

## 2022 年度 研究開発実施報告

□概要

研究開発課題名	ヒトゲノム・病原体ゲノムと疾患・医薬品をつなぐ統合データベース
開発対象データベースの名称(URL)	KEGG MEDICUS ( <a href="https://www.kegg.jp/kegg/medicus/">https://www.kegg.jp/kegg/medicus/</a> )
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 (2023 年 3 月時点)



## □目次

§1. 研究実施体制 .....	3
§2. 研究開発対象とするデータベース・ツール等 .....	4
(1) データベース一覧 .....	4
(2) ツール等一覧 .....	4
§3. 実施内容 .....	5
(1) 本年度の研究開発計画と達成目標 .....	5
(2) 進捗状況 .....	5
§4. 成果発表等 .....	10
(1) 原著論文発表 .....	10
① 論文数概要 .....	10
② 論文詳細情報 .....	10
(2) その他の著作物(総説、書籍など) .....	10
(3) 国際学会および国内学会発表 .....	10
① 概要 .....	10
② 招待講演 .....	10
③ 口頭講演 .....	10
④ ポスター発表 .....	10
(4) 知的財産権の出願 (国内の出願件数のみ公開) .....	11
① 出願件数 .....	11
(5) 受賞・報道等 .....	11
① 受賞 .....	11
② メディア報道 .....	11
③ その他の成果発表 .....	11
§5. 研究開発期間中に主催した活動(ワークショップ等) .....	11
(1) 進捗ミーティング .....	11
(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 .....	11

## §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	ヒトゲノム・病原体ゲノムと疾患・医薬品をつなぐ統合データベース

## §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		<a href="https://www.kegg.jp/kegg/medicus/">https://www.kegg.jp/kegg/medicus/</a>

#### 【その他のデータベース】

No.	名称	別称・略称	URL
1	Virus-Host DB		<a href="https://www.genome.jp/virushostdb/">https://www.genome.jp/virushostdb/</a>

### (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		<a href="https://www.kegg.jp/medicus-bin/ddi_manager">https://www.kegg.jp/medicus-bin/ddi_manager</a>

### §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、ヒトゲノムおよびウイルスその他の病原体ゲノムの情報を社会で活用するための基盤データベースとして、ネットワーク情報、疾患情報、医薬品情報を統合した KEGG MEDICUS の機能拡張と高品質化を行う。とくにネットワークデータベースの拡張により、数多くの疾患と分子間相互作用・反応ネットワークのゆらぎとの関連づけを行う。これにより KEGG MEDICUS を医薬品情報だけでなく疾患情報としても国際的に最高品質のデータベースとし、ゲノムと疾患・医薬品をつなぐ実用的価値のあるデータベースとする。

研究開発項目としては、「ネットワークデータベース」、「疾患データベース」、「医薬品データベース」、「解析ツール」の4つを設定し、ネットワークデータベースの中でもとくに「ウイルスタンパク質のオーソログクラスター」を重点的に行うサブ項目としている。本年度は「ネットワークデータベース」では、より多くの疾患を対象とするため、ネットワークデータの表現法の見直しを行い、これまでのように疾患パスウェイマップではなく、通常パスウェイマップにあるネットワークを出発点にした開発を行う。「ウイルスタンパク質のオーソログクラスター」では KEGG にあるすべてのウイルス遺伝子から計算手法でオーソログを推定しグループ化したウイルスオーソログクラスター (VOC) のプロトタイプを作成する。「疾患データベース」では全体的な構成を単純化し、疾患遺伝子を中心にした形にして、ネットワークデータベースとの統合を進める。「医薬品データベース」ではこれまでの更新体制と品質管理を継続する。「解析ツール」については今年度は新規開発は行わない。

#### (2) 進捗状況

##### ネットワークデータベース

前期の統合化推進プログラムで開発を始めたネットワークデータベースでは、疾患は生体機能を司る分子ネットワークのゆ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、病原体タンパク質、化学物質などが、シグナル伝達や代謝をはじめとした生体内分子ネットワークにどのようなゆらぎを与え、疾患と関連しているかの知識集約を行ってきた。前期ではがんや神経変性疾患など限られた数の疾患パスウェイマップにバリエーションの詳細情報を付与する観点での開発が中心であったが、今期は通常のパスウェイマップにある様々な分子間相互作用・反応ネットワークについて疾患との対応を網羅的に調べ、疾患データベースにネットワーク情報を付与する観点での開発を行っている。

ネットワークデータベースはネットワークバリエーションマップ (nt 番号エントリ) の集合で、各マップではネットワーク要素 (N 番号エントリ) と呼ぶ一次元的な分子のつながりがアライメント表示されている。ネットワーク要素にはレファレンスとなる通常のネットワークとゆらいだネットワークがあり、後者はさらにヒト遺伝子バリエーション、病原体タンパク質、環境因子などゆらぎの種類で区別される。ネットワークバリエーションマップにおいて、遺伝子バリエーションはレファレンスネットワーク要素にある通常の遺伝子とアライメント表示されているので、その下流全体を改めて表示することはやめ、**loss of function** の場合には遺伝子バリエーションだけ、**gain of function** の場合には遺伝子バリエーションに続けて上向きの矢印だけ表示することとした。また病原体タンパク質についても、最初のヒトタンパク質との相互作用 (2 項関係) のみを表示することとした。この単純化によりネットワークデータベースの構築を効率的に行うことができるようになった。表1に過去5年間の KEGG MEDICUS データ数の推移を示した。公開されているネットワーク要素の数は1年間で 1,408 から 1,349 に減少したが、内部的には遺伝子バリエーションだけの要素も非公開のネットワーク要素 (N9 番号エントリ) として管理しており、これが 702 エントリあるので、大幅に増加したことになる。一方ネットワークバリエーションマップについては 133 から 151 への増加で、それほど増えていないように見えるが、これはこれまで疾患ごとに作られていた同じシグナリングを1つにまとめる作業を行っているためである。ネットワークバリエーションマップが付与された疾患エントリ数は 175 から 417 へと大幅に増加している。また表2には KEGG MEDICUS ウェブサイトへのアクセス数の推移を示した。

表 1. KEGG MEDICUS データ数の推移

	2018/4/1	2019/4/1	2020/4/1	2021/4/1	2022/4/1	2023/4/1
KEGG NETWORK (N)	296	690	1,011	1,312	1,408	1,349+702
(nt)		88	114	128	133	151
KEGG VARIANT	135	245	415	441	456	928
KEGG DISEASE	2,036	2,298	2,402	2,498	2,551	2,627
(nt linked)			143	174	175	417
KEGG DRUG	10,506	10,955	11,240	11,448	11,873	12,101
KEGG DGROUP	2,052	2,206	2,274	2,318	2,384	2,426

(N) – Network element

(nt) – Network variation map

表 2. KEGG MEDICUS ウェブサイトへのアクセス数(月間平均値)の推移

	2018 年度	2019 年度	2020 年度	2021 年度	2022 年度
訪問者数	1,341,147	2,425,518	1,956,422	1,964,636	2,862,801
訪問数	2,321,565	4,691,379	3,668,175	3,744,592	6,088,038
ページ数	3,733,736	7,657,800	6,519,650	6,570,287	10,985,920

ネットワークデータベースの内容としては、以前にがん、神経変性疾患、ウイルス感染症などの疾患パスウェイマップから出発して作成したものを Disease view として当面そのまま残し、新たに通常パスウェイマップとの対応を重視して作成しているものを Pathway view として公開している。また、これまではシグナル伝達や代謝反応などの分子間相互作用が中心であったが、complex formation の表記法を取り入れることにより、例えば細胞周期、転写、複製と修復などでの複合体の構造変化による制御ネットワークも表現できるようになった。

#### ウイルスタンパク質のオーソログクラスター

生体内の分子ネットワークに対するゆらぎ物質として、ヒト遺伝子バリエーションとともに病原体遺伝子が疾患と深く関わっている。病原体遺伝子は主にタンパク質として、また毒素などを合成することで、ゆらぎ物質を生成している。ネットワークデータは基本的にヒトタンパク質の相互作用・反応ネットワークであり、そのノードはヒト遺伝子およびそのバリエーションの ID (hsa ID および hsa\_var ID) で識別される。これに対し病原体ではその知識を一般化するために、個別の遺伝子 ID ではなく KEGG で定義している機能オーソログ KO (K 番号) を識別子としている。本研究ではウイルスタンパク質について、KO を補う計算手法の開発とデータの生成を行っている。実験的に機能が調べられたウイルスタンパク質の数は非常に限られているため、それらの KO を定義するだけでは不十分だからである。具体的にはウイルスタンパク質のオーソログクラスターを計算手法で生成し、手作業で定義している KO、およびウイルスの系統樹との関連を調べることができるリソースとする。今年度は以下の通り最初のバージョンを作成し公開した。

KEGG では NCBI RefSeq からウイルスゲノムのデータを取得し、GENES データベースの vgenes (vg) データセットとしている。GENES データベースでは SSEARCH プログラムで全対全のアミノ酸配列比較をし、各遺伝子ごとに類似配列のリスト (GFIT データと呼んでいる) を作成して KEGG の内部アノテーションで利用している。本研究では約 12,000 のゲノムに 63 万のタンパク質が含まれている vgenes に限定して GFIT データからクラスタリングを行った。配列類似性の尺度としてはアミノ酸の一致度 (Identity) を用いるが、SSEARCH や BLAST では一致度はアライメントされた部分 (Overlap) での一致度であるので、これを比較する配列長の違いで補正した

$$\text{Modified identity} = \text{Identity} * \text{Overlap} / \text{Length1} * \text{Overlap} / \text{Length2}$$

を用いている。全長がどれだけ一致するかで配列類似性を定義していることになる。与えられた閾値に対して、各タンパク質の GFIT データを類似配列の数が多きものから順番に調べ、1個でも同じタンパク質が含まれる GFIT データをマージして、類似配列グループを拡張していく手続きを行った。Single-linkage clustering

に相当する操作である。表 3 にその結果をまとめた。全長一致度の閾値 25%では、90%のウイルスタンパク質に類似なものが少なくとも 1 個あったことになる。今後はクラスターの中味を調べてさらなる検討が必要であるが、現時点では 30%、50%、70%の閾値のデータを後述する taxonomy ツールで提供している。

表 3. VOC (Virus ortholog cluster) のデータ

Modified identity の閾値	25%	30%	40%	50%	70%
クラスターの数	42,201	48,587	60,865	69,677	79,016
クラスターに含まれるメンバー数	569,340	558,808	534,610	510,801	459,948
最大クラスターに含まれるメンバー数	84,872	5,766	1,129	505	491
最小クラスター(メンバー2 個)の数	15,374	17,775	23,256	28,270	35,022
マージ操作の最大繰り返し回数	46	30	16	10	9

(注) vgenes に含まれるウイルスタンパク質の数 629,825 (RefSeq Release 217 より取得)

### 疾患データベース

疾患データベースでは当初計画の通り、疾患エン트리(H 番号エン트리)の構成を全体的に単純化して、最も重要なデータである疾患遺伝子を中心にした開発を行っている。具体的には KEGG ID が付与されず不完全なデータしか入っていなかった環境要因についてその項目(CARCINOGENとENV\_FACTORフィールド)を削除した。ただし環境要因で必要なものはネットワーク要素に残っている。疾患遺伝子(GENE フィールド)については OMIM や MEDGEN を参考にして文献情報を調べ、手作業で入力し常に見直しも行っている。疾患エン 트리にあるネットワーク情報(NETWORK フィールド)は、ネットワークデータベース構築の際にネットワークバリエーションマップから手作業でリンクづけた H 番号の逆引きであり、治療薬の情報(DRUG フィールド)は医薬品データベース構築の際に適応症から手作業でリンクづけた H 番号の逆引きである。KEGG MEDICUS 全体の構築の中で疾患データベースの品質が向上していることになる。

疾患データベースにある DESCRIPTION のフィールドは疾患に関する英語での説明文であるが、ここにはあまり力を入れているわけではない。言語モデルに基づく生成 AI で代用可能になるかもしれないとも考えている。KEGG MEDICUS 独自の部分としては、上記の GENE、NETWORK、DRUG 以外に疾患分類がある。まず全体的な疾患分類については国際疾病分類 ICD-11 を標準とし、日本語訳も作成して、すべての疾患エン 트리に ICD-11 コードを割り振っている。ICD-11 は発表されてからすでに 5 年が経過しているが、我が国ではまだ正式に採用されていない。また、これまで独自に作成してきたヒト疾患の分類は廃止し、ネットワークデータベースとの対応を明確にするため、表1にある nt 番号にリンクされた(ネットワークバリエーションマップに含まれる)疾患のみを、パスウェイに基づく疾患分類として提供することとした。ただし従来のヒト疾患分類の内容は疾患エン 트리にあるカテゴリ情報として残っている。これに加えて、病原体のゲノムに基づく感染症分類は継続して提供している。

さらに疾患エン 트리にはもともと疾患の定義としての階層が内在し、ある H 番号エン 트리の下に細かな複数の H 番号エン 트리があるといったことがしばしばある。これを明確にするために、疾患名のフィールドに細かく分けた場合の疾患名を手作業で列挙している。公開されている疾患エン 트리ではこれらはサブグループ名として表示され、その逆引きとしてスーパーグループ名も表示されるようになっている。

### 医薬品データベース

医薬品データベースはすでに完成度が高く、KEGG MEDICUS の中で最も広く利用されているデータベースである。他の KEGG データベースのように研究成果を発表した論文のデータだけでなく、実際に社会で使われている医薬品添付文書などのデータに基づいているため、最も社会的価値が高い実用的なデータベースでもある。医薬品データベースは、日米欧での医薬品有効成分を蓄積した DRUG データベース、様々な観点で医薬品をグループ化した DGROUP データベース、それに外部から導入している医薬品添付文書のデータから構成されている。DRUG データベースでは日本(JAN)、米国(USAN)、欧州(INN)で登録される医

薬品の一般名を常時チェックして新規 D 番号エントリを作成しており、日本(PMDA)、米国(FDA)、欧州(EMA)での新薬承認をただちに反映できるようにしている。また化学構造といった一般的な付加情報とともに、独自のアノテーションとして、医薬品の標的分子(TARGET フィールド)、薬物代謝酵素と薬物トランスポーター(ENZYME フィールド)およびその阻害・誘導といった相互作用(INTERACTION フィールド)、効能とくに適応疾患(EFFICACY および DISEASE フィールド)などを付与している。これらはこれまでの更新体制と品質管理の継続である。

一方、DGROUP データベースでは以下の改良を行った。医薬品グループは、塩や水和状態などの違い以外は同一の化学構造をもつ Chemical グループ、類似の基本骨格などの構造をもつ Structure グループ、同一の標的分子に作用する Target グループ、作用機序などに共通性がある医薬品クラスの Class グループ、薬物代謝酵素と薬物トランスポーターの基質・阻害・誘導に関する Metabolism グループの 5 種類がある。この中でとくに Class グループについて、抗不整脈薬、血糖降下薬、血圧降下薬、脂質低下薬、抗リウマチ薬、骨粗鬆症薬、抗パーキンソン病薬、抗認知症薬、抗てんかん薬、アトピー性皮膚炎薬などを定義し、添付文書のページからリンクされている商品一覧のページで比較できるようにした。

医薬品添付文書については従来からの更新体制を継続し、日本の医薬品添付文書は、毎月 1 度、日本医薬情報センター(JAPIC)からデータの提供を受けて内部データベースに登録している。同じタイミングで米国 FDA の National Drug Code (NDC) database から米国商品のリストを取得し、NLM の DailyMed データベースへのリンクほか、検索用データのみ内部データベースに登録している(実際のデータは DailyMed を参照する形になっている)。さらに日本の商品については、厚生労働省の薬価基準収載品目リストにある先発品・後発品の区別も活用し、JAPIC からの添付文書単位の情報に加えて個々の医薬品商品単位の情報を充実させるようにした。これらは独自に作成している商品一覧のページにのみ組み込み、JAPIC から提供されている添付文書のページはそのまま表示するという立場をとっている。

## 解析ツール

当初計画では、解析ツールについてはこれまでに開発したものを維持するだけであったが、上記ウイルスタンパク質のオーソログクラスターの開発が予定より早く行われており、その閲覧ツールについて次年度以降に計画していたものを一部前倒しで開発し公開した。具体的には図 1 に示したように、KEGG Taxonomy のツールに類似度の閾値 30%、50%、70%での VOC (Virus ortholog cluster) を Virus KO と並べて表示する機能を追加した。現在は特定のウイルスタンパク質(図 1 では vg:944565)からこのツールへのリンクがつけられており、同じ VOC グループや同じ K 番号をもつ他のタンパク質がどのウイルスに存在するかが分かるようになっている。同時に緒方研究室で開発している Virus-Host DB のデータを使ってそれらウイルスのホストの Taxonomy 情報も表示するようにしている。この場合は閾値 30%の VOC と手作業でつけた KO グループが一致しているが、KO と対応する VOC、対応がない VOC いずれについても、ウイルスの進化的関連とともにホストの進化的関連を探索できるようなツールにしていきたいと考えている。



**Option**

 One-click mode  
 Row border  shading  
 Pruning neighbor

**Search**

 

**ID search**

 

**Join**

 K21037  
 voc30  
 voc50  
 voc70  
 Host

	K21037	voc30	voc50	voc70	Host
▼ dsDNA-RT viruses					
▼ Riboviria					
▼ Pararnavirae					
▼ Artverviricota					
▼ Revtraviricetes					
▼ Blubervirales					
▼ Hepadnaviridae					
▼ Avihepadnavirus					
▼ 12639 Duck hepatitis B virus [TAX:12639] [RS:NC...	✓	✓			Animals; Birds; Anas
259931 Ross's goose hepatitis B virus [TAX:25...	✓	✓			Animals; Birds; Anser rossii
259898 Sheldgoose hepatitis B virus [TAX:2598...	✓	✓			Animals; Birds; Chloephaga
89623 Snow goose hepatitis B virus [TAX:89623...	✓	✓			Animals; Birds; Anser caerulescens
28300 Heron hepatitis B virus [TAX:28300] [RS:N...	✓	✓			Animals; Birds; Ardeidae
1128118 Parrot hepatitis B virus [TAX:1128118] ...	✓	✓			Animals; Birds; Psittacula krameri
2018685 Tinamou hepatitis B virus [TAX:2018685]...	✓	✓			Animals; Birds; Eudromia elegans
▼ Herpetohepadnavirus					
2169919 Tibetan frog hepatitis B virus [TAX:216...	✓	✓			Animals; Amphibians; Nanorana parkeri
▼ Metahepadnavirus					
2169918 Bluegill hepatitis B virus [TAX:2169918...	✓	✓			Animals; Fishes; Lepomis macrochirus
▼ Orthohepadnavirus					
2163996 Capuchin monkey hepatitis B virus [TAX:...	✓	✓	✓	✓	Animals; Mammals; Sapajus xanthosternos
▼ Domestic cat hepatitis B virus					
2107574 Domestic cat hepadnavirus [TAX:210757...	✓	✓	✓		Animals; Mammals; Felis catus
10406 Ground squirrel hepatitis virus [TAX:1040...	✓	✓	✓		Animals; Mammals; Otospermophilus beecheyi
10407 Hepatitis B virus [GN:T40004] [TAX:10407]...	✓	✓	✓	✓	Animals; Mammals; Pan troglodytes
▼ Domestic cat hepatitis B virus					
2050037 Long-fingered bat hepatitis B virus [TA...	✓	✓	✓		Animals; Mammals; Miniopterus fuliginosus
2049933 Pomona bat hepatitis B virus [TAX:20499...	✓	✓	✓		Animals; Mammals; Hipposideros pomona
▼ Roundleaf bat hepatitis B virus [TAX:15...					
1508710 Roundleaf bat hepatitis B virus [TAX:15...	✓	✓	✓		Animals; Mammals; Hipposideros cf. ruber
1508711 Horseshoe bat hepatitis B virus [TAX:...	✓	✓	✓		Animals; Mammals; Rhinolophus alcyone
1508712 Tent-making bat hepatitis B virus [TAX:...	✓	✓	✓		Animals; Mammals; Uroderma bilobatum
35269 Woodchuck hepatitis virus [TAX:35269] [RS...	✓	✓	✓		Animals; Mammals; Marmota monax
68416 Woolly monkey hepatitis B virus [TAX:6841...	✓	✓	✓	✓	Animals; Mammals; Lagotrix lagotricha
▼ Parahepadnavirus					
1690672 White sucker hepatitis B virus [TAX:169...	✓	✓			Animals; Fishes; Catostomus commersonii

図 1. VOC (Virus ortholog cluster) を Virus taxonomy に表示した例

## §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

- Minoru Kanehisa, Miho Furumichi, Yoko Sato, Masayuki Kawashima, Mari Ishiguro-Watanabe. KEGG for taxonomy-based analysis of pathways and genomes. *Nucleic Acids Research* 2023. 51(D1):D578-D592. doi: 10.1093/nar/gkac963.

#### (2) その他の著作物(総説、書籍など)

該当なし

### (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	0件
口頭発表	国内	0件
	国際	0件
ポスター発表	国内	0件
	国際	0件

#### ② 招待講演

〈国内〉

- 金久 實、ゲノム・情報・医療・ビジネス、聖ラ・サールの日講演会、ラ・サール学園、2022年5月17日
- 金久 實、KEGG がつなぐゲノムと社会、鹿児島大学第一内科開講記念会、城山ホテル鹿児島、2022年6月16日

〈国際〉

該当なし

#### ③ 口頭講演

〈国内〉

- 金久 實、ヒトゲノム・病原体ゲノムと疾患・医薬品をつなぐ統合データベース、トーゴの日シンポジウム、オンライン、2022年10月5日

〈国際〉

該当なし

#### ④ ポスター発表

〈国内〉  
該当なし

〈国際〉  
該当なし

**(4) 知的財産権の出願（国内の出願件数のみ公開）**

**① 出願件数**

種別	件数
特許出願(国内)	0件

**(5) 受賞・報道等**

**① 受賞**

該当なし

**② メディア報道**

1. 南日本新聞、鹿児島県ゆかりのノーベル賞候補、10月3日

**③ その他の成果発表**

1. Clarivate Analytics Highly Cited Researchers 2022、金久 實、11月15日

**§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**

該当なし

**(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**

該当なし

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		ゲノムの情報と疾患・医薬品との関連を、生体システムを構成する分子ネットワークを通して統合的に理解し、ヒトゲノム情報および病原体ゲノム情報の有効利用を促進するためのリソースである。また日本と米国のすべての医薬品添付文書も統合されており、一般社会にとっても有用なリソースである。	<a href="https://www.kegg.jp/kegg/medicus/">https://www.kegg.jp/kegg/medicus/</a>	2010/10/1	維持・発展	データベース等	Minoru Kanehisa, Miho Furumichi, Yoko Sato, Masayuki Kawashima and Mari Ishiguro-Watanabe, "KEGG for taxonomy-based analysis of pathways and genomes", Nucleic Acids Research, vol. 51, No. D1, pp. D587-D592, 2023 (DOI: 10.1093/nar/gkac963)
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ある。日本の医療用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る。	<a href="https://www.kegg.jp/medicus-bin/ddi_manager">https://www.kegg.jp/medicus-bin/ddi_manager</a>	2016/4/1	維持・発展	ツール等	