

創薬基盤推進研究事業 研究開発課題
中間評価報告書

研究開発課題名	ナショナルセンター・バイオバンクネットワークを基盤とする疾患別情報統合データベースを活用した産学官連携による創薬開発研究
代表機関名	国立研究開発法人国立国際医療研究センター
研究開発代表者名	後藤 雄一
全研究開発期間	令和2年度 ～ 令和6年度（予定）

1. 研究開発成果（公開用）

1) 疾患別情報統合データベースの構築

NCBN がすでに所有していたデータベースに本研究に専用のデータベースサーバー部分を設計構築して構築した。また、本データベースの活用を見越して GAPFREE4 セキュリティガイドラインを策定した。具体的には、1) 所内の NCBN データ解析室からのアクセス、2) データを外部解析のための機関外サーバーに配置しそこへのアクセス、3) 踏み台端末を設置した所内サーバーへのアクセスといった3つのアクセスレベル毎のガイドラインを策定し、データ利用審査委員会を発足させた。

2) 疾患領域1（精神疾患：統合失調症）

統合失調症 148、健常対照 220、品質管理検体 105 の CSF 試料を選択し、疾患領域2の試料とともに、プロテオーム測定 (SOMAscan) と親水性メタボローム測定 (HMT 社) を実施した。その結果、各々 7283 分子、178 分子について変動係数 (CV) 15%未満の十分な精度のデータを得た。上記のうち、統合失調症 148 例および、健常対照のうち年齢のマッチしている 106 例のデータを用いて、予備的解析を行ったところ、群間の平均値に有意差のある分子や、正常範囲から逸脱する症例が増加している分子が多数見出された。後者の中には、一部の症例で顕著に亢進していたり、あるいは低下していたりする分子があり、統合失調症の亜型を反映している可能性があった。

3) 疾患領域2-1（神経変性疾患1：多系統萎縮症、パーキンソン病、脊髄小脳変性症）

4) 疾患領域2-2（神経変性疾患2：筋萎縮性側索硬化症）

5) 疾患領域2-3（神経変性疾患3：非アルツハイマー型認知症）

多系統萎縮症 (MSA) 47 例、パーキンソン病 (PD) 52 例、脊髄小脳変性症 (SCD) 17 例において、プロテオーム測定 (SOMAscan) と親水性メタボローム測定 (HMT 社) を実施した。髄液プロテオーム解析データにおいて MSA の鑑別に有用な分子種の探索を試み、MSA・PD の病態中心分子である α -シヌクレインにおいては、健常対照と比較して明らかな差を認められなかった。一方、分子 X は MSA において正常の2倍以上の高値を認め、PD・SCD と比較しても明らかな高値を呈していた。これまで MSA との関連を示唆する報告はなく、新規の鑑別診断マーカーとして有望な候補であると考えられた。

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 25 例、進行性核上性麻痺 (PSP) 25 例、大脳皮質基底核変性症 (CBD) 29 例において、プロテオーム測定 (SOMAscan) と親水性メタボローム測定 (HMT 社) を実施し、ALS の鑑別に有用な分子種の探索を試みた。ALS の病態中心分子である TDP-43 及び PSP・CBD の病態中

心分子である Tau においては、正常対照と比較して明らかな差を認めなかった。一方、神経障害を反映したバイオマーカーである分子 Y は ALS、MSA、PSP、CBD において健常対照と比較して有意な高値を呈し、特に ALS で著明高値を呈する症例が多く、既報告と合致する結果であった。

6) 疾患領域3 (免疫炎症疾患)

免疫炎症疾患では目的に合致した質の高い患者検体を収集することが重要な点であり、薬剤応答性や疾患特異性、疾患活動性変化を捉えられうる患者から前向き収集を行うこととした。リクルート条件に合致する患者および健常人のエントリーを開始し、2022年8月現在、SLE:6例、関節リウマチ(RA):11例、RA+シェーグレン症候群(SjS):1例、SjS:5例、強皮症:3例、多発性筋炎/皮膚筋炎:4例、コントロール:2例であり、2022年度に入って順調にエントリー数は増加している。またオミクス解析内容は検体測定技術及び委託測定先を調査・選定し、マルチポイントでの解析プロトコルを確定した。また、患者登録症例数の把握や追跡状況管理、臨床検査結果管理を共有できる進捗管理体制を整備した。

7) 他の事業との連携 (AIを用いた解析の追加とその基盤整備)

優れた解析手法をもつ研究者等と共同して解析を実施し、当該解析データも共有データとして疾患別情報統合データベースへの登録を行う。AI創薬を目指したを PRISM 事業との連携を行うため国立医薬基盤・健康・栄養研究所が加わり、他研究事業との協働も進めた。

以上