

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)	KEGG MEDICUS (https://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 (2020年3月時点)

□目次

§1. 研究実施体制.....	2	① 概要.....	7
§2. 研究開発対象とするデータベース・ツール等.....	3	② 招待講演.....	7
(1) データベース一覧.....	3	③ 口頭講演.....	7
(2) ツール等一覧.....	3	④ ポスター発表.....	8
§3. 実施内容.....	4	(4) 知的財産権の出願.....	8
(1) 本年度の研究開発計画と達成目標.....	4	(5) 受賞・報道等.....	8
(2) 進捗状況.....	4	§5. 研究開発期間中に主催した活動(ワークショップ等)	9
§4. 成果発表等.....	7	1. 進捗ミーティング.....	9
(1) 原著論文発表.....	7	2. 主催したワークショップ、シンポジウム、アウトリー	9
① 論文数概要.....	7	チ活動等.....	9
② 論文詳細情報.....	7		
(2) その他の著作物(総説、書籍など).....	7		
(3) 国際学会および国内学会発表.....	7		



§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/

【その他のデータベース】

No.	名称	別称・略称	URL
-----	----	-------	-----

(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

本研究の全体計画では、これまでの統合化推進プログラムで開発してきた KEGG MEDICUS を拡充する新たなデータベースとして、疾患に関連した分子間相互作用ネットワークのバリエーション(多様性)を蓄積した KEGG NETWORK を開発している。疾患はネットワークの揺らぎ状態であるとの観点から、ヒト遺伝子バリエーションや病原体、環境因子などがシグナル伝達や代謝をはじめとした様々なネットワークに与える影響を、ネットワークバリエーションマップとして集約している。本研究初年度には対象疾患としてがんを、第 2 年次には内分泌代謝疾患とウイルス感染症をとりあげ、KEGG MEDICUS の一部として公開してきた。

本年度も「ネットワークデータベース」、「ネットワーク解析」、「KEGG MEDICUS 統合リソース」の 3 つの研究開発項目を実施する。ネットワークデータベースとしては、先天性代謝異常症を含めた内分泌代謝疾患を継続してとりあげ、新たに細菌感染症についても対象疾患とする。これまで、がん化に関与するシグナル伝達のネットワークバリエーションマップにおいて、ヒト遺伝子バリエーションとがんウイルスタンパク質が類似の揺らぎを与える場合などが示されており、同様にウイルス感染症と細菌感染症においても、免疫系のシグナル伝達ネットワークでの共通性を探ることが目的である。遺伝子バリエーションについては、医薬品のターゲットあるいはマーカーとの関連、薬物代謝との関連についても充実させる。

ネットワーク解析のツールの開発については当初計画を前倒しで行ってきており、今年度はネットワークバリエーションマップの編集ツールを開発する。KEGG MEDICUS 統合リソースの開発項目では、KEGG DISEASE 疾患データベースと KEGG DRUG 医薬品データベースを社会的に有用なリソースとするため、医薬品添付文書に記載された適応症をもとに疾患エンタリの見直しと新規作成、添付文書とインタビューフォームをもとに医薬品エンタリのターゲット情報と薬物代謝情報の充実を継続して行う。

(2) 進捗状況

1. ネットワークデータベース

KEGG MEDICUS (<https://www.kegg.jp/kegg/medicus/>) の一部として開発している KEGG NETWORK はネットワーク要素(N 番号エンタリ)の集合で、関連するネットワーク要素をアライメント表示したネットワークバリエーションマップ(nt 番号エンタリ)として表現されている。またこれに付随した KEGG VARIANT はヒト遺伝子バリエーションの集合である。本年度は計画の通り、先天性代謝異常症、その他の内分泌代謝疾患、細菌感染症について KEGG NETWORK データベース化を行った。細菌感染症としてはエルシニア菌、病原性大腸菌、赤痢菌による感染をとりあげた。従来通り、KEGG パスウェイマップに対応するレファレンスネットワーク要素を定義すること、論文をもとにヒト遺伝子バリエーションあるいは病原体のタンパク質によるバリエーションネットワーク要素を定義すること、これらを既存のネットワークバリエーションマップに追加するか、新規のネットワークバリエーションを作成して追加することを行った。2020 年 6 月現在、ネットワーク要素の数は 1,060、その内訳として、レファレンスネットワーク 242、ヒト遺伝子バリエーションを含むバリエーションネットワーク 478、ウイルスによるバリエーションネットワーク 281、細菌によるバリエーションネットワーク 31、環境因子によるバリエーションネットワーク 3、医薬品とターゲットの関係 25 が蓄積されている。本計画開始時点からの KEGG MEDICUS 全体のデータ数の推移は表 1 に示した通りである。当初の研究開発提案書において、第 3 年次末までにネットワーク要素の数を 1000 にすることを数値目標として記載したが、これは達成できたことになる。

表1. KEGG MEDICUS データ数の推移

	2017/4/1	2018/4/1	2019/4/1	2020/4/1
KEGG NETWORK (N)		296	690	1,011
KEGG NETWORK (nt)			88	114
KEGG VARIANT		135	245	415

KEGG DISEASE	1,773	2,036	2,298	2,402
KEGG DRUG	10,440	10,506	10,955	11,240
KEGG DGROU	2,000	2,052	2,206	2,274
KEGG ENVIRON	850	856	862	864

(N) – Network elements

(nt) – Network variation maps

KEGG VARIANT にはバリエーションネットワーク要素に含まれるヒト遺伝子バリエーションとともに、医薬品のターゲットまたはマーカーとなる遺伝子バリエーション、薬物代謝酵素と薬物トランスポーターに関与するバリエーションの蓄積も行った。また、主に米国の医療用医薬品添付文書をもとに、遺伝子バリエーション情報が適応症その他の欄に記載されている医薬品の調査を行った。その結果は以下の通りである。現時点では、これらに関連した遺伝子バリエーションがすべて KEGG VARIANT に登録されているわけではない。

表 2. 遺伝子バリエーションを標的またはマーカーにした医薬品の数

がんの分子標的治療薬	71
遺伝病治療薬（代謝異常症、CF、DMD）	33
病原体ゲノムバリエーションに対する感染症治療薬	1
医薬品応答に影響を与える多型と変異	132
計	237

(注) 医薬品の数は有効成分 (KEGG DRUG D 番号) の数

2. ネットワーク解析

KEGG MEDICUS に関連した検索システムには、フラットファイルを対象とした DBGET 検索システムとともに、リレーショナルデータベース検索システムが存在する。後者では複数のデータベースに対して一括検索が行われ、結果が異なるタブで表示されるようになっている。利用状況から一括検索の対象を見直して、KEGG NETWORK は KEGG MEDICUS 英語版検索システムの一部とした。日本語版検索システムは医薬品添付文書検索を主目的に利用されているからである。

また KEGG NETWORK の検索結果からは Show Network のリンクを通してネットワークバリエーションマップと同様の表示がされ、さらに Edit Network のリンクから N 番号エントリの並び替えやインデント数の変更ができるツールを開発した。このツールは通常のネットワークバリエーションマップからもリンクされており、マップをカスタマイズして保存したりすることができる。

前年度に公開した Search Network ツールについては、KEGG Mapper の大幅な変更 [2] に伴い、ヒト遺伝子を対象とした Search Pathway ツールでの一括処理に含めた。

3. KEGG MEDICUS 統合リソース

KEGG MEDICUS 統合リソースでは継続的にデータの追加・更新と、毎月更新される医薬品添付文書との統合を行った。とくに前年度に引き続き、添付文書に記載された適応症と KEGG DISEASE 疾患エントリとの対応付け、遺伝子バリエーションを含む医薬品のターゲット情報と薬物代謝情報に関するデータの質の向上に力を入れた。KEGG MEDICUS ウェブサイトへのアクセス数は表 3 に示した通りで、毎年倍増している。

表 3. KEGG MEDICUS ウェブサイトへのアクセス数

	2016 年度	2017 年度	2018 年度	2019 年度
ユニーク IP 数	252,491	695,248	1,341,147	2,425,518
ページ数	419,254	1,205,103	2,321,565	4,691,379

利用者の大多数は Google 等の検索エンジンで医薬品名を検索し、KEGG が提供する医薬品添付文書の閲覧をしている。また KEGG が独自に付与している「商品一覧」のページもよく利用されており、これを充実させるため、

1. 同一有効成分(同一 D 番号)かつ同一薬効(薬効分類番号)の商品一覧
2. 同一有効成分で異なる薬効の商品一覧
3. 同一化学グループの有効成分(同一 Chemical DG 番号)かつ同一薬効の商品一覧
4. 同一化学グループで異なる薬効の商品一覧
5. 同一効能(同一 Class DG 番号)の商品一覧

のレベルに分けて表示されるようにした。最後のものは、例えば「抗インフルエンザ治療薬」といった Class を KEGG DGROUP で独自に定義しており、ニーズが高い商品一覧となっている。

§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)	2 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, "Toward understanding the origin and evolution of cellular organisms", Protein Science, vol. 28, No. 11, pp. 1947-1951, 2019 (DOI: 10.1002/pro.3715).
2. Minoru Kanehisa and Yoko Sato, "KEGG Mapper for inferring cellular functions from protein sequences", Protein Science, vol. 29, No. 1, pp. 28-35, 2020 (DOI: 10.1002/pro.3711).

(2) その他の著作物(総説、書籍など)

特になし

(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	2 件
	国際	2 件
口頭発表	国内	0 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、KEGG for molecular network-based understanding of human diseases、2019 年日本バイオインフォマティクス学会年会、東京、2019 年 9 月 9 日
2. 金久 實、ゲノムの情報から生命システム再構築へ ～KEGG がつなぐゲノムと社会～、第 239 回生命科学フォーラム、東京、2019 年 12 月 10 日

〈国際〉

1. Minoru Kanehisa, "From KEGG Orthology to modules and human diseases", NIBB Conference: Quest for Orthologs 6, Okazaki, Japan, August 1, 2019
2. Minoru Kanehisa, "Toward understanding the origin and evolution of cellular organisms", 8th Tokyo Tech International Symposium, Yokohama, Japan, January 8, 2020

③ 口頭講演

〈国内〉

特になし

〈国際〉

1. Minoru Kanehisa, "Toward understanding the origin and evolution of cellular organisms", European Bioinformatics Institute, Hinxton, UK, September 26, 2019

④ ポスター発表

〈国内〉

1. 田辺 麻央、松浦 有里子、金久 實、内分泌代謝疾患のネットワークバリエーションマップ、トーゴの日シンポジウム 2019、東京、2019 年 10 月 5 日

〈国際〉

特になし

(4) 知的財産権の出願

特になし

(5) 受賞・報道等

特になし

§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

特になし

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
2019年 12月3～6日	KEGG MEDICUS の展 示デモ	福岡国際会 議場	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	
s	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	