

# 平成 24 年度 研究開発実施報告書

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」

研究代表者

金久 實

京都大学化学研究所・特任教授

ゲノム情報に基づく疾患・医薬品・環境物質データの統合

## §1. 研究実施体制

(1) 研究代表者グループ (研究機関別)

① 研究代表者: 金久 實 (京都大学化学研究所、特任教授)

② 研究項目

- ・ KEGG DISEASE の開発
- ・ KEGG DRUG の開発
- ・ KEGG MEDICUS 医薬品情報の開発
- ・ KEGG MEDICUS 疾患情報の開発
- ・ 統合インターフェースの開発

## §2. 研究実施内容

研究の目的

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、ライフサイエンスの広範な分野で研究の新展開が生まれている。しかしながらこれらの恩恵は国際的に見ても未だ研究者コミュニティに限られており、一般社会にまでは到達していない。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」の概念の下に、研究者側には研究成果を社会的価値(個別化医療、ドラッグディスカバリーなど)につなぐためのリソースを、一般社会の人々には病気や薬に関する科学的知識の活用(参加型医療、セルフメディケーションなど)を促進するためのリソースを提供する。



## 概要

本研究開発では、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、最先端の研究と一般社会との架け橋となる統合データベース KEGG MEDICUS の構築を行っている。具体的には医薬品や疾患に関する分子ネットワークの知識を集約した KEGG DRUG と KEGG DISEASE を中核に、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、医療用添付文書から抽出した医薬品相互作用情報などを統合し、研究者コミュニティには研究成果を創薬・医療等の応用分野で活用するためのリソースを、一般社会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を提供する。

## 進捗状況

平成 24 年度研究開発計画書に記載した 5 つの開発項目と追加の開発項目の進捗状況は以下の通りすべて達成した。(1) KEGG DISEASE の開発では疾患エントリの数が 951 (2012.2.21) から 1,301 (2013.1.15) に増加し、当初計画通り 2 年間で OMIM にある疾患遺伝子(感受性遺伝子は除く)のほぼすべてに対応した。(2) KEGG DRUG の開発では医薬品添付文書から相互作用データを網羅的に抽出する方法を開発し、医薬品相互作用データベースの更新体制を確立した。(3) KEGG MEDICUS 医薬品情報の開発では上記相互作用データベースに対して、商品レベルと KEGG DRUG D 番号レベルでの検索インターフェースを開発し公開した。(4) KEGG MEDICUS 疾患情報の開発では疾患分類を充実させ、遺伝要因となるヒトの遺伝子、病原性に関わる病原体遺伝子セットの情報を蓄積した。(5) 統合インターフェースの開発では KEGG DISEASE/DRUG/ENVIRON/COMPOUND(英語版・日本語版)と KEGG PATHWAY(英語版のみ)の統合検索を可能にした。また医薬品情報を中心とした KEGG MEDICUS API を開発して公開した。(6) 追加の取り組みとして前年度に引き続き KEGG お薬手帳の開発を行い、相互作用の自動チェック機能、デバイス間でデータを同期させる機能、健康診断の検査値や医薬品のマーカーとなる個人ゲノムの情報を記録する機能などを追加した。

## 研究成果

本研究開発では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データベースを提供することを大きな目的としている。その成果をデータベースへのアクセス数で調べた結果は以下の通りである。KEGG MEDICUS ウェブサイトへの月間アクセスビジター数(ユニーク IP 数)は平成 23 年度が 4 万程度であったのに対し平成 24 年度末には 20 万を越え、1 年間で 5 倍もの増加が見られた。利用者のほとんど(9 割)は国内からであり、しかも Google や Yahoo 等の検索エンジンからの直接アクセスが目立つようになり、明らかに一般の人々の利用が急増している。一方、研究者コミュニティからの利用については、日本語版が中心の KEGG MEDICUS の部分だけでは明確でないが、KEGG 全体で見ると、平成 23 年度の月間ユニーク IP 数が 20 万程度であったのに対し平成 24 年度末には 50 万に達していること、そのうち海外からの利用も 15 万から 30 万に(国内からの利用は 5 万から 20 万に)増加していることから、研究者層の利用も明らかに大きく増えている。本研究の目的は達成しつつあると考えている。

内容面で平成 24 年度の最も重要な成果は医薬品相互作用データベースの充実である。当初は研究代表者のグループが発表した論文とともに作成したデータセットを用いていたが、添付文書に記載された医薬品名や医薬品グループ名を変換するための辞書を開発したことで、大量の添付文書データと頻繁な更新に対応できるようになり、KEGG DRUG D 番号レベルでの相互作用のデータ数は 6 万から 23 万に増加した。これは当初の解析では除外されていた医薬品グループ名を個々の医薬品名に正しく展開できるようになった効果である。またこれまでは医薬品同士の相互作用に限定していたが、現在は添付文書に記載された食品等との相互作用も含まれている。

KEGG お薬手帳については、薬剤師を含め実際に利用した方々から多数の意見が寄せられ、それをもとに操作性向上のための改良を行った。KEGG お薬手帳の最大の特色は、本研究で作成している医薬品相互作用データベースとリンクされていることで、併用禁忌の組合せがないか自動チェックする機能、妊婦・授乳婦の使用が禁忌でないか自動チェックする機能はすでに実装されている。

#### 今後の見通し

本研究では2つの意味で「トランスレーショナルバイオインフォマティクス」を支援するリソース開発を行っている。ひとつは研究者コミュニティに対して、研究成果を医療の現場に移すという普通の意味でのトランスレーショナルリサーチである。もうひとつは一般社会を対象としたもので、科学的知識を日常生活で活用するためのトランスレーション(翻訳)である。平成 24 年度は後者の取り組みが大きく進展し、社会の中で医療関係の専門家レベルには本研究の成果が到達したと考えている。一般の人々のレベルにまで到達することが本研究の最終年度である平成 25 年度の目標である。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。薬局や病院の医療情報ネットワーク整備を目指したこれらの取り組みに対し、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である。相互作用データベースのさらなる充実と KEGG お薬手帳の普及により、この最終目標を達成したいと考えている。

### §3. 成果発表等

#### (3-1) 原著論文発表

- ① 発行済論文数(国内(和文) 0件、国際(欧文) 2件):
- ② 未発行論文数(“accepted”、“in press”等)(国内(和文) 0件、国際(欧文) 0件)
- ③ 論文詳細情報

\*1. 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)

化学反応を化学構造変化パターンの類似性でグループ化した反応クラスをもとに、既知の代謝パスウェイから反応モジュールと呼ぶ一連の保存された反応パターンを抽出し、これが遺伝子セットのモジュール(オペロン構造など)と対応することを見いだした。

2. 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 (DOI: 10.1007/978-1-62703-107-3\_17)

#### (3-2) データベースおよびウェブツール等の構築と公開

公開中のデータベース・ウェブツール等

別紙を参照

#### (3-3) その他の著作物(総説、書籍など)

なし

#### (3-4) 国際学会および国内学会発表

- ① 招待講演 (国内 3件、国際 4件)

〈国内〉

1. 金久 實、KEGG MEDICUS と参加型医療、バイオグリッド研究会 2012、大阪梅田、2012年5月26日

2. 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、JHUPO サテライトシンポジウム、京都大学薬学研究科、2013年1月18日

3. 金久 實、生物データベースと社会の接点、学術会議シンポジウム、名古屋大学、2013年1月25日

〈国際〉

1. Minoru Kanehisa, KEGG: KEGG MEDICUS and LinkDB. FDA Workshop on

- Disease Outbreak Detection in the Genomics Era, Arlington, USA (2012/3/1).
2. Minoru Kanehisa, KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes. Practical Course "Bioinformatics: Computer Methods in Molecular Biology", Trieste, Italy (2012/6/27)
  3. 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 (2012/9/8)
  4. Minoru Kanehisa, Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes – metabolomics, transcriptomics and other omics connection to pathways. Pathway of Toxicity Workshop, Basel, Baltimore, USA (2012/10/10)

② 口頭講演 (国内 1 件、国際 3 件)

〈国内〉

1. 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

〈国際〉

1. Minoru Kanehisa, Reaction modules: conserved chemical units in metabolic pathways, Boston University, USA (2012/7/17).
2. Minoru Kanehisa, KEGG MEDICUS and participatory medicine. Mount Sinai Medical Center, New York, USA (2012/10/15).
3. Minoru Kanehisa, KEGG MEDICUS for translational bioinformatics, Boston University, USA (2012/11/27).

③ ポスター発表 (国内 0 件、国際 0 件)

なし

**(3-5) 知財出願**

- ① 平成 24 年度特許出願件数(国内 0 件、海外 0 件)

なし

- ② 平成 23、24 年度の累積件数(国内 0 件、海外 0 件)

なし

- ③その他の知的財産権

なし

**(3-6) 受賞・報道等**

- ① 受賞

なし

- ② 新聞報道



なし

③ その他の成果発表

なし

#### §4. 研究開発期間中に主催した活動(主催したワークショップ等)

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