng LN, Chen JR, Li HM, Cui J, Cai QQ, Sim KS, Nairismägi ML, Laurensia Y, Meah WY, Liu WS, Guo YM, Chen LZ, Feng QS, Pang CP, Chen LJ, Chew SH, Ebstein RP, Foo JN, Liu J, Ha J, Khoo LP, Chin ST, Zeng YX, Aung T, Chowbay B, Diong CP, Zhang F, Liu YH, Tang T, Tao M, Quek R, Mohamad F, Tan SY, Teh BT, Ng SB, Chng WJ, Ong CK, Okada Y, Raychaudhuri S, Lim ST, Tan W, Peng RJ, Khor CC, Bei JX. (2016) Genetic risk of extranodal natural killer T-cell lymphoma: a genome-wide association study. *Lancet Oncol* 17:1240-1247. 查読有

doi:10.1016/S1470-2045(16)30148-6

Nagafuchi Y, Shoda H, Sumitomo S, Nakachi S, Kato R, Tsuchida Y, Tsuchiya H, Sakurai K, Hanata N, Tateishi S, Kanda H, Ishigaki K, Okada Y, Suzuki A, Kochi Y, Fujio K, Yamamoto K. (2016) Immunophenotyping of rheumatoid arthritis reveals a linkage between HLA-DRB1 genotype, CXCR4 expression on memory CD4(+) T cells, and disease activity. *Sci Rep* 6:29338. 查読有

doi:10.1038/srep29338

Kanai M, Tanaka T, Okada Y. (2016) Empirical estimation of genome-wide significance thresholds based on the 1000 Genomes Project data set. *J Hum Genet* 61:861-866. 查読有

doi:10.1038/jhg.2016.72

Jing J, Pattaro C, Hoppmann A, Okada Y, CKDGen Consortium, Fox CS, Köttgen A. (2016) Combination of mouse models and genomewide association studies highlights novel genes associated with human kidney function. *Kidney Int* 90:764-773. 查読有

doi:10.1016/j.kint.2016.04.004

Fujimoto A, Okada Y, Boroevich KA, Tsunoda T, Taniguchi H, Nakagawa H. (2016) Systematic analysis of mutation distribution in three dimensional protein structures identifies cancer driver genes. *Sci Rep* 6:26483. 查読有

Okada Y, Muramatsu T, Suita N, Kanai M, Kawakami E, Iotchkova V, Soranzo N, Inazawa J, Tanaka T. (2016) Significant impact of miRNA-target gene networks on genetics of human complex traits. *Sci Rep* 6:22223. 查読有

doi:10.1038/srep22223

Imamura M, Takahashi A, Yamauchi T, Hara K, Yasuda K, Grarup N, Zhao W, Wang X, Huerta-Chagoya A, Hu C, Moon S, Long

J, Kwak SH, Rasheed A, Saxena R, Ma RC, Okada Y, Iwata M, Hosoe J, Shojima N, Iwasaki M, Fujita H, Suzuki K, Danesh J, Jørgensen T, Jørgensen ME, Witte DR, Brandslund I, Christensen C, Hansen T, Mercader JM, Flannick J, Moreno-Macías H, Burt NP, Zhang R, Kim YJ, Zheng W, Singh JR, Tam CH, Hirose H, Maegawa H, Ito C, Kaku K, Watada H, Tanaka Y, Tobe K, Kawamori R, Kubo M, Cho YS, Chan JC, Sanghera D, Frossard P, Park KS, Shu XO, Kim BJ, Florez JC, Tusié-Luna T, Jia W, Tai ES, Pedersen O, Saleheen D, Maeda S, Kadowaki T. (2016) Genome-wide association studies in the Japanese population identify seven novel loci for type 2 diabetes. *Nat Commun* 7:10531. 査読有

doi:10.1038/ncomms10531

Sun C, Molineros JE, Looger LL, Zhou XJ, Kim K, Okada Y, Ma J, Qi YY, Kim-Howard X, Motghare P, Bhattarai K, Adler A, Bang SY, Lee HS, Kim TH, Kang YM, Suh CH, Chung WT, Park YB, Choe JY, Shim SC, Kochi Y, Suzuki A, Kubo M, Sumida T, Yamamoto K, Lee SS, Kim YJ, Han BG, Dozmorov M, Kaufman KM, Wren JD, Harley JB, Shen N, Chua KH, Zhang H, Bae SC, Nath SK. (2016) High-density genotyping of immune-related loci identifies new SLE risk variants in individuals with Asian ancestry. *Nat Genet* 48:323-330. 査読有
doi:10.1038/ng.3496

Yarwood A, Viatte S, Okada Y, Plenge R, Yamamoto K, Barton A, Symmons D, Raychaudhuri S, Klareskog L, Gregersen P, Worthington J, Eyre S. (2016) Loci associated with N-glycosylation of human IgG are not associated with rheumatoid arthritis: a Mendelian randomisation study. *Ann Rheum Dis* 75:317-320. 査読有
doi:10.1136/annrheumdis-2014-207210

⑲ Okada Y, Raj T, Yamamoto K. (2016) Ethnically shared and heterogeneous impacts of molecular pathways suggested by the genome-wide meta-analysis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 55:186-189. 査読有
doi:10.1093/rheumatology/kev314

⑳ Okada Y, Momozawa Y, Ashikawa K, Kanai M, Matsuda K, Kamatani Y, Takahashi A, Kubo M. (2015) Construction of a population-specific HLA imputation reference panel and its application to Graves' disease risk in Japanese. *Nat Genet* 47:798-8022. 査読有
doi:10.1038/ng.3310

〔学会発表〕(計1件)

Okada Y, Dosage Contribution of a

Non-Classical HLA Gene, HLA-DOA, to the Risk of Rheumatoid Arthritis, 2016 ACR/ARHP Annual Meeting, 2016/11/14, アメリカ合衆国.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕
(該当無し)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岡田 随象 (OKADA Yukinori)

大阪大学・大学院医学系研究科・教授

(平成27年度まで東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・テニュアトラック講師)

研究者番号: 70727411

(2) 研究分担者

(該当無し)

(3) 連携研究者

(該当無し)

(4) 研究協力者

(該当無し)