

ライフサイエンスデータベース統合推進事業
統合化推進プログラム
研究開発課題「ゲノム情報に基づく疾患・医薬品・
環境物質データの統合」

研究開発終了報告書

研究開発期間：平成23年4月～平成26年3月

研究代表者：金久 實

(京都大学化学研究所、特任教授)



§ 1 研究開発実施の概要

(1) 実施概要

ヒトゲノム計画を契機としたハイスループット実験技術の進歩と大量データの生産、それに伴うデータベースの整備により、様々な分野での研究に新たな展開が生まれている。このようなゲノム関連研究の成果を社会に還元する形態の1つはもちろん、新しい診断法や治療法を開発し医療従事者に提供することであるが、もう1つは自分自身を客観的かつ科学的に眺め「自分の健康は自分で守る」ための適切なリソースを一般の人々に提供することである。本研究では、前者を支援し後者を実現するという2つの意味でのトランスレーショナルバイオインフォマティクスの考え方に基づき、研究者コミュニティには医療・創薬・環境保全等で研究成果の実用化を支援するためのリソースとして、一般の人々には病気や薬に対する科学的理解を深めるためのリソースとして、KEGG MEDICUSの開発を行った。

KEGG MEDICUSの中核であるKEGG DISEASE / DRUG データベースでは、疾患遺伝子、環境因子、病原体、医薬品などを生体システムへのゆらぎととらえて、最先端の科学的知識をコンピュータ化してきた。KEGG DISEASEのエントリ数は当初の375から1,331に増加し、計画通り2年間でOMIMにある疾患遺伝子のほぼすべてに対応した。KEGG DRUGは当初からよく整備されたデータベースであったが、エントリ数は9,316から10,084に増加し、またターゲット、代謝酵素、ゲノムバイオマーカーなどの付加情報を充実させた。一方、一般社会で利用されているデータとして、日本と米国の医療用及び一般用医薬品添付文書、日本の標準病名を、KEGG DRUG D番号エントリ及びKEGG DISEASE H番号エントリと対応づけることで統合化を行った。日本医薬情報センター(JAPIC)から提供を受けている日本の医療用・一般用医薬品添付文書については、リンクづけ以外に様々な情報抽出も行った。とくに医療用医薬品添付文書から併用禁忌・併用注意に関与する相互作用データを網羅的に抽出し、有効成分を反映したKEGG D番号で標準化することにより、医薬品相互作用検索のためのデータを整備した。また医療用医薬品の添加物についても添付文書から抽出し標準化して、検索に利用できるようにした。

利用者インターフェースについては異なるニーズに対応できるように、従来のKEGGを拡張した研究者向けのインターフェースと、一般社会向けの新しいインターフェースを開発した。前者についてはKEGG DISEASE / DRUGを含む統合検索システムと、KEGG Mapperの拡張版を開発した。後者については医薬品添付文書を入口としてKEGG MEDICUSを利用できるように、また医療従事者や一般の人々の様々なニーズに対応できるように、複数のインターフェースを開発した。キーワードによる添付文書検索(英語版・日本語版)、医薬品相互作用チェック(英語版・日本語版)、有効成分と添加物による商品検索(日本語版のみ)、KEGG お薬手帳(日本語版のみ)などである。KEGG MEDICUSウェブサイトへの月間訪問者数(ユニークIP数)は本研究開発開始時が4万程度であったのに対し現在は20万程度に増加した。利用者の8~9割は国内からであり、しかもGoogle等のウェブ検索エンジンからの直接アクセスも目立つようになってきた。KEGG MEDICUSは一般社会でも広く利用されるリソースになったと考えている。

(2) 研究開発成果のデータベース等

名称: KEGG MEDICUS

概要: KEGG MEDICUSは疾患・医薬品・環境物質など社会的ニーズの高いデータを、ゲノム情報を基盤とした生体システム情報として統合したリソースである。とくに日本と米国の医薬品添付文書をKEGG DRUGやKEGG DISEASEと統合し、研究者コミュニティだけでなく、医療従事者や一般の人々にも有用な情報を提供している。

URL: <http://www.kegg.jp/kegg/medicus/>

公開日: 2010年10月1日

レコード数: 37,228 (2014年2月26日現在)

レコード数の定義: KEGG DISEASE / DRUG / ENVIRON のエントリ数と、JAPIC から提供を受けている添付文書のエントリ数

NBDC アーカイブへのデータ提供: KEGG DISEASE / DRUG / ENVIRON を提供済み

名称: KEGG お薬手帳

概要: KEGG MEDICUS を利用した電子お薬手帳。個人が医薬品の使用履歴を記録し、医療機関で情報を共有できるようにするとともに、科学的知識をもって積極的に自分の健康管理に関与できるようにしたツールである。薬物間相互作用や妊婦等への使用制限の自動チェック機能も含まれている。

URL: <http://www.kegg.jp/okusuritecho>

公開日: 2012年3月26日

§ 2. 研究開発構想(および構想計画に対する達成状況)

(1) 当初の研究開発構想

本研究では KEGG DISEASE、KEGG DRUG、KEGG MEDICUS 医薬品情報(当初計画での名称はゲノムネット医薬品データベース)、KEGG MEDICUS 疾患情報(当初計画での名称はゲノムネット疾患データベース)の4つの開発項目を設定し、全体で KEGG MEDICUS 統合データベースを開発すること、また5つ目の開発項目として、これを利用する統合インターフェースを開発することが、開発計画の骨子であった。それぞれの開発項目の概要は以下の通りである。

1. KEGG DISEASE の開発

KEGG DISEASE は OMIM 等の記述的なデータベースに対し、大量データと統合した計算処理を可能にすることを旨とした疾患データベースで、それぞれの疾患を既知病因遺伝子のリスト、および環境因子、診断マーカー、治療薬などの分子のリストで表現している。主な計画は以下の通りであった。

- ・ 単一遺伝子疾患と多因子性疾患の遺伝要因については、当初2年間で OMIM にすでに登録されている疾患を文献等の情報をもとに遺伝子・分子リスト形式でコンピュータ化し、最終年度までには続々と報告されている疾患関連遺伝子に対応してデータベース更新ができる体制作りを行う。
- ・ 感染症疾患については病原体ゲノムが解読されたものを順次エントリ化する。

また外部データベースとのリンクづけ、疾患分類の開発も計画した。

2. KEGG DRUG の開発

KEGG DRUG は日本・米国・欧州で使用されている医薬品の有効成分を網羅的に集積・管理したデータベースである。標的分子と関連パスウェイ、薬物代謝酵素やトランスポーター、ゲノムバイオマーカー、薬物間相互作用など、分子ネットワーク情報を提供していることが特徴である。主な計画以下の通りであった。

- ・ 初年度に分子レベルでの薬物間相互作用データを添付文書から集積し、その後2年間で高次レベルの副作用情報を集積する。現時点では薬物間相互作用の分子機構として、ターゲットの重複、代謝酵素の重複といった明白なもの以外には注釈がないので、文献等の情報をもとにこれを付与する。

3. KEGG MEDICUS 医薬品情報の開発

薬に対する科学的理解を深めることを目的とし、日本医薬情報センター(JAPIC)とのライセンス契約の下に、我が国のすべての医療用医薬品および一般用医薬品の添付文書情報を KEGG DRUG と統合した形で提供してきたゲノムネット医薬品データベースを発展させたのが、KEGG

MEDICUS 医薬品情報の部分である。主な計画は以下の通りであった。

- ・ JAPIC 添付文書は MySQL で、KEGG DRUG は PostgreSQL で提供されており、一体的な運用の妨げとなっている部分があるので、初年度中に JAPIC 添付文書も PostgreSQL 化する。
- ・ 利用者インターフェースは 2007 年に開発して以来、基本的には同じ設計で改良を重ねてきたが、PostgreSQL 化を機会により使いやすい新バージョンを開発する。とくに KEGG DRUG の薬物間相互作用検索機能を拡張し、相互作用する可能性のある医薬品の候補を添付文書に記載がないものも含めて調べることができる機能など、薬剤師や一般の人々にとっても有用なツール群を開発する。

4. KEGG MEDICUS 疾患情報の開発

一般の人々が病気に対する科学的理解を深めることを目的とし、診断された病名から現時点で既知の分子メカニズムを調べるといったことができるように、医療情報開発センター (MEDIS) が提供する ICD10 対応標準病名マスターを通して KEGG DISEASE との対応づけを行うのが KEGG MEDICUS 疾患情報の部分である。主な計画は以下の通りであった。

- ・ MEDIS が提供する ICD10 対応標準病名マスターと KEGG DISEASE を統合した KEGG MEDICUS 疾患情報を開発する。同時に KEGG DISEASE 日本語版の病名を標準病名にあわせる作業も行う。

5. 統合インターフェースの開発

研究者向けと一般社会向けの利用者インターフェースとして、当初は以下の3つを計画した。

- ・ KEGG MEDICUS 医薬品情報と KEGG MEDICUS 疾患情報は、それぞれで検索インターフェースを開発し、KEGG MEDICUS を通して統合的に利用できるようにする。
- ・ 大量データの処理・解釈ツール KEGG Mapper で、疾患・医薬品情報を取り扱うことができるよう改良を行う。
- ・ KEGG MEDICUS 検索や KEGG Mapper 解析などをプログラムから呼び出しができるよう API を開発する。

(2) 新たに追加・修正など変更した研究開発構想

当初の研究開発構想を追加・修正したのは以下の部分である。

3. KEGG MEDICUS 医薬品情報の開発

社会で広く利用されている医薬品情報を統合する観点から、日本の医薬品添付文書だけでなく、米国の医薬品添付文書も KEGG MEDICUS 医薬品情報に含めることとした。

- ・ 米国 National Library of Medicine が DailyMed データベースとして提供する米国の医療用および一般用医薬品添付文書情報を、それぞれ KEGG DRUG と対応づけることで KEGG MEDICUS に統合する。

また当初計画には明記していなかったが、添加物の情報もデータベース化し、有効成分と添加物の有無で日本の商品を検索するインターフェースも開発した。

5. 統合インターフェースの開発

平成 23 年度及び平成 24 年度に研究加速の取り組みとして、一般向けの KEGG MEDICUS 利用ツールである KEGG お薬手帳の開発を行った。

- ・ 自分が使用している医薬品のリストを管理し、相互作用(飲み合わせ)のチェックなどを自動的に行うことができる KEGG お薬手帳のツールを開発する。

(3) 達成状況

研究項目	H23 年度	H24 年度	H25 年度	変更点
1. KEGG DISEASE ・OMIM にある疾患を文献等より遺伝子・分子リスト化 ・DB 更新体制の確立 ・様々な疾患関連データベースとのリンクづけ・統合化 ・病原体ゲノム配列が決定された感染症エントリの作成 ・ICD10 等既存の疾患分類への対応づけ ・KEGG DISEASE 疾患分類の開発				・予定通り ・予定通り ・予定通り ・予定通り ・予定通り ・予定通り
2. KEGG DRUG ・薬物間相互作用データ入力・統合 ・副作用データ入力・統合 ・薬物と食品等との相互作用データ入力・統合 ・個々の医薬品情報の追加・更新				・予定通り ・予定通り ・予定通り ・予定通り
3. KEGG MEDICUS 医薬品情報 ・JAPIC データベースの PostgreSQL 化 ・DailyMed データベースの統合 ・相互作用検索を含む新しい利用者インターフェースの開発 ・データ更新・統合				・早期に完了 ・追加 ・当初計画は予定通り、添加物検索追加 ・予定通り
4. KEGG MEDICUS 疾患情報 ・病名データと KEGG DISEASE の対応づけ ・利用者インターフェースの開発				・予定通り ・予定通り

<p>5. 統合インターフェース</p> <ul style="list-style-type: none"> ・疾患・医薬品統合インターフェースの開発 ・KEGG お薬手帳の開発 ・KEGG Mapper の改良 ・KEGG MEDICUS API の開発 				<ul style="list-style-type: none"> ・早期に完了 ・追加 ・早期に完了 ・早期に完了
---	--	--	--	---

(4) 研究開発の今後の展開について

個人ゲノム、がんゲノム、病原体ゲノム、腸内細菌叢メタゲノムなど、様々なゲノムの情報から生体システムの機能やヒトの疾患を理解し、医療や創薬への実用化を実現するために、バイオインフォマティクス研究の重要性がますます高まってきている。本研究開発ではトランスレーショナルバイオインフォマティクスの考え方にに基づき、研究者コミュニティと一般社会の融合を目指してきた。具体的には **KEGG MEDICUS** という1つの統合データベースに対し、研究者用の利用者インターフェースと一般用の利用者インターフェースを区別して開発することで、その実現を目指してきた。医薬品情報については添付文書という公的な標準情報が存在するため、今回の開発で最先端研究と一般社会の架け橋は実現できたと考えている。今後はそのような標準がない情報、とくに疾患情報の標準化のために、**KEGG DISEASE** のさらなる充実が重要である。これを中心に、本研究で開発したデータベースをさらに発展させることで、医療や産業につながるトランスレーショナル研究の推進を支援し、同時に一般社会が研究の最先端の情報にアクセスできる仕組みを作ることが可能であり、社会・経済の発展のための情報インフラストラクチャーとして貢献できると考えている。

§ 3 研究開発実施体制

(1) 研究チームの体制について

① 研究代表者グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	研究開発項目	参加時期
○金久 實	京都大学化学研究所	特任教授	総括	H23.4～H26.3
* 古道 美穂	同上	特定研究員	疾患・遺伝子情報	H23.4～H26.3
* 田辺 麻央	同上	特定研究員	疾患・遺伝子情報	H23.4～H26.3
* 米納 朋子	同上	特定研究員	医薬品・化合物情報	H23.4～H26.3
* 木下 広美	同上	特定研究員	医薬品・化合物情報	H23.4～H24.3
* 財部 将孝	同上	特定研究員	医薬品・化合物情報	H24.1～H24.3
* 山本 留美子	同上	特定研究員	医薬品・化合物情報	H24.4～H26.3
* 池内 志帆	同上	特定研究員	疾患・遺伝子情報	H24.4～H26.3
* 神谷 知美	同上	特定研究員	疾患・遺伝子情報	H24.4～H26.3
* 武藤 愛	同上	特定研究員	医薬品・化合物情報	H25.1～H25.3

§ 4 研究実施内容及び成果

研究課題名：ゲノム情報に基づく疾患・医薬品・環境物質データの統合(京都大学 研究代表者グループ)

本研究開発の背景には2つの意味でのトランスレーショナルバイオインフォマティクスの考え方があった。ゲノム関連分野におけるトランスレーショナル研究では、大量データの処理と有効利用のためにバイオインフォマティクスの役割が重要である。このような普通の意味でのトランスレーショナルバイオインフォマティクスとともに、表1に示したように、科学的知識を社会に直接提供することで(科学の用語をトランスレーションすることで)、最先端研究と社会との架け橋を作るという意味合いで、本研究を推進してきた。

表1. トランスレーショナルバイオインフォマティクスの2つの役割

対象	役割	例
研究者コミュニティ	研究成果(とくにビッグデータからの)を実社会で活用するための情報技術とリソースを提供	個別化医療 ドラッグディスカバリー
社会	個人の関心事(とくに健康状態)に対して科学的理解を深めるための情報リソースを提供	参加型医療 健康管理

この考え方で開発したのが図1に示した **KEGG MEDICUS** データベースである。疾患・医薬品・環境物質など社会的ニーズの高いデータ(とくに医薬品添付文書)をゲノム情報を基盤とした生体システム情報として統合したこと、1つの統合データベースに対して研究者コミュニティ向けのインターフェースと医療従事者や一般の人々向けのインターフェースを作成したことで、2つの意味でのトランスレーショナルバイオインフォマティクスのリソースを実現できたと考えている。



図1. KEGG MEDICUS の概念図

本研究は以下の5つの開発項目に分けて実施した。

- (1) KEGG DISEASE の開発
- (2) KEGG DRUG の開発
- (3) KEGG MEDICUS 医薬品情報の開発
- (4) KEGG MEDICUS 疾患情報の開発
- (5) 統合インターフェースの開発

それぞれの研究実施内容と成果は以下の通りである。

(1) KEGG DISEASE の開発

本研究では、疾患は生体システムを司る分子ネットワークがゆらいだ状態であり、医薬品はゆらぎを補正する別のゆらぎ物質であるとみなし、疾患と医薬品に関する科学的知識を蓄積したデータベースの開発を行ってきた。疾患については図2に示したように、先天的な遺伝子変異や後天的な変異・交叉・修飾を含むゲノムのゆらぎ、化学物質、病原菌、体内細菌叢の変化といった環境のゆらぎ、さらに診断マーカーや代表的な治療薬を列挙する形で **KEGG DISEASE** データベース

の開発を行ってきた。図3には例としてパーキンソン病のエントリを示した。

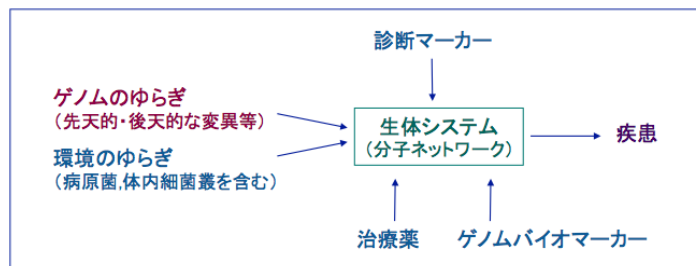


図2. KEGG DISEASE の概念図

KEGG DISEASE: H00057 Help	
エントリ	H00057
名称	パーキンソン病; Parkinson's disease (PD)
概要	パーキンソン病 (PD) は、進行性に神経細胞が変成し、運動失調が起こるものであるが、これは 黒質緻密部(SNc) のドーパミン(DA)ニューロンが死滅する結果引き起こされる。alpha-synuclein, UCHL1 (a ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1), parkin, DJ1 (a parkin-associated protein involved with oxidative stress), および PINK1 (a putative serine threonine kinase) に突然変異の生じることが、若年発症型のPDを引き起こす原因として知られている。これらのタンパクに突然変異が生じたり、発現量に変化したりすると、プロテアソームやミトコンドリアの機能低下や酸化的ストレスを引き起こす共通のメカニズムを通じて、DAニューロンの損傷とそれに続く喪失が起こる。SNc に位置する DA ニューロンが死滅すると、線条体 (striatum) へのドーパミン性の入力が低下する。これにより、direct pathway の活性が低下し、indirect pathway の脱抑制が生じるが、このことはA2A 受容体の伝達の増大を伴う。そのような線条体の出力パスウェイの、アンバランスな活性がもととなり、PD において見られる運動失調が起こる。
カテゴリ	神経変性疾患 BRITe hierarchy
パスウェイ	hsa05012 パーキンソン病
病関連遺伝子	(PARK1/PARK4) SNCA (mutation/duplication, triplication) [HSA:6622] [KO:K04528] (PARK2) Parkin (mutation, genomic rearrangement) [HSA:5071] [KO:K04556] (PARK5) UCHL1 (mutation) [HSA:7345] [KO:K05611] (PARK6) PINK1 (mutation) [HSA:65018] [KO:K05688] (PARK7) DJ1 (mutation) [HSA:11315] [KO:K05687] (PARK8) LRRK2 (mutation) [HSA:120892] [KO:K08844] (PARK9) ATP13A2 (mutation) [HSA:23400] [KO:K13526] (PARK11) GIGYF2 (mutation) [HSA:26058] (PARK13) HTRA2 (mutation) [HSA:27429] [KO:K08669] (PARK14) PLA2G6 (mutation) [HSA:8398] [KO:K16343] (PARK15) FBXO7 (mutation) [HSA:25793] [KO:K10293] NR4A2 (mutation) [HSA:4929] [KO:K08558]
環境要因	MPTP [CPD:C04599] Rotenone [CPD:C07593] Maneb [CPD:C15231] Paraquat [CPD:C14701]
診断マーカー	Dopamine [CPD:C03758] Homovanillic acid [CPD:C05582] Tyrosine hydroxylase [HSA:7054] DOPA decarboxylase [HSA:1644]
治療薬	Carbidopa [DR:D00558] DOPA decarboxylase inhibitor Levodopa [DR:D00059] dopamine precursor Biperiden [DR:D00779] Amantadine hydrochloride [DR:D00777] Istradefylline [DR:D04641] adenosine A2a receptor antagonist
注釈	Disease class: synucleinopathy Affected region: substantia nigra, putamen, caudate nucleus, hypothalamus Microscopic lesion: Lewy bodies
リンク	ICD-10: G20 MeSH: D010300 OMIM: 168600 168601 605543 600116 605909 606324 607060 606693 607688 610297 612953 260300
文献	PMID:19729209 (Env_factor) 著者 Cicchetti F, Drouin-Ouellet J, Gross RE タイトル Environmental toxins and Parkinson's disease: what have we learned from pesticide-induced animal models? 雑誌 Trends Pharmacol Sci 30:475-83 (2009)

図3. KEGG DISEASE 日本語版エントリの例(H00057 パーキンソン病)

OMIM 等の記述的なデータベースに対し、KEGG DISEASE では大量データと統合した計算処理が可能になるよう、それぞれの疾患を病因遺伝子のリスト、および環境因子などの分子のリストで表現しているところに特徴がある。OMIM にある単一遺伝子疾患及び多因子性疾患は当初計画通り2年間で KEGG DISEASE エントリ化が終了し、その後は文献調査をもとにエントリ化を行っている。感染症疾患については全配列が決定された病原体ゲノムとの対応でエントリ化を行って

きた。2014年2月26日現在のKEGG DISEASEのデータ数は表2に示した通りである。

表2. KEGG DISEASEのデータ数

疾患エントリ数	1331
がん	68
感染症	222
その他	1401
病因遺伝子数	3358
病原体ゲノム数	367

(2) KEGG DRUGの開発

KEGG DRUGは医薬品に関する科学的知識を蓄積したデータベースである。日本、米国、欧州で使われている医薬品の有効成分を化学構造をベースに(混合物の場合は成分をベースに)集積・管理している。図4に示したように付加情報として、パスウェイ上の標的分子、薬物代謝酵素やトランスポーター、ゲノムバイオマーカー、薬物間相互作用などの分子ネットワーク情報、薬効その他の医薬品分類情報などユニークな情報を手作業で作成し提供しているところに特徴がある。本研究ではこれらの付加情報を充実させるとともに、とくに相互作用データと添加物データの部分を新規に開発した。我が国の医療用医薬品添付文書に記載されている併用禁忌・併用注意に該当する医薬品間相互作用、および各商品に含まれる添加物を網羅的に抽出し、用語の表記を統一するための辞書の開発とともに、KEGG DRUGのD番号、KEGG ENVIRONのE番号(食品など)、KEGG COMPOUNDのC番号(医薬品以外の化合物)と対応づけることで標準化している。図5には例として肺がん治療薬ザーコリ(一般名クリゾチニブ)のエントリを示した。

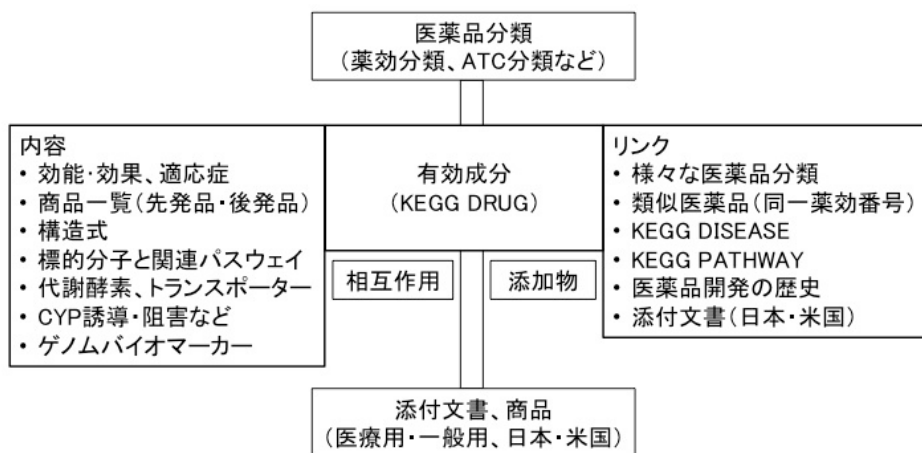


図4. KEGG DRUGの概要

なお2014年2月26日現在のKEGG DRUGの内容は表3に示した通りである。

表3. KEGG DRUGのデータ数

医薬品エントリ数	10084
標的分子	4285
薬物代謝酵素	745
薬物トランスポーター	189
ゲノムバイオマーカー	212

KEGG DRUG: D09731 Help

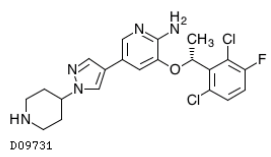
エントリ	D09731 Drug
一般名	クリゾチニブ (JAN); Crizotinib (JAN/USAN/INN)
商品名	ザーコリ (ファイザー)
米国の商品	XALKORI (Pfizer Laboratories Div Pfizer)
組成式	C21H22Cl2FN5O
質量	449.1185
分子量	450.3367
構造式	 <p style="text-align: center;">D09731</p> <p style="text-align: center;"> Mol file KCF file DB search Jmol KegDraw </p>
効能	抗腫瘍薬, 受容体チロシンキナーゼ阻害薬 [DS:H00014]
注釈 1	薬効分類: 4291 ATCコード: L01XE16
注釈 2	適応症: 未分化リンパ種キナーゼ(ALK)融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 EML4-ALK融合型チロシンキナーゼ阻害薬 希少疾病用医薬品 (ALK融合遺伝子陽性の進行非小細胞肺癌)
ターゲット	EML4-ALK (anaplastic lymphoma kinase / ALK) inhibitor [HSA:238] [KO:K05119]
パスウェイ	hsa05223 非小細胞肺癌
相互作用	Genomic biomarker: EML4-ALK [HSA:27436 238] fusion gene positive CYP inhibition: CYP3A [HSA:1576 1577 1551] DDI search
構造マップ	map07045 抗腫瘍薬 - プロテインキナーゼ阻害剤
階層分類	医療用医薬品の薬効分類 [BR:jp08301] 4 組織細胞機能用医薬品 42 腫瘍用薬 429 その他の腫瘍用薬 4291 その他の抗悪性腫瘍用剤 D09731 クリゾチニブ (JAN) 医療用医薬品のATC分類 [BR:jp08303] L 抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬 L01 抗悪性腫瘍薬 L01X その他の抗悪性腫瘍薬 L01XE プロテインキナーゼ阻害薬 L01XE16 クリゾチニブ D09731 クリゾチニブ (JAN) ターゲットに基づく医薬品分類 [BR:jp08310] サイトカイン受容体 受容体型チロシンキナーゼ 受容体チロシンキナーゼ クラス X (LTK受容体ファミリー) 未分化リンパ種リン酸化酵素 (ALK) [HSA:238] [KO:K05119] クリゾチニブ [atc:L01XE16] D09731 クリゾチニブ (JAN) 抗悪性腫瘍薬 [BR:jp08308] 分子標的治療薬 受容体チロシンキナーゼ阻害剤

図5. KEGG DRUG 日本語版エントリの例(D09731 クリゾチニブ)

(3) KEGG MEDICUS 医薬品情報の開発

KEGG MEDICUS 医薬品情報は、日本医薬情報センター (JAPIC) から入手している我が国の医療用添付文書と一般用医薬品添付文書、米国 NIH/NLM が DailyMed データベースとして提供する米国の医療用添付文書と一般用医薬品添付文書を、それぞれ KEGG DRUG データベースと対応づけることで統合したデータベースである。日本の添付文書はすべて内部に取り込んで管理しているが、米国の添付文書は FDA の National Drug Code (NDC) Directory にある部分のみを内部に取り込み、添付文書自体は DailyMed へリンクする形をとっている。我が国の医療用医薬品添付文書では参考文献一覧から文献データベース PubMed、J-GLOBAL、J-STAGE へのリンクも付加している。JAPIC 添付文書の毎月の定期リリースに即時対応し、DailyMed 添付文書も同時期に月 1 回対応して、KEGG MEDICUS 医薬品情報を更新している。本研究ではこれまでに、JAPIC 添付文書と KEGG DRUG の対応づけ、個々の有効成分及び添加物と KEGG DRUG/COMPOUND/ENVIRON との対応づけ、DailyMed 添付文書と KEGG DRUG の対応づけ、個々の有効成分と KEGG DRUG との対応づけなどのための編集システムを開発し、維持・更新体制を確立した。

利用者インターフェースとしては図6に示した3種類を開発した。KEGG MEDICUS 医薬品情報 (日本語版) では、KEGG DRUG、日本の医療用及び一般用医薬品添付文書、米国の医療用及

び一般用医薬品添付文書をキーワードで一括検索する。医薬品成分検索では有効成分と添加物で日本の商品を探ことができ、添加物は「含まない」の条件をつけることができるようになっている。また表記のばらつきが KEGG DRUG にある辞書で自動補正され、入力した文字列と完全一致でなくても意味的に同じものが検索されるようになっている。医薬品相互作用チェックでは、与えられた医薬品リストの中に併用禁忌または併用注意に該当するものがないか、KEGG DRUG にある相互作用データを用いて調べることができる。

The image displays three distinct user interface sections for KEGG Medicus. The top section, 'KEGG MEDICUS 医薬品情報', features a search bar and a navigation menu with categories like 'KEGG DRUG (10084)', '医療用医薬品 (13282)', '一般用医薬品 (11682)', 'FDA Rx drug (23259)', and 'FDA OTC drug (27269)'. The middle section, 'KEGG MEDICUS 医薬品成分検索', provides search options for active ingredients and additives, including checkboxes for 'を含む (OR検索)' and 'を含まない'. The bottom section, 'KEGG MEDICUS 医薬品相互作用チェック', includes a field for '医薬品リスト' and a '検索' button.

図6. KEGG MEDICUS 医薬品情報の3種類の利用者インターフェース

医薬品相互作用チェックのツールは今回の開発で最も実用的価値があるものと考え、薬剤師の方々や薬学系の研究者や学生の方々の意見を聴取して改良を重ねてきた。当初は我が国の医療用医薬品だけが対象であったが、一般用第1類医薬品も対象として加え、さらに商品名だけでなく一般名(有効成分名)でも調べることができるようにした。外国の医薬品でもチェックすることが可能となったので、米国の添付文書と連動した英語版利用者インターフェースの提供も開始した。また相互作用のチェック方法の改良も重ねており、KEGG DRUG の相互作用データに含まれないペア、例えば米国にしかない有効成分のペアでも、塩や水和状態が多少異なる有効成分の情報を用いる仕組みなどを導入した。

(4) KEGG MEDICUS 疾患情報の開発

KEGG MEDICUS 疾患情報は、医療情報開発センター(MEDIS)が提供する ICD-10 対応標準病名マスターを通して KEGG DISEASE との対応づけを行い、統合検索ができるようにしたリリースである。標準病名は非常に細かな分類がなされ、同一 ICD-10 に多数の病名が対応するが、KEGG DISEASE では逆に複数の病気を分子メカニズムの観点でまとめる方向をとっていることから、両者の対応づけは階層的に行っている。また標準病名が利用している ICD-10 は 2003 年版であり、KEGG が用いている最新の 2010 年版と多少の食い違いがあるため、厳密な対応づけはできないことや、標準病名は電子カルテやレセプト電算処理など保険医療の IT 化を目的としたものであり、患者さんが知る病名とは必ずしも一致しないといった問題点が残っている。今後、標準病名をどのように扱うかは再検討を要するが、本研究で開発した利用者インターフェースは図7のようなものである。

KEGG MEDICUS 疾患情報 Top

KEGG DISEASE (1331件)
標準病名 (1516件)

1516 分類中 1 ~ 30 を表示 [1](#) [2](#) [3](#) [4](#) [5](#) [6](#) ... [51](#) 次へ

標準病名	ICD10	KEGG DISEASE	
アジアコレラ 真性コレラ	A000 コレラ菌によるコレラ		H00110
エルトルコレラ	A001 エルトールコレラ菌によるコレラ		
コレラ 偽性コレラ	A009 コレラ, 詳細不明		
エーベルト病 咽頭チフス 腸チフス 腸チフス性心筋炎 腸チフス性心内膜炎 扁桃チフス チフス性胆のう炎 腸チフス性肺炎 腸チフス性髄膜炎 腸チフス性関節炎	A010 腸チフス	H00111	
パラチフスA	A011 パラチフスA		

図7. KEGG MEDICUS 疾患情報の利用者インターフェース

(5) 統合インターフェースの開発

5-1. 研究者向けの統合インターフェース

研究者向けの統合インターフェースは英語版が中心であり、図8(上)に示したように KEGG MEDICUS 英語版において KEGG PATHWAY、KEGG DISEASE、KEGG DRUG、米国の医療用及び一般用医薬品添付文書を一括検索できるインターフェースを開発した。また図8(下)に示したように、KEGG DISEASE/DRUG/ENVIRON/COMPOUND を一括検索できるインターフェースも開発した。さらにがんの遺伝子変異データや発現データなどを外部のリソースから取り込んで KEGG DISEASE と対応づけ、さらに KEGG PATHWAY にあるがんマップへのマッピングを行うツールを KEGG Mapper の一部として開発した。

KEGG MEDICUS Search Result Top

Incl. component

KEGG PATHWAY (357)
KEGG DISEASE (1331)
KEGG DRUG (10084)
FDA Rx drug (23259)
FDA OTC drug (27269)

Search Result Top

Incl. gene

KEGG DISEASE (1331)
KEGG DRUG (10084)
KEGG ENVIRON (849)
KEGG COMPOUND (17183)

図8. 研究者向けの英語版統合インターフェース

5-2. 一般向けの統合インターフェース

本研究開始直前に発生した東日本大震災以降、全国各地でお薬手帳の電子化が進められている。本研究でも追加の取り組みで KEGG お薬手帳の開発を始めた。他の電子お薬手帳と比較すると、KEGG MEDICUS の科学的知識に基づく情報を利用していること、様々な自動チェック機能があることが特徴である。併用禁忌の組合せだけでなく、過去に副作用があった医薬品や注意すべき添加物、妊娠・授乳中に使用制限のある医薬品などもチェックされるようになっている。KEGG お薬手帳はひとりひとりが「自分の健康は自分で守る」という意識変革を目指した取り組み

として、共同通信社から取材を受け、全国各地の新聞で紹介された。図9(上)は使用例で、内科と皮膚科から処方された薬に併用禁忌があり、自動的にマークがついている。図9(下)は併用注意を含めた相互作用チェックを手動で行った画面で、これは KEGG MEDICUS 相互作用チェックの利用者インターフェースから入った場合と同じである。

KEGG お薬手帳

利用法

利用者: Sample Data PDF 設定

基本情報

お薬一覧

検査値

ゲノム

+ リストを追加 使用中の薬のみ表示 相互作用をチェック マークの説明

2013/09/27 皮膚科 編集 削除

使用中	イトリゾールカプセル50 (禁)	1日 1回 夕食後 / 1回 2錠	経口抗真菌剤	イトラコナゾール
使用中	アスタット軟膏1%	1日 2回 朝夕 足患部	抗真菌剤	ラノコナゾール

2013/09/26 薬局 編集 削除

使用中	ガスター10	1日 2回まで / 1回 1錠	ヒスタミンH2受容体拮抗剤含有薬	ファモチジン
-----	--------	-----------------	------------------	--------

2013/09/06 内科 編集 削除

使用中	クレステール錠5mg	1日 1回 夕食後 / 1回 1錠	HMG-CoA還元酵素阻害剤	ロスバスタチンカルシウム
使用中	カルブロック錠16mg (禁)	1日 1回 夕食後 / 1回 1錠	持続性Ca拮抗剤	アゼルニジピン

KEGG MEDICUS 医薬品相互作用チェック

相互作用の確認

併用禁忌のみ表示

イトリゾールカプセル50 (D00350)	カルブロック錠16mg (D01145)	併用禁忌	CYP3A4	記載添付文書(21)
	ガスター10 (D00318)	併用注意		記載添付文書(89)
	クレステール錠5mg (D01915)	併用注意		記載添付文書(2)
カルブロック錠16mg (D01145)	イトリゾールカプセル50 (D00350)	併用禁忌	CYP3A4	記載添付文書(21)
ガスター10 (D00318)	イトリゾールカプセル50 (D00350)	併用注意		記載添付文書(89)
クレステール錠5mg (D01915)	イトリゾールカプセル50 (D00350)	併用注意		記載添付文書(2)
アスタット軟膏1% (D01092)	相互作用のある医薬品の組み合わせは登録されていません。			

図9. KEGG お薬手帳と相互作用チェックの画面

5-3. KEGG MEDICUS API

KEGG MEDICUS のリソースを他のシステムやプログラム経由で利用できるように、REST インターフェースを用いた KEGG API の拡張版として、KEGG MEDICUS API の開発を行った。KEGG DRUG (D 番号)、日本の医薬品 (YJ コード)、米国の医薬品 (ndc コード)、日本の薬効分類、WHO の ATC 分類などに対応し、日本や米国の商品のリストを与えて相互作用チェックをすることも可能である。

以上5つの研究開発項目はいずれも予定通り、あるいは早期に完了した。また米国の医薬品添付文書、KEGG お薬手帳、添加物検索など、当初計画にはなかった追加の開発も行った。

本研究開発全体としては、KEGG MEDICUS という1つの統合データベースを開発し、研究者用と一般用の2種類の利用者インターフェースを開発することで、研究者コミュニティと一般社会の融合を目指してきた。医薬品情報については添付文書という公的な標準情報が存在することから、今回の開発で最先端研究と一般社会の架け橋は実現できたと考えている。薬剤師、薬学系研究者・学生の方々との交流で多くのフィードバックをいただいたり、東京都薬剤師会の機関誌と千葉県薬剤師会の機関誌で紹介させてもらったりしたことを感謝する。一方の疾患情報については、KEGG DISEASE のエントリ数としては 1000 エントリの数値目標を達成したが(表4)、これを標準病名と統合しただけでは不十分であった。今後は KEGG DISEASE をさらに充実させ、これ自体を標準的な疾患情報とする必要がある。表5ではKEGG MEDICUSウェブサイトへの月間訪問者数(ユニーク IP アドレス数)を示した。研究開始時の約4万から現在の約20万へと増加し、Google等のウェブ検索エンジンからの直接アクセスが目立つようになっている。明らかに研究者コミュニティだけでなく、一般社会でも広く利用されている。今後とも医療や産業につながるトランスレーショナル研究の推進を支援し、同時に一般社会が研究の最先端の情報にアクセスできる仕組みを作ることが重要だと考えている。

表4. KEGG MEDICUS のデータ数

	開始時	現在
KEGG DISEASE	375	1331
KEGG DRUG	9316	10084
KEGG ENVIRON	834	849
JAPIC 添付文書(医療用)	12504	13282
JAPIC 添付文書(一般用)	12157	11682

表5. KEGG MEDICUS へのアクセス数

	訪問者数		
	2011年度	2012年度	2013年度
4月	32,953	20,277	212,350
5月	40,152	43,612	240,081
6月	46,639	53,606	234,386
7月	40,388	63,362	224,921
8月	40,567	72,720	200,929
9月	44,694	108,944	219,371
10月	47,024	139,359	230,088
11月	46,676	145,242	196,145
12月	36,234	142,215	168,199
1月	48,510	182,950	177,037
2月	51,177	184,248	
3月	45,638	207,275	

§ 5 成果発表等

(1)原著論文発表 (国内(和文)誌 0件、国際(欧文)誌 7件)

1. Masataka Takarabe, Daichi Shigemizu, Masaaki Kotera† Susumu Goto, and Minoru Kanehisa, “Network-based analysis and characterization of adverse drug–drug interactions”, *Journal of Chemical Information and Modeling*, vol. 51, no. 11, pp. 2977-2985, 2011 (DOI: 10.1021/ci200367w)
2. Minoru Kanehisa, Susumu Goto, Yoko Sato, Miho Furumichi and Mao Tanabe, “KEGG for integration and interpretation of large-scale molecular data sets”, *Nucleic Acids Research*, vol. 40 (Database Issue), pp. D109-D114, 2012 (DOI: 10.1093/nar/gkr988)
3. Minoru Kanehisa, “Molecular network analysis of diseases and drugs in KEGG”. In "Data Mining for Systems Biology" (Mamitsuka, H., DeLisi, C., and Kanehisa, M., eds.), Humana Press, *Methods Mol. Biol.* vol. 939, pp. 263-275, 2013 (DOI: 10.1007/978-1-62703-107-3_17)
4. Ai Muto, Masaaki Kotera, Toshiaki Tokimatsu, Zenichi Nakagawa, Susumu Goto, and Minoru Kanehisa, “Modular architecture of metabolic pathways revealed by conserved sequences of reactions”, *Journal of Chemical Information and Modeling*, vol. 53, No. 3, pp. 613-622, 2013 (DOI: 10.1021/ci3005379)
5. Minoru Kanehisa, “Chemical and genomic evolution of enzyme-catalyzed reaction networks” *FEBS Letters*, vol. 587, no. 17, pp. 2731-2737, 2013 (DOI: 10.1016/j.febslet.2013.06.026)
6. Minoru Kanehisa, “Automated interpretation of metabolic capacity from genome and metagenome sequences”, *Quantative Biology*, vol. 1, no. 3, pp. 192-200, 2013 (DOI: 10.1007/s40484-013-0019-x)
7. Minoru Kanehisa, Susumu Goto, Yoko Sato, Masayuki Kawashima, Miho Furumichi and Mao Tanabe, “Data, information, knowledge and principle: back to metabolism in KEGG”, *Nucleic Acids Research*, vol. 42 (Database Issue), pp. D199-D205, 2014 (DOI: 10.1093/nar/gkt1076)

(2)その他の著作物(総説、書籍など)

1. 金久 實, “ゲノムと疾患・医薬品の統合データベース”, *細胞工学*, vol. 31, no. 3, pp. 374-377, 2012.
2. 金久 實, “KEGG MEDICUS とお薬手帳”, *ちば県薬誌*, vol. 59, no. 6, p. 40, 2013.
3. 金久 實, “KEGG MEDICUS 医薬品情報サービスと電子お薬手帳”, *都薬雑誌*, vol. 36, no. 1, pp. 55-59, 2014.

(3)国際学会発表及び主要な国内学会発表

① 招待講演(国内会議 8件、国際会議 9件)

1. Minoru Kanehisa, KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes. Practical Course "Bioinformatics: Computer Methods in Molecular Biology", Trieste, Italy, (2011/6/22)
2. 金久 實, 疾患・医薬品のネットワーク解析, 日本バイオインフォマティクス学会 応用システムバイオロジー研究会, 九州大学, 2011年6月27日
3. Minoru Kanehisa, Changing roles of bioinformatics. ICR Symposium to Celebrate the Bioinformatics Center's 10 Year Anniversary, Kyoto, Japan, 2011年8月29日
4. 金久 實, 知的財産としてのバイオインフォマティクス, CBI学会・日本バイオインフォマティクス学会合同大会, 神戸国際会議場, 2011年11月10日
5. * Minoru Kanehisa, Translational bioinformatics: from genomes to health and

- society. Cold Spring Harbor Asia Conference on Bioinformatics of human and animal genomics, Suzhou, China, 2011 年 11 月 14 日
6. * Minoru Kanehisa, Bench to bedside: changing roles of bioinformatics, 10th InCoB - 1st ISCB Asia Joint Conference, Kuala Lumpur, Malaysia, 2011 年 11 月 30 日
 7. Minoru Kanehisa, KEGG: KEGG MEDICUS and LinkDB. FDA Workshop on Disease Outbreak Detection in the Genomics Era, Arlington, USA, 2012 年 3 月 1 日
 8. 金久 實, KEGG MEDICUS と参加型医療, バイオグリッド研究会, 大阪, 2012 年 5 月 26 日
 9. Minoru Kanehisa, KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes. Practical Course "Bioinformatics: Computer Methods in Molecular Biology", Trieste, Italy, 2012 年 6 月 27 日
 10. * Minoru Kanehisa, Dual aspect of metabolism revealed by KEGG orthology and reaction classification systems. Bioinformatics Research Infrastructure for the Life Sciences: The First 10 Years of UniProt, Basel, Switzerland, 2012 年 9 月 8 日
 11. Minoru Kanehisa, Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes - metabolomics, transcriptomics and other omics connection to pathways. Pathway of Toxicity Workshop, Basel, Baltimore, USA, 2012 年 10 月 10 日
 12. 金久 實, KEGG のゲノム解析と反応解析による代謝ネットワークのモジュール構造, 日本プロテオーム学会サテライトシンポジウム, 京都, 2013 年 1 月 18 日
 13. 金久 實, 生物データベースと社会の接点, 日本学術会議シンポジウム, 名古屋, 2013 年 1 月 25 日
 14. 金久 實, 反応系進化のロジック, 日本糖質学会ポストミーティング FCCA セミナー, 大阪, 2013 年 8 月 8 日
 15. 金久 實, KEGG お薬手帳: 科学的知識で自分の健康を守る, 科学カフェ京都, 京都, 2013 年 9 月 14 日
 16. 金久 實, KEGG MEDICUS: ゲノムの知識からデジタルヘルスへ, BioJapan 2013, 横浜, 2013 年 10 月 11 日
 17. Minoru Kanehisa, KEGG Molecular Networks for Linking Genomes to Society, 5th International Symposium on Languages in Biology and Medicine (LBM 2013), Tokyo, Japan, 2013 年 12 月 12 日
- ② 口頭発表(国内会議 2 件、国際会議 3 件)
1. Minoru Kanehisa, Reaction modules: conserved chemical units in metabolic pathways, Boston University, USA, 2012 年 7 月 17 日
 2. 金久 實, KEGG MEDICUS と参加型医療, トーゴの日シンポジウム, 東京, 2012 年 10 月 5 日
 3. Minoru Kanehisa, KEGG MEDICUS and participatory medicine. Mount Sinai Medical Center, New York, USA, 2012 年 10 月 15 日
 4. Minoru Kanehisa, KEGG MEDICUS for translational bioinformatics, Boston University, USA, 2012 年 11 月 27 日
 5. 金久 實, 自分の健康を守るデータベース, トーゴの日シンポジウム, 東京, 2013 年 10 月 5 日
- ③ ポスター発表
なし

(4)知財出願

なし

(5)受賞・報道等

① 受賞

なし

② マスコミ(新聞・TV等)報道

- ・「健康まっふ ネットにお薬手帳公開／効能や併用禁忌チェック」岐阜新聞 (2013年6月24日)
- ・「薬情報サイト開設／成分、副作用2万4000種／京大特任教授」宮崎日日新聞朝刊 13頁(2013年6月21日)
- ・「薬の情報 ネットで無料入手 京大特任教授が「手帳」開発」四国新聞朝刊 15頁(2013年6月7日)
- ・「詳しい情報が分かる お薬手帳 ネットに公開、好評」京都新聞朝刊 15頁(2013年6月4日)
- ・「薬の情報ネットで提供 金久京大特任教授 データベース基に」東奥日報夕刊 4頁(2013年6月3日)
- ・「薬の詳細情報正確に ネットで個人手帳作成」岩手日報朝刊 8頁(2013年6月3日)
- ・「健康まっふ 薬情報ネットで検索」佐賀新聞 4頁(2013年6月3日)
- ・「京大化学研究所／ネットで薬情報 無料提供」長崎新聞 7頁(2013年6月3日)
- ・「成分・効果・副作用…すぐ分かる／ネット版“お薬手帳”／京大・金久教授が開発」沖縄タイムス朝刊 16頁(2013年6月3日)
- ・「正確な情報 無料で提供／薬の成分、効果、副作用など／金久實・京大特任教授が開発／役立つ「お薬手帳」活用を」下野新聞 19頁(2013年5月31日)
- ・「健康まっふ＝ネット上に「お薬手帳」－効能や副作用無料で検索」静岡新聞朝刊 5頁(2013年5月27日)
- ・「データベース基に薬手帳／京大教授／正確な情報無料提供」中部経済新聞 15頁(2013年5月27日)

③ その他

なし

§ 6 研究開発期間中に主催した会議等

主なワークショップ、シンポジウム、アウトリーチ等の活動

年月日	名称	場所	参加人数	概要
2012年12月11～14日	KEGG MEDICUS の展示・デモ	マリンメッセ福岡	100人	日本分子生物学会年会での展示
2013年3月25～27日	KEGG MEDICUS の展示・デモ	東北大学川内北キャンパス	60人	日本農芸化学会大会での展示
2013年12月3～5日	KEGG MEDICUS の展示・デモ	神戸国際展示場	150人	日本分子生物学会年会での展示
2014年3月28～30日	KEGG MEDICUS の展示・デモ	明治大学生田キャンパス		日本農芸化学会大会での展示

§ 7 ユーザー評価結果への対応

≪平成 25 年 7 月に実施した「NBDC における事業活動のユーザー評価」(<http://biosciencedbc.jp/user-hyouka-2013/result-summary>)で得られたユーザーの意見、提案等(詳細は別紙 2 を参照)に対し、実施済み若しくは実施予定の対応策等を具体的に記載してください。)

①実施済み

KEGG MEDICUS 疾患・医薬品統合リソース(英語版)

- ・ 化合物情報やタンパク質のファミリー情報はすでにリンクされている。
- ・ KEGG MEDICUS 英語版のインターフェースは 2012 年 1 月(研究開始9ヶ月後)に提供を始めたものであり、以前からあるとのコメントはこれを反映していると思われる。
- ・ 日本と米国の医薬品情報は 100%カバーしている。

KEGG MEDICUS 疾患・医薬品統合リソース(日本語版)

- ・ KEGG MEDICUS 日本語版のインターフェースも 2012 年 1 月(研究開始9ヶ月後)に提供を始めたものであり、以前からあるとのコメントはこれを反映していると思われる。
- ・ 日本の医薬品情報はすでに 100%カバーし、薬剤師の方々の意見を取り入れて実用的なニーズに対応できるようにしている。

②実施予定

KEGG MEDICUS 疾患・医薬品統合リソース(英語版)

- ・ KEGG MEDICUS API の一部は RDF 形式をサポートする予定。

KEGG お薬手帳

- ・ お薬手帳は賛否両論であるので、NBDC プロジェクトではなく、他の形で継続・発展させる。

§ 8 その他

(1) 研究代表者として、研究開発、プロジェクト運営等について、上記以外に報告したいことがあれば、自由に記載してください。

なし

以上