

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 21 日現在

機関番号：84420

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K12056

研究課題名(和文) 難病・希少疾患の創薬情報データベースの構築

研究課題名(英文) Construction of Database of Drug Development for Intractable/Rare Diseases

研究代表者

坂手 龍一 (SAKATE, Ryuichi)

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所・医薬基盤研究所 難治性疾患研究開発・支援センター・プロジェクトリーダー

研究者番号：50509495

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、厚生労働省の指定難病338疾患を対象として、日米欧中の臨床試験データから抽出した開発薬とそれらの標的遺伝子/パスウェイの情報を格納するデータベース(DDrare "ディーディーレア", database of Drug Development for RARE diseases; ddrare.nibiohn.go.jp)を開発・改良した。全データ更新を年1度、疾患オントロジー改良や患者数等の更新を複数回行った。システムの主な改良点は、デザイン刷新によるユーザーインターフェース向上と、疾患詳細ページの拡充(対応する小児慢性特定疾病、ドラッグリポジショニング情報等の追加)である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

難病の多くは希少疾患であり患者数が少ないため、創薬研究がなかなか進まない状況である。一方、疾患数は約7,000、患者数合計は世界全体で3.5億人とされており、疾患領域としての創薬ニーズが高い。本研究において開発・改良したDDrareは、薬と標的の情報を疾患横断的に比較可能とするデータベースである。これにより、製薬企業等の創薬研究において、DDrareは特にドラッグ・リポジショニング候補の探索に有用である。また、DDrareでは指定難病の疾患オントロジー(英語名及び同義語リスト)を整備していることから、国内外の様々な難病・希少疾患のデータをつないで利活用するためにも有用なデータベースである。

研究成果の概要(英文)：In this study, we developed and improved a database named "DDrare" (database of Drug Development for RARE diseases; ddrare.nibiohn.go.jp) that provides information on drug development and their target genes/pathways extracted from clinical trial data in Japan, the United States, Europe, and China for the 338 designated intractable diseases of the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. DDrare was updated annually for all data, and several times for disease ontology improvement and patient numbers. The main improvements of the system were (1) the redesign of the whole interface to enhance user experience, and (2) the enhancement of disease details pages with additional information of the related pediatric chronic specific diseases, drug repositioning data, etc.

研究分野：難病・希少疾患、ゲノム科学、情報科学、データベース、バイオバンク

キーワード：難病・希少疾患 薬剤(医薬品) 開発情報 標的遺伝子・パスウェイ 疾患横断的解析 創薬標的探索
薬物作用機序 疾患発症機序 データベース

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

- (1) 難病の多くは患者数の少ない希少疾患であるが約 7,000 疾患あり、患者数合計は世界全体で 3.5 億人とされている。重篤かつ慢性的な疾患も多く、疾患領域として創薬ニーズが高い。しかし、治療法どころか診断基準が不明確であることなどにより、長年、治療法開発から取り残されてきた疾患領域であった。
- (2) 2018 年の武田薬品工業によるシャイアー社（希少疾患治療薬大手）の買収に見られるように、難病・希少疾患は、近年、新たな疾患領域として製薬会社の関心が高まってきている。情報面でも各種データベースが日米欧を中心に構築され始めているが、一方でそれらの情報連結については、オントロジー（辞書）整備の面で未だ十分ではない。
- (3) 本研究で考案した問題解決のアプローチは、難病・希少疾患のオントロジー（辞書）を整備し、疾患横断的な臨床試験の情報を整備することである。未だ不完全な難病・希少疾患の薬物やそれらの標的などの創薬情報を疾患横断的に比較可能とすることで、治療法開発に寄与できると考えた。

2. 研究の目的

- (1) 本研究では、遺伝子名などと比較して不完全な、疾患名、薬物（医薬品）名のオントロジー（辞書）を整備することで、各種データを繋ぐことを可能とし、網羅性・正確性の高い難病・希少疾患の創薬情報体系を構築する。
- (2) 疾患と薬物（医薬品）のオントロジー（辞書）を整備したうえで、創薬情報として疾患、薬物（医薬品）、遺伝子・パスウェイの 3 要素を中心とし、その他の情報をつないでいく。これらの情報をもとに創薬開発状況や薬剤作用機序を疾患横断的に評価することで、創薬ターゲット探索を可能とする。
- (3) これまで難病領域において疾患ごとにバラバラな情報が多かった創薬情報を統合する。データベース DDrare（“ディーディーレア”，ddrare.nibiohn.go.jp）を改良して情報を整理・統合して格納し、製薬会社の研究者だけでなく基礎研究領域の研究者へも情報提供することで、トランスレーショナル研究の裾野を広げ、難病・希少疾患の創薬研究を加速する。

3. 研究の方法

- (1) 疾患、薬物（医薬品）のオントロジー（辞書）整備を行うにあたり、論文などの文献や各種辞書、データベース（GARD (rarediseases.info.nih.gov), Orphanet (www.orpha.net) など）を利用して、和名、英名、別名、同義語などの対応、及び疾患階層性を解析・整理する。
- (2) 対象疾患は厚生労働省の指定難病とし、整備したオントロジー（辞書）をもとに、日米欧中の臨床試験レジストリから薬物（医薬品）を抽出する。これらの薬物（医薬品）のオントロジーを整備し、それらの標的遺伝子・パスウェイ情報を連結する。
- (3) ユーザーインターフェース及びシステムを一新して、より使いやすく改良するとともに、各疾患の患者数、小児慢性特定疾病 (www.shouman.jp)、ドラッグリポジショニングなどの情報を各疾患に追加し、多面的な疾患間の比較を可能とする。

4. 研究成果

(1) 研究の主な成果

- ① 本研究では、厚生労働省の指定難病 338 疾患を対象として、日米欧中の臨床試験データから抽出した薬物とそれらの標的遺伝子／パスウェイの情報を格納するデータベース (DDrare; database of Drug Development for rare diseases; ddrare.nibiohn.go.jp) を開発・改良した。全データ更新を年 1 度、疾患オントロジー改良や患者数などの更新を複数回行った。最新の 2023 年 3 月データ版では、臨床試験 34,520 件、薬物 (DrugBank; www.drugbank.com) 2,195 件、標的遺伝子 613 件、標的パスウェイ 297 件 (KEGG; www.kegg.jp) を格納している。
- ② 指定難病では、例えば、告示番号 19 番のライソゾーム病には、ゴーシェ病など 31 のサブ疾患がある階層構造になっている。疾患オントロジー（辞書）として、指定難病 338 疾患及びサブ疾患を合わせて 960 疾患の疾患名を整備した。各疾患について英語名を整備し、同義語などを含めると合計 1,886 の疾患名を整備した。また、各疾患に神経・筋疾患など難病情報センターの 15 疾患群の情報もアサインした。
- ③ 指定難病は主に成人を対象に医療費助成などが行われるものであるが、小児慢性特定疾病は小児・未成年を対象としている。小児慢性特定疾病と指定難病では対象とする疾患、診断基準などが異なることから、成人移行に課題がある。DDrare では、指定難病と小児慢性特

定疾病の対応関係を整備した。指定難病 338 疾患のうち 260 疾患 (77%) が小児慢性特定疾病と対応し、サブ疾患を含めた 960 疾患では 618 疾患 (64%) が対応することがわかった。

④ DDrare のデータをもとに、疾患横断的なドラッグリポジショニングの起きやすさの解析を行い論文発表した [引用文献 1]。また、GARD や Orphanet などと指定難病との疾患重複なども含めたオントロジーについても論文報告した [引用文献 2]。前者については DDrare にネットワーク表示する機能を追加した。その他、疾患一覧 (Disease) ページに患者数を掲載し、年齢分布をグラフ表示 (マウスをかざすと数字を表示) するなどの改良を行なった。



図1 デザイン刷新

(2) システムの主な改良点

① デザイン刷新

デザインを刷新し、ユーザーインターフェースを向上させた [図 1]。疾患 (Disease)、薬物 (Drug)、標的遺伝子 / パスウェイ (Target Gene/Pathway) の情報を色分けし、参照しやすくした。また、検索システム、検索結果絞り込み機能、ソート機能を強化し、利便性を高めた。また、吹き出しアイコン (☺) のある部分では、マウスをかざすと文字情報がポップアップ表示されるようにした。

なお、旧バージョンは「お知らせ」から当面の間公開を続ける予定である。

② 疾患詳細ページの拡充

指定難病 338 疾患ごとに「疾患詳細 (Disease details)」ページを作成しているが、このページを大幅に機能拡充した [図 2]。Disease details へは、指定難病と対応する小児慢性特定疾病の情報を疾患階層レベル (サブ疾患レベル) で追加しリンクを貼った。また、厚労省のページへもリンクを貼り、「臨床調査個人票」と「概要・診断基準等」のファイルへアクセス可能とした。

また、新たに「開発薬ごとの臨床試験 (Drug dev)」、「ドラッグリポジショニング情報 (DR info)」のページを追加し、Disease details の画面上部で切り替え表示できるようにした。

Drug dev は、薬物ごとの製薬企業などの開発者 (Primary Sponsor)、臨床試験情報 (抜粋) を整理して表示するページである。該当疾患について、どの薬が、どの製薬企業などに、いつどこで開発された / されているかを一覧表示により把握することができる。

DR info は、疾患横断的なドラッグリポジショニングの起きやすさをネットワーク表示するものであり、該当疾患を中心に表示し、周りに他疾患を表示している。疾患の円の大きさは薬物の多さ、枝の太さはドラッグリポジショニングの起きやすさを表している [引用文献 1]。このネットワーク図はマウスで自由に拡大・縮小したり、動かしたりすることができる。

19. ライソゾーム病 - Disease details / Clinical trials / Drug dev / DR info

臨床試験数: 854 / 薬物数: 716 (DrugBank: 105) / 標的遺伝子数: 70 / 標的パスウェイ数: 191

英語名: Lysosomal storage disease

別称: ...

疾患分類: ...

疾患情報: ...

小児慢性特定疾病: ...

関連疾患: ...

対応する小児慢性特定疾病等の情報

19. ライソゾーム病 - Disease details / Clinical trials / Drug dev / DR info

臨床試験数: 854 / 薬物数: 716 (DrugBank: 105) / 標的遺伝子数: 70 / 標的パスウェイ数: 191

開発者ごとの臨床試験情報 (注: 開発者ごとの臨床試験情報 (注) です。)

Recordati Rare Diseases

2020 Phase 3 EUCR2018-042984-24-IT Belgium;France;Germany;Italy;United Kingdom;

Amicus Therapeutics

2005 Phase 2 EUCR2005-084304-33-GB United Kingdom;

1-deoxyxanthosine phosphodiesterase

AMICUS THERAPEUTICS, INC

2011 - EUCR2018-022636-37-IT Argentina;Australia;Austria;Belgium;Brazil;Denmark;France;Germany;Greece;Italy;Japan;Mexico;Russian Fedo

Amicus Therapeutics, Inc.

2012 - EUCR2018-022636-37-DE Argentina;Australia;Austria;Belgium;Brazil;Denmark;France;Germany;Greece;Hungary;Israel;Italy;Jap

2011 Phase 3 EUCR2018-022636-37-GR Argentina;Australia;Austria;Belgium;Brazil;Denmark;France;Germany;Greece;Hungary;Israel;Ita

2011 Phase 2 EUCR2018-022636-37-GB Australia;Belgium;Canada;France;Netherlands;Switzerland;United Kingdom;

2011 - EUCR2018-022636-37-GB Australia;Australia;Belgium;Brazil;Denmark;France;Germany;Greece;Italy;Japan;United Kingdom;United

2011 - EUCR2018-022636-37-DE Australia;Australia;Belgium;Brazil;Denmark;France;Germany;Greece;Italy;Japan;United Kingdom;United

2011 - EUCR2018-022636-37-AT Australia;Australia;Belgium;Brazil;Denmark;France;Germany;Greece;Italy;Japan;United Kingdom;United

2018 Phase 3 EUCR2018-013459-31-ES Belgium;Denmark;France;Germany;Italy;Netherlands;Spain;United Kingdom;

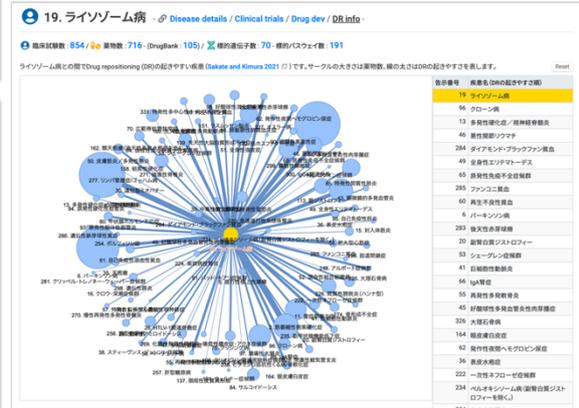
2018 Phase 3 EUCR2018-013459-31-BE Belgium;Denmark;France;Germany;Italy;Netherlands;Spain;United Kingdom;

2018 - EUCR2018-013459-31-UK Belgium;Denmark;France;Germany;Italy;Netherlands;Spain;United Kingdom;

2018 - EUCR2018-013459-31-OK Argentina;Australia;Belgium;Brazil;Canada;Denmark;Egypt;France;Germany;Italy;Netherlands;South Af

2009 Phase 3 EUCR2009-013459-31-GB Argentina;Australia;Belgium;Brazil;Canada;Denmark;Egypt;France;Germany;Italy;Netherlands;So

開発者ごとの臨床試験情報



ドラッグリポジショニング情報

図2 疾患詳細ページの主な新機能

(3) 得られた成果の国内外における位置づけとインパクト

DDrare は、薬と標的の情報を疾患横断的に比較可能とするデータベースである。これにより、創薬研究において DDrare は特にドラッグ・リポジショニング候補の探索に有用であり、国内の製薬企業の研究者の間でよく利用されるようになってきている。また、多くの問い合わせをいただくとともに、共同研究に発展しているケースもあり、現在も実施中である [引用文献 3]。

国外においては、世界の臨床試験データを提供している WHO ICTRP (WHO International Clinical Trials Registry Platform; www.who.int/clinical-trials-registry-platform) から DDrare ヘルプを貼っていただいたこと [引用文献 4]、国外学会での発表 [引用文献 5] などにより、国外からのアクセスも増加しつつあり、インターナショナルにインパクトを高めている。

(4) 今後の展望

現在、DDrare の論文投稿を進めており、アピールを高めるとともに、製薬企業などのニーズに応え、創薬に向けた連携、共同研究を進めていくことを計画している。オントロジー (辞書) 整備は引き続き改良を続け、定期的な DDrare 更新を行っていきたい。現状、指定難病と GARD や Orphanet との疾患対応リストは作成したが、それらを当初計画していた DDrare への実装は今後の課題としたい。他にも、疾患関連遺伝子や副作用情報なども連結する計画である。また、データベースとしてのより良い操作性の実現や、検索の高速化、アクセス集中への負荷対応も進めていきたいと考えている。

<引用文献>

1. Sakate R, Kimura T. Drug target gene-based analyses of drug repositionability in rare and intractable diseases. *Scientific Reports*, 2021
2. Sakate R, Kimura T. Drug repositioning trends in rare and intractable diseases. *Drug Discovery Today*, 2022
3. Nakabayashi Y, Tsumura K, Ohira S, Iwato K, Tanabe M, Usami Y, Sakate R, Kimura T. AI-AAM. Lead-to-lead scaffold hopping for drug repositioning, *CBI* 2022
4. WHO ICTRP External Search Platforms; <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/the-ictrp-search-portal/external-search-platforms>
5. Sakate R, Kimura T. Drug repositioning network in rare and intractable diseases based on analysis of clinical trial information, *ASHG*, 2022.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Sakate Ryuichi, Kimura Tomonori	4. 巻 11
2. 論文標題 Drug target gene-based analyses of drug repositionability in rare and intractable diseases.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 12338
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-91428-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Sakate Ryuichi, Kimura Tomonori	4. 巻 27
2. 論文標題 Drug repositioning trends in rare and intractable diseases.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Drug Discovery Today	6. 最初と最後の頁 1789-1795
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.drudis.2022.01.013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 3件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Sakate R, Kimura T
2. 発表標題 Drug repositioning network in rare and intractable diseases based on analysis of clinical trial information.
3. 学会等名 ASHG 2022（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nakabayashi Y, Tsumura K, Ohira S, Iwato K, Tanabe M, Usami Y, Sakate R, Kimura T
2. 発表標題 AI-AAM. Lead-to-lead scaffold hopping for drug repositioning
3. 学会等名 CBI学会2022年大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坂手龍一, 宇佐美祐子, 田辺麻央, 深川明子, 木村友則
2. 発表標題 DDrare Update ~難病・希少疾患創薬データベースの更新~
3. 学会等名 トーゴの日シンポジウム2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田辺麻央, 坂手龍一, 木村友則
2. 発表標題 難病における臨床試験中の治療薬と疾患遺伝子のパスウェイ解析
3. 学会等名 トーゴの日シンポジウム2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平田誠, 坂手龍一
2. 発表標題 PubMedによる指定難病と他疾患との創薬研究動向の比較
3. 学会等名 トーゴの日シンポジウム2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木村友則, 坂手龍一
2. 発表標題 難病領域でのデータドリブンの研究と社会実装への展望
3. 学会等名 2021年第3回HOT Forum (Health Outcomes & Technology Forum) - 医療・ヘルスケア分野におけるアウトカム評価研究会 - (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂手龍一、深川明子、宇佐美祐子、水口賢司、木村友則
2. 発表標題 DDrare - 難病の開発薬物と標的遺伝子・パスウェイのデータベース -
3. 学会等名 トーゴーの日シンポジウム2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平田誠、坂手龍一、木村友則
2. 発表標題 PubMedテキストマイニングにおける遺伝子等の語句判定手法の開発
3. 学会等名 トーゴーの日シンポジウム2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sakate R., Kimura T.
2. 発表標題 Drug Target Gene-based Analyses of Drug Repositionability in Rare and Intractable Diseases.
3. 学会等名 CBI学会2021年大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂手龍一、木村友則
2. 発表標題 難病・希少疾患における薬物標的遺伝子によるドラッグ・リポジショニングの解析
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂手龍一
2. 発表標題 難病データベース:情報解析による難病創薬の効率化へ向けて -開発薬物データ(DDrare)、患者臨床データ-
3. 学会等名 2020年度データ関連人材育成事業(D-DRIVE) 医療・創薬データサイエンスコンソーシアム(MD-DSC) 第2回連携機関連絡会議(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 坂手龍一、深川明子、水口賢司、鍵井英之、佐々木隆之、森田正実、木村友則
2. 発表標題 DDrare 難病の開発薬物と標的遺伝子・パスウェイのデータベース
3. 学会等名 トーゴの日シンポジウム2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平田誠、坂手龍一、甲斐陽子、深川明子、木村友則
2. 発表標題 PubMedから探る難病創薬の研究動向
3. 学会等名 トーゴの日シンポジウム2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 坂手龍一、木村友則
2. 発表標題 難治性疾患研究開発・支援センターにおける難病情報解析
3. 学会等名 日本製薬工業協会 創薬研究部会(招待講演)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 (共著)	4. 発行年 2021年
2. 出版社 株式会社シード・プランニング	5. 総ページ数 247
3. 書名 「世界のオーファンドラッグ開発動向 2021 ~ 創薬の疾患ターゲットの中心はオーファン疾患に ~」書籍+データ編	

〔産業財産権〕

〔その他〕

難病・希少疾患創薬データベースDDRare https://ddrare.nibiohn.go.jp 【DB公開】 東京医科歯科大学 文部科学省 データ関連人材育成事業(D-DRIVE) 医療・創薬データサイエンスコンソーシアム(MD-DSC) 2020年度、2022年度【研修実施】 大阪大学 薬学研究科 PRP/Pharma Train教育コース「希少疾患の医薬品開発」 2020年度、2022年度【講義実施】 「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 2021年8月23日
--

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------