

研究開発実施報告

□概要

研究開発課題名	ゲノム・疾患・医薬品のネットワークデータベース
開発対象データベースの名称 (URL)	KE MEDICUS (http://www.kegg.jp/kegg/medicus/)
研究代表者氏名	金久 實
所属・役職	京都大学 化学研究所 特任教授 (2019年3月時点)

□目次

§1. 研究実施体制	2	② 招待講演	6
§2. 研究開発対象とするデータベース・ツール等	3	③ 口頭講演	6
(1) データベース一覧	3	④ ポスター発表	6
(2) ツール等一覧	3	(4) 知的財産権の出願	7
§3. 実施内容	4	(5) 受賞・報道等	7
(1) 本年度の研究開発計画と達成目標	4	① 受賞	7
(2) 進捗状況	4	② メディア報道	7
§4. 成果発表等	6	③ その他の成果発表	7
(1) 原著論文発表	6	§5. 研究開発期間中に主催した活動 (ワークショップ等)	
① 論文数概要	6	7
② 論文詳細情報	6	1. 進捗ミーティング	7
(2) その他の著作物 (総説、書籍など)	6	2. 主催したワークショップ、シンポジウム、アウトリー	
(3) 国際学会および国内学会発表	6	チ活動等	7
① 概要	6		

§1. 研究実施体制

グループ名	研究代表者または主たる共同研究者氏名	所属機関・役職名	研究題目
研究代表者グループ	金久 實	京都大学・特任教授	ゲノム・疾患・医薬品のネットワークデータベース

§2. 研究開発対象とするデータベース・ツール等

(1) データベース一覧

【主なデータベース】

No.	名称	別称・略称	URL
1	KEGG MEDICUS		https://www.kegg.jp/kegg/medicus/

(2) ツール等一覧

No.	名称	別称・略称	URL
1	医薬品相互作用チェック		https://www.kegg.jp/medicus-bin/ddi_manager

§3. 実施内容

(1) 本年度の研究開発計画と達成目標

本研究開発では、これまでの統合化推進プログラムで開発してきた KE MEDICUS を構成する新たなデータベースとして、ヒトゲノムのバリエーション(多様性)を分子間相互作用ネットワーク要素のバリエーションとして蓄積した KE NETWORK を開発し、疾患の分子メカニズムの理解や医薬品の標的分子探索などを支援するリソースとして提供する。本研究初年度には、がんに関連するネットワーク要素と遺伝子バリエーションのデータベース化を行い、KE NETWORK の最初のバージョンを 2017 年 12 月 1 日に公開した。第 2 年次の本年度には、がんの次に対象とする疾患群として、内分泌代謝疾患とウイルス感染症をとりあげることとした。内分泌代謝疾患ではホルモンによる制御関係が含まれ、分子ネットワークが複雑になることから、その知識を集約する意義が大きいこと、またウイルス感染症はすでに初年度においてがんウイルスを対象としたので、それ以外の主要なウイルスも含めて比較解析ができるようにするためである。なお当初計画では先天性代謝異常症における酵素欠損のような単純なものは後回しにする予定であったが、関連した疾患群が同一の代謝パスウェイ上の酵素群に対応するケースが多いことから、ネットワーク作成の意義が認められたので、これらも対象疾患に含めることとした。

本研究では「ネットワークデータベース」と「ネットワーク解析」の新規開発項目、および「KE MEDICUS 統合リソース」の継続開発項目を設定しており、本年度の計画は以下の通りである。「ネットワークデータベース」については初年度にデータベース化の方法論を確立しているため、それをを用いて内分泌代謝疾患とウイルス感染症に関するネットワーク要素とネットワークバリエーションマップ、および関連する遺伝子バリエーションのデータベース化を行う。「ネットワーク解析」の開発項目では、検索システムの改良とともに、ネットワークバリエーションマップに対するグラフィカルインターフェースの改良、およびネットワークマッピングツールの新規開発を行う。「KE MEDICUS 統合リソース」の開発項目では、疾患情報(KE DISEASE)と医薬品情報(KE DRUG)を継続的に維持・発展させ、ネットワーク情報(KE NETWORK)との対応づけによる統合化を行う。

(2) 進捗状況

1. ネットワークデータベース

KE MEDICUS (<https://www.kegg.jp/kegg/medicus/>)の一部として開発している KE NETWORK において、当初計画の通り内分泌代謝疾患とウイルス感染症のデータベース化を行った。また当初計画からの変更点として一部の先天性代謝異常症についてもデータベース化を行った。内分泌代謝疾患のカテゴリは 2018 年 5 月 10 日に、ウイルス感染症のカテゴリは 2018 年 8 月 1 日に公開し、その後もデータの追加・更新を行った。2018 年度末の段階で、KE NETWORK に含まれるネットワーク要素の数は 690(2017 年度末は 296)、遺伝子バリエーションの数は 245(同 135)で、当初の研究開発提案書に記載した 3 年間で 1000 のネットワーク要素という数値目標は達成できる見込みである。また昨年度は単にツールの一部として提供していたネットワークバリエーションマップを DBET 検索システムの対象となるよう KE NETWORK のフラットファイルに含めることとした。2018 年度末の段階でその数は 88 であった。内分泌代謝疾患および先天性代謝異常症については来年度も継続して開発を行うが、ウイルスについては昨年度の 6 個のがんウイルスに加えて、新たに 5 個の主要なウイルスを追加したので、今年度で一応の区切りとする。ウイルスごとのネットワークバリエーションマップとともに、ウイルスが関与するシグナル伝達系ごとのネットワークバリエーションマップも作成して比較検討したところ、当初計画で想定していた viral mimicry と呼べるようなものは必ずしも多くはなく、非常に多様な形でシグナル伝達ネットワークにゆらぎを与えているようである。ネットワークデータベースについては KE の新しい論文¹⁾で報告した。

2. ネットワーク解析

ネットワークエントリ検索に関しては、DBET 検索システムでネットワークバリエーションマップを検索対象にし、リレーショナルデータベースの検索システムでは検索結果をネットワークバリエーションマップの形式でも閲覧できるようにした。ネットワーク可視化ツールでは、ネットワークバリエーションマップをグラフィカルに扱うことができる show network ツールに様々な改良を行い、遺伝子バリエーション、環境因子、医薬品などがどのようにネットワークにゆらぎを与えているか、そしてそれがどのような疾患に関連しているかを統合的に調べることができるようになった。さらに今年度は新規にネットワークバリエーションマップに対してマッピングを行う Search Network ツールを開発し、KE Mapper の一部として公開した。なお当初計画ではこれとは別にがんに特化した Cancer Network Viewer へのマッピング機能も予定していたが、KE Mapper と連携させるため、既存の Search&Color Pathway ツール経由でマッピングできるようにした。

3. KE MEDICUS 統合リソース

KE MEDICUS ウェブサイトへのユニーク訪問者数は、2016年度の月間平均 252,491 から2017年度の月間平均 695,196 へ、さらに2018年度の月間平均 1,341,147 へと急増している。その大多数は医薬品添付文書の閲覧をしているだけだが、添付文書からリンクされた KE DRU 医薬品データベースと KE DISEASE 疾患データベースの利用者も増加していると思われる。今年度は疾患・医薬品データの追加・更新だけでなく、データの質の向上、とくに添付文書に記載された適応症情報(日本語版と英語版で異なることがあり得る)に基づき入力している疾患と医薬品の対応データの質の向上に力を入れた。また遺伝子バリエントを標的またはマーカーにした医薬品開発は今後の主流となると考えられ、すでに米国または日本で承認された医薬品について、KE NETWORK へのリンク付けとともに、その情報を蓄積している。表1には KE MEDICUS を構成するデータベースに含まれるデータ数を1年前と比較して示した。

表1. KE MEDICUS のデータ数

	2019/4/1	2018/4/1
KE NETWORK (N)	690	296
KE NETWORK (nt)	88	
KE VARIANT	245	135
KE DISEASE	2,298	2,036
KE DRU	10,955	10,506
KE DROUP	2,206	2,052
KE ENVIRON	862	856

(N) - Network elements

(nt) - Network variation maps

§4. 成果発表等

(1) 原著論文発表

① 論文数概要

種別	国内外	件数
発行済論文	国内 (和文)	0 件
	国際 (欧文)	1 件
未発行論文 (accepted, in press 等)	国内 (和文)	0 件
	国際 (欧文)	0 件

② 論文詳細情報

1. Minoru Kanehisa, Yoko Sato, Miho Furumichi, Kanae Morishima and Mao Tanabe, "New approach for understanding genome variations in KE ", Nucleic Acids Research, vol. 47, No.D1, pp. D590-D595, 2019 (DOI: 10.1093/nar/gky962).

(2) その他の著作物(総説、書籍など)

(3) 国際学会および国内学会発表

① 概要

種別	国内外	件数
招待講演	国内	1 件
	国際	1 件
口頭発表	国内	2 件
	国際	1 件
ポスター発表	国内	1 件
	国際	0 件

② 招待講演

〈国内〉

1. 金久 實、ゲノム・疾患・医薬品の統合リソース KE MEDICUS の利用法、MedXML コンソーシアム Seagaia Meeting、宮崎、2018 年 5 月 19 日

〈国際〉

1. Minoru Kanehisa, "enome annotation for inferring phenotypic features", WDCM CM2.0 SIs Meeting, Beijing, China, June 26, 2018

③ 口頭講演

〈国内〉

1. 金久 實、ネットワークによるゲノム・疾患・医薬品の統合、トーゴーの日シンポジウム 2018、東京、2018 年 10 月 5 日
2. 金久 實、KE NETWORK 疾患に関連したネットワークバリエーションのデータベース、第 41 回日本分子生物学会年会シンポジウム、横浜、2018 年 11 月 28 日

〈国際〉

1. Minoru Kanehisa, "Enzyme annotation in KE ", IUPAC-IUBMB Joint Commission on Biochemical Nomenclature, Cambridge, UK, May 31, 2018

④ ポスター発表

〈国内〉

1. 田辺 麻央、金久 實、ウイルスによるネットワークバリエーションのデータベース、トーゴの日シンポジウム 2018、東京、2018年10月5日

(4) 知的財産権の出願

なし

(5) 受賞・報道等

① 受賞

1. * Clarivate Analytics Citation Laureate, Minoru Kanehisa, September 20, 2019
2. * Protein Society Carl Brändén Award, Minoru Kanehisa, March 18, 2019

② メディア報道

1. 上記1に関する報道多数

③ その他の成果発表

§5. 研究開発期間中に主催した活動(ワークショップ等)

1. 進捗ミーティング

なし

2. 主催したワークショップ、シンポジウム、アウトリーチ活動等

年月日	名称	場所	参加人数	目的・概要
2018年 11月28～ 30日	KE MEDICUS の展示 デモ	パシフィコ 横浜	100人	分子生物学会年会での展示 とデモ

以上

別紙1 既公開のデータベース・ウェブツール等

No.	正式名称	別称・略称	概要	URL	公開日	状態	分類	関連論文
1	KEGG MEDICUS		KEGG MEDICUS はゲノム情報、疾患情報、医薬品情報を統合したリソースです。本研究課題では疾患や医薬品応答に関するヒトゲノムのバリエーション(多様性)を、生体システムを構成するネットワーク要素のバリエーションとして蓄積した KEGG NETWORK を新たに開発しています。	https://www.kegg.jp/kegg/medicus/	2010/10/1	維持・発展	データベース等	1
2	医薬品相互作用チェック		与えられた医薬品リストの中に併用禁忌・併用注意に該当する相互作用があるかを判定するツールです。医薬品添付文書に記載された相互作用をすべて抽出し、KEGG DRUG/DGROUPで標準化したデータセットを用いています。	https://www.kegg.jp/medic-us-bin/ddi_manager	2016/4/1	維持・発展	ツール等	