



内分泌代謝疾患のネットワークバリエーションマップ

https://www.kegg.jp/kegg/network.html

田辺麻央^{1,2}、松浦有里子²、金久實^{1,2}

(¹ 京都大学化学研究所、² NPO バイオインフォマティクスジャパン)

概要

KEGG NETWORKデータベースは疾患に関連したネットワークバリエーション、すなわちヒト遺伝子バリエーション、ウイルスその他の病原体、環境因子、医薬品などによるシグナル伝達その他のネットワークのゆらぎを蓄積したデータベースである。今年度からは、個々のネットワークバリエーション(N番号エントリ)よりも、複数の関連したネットワークバリエーション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番号エントリ)を主要な単位としてデータベース化を進めている。ここではホルモンが関与する内分泌疾患と様々な先天性代謝異常症について、前者はシグナル伝達系、後者は代謝系を中心としたネットワークバリエーションマップを紹介する。後者で興味深いことは、これまで代謝パスウェイの保存領域として定義してきたKEGGモジュールの各要素がそれぞれバリエーションになって、1つの代謝異常症のネットワークバリエーションマップに対応することである。これはKEGG DISEASEに蓄積されている疾患遺伝子をKEGG Mapperで解析すると、complete やone-missing modulesが多数得られることから分かる。

ネットワークバリエーションマップの例

内分泌疾患

- 06310 CRH-ACTH-cortisol signaling (副腎皮質ホルモン系の障害)
- 06019 Steroid hormone biosynthesis (副腎皮質ホルモン系の障害)
- 06322 TSH-TG/TH-THR signaling (甲状腺ホルモン系の障害)
- 06318 CaSR-PTH signaling (副甲状腺ホルモン系の障害)
- 06323 KISS1-GnRH-LH-estrogen signaling (性腺ホルモン系の障害)

先天性代謝異常症

- 06017 Glycogen metabolism (糖原病)
- 06020 beta-Oxidation in mitochondria (ミトコンドリアの脂肪酸酸化異常症)
- 06021 beta-Oxidation in peroxisome (ペルオキシソームβ酸化系酵素欠損症)
- 06022 Bile acid biosynthesis (先天性胆汁酸代謝異常症)
- 06010 Urea cycle (尿素サイクル異常症)
- 06016 Phenylalanine and tyrosine metabolism (フェニルケトン尿症、チロシン血症等)
- 06011 Heme biosynthesis (ポルフィリン症)

内分泌疾患

● Network variation – nt06310 CRH-ACTH-cortisol signaling

緑色: Network (reference)

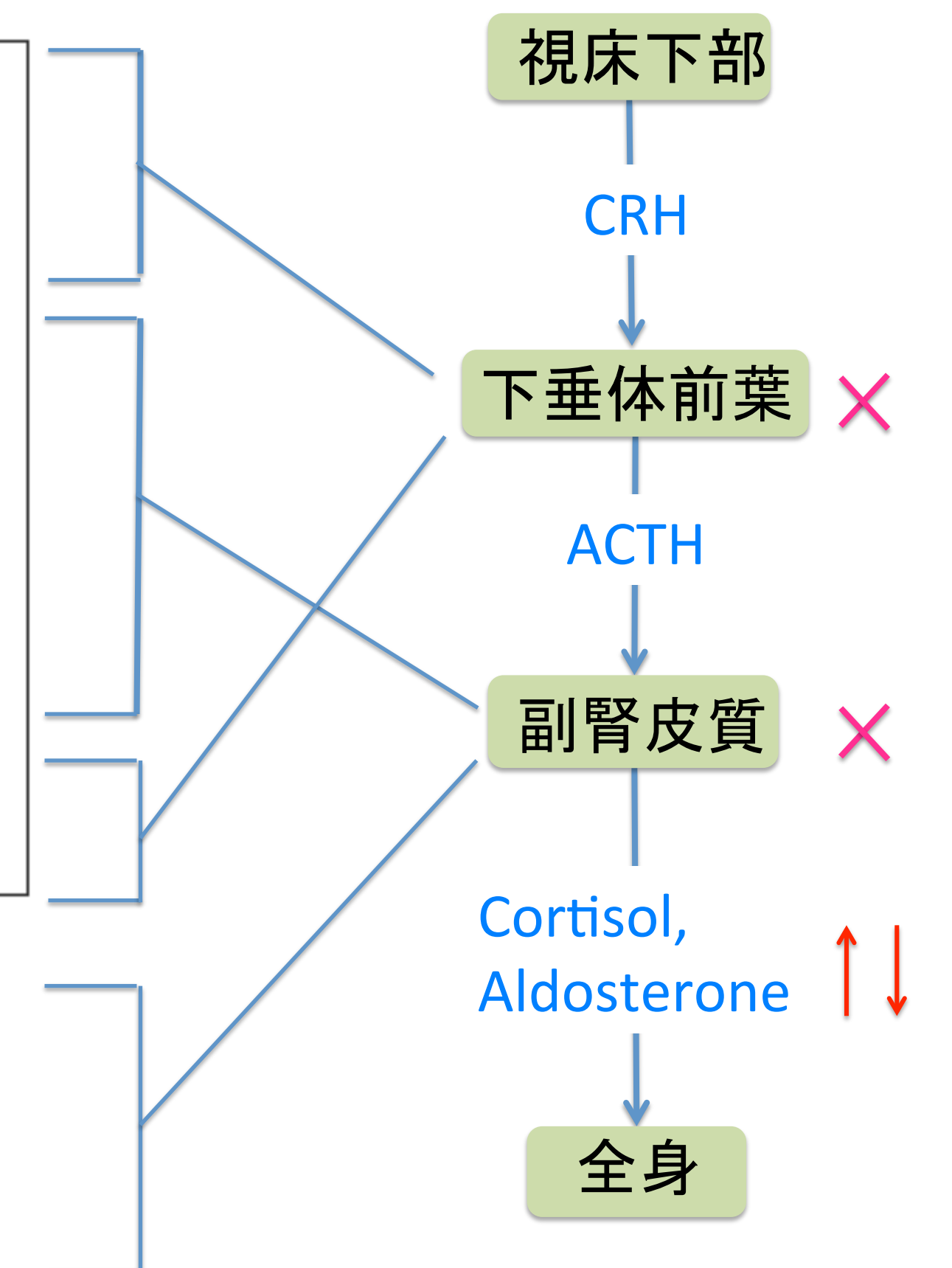
赤色*: ヒト遺伝子バリエーション

(シグナル伝達パスウェイ)

N00324	CRH	→ CRHR	→ GNAS	→ ADCY	→ cAMP	→ PKA	→ CREB	→ ACTH
N00325	Pituitary adenomas	RASD1*	→ GNAI1	→ ADCY	→ cAMP	→ PKA	→ CREB	→ ACTH
N00326	Pituitary adenomas		GNAS*	→ ADCY	→ cAMP	→ PKA	→ CREB	→ ACTH
N00327	Pituitary adenomas	CRH	→ CRHR	→ GNAS	→ ADCY	→ cAMP	(PRKAR1A*+PRKACA)	→ CREB
N00297	ACTH	→ (MC2R+MRAP)	→ GNAS	→ ADCY	→ cAMP	→ PKA	→ (NR5A1,NR4A1,SP1,P..)	→ (STAR,CYP11B1) → Cortisol
N00299	FGD	ACTH	→ (MC2R*+MRAP)	→ GNAS				
N00300	FGD	ACTH	→ (MC2R+MRAP*)	→ GNAS				
N00321	PPNAD		GNAS*	→ ADCY	→ cAMP	→ PKA	→ (NR5A1,NR4A1,SP1,P..)	→ (STAR,CYP11B1) → Cortisol
N00323	PPNAD, BMAH			(PDE11A*,PDE8B*)	→ cAMP	→ (PRKAR1A+PRKACA)	→ (NR5A1,NR4A1,SP1,P..)	→ (STAR,CYP11B1) → Cortisol
N00320	BMAH					PRKACA*	→ (NR5A1,NR4A1,SP1,P..)	→ (STAR,CYP11B1) → Cortisol
N00322	PPNAD					(PRKAR1A*+PRKACA)	→ (NR5A1,NR4A1,SP1,P..)	→ (STAR,CYP11B1) → Cortisol
N00298	GRA	ACTH	→ (MC2R+MRAP)	→ GNAS	→ ADCY	→ cAMP	→ PKA	→ (NR5A1,NR4A1,SP1,P..)
N00318			EGFR	→ ERK1/2	→ ACTH			
N00319	Pituitary adenomas	USP8*	→ EGFR	→ ERK1/2	→ ACTH			

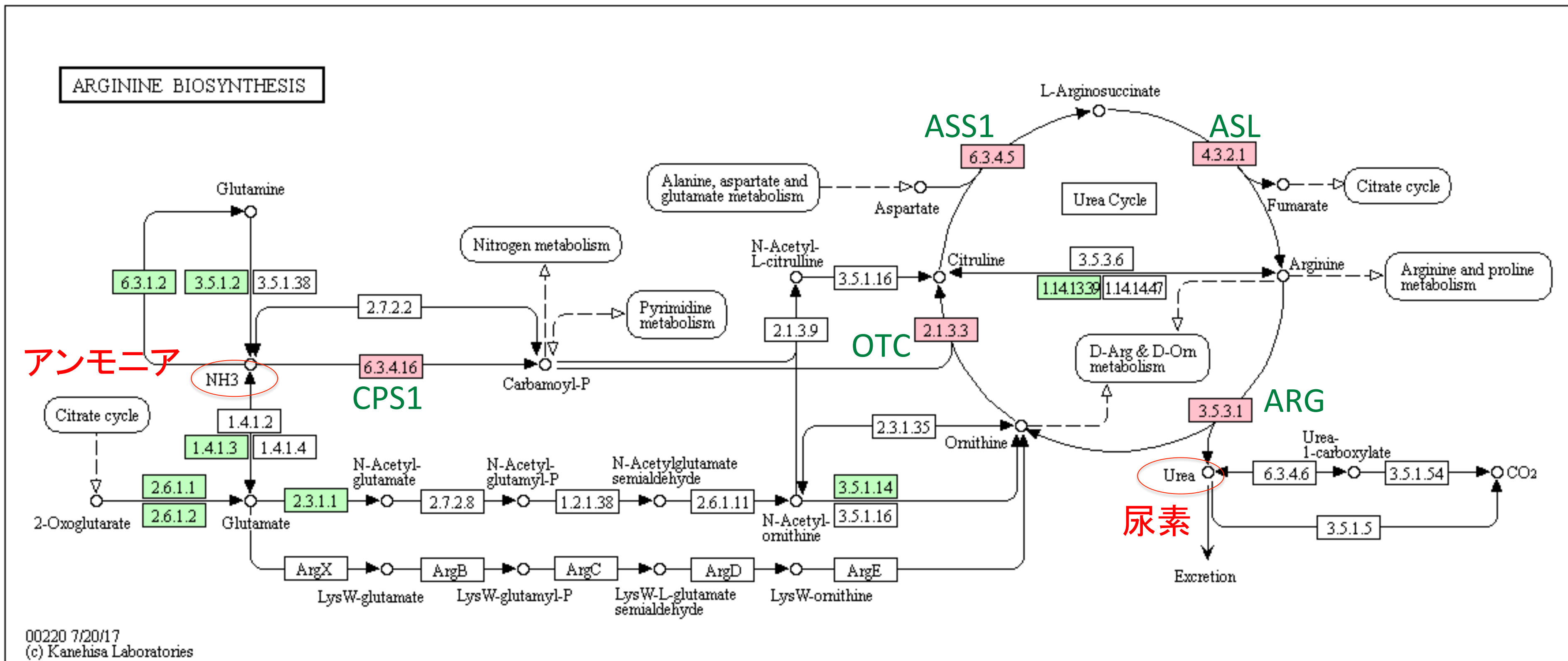
● Network variation – nt06019 Steroid hormone biosynthesis (一部) (代謝パスウェイ)

N00338	Progesterone	→ CYP17A1	→ CYP21A2	→ CYP11B1/2	→ Cortisol	→ HSD11B2	→ Cortisone
N00773	AME syndrome	Progesterone	→ CYP17A1	→ CYP21A2	→ CYP11B1/2	→ HSD11B2*	→ Cortisone
N00760	Adrenal hyperplasia	Progesterone	→ CYP17A1	→ CYP21A2	→ CYP11B1*	→ HSD11B2	→ Cortisone
N00761	Adrenal hyperplasia	Progesterone	→ CYP17A1	→ CYP21A2*	→ CYP11B1/2	→ HSD11B2	→ Cortisone
N00762	Adrenal hyperplasia	Progesterone	→ CYP17A1*	→ CYP21A2	→ CYP11B1/2	→ HSD11B2	→ Cortisone



先天性代謝異常症

map00220 Arginine biosynthesis に、module (hsa_M00029 Urea cycle) をマッピング (ピンク色)



Module (hsa_M00029 Urea cycle) の definition:

K01948 CPS1 -- K00611 OTC -- K01940 ASS1 -- K01755 ASL -- K01476 ARG

KEGG DISEASE に蓄積された 3992個の遺伝子

KEGG MAPPER -Reconstruct Pathwayへ

M00029 など 74個の Module が Complete, 1block missing となる

● Network variation – nt06010 Urea cycle (代謝パスウェイ)

N00593	NH3	→ CPS1	→ OTC	→ ASS1	→ ASL	→ ARG1/2	→ Urea+Ornithine
N00594	ARG1 deficiency	NH3	→ CPS1	→ OTC	→ ASS1	→ ASL	→ ARG1*
N00595	ASL deficiency	NH3	→ CPS1	→ OTC	→ ASS1	→ ASL*	
N00596	ASS deficiency	NH3	→ CPS1	→ OTC	→ ASS1*		
N00597	OTC deficiency	NH3	→ CPS1	→ OTC*			
N00598	CPS1 deficiency	NH3	→ CPS1*				
N00599	Glu	→ NAGS	→ NAG	→ CPS1			
N10011				↓	Carlumic_acid		
N00600	NAGS deficiency	Glu	→ NAGS*	→ NAG	→ CPS1		

緑色: Network (reference)

赤色*: ヒト遺伝子バリエーション

ネットワークバリエーションマップの意義

- ネットワークバリエーションマップを作成することにより、一つの機能を担う(シグナル伝達、代謝)パスウェイの様々な構成要素に異常が生じることにより、同種の疾患が引き起こされることが明瞭となった。すなわち、そのような疾患は、遺伝子の異常というよりも、より大きな観点から、パスウェイの破綻によって引き起こされるとみなすことができる。さらに、内分泌疾患では、ひとつの細胞内のパスウェイに留まらず、いくつかの異なる組織が関連しあって生み出す機能の破綻であることも示された。
- KEGG では、各遺伝子に関する様々な情報をまとめたエントリを作成しており、その遺伝子が関与する Network (variant) にもリンクをつけている。この Network (variant) を Network variation map の中に位置付けることにより、その遺伝子の異常がどのような機構と機能の破綻を引き起こし、疾患の発症につながるかということが、より明確に示されるようになった。

