

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

○田辺麻央、坂手龍一、木村友則

医薬基盤・健康・栄養研究所（NIBIOHN）
難治性疾患研究開発・支援センター

DDrare

難病・希少疾患創薬データベース

厚生労働省の指定難病(15疾患群に分類される 338疾患)の創薬情報として、臨床試験における薬物と、それらの標的・パスウェイ情報を提供しているデータベース

<https://ddrare.nibiohn.go.jp>

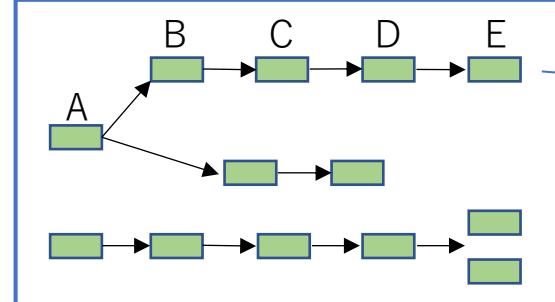
KEGG DISEASE

上記疾患に対応する疾患エントリから、**疾患遺伝子**を抽出

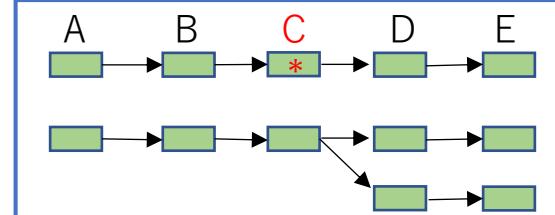
各疾患ごとに
マッピング

KEGG PATHWAY

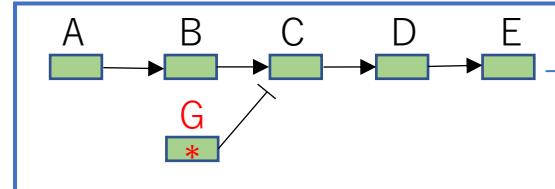
hsaPPPPP



hsaQQQQQ



hsaRRRRR



KEGG NETWORK

Network (reference)

NXXXXX A→B→C→D→E

Network (variant)

NYYYYY A→B→C*→D→E

NZZZZZ G*→C →D→E

- KEGG PATHWAY (Pathway map) は、様々な相互作用情報を広く収集、統合したものであり、Pathway の分岐や並列が多い
- KEGG NETWORK (Network) は、分子ネットワークの基本単位となる部分を変異情報も含め、直線状に抽出したもの

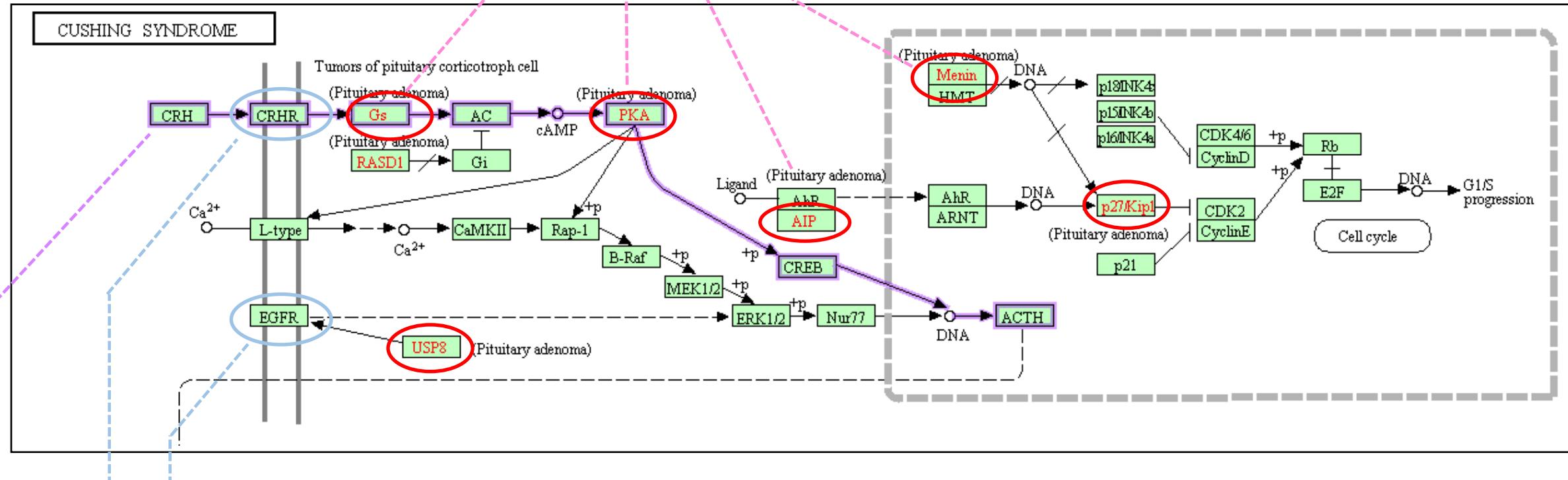
<https://www.kegg.jp/kegg/pathway.html>

<https://www.kegg.jp/kegg/network.html>

KEGG PATHWAY と KEGG NETWORK

告示番号: 75 クッシング病
疾患遺伝子

KEGG PATHWAY
hsa04934 Cushing syndrome (部分)



告示番号: 75 クッシング病
薬剤の標的

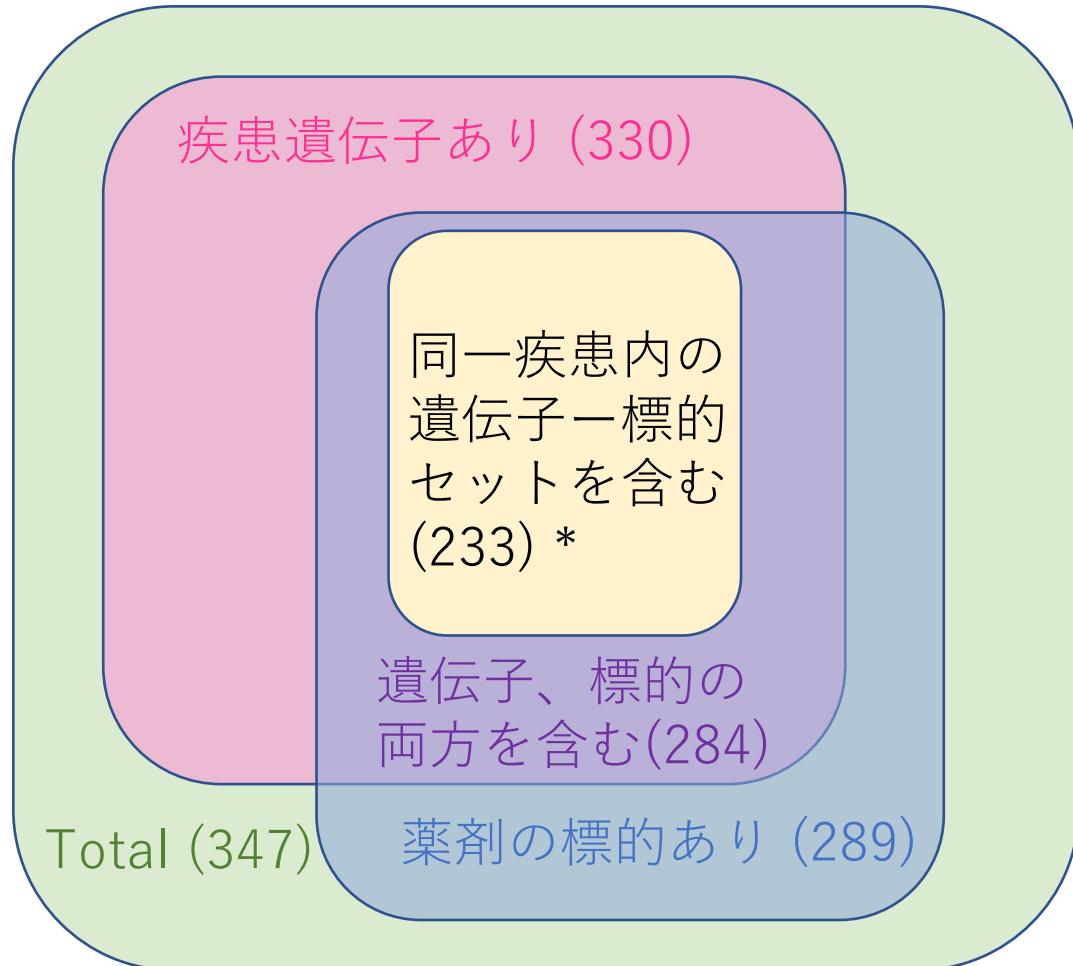
KEGG NETWORK

N00327 Mutation-inactivated PRKAR1A to CRHR-PKA-ACTH signaling pathway

N00324	CRH → CRHR	→ GNAS → ADCY	→ cAMP → PKA	→ CREB	→ ACTH
N00325	RASD1*	↓ GNAI ↓ ADCY	→ cAMP → PKA	→ CREB	→ ACTH
N00326		GNAS* → ADCY	→ cAMP → PKA	→ CREB	→ ACTH
N00327	CRH → CRHR	→ GNAS → ADCY	→ cAMP → (PRKAR1A* + PRKACA) → CREB		

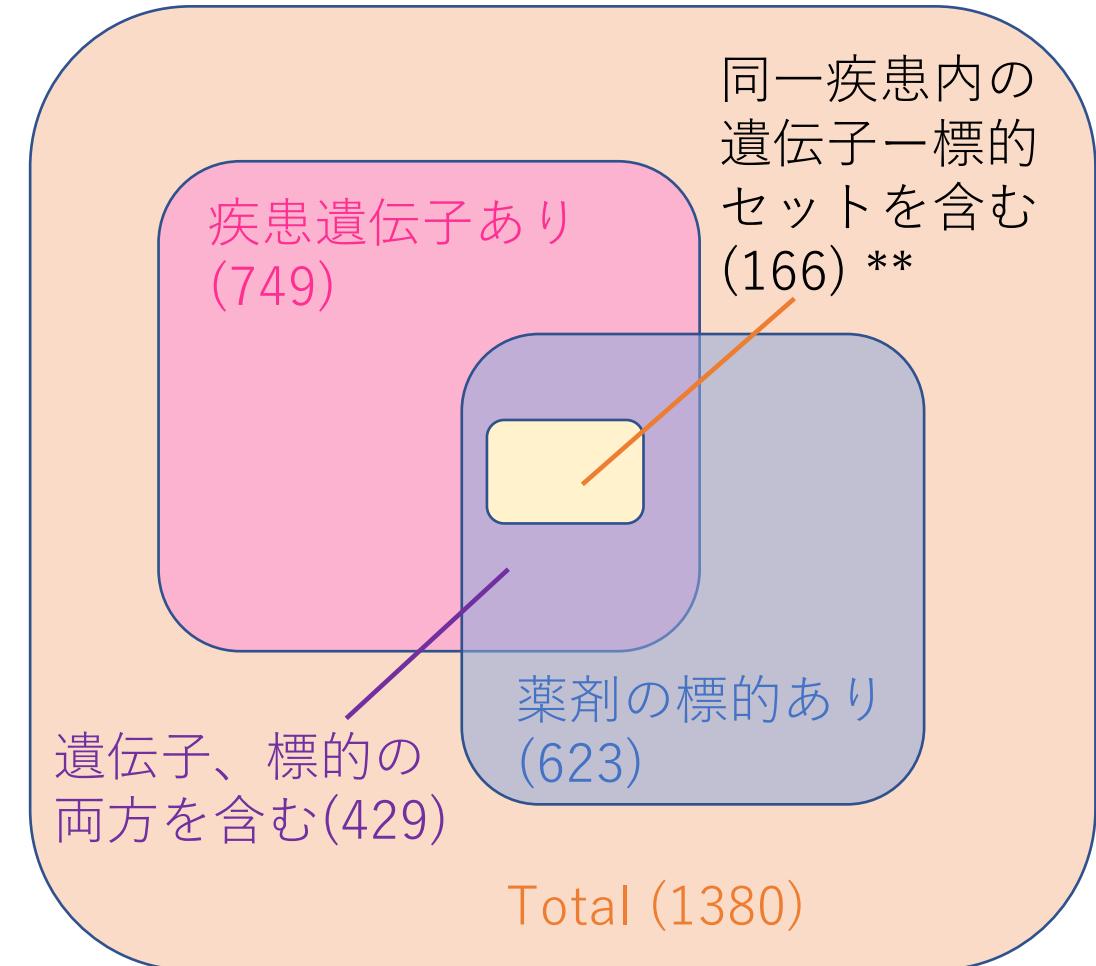
Pathway map、Network における難病の疾患遺伝子、薬剤標的の遺伝子

Pathway map



*Total に占める割合は 67.1% (233/347)

Network



**Total に占める割合は 12.0% (166/1380)

Pathway map、Network における難病の疾患遺伝子、薬剤標的の遺伝子 (疾患群ごと)

疾患群	疾患数	Pathway map (Total: 347)						Network (Total: 1380)					
		疾患遺伝子 あり(A)	薬剤の標的 あり	遺伝子、 標的の両方 を含む	同一疾患内 の 遺伝子-標的 セットを含む(B)	B / A (%)	疾患遺伝子 あり(A)	薬剤の標的 あり	遺伝子、 標的の両方 を含む	同一疾患内 の 遺伝子-標的 セットを含む(B)	B / A (%)		
1 神経・筋疾患	84	283	259	233	135	47.7	299	435	120	59	19.7		
2 内分泌系疾患	16	180	225	154	114	63.3	163	209	68	45	27.6		
3 代謝系疾患	45	132	265	116	63	47.7	100	361	31	27	27.0		
4 免疫系疾患	28	105	240	104	99	94.3	57	308	36	25	43.9		
5 循環器系疾患	21	157	218	140	52	33.1	116	224	83	1	0.9		
6 血液系疾患	13	97	240	85	80	82.5	44	282	11	11	25.0		
7 皮膚・結合組織疾患	16	88	231	83	76	86.4	26	363	12	12	46.2		
8 骨・関節系疾患	13	127	203	107	60	47.2	60	124	15	3	5.0		
9 視覚系疾患	9	66	203	39	26	39.4	38	130	1	1	2.6		
10 消化器系疾患	21	103	238	99	61	59.2	30	246	13	3	10.0		
11 腎・泌尿器系疾患	14	54	237	46	35	64.8	18	239	11	8	44.4		
12 呼吸器系疾患	14	45	241	45	38	84.4	10	321	9	6	60.0		
13 染色体または遺伝子 に変化を伴う症候群	42	165	205	135	23	13.9	148	200	56	0	0.0		
14 聴覚・平衡機能系疾患	1	1	0	0	0	0.0	1	0	0	0	0.0		
15 耳鼻科系疾患	4	34	0	0	0	0.0	17	0	0	0	0.0		
全疾患群	338	330	289	284	233	70.6	749	623	429	166	22.2		

B / A (%)
値の高い順に順位付け
1~4 位
5~8 位
9~12 位
13~15 位

hsa04080 と
N00924 はともに
NR3C1
(glucocorticoid
receptor)を含む

結果の例：

標的がマッピングされた Pathway map、Network について、それらを標的とする薬剤の個数が多い方から5位までを表示(全疾患群のデータ)

順位	Pathway map
1	hsa04080 Neuroactive ligand-receptor interaction
2	hsa01100 Metabolic pathways
3	hsa05200 Pathways in cancer
4	hsa04020 Calcium signaling pathway
5	hsa05022 Pathways of neurodegeneration - multiple diseases

順位	Network [ここでは Network (reference)のみを表示]
1	N00924 Glucocorticoid receptor signaling pathway
2	N00053 Cytokine-Jak-STAT signaling pathway
3	N00435 TLR2/4-NFKB signaling pathway
4	N00994 AGE-RAGE signaling pathway
5	N00444 TNF-p38 signaling pathway

まとめ

1. 同一疾患内における疾患遺伝子と薬剤の標的のセットを含む Pathway map 数の、Pathway map 総数に占める割合は 67.1 % であったのに對し、Network の方でも同様の計算を行なったところ、12.0% であった。
2. 上記の疾患遺伝子-標的セットの、疾患遺伝子を含む Pathway map または Network 全体に占める割合については疾患群ごとに差が見られ、その傾向は Pathway map の場合と Network の場合とでほぼ同様であったものの、Network の方により明瞭な差が見られた。
3. ほとんどの疾患群 (治療薬の標的が1つ以上の Network にマッピングされた13疾患群のうち、10疾患群)において、標的がマッピングされた薬剤を最も多く含む Network は、N00925 Glucocorticoid receptor signaling pathway であった。これは、治療薬の中でも特に抗炎症薬である副腎皮質ステロイドが多いことの表れと見られる。

考察

これらの結果から、Networkの方がより詳細・精密な、標的と疾患遺伝子との関係情報が得られるものと考えられる。エンリッチメント解析などのパスウェイ解析では、KEGG の Pathway map などが広く用いられているが、より基本的で狭い範囲に限定した Networkへのマッピングも有用であることが示された。

参考

Kanehisa, M., Furumichi, M., Sato, Y., Ishiguro-Watanabe, M., and Tanabe, M.; KEGG: integrating viruses and cellular organisms. Nucleic Acids Res. 49, D545-D551 (2021)

