

○田辺 麻央、金久 實

京都大学化学研究所

## KEGG NETWORK とは

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

ネットワーク要素の例：  
N01035  
Mutation-caused aberrant SNCA to PERK-ATF4 signaling pathway

**Network**

- nt06410 Calcium signaling
- N01032 Mutation-inactivate
- N01031 Mutation-caused at
- nt06420 Ubiquitin-proteasom
- N01020 Mutation-inactivate
- N01022 Mutation-inactivate
- N01024 Mutation-inactivate
- N01026 Mutation-inactivate
- N01030 Mutation-caused at
- N01028 Mutator
- nt06412 Unfolded
- N01035 Mutator
- N01034 Mutator
- N01033 Mutator
- nt06421 Mitophag
- N01053 Mutator
- N01054 Mutator

**Network elements table:**

N01009		EIF2AK3	→	EIF2S1	→	ATF4	⇒	DDIT3
N01010	AD	PSEN1*	→	EIF2AK3	→	ATF4	⇒	DDIT3
N01011			→	EIF2AK3	→	ATF4	⇒	DDIT3
N01012	AD	PSEN1*	→	EIF2AK3	→	ATF4	⇒	DDIT3
N01013	PD	SNCA*	→	BIP	→	ERF1α	→	XBP1
N01014	AD	SOD1*	→	BIP	→	ERF1α	→	XBP1
N01015		PRNP*	→	BIP	→	ERF1α	→	XBP1
N01016	AD		→	ERN1	→	TRAF2	→	MAP3K5 → MAP2K7 → JNK
N01017			→	ERN1	→	Abeta	→	MAP3K5 → MAP2K7 → JNK
N01018	ALS		→	ATF6	⇒	(DDIT3, XBP1)	⇒	(DDIT3, XBP1)
N01019	ALS	PSEN1*	→	ATF6	⇒	(DDIT3, XBP1)	⇒	(DDIT3, XBP1)
N01020	ALS	VAPB*	→	ATF6	⇒	DDIT3	⇒	DDIT3
N01021	PD	SNCA*	→	BIP	→	ATF6	⇒	DDIT3
N01022	ALS	SOD1*	→	BIP	→	ATF6	⇒	DDIT3

**Neurodegenerative diseases**

- 06410 Calcium signaling
- 06411 Potassium transport
- 06420 Ubiquitin-proteasome system
- 06412 UPR signaling
- 06413 Autophagy
- 06421 Mitophagy
- 06414 Apoptosis
- 06415 PI3K signaling
- 06416 TNF signaling
- 06417 AGE-RAGE signaling
- 06422 Dopamine metabolism
- 06418 Oxidative phosphorylation
- 06419 Microtubule-based transport
- 06423 Cytoskeletal regulation
- 06424 RNA processing
- 06440 Transcription

**Pathway map の例**  
hsa05012 Parkinson disease

**神経変性疾患関連のネットワークバリエーションマップ (nt番号) のリスト**

KEGG NETWORK とは、  
遺伝子バリエーション、ウイルス、  
化学物質などの環境因子が  
もたらす、分子ネットワークの  
ゆらぎを表現したもの

緑: レファレンスとなるネットワーク  
赤: 遺伝子バリエーション

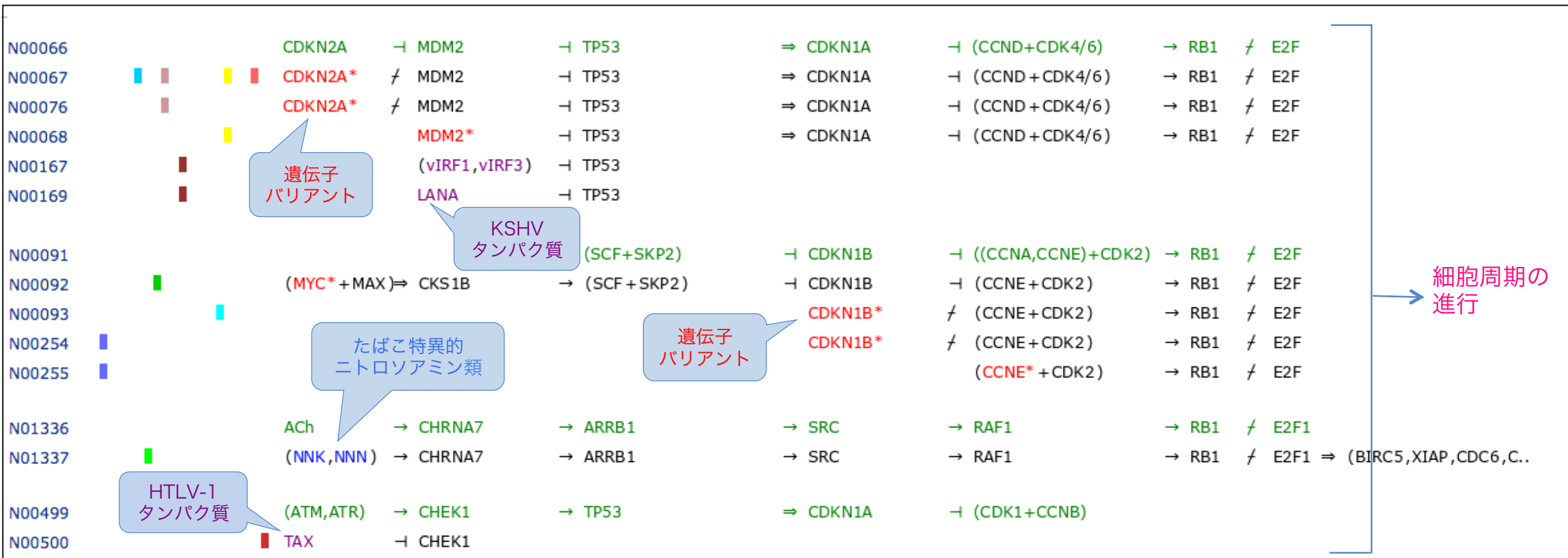
ネットワークバリエーション  
マップの例: nt06412  
Unfolded protein response  
(UPR) signaling



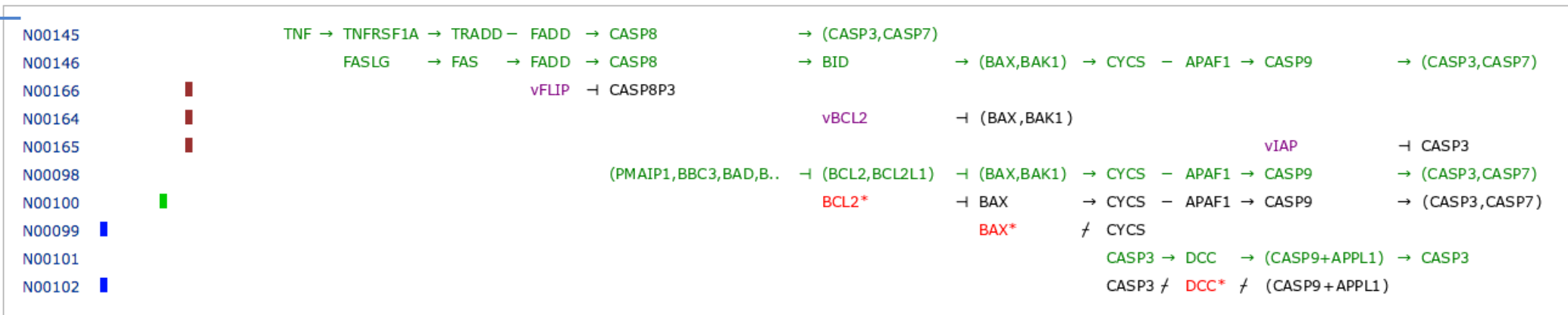
がん

ネットワークバリエーションマップ  
nt06230 Cell cycle G1/S (部分)

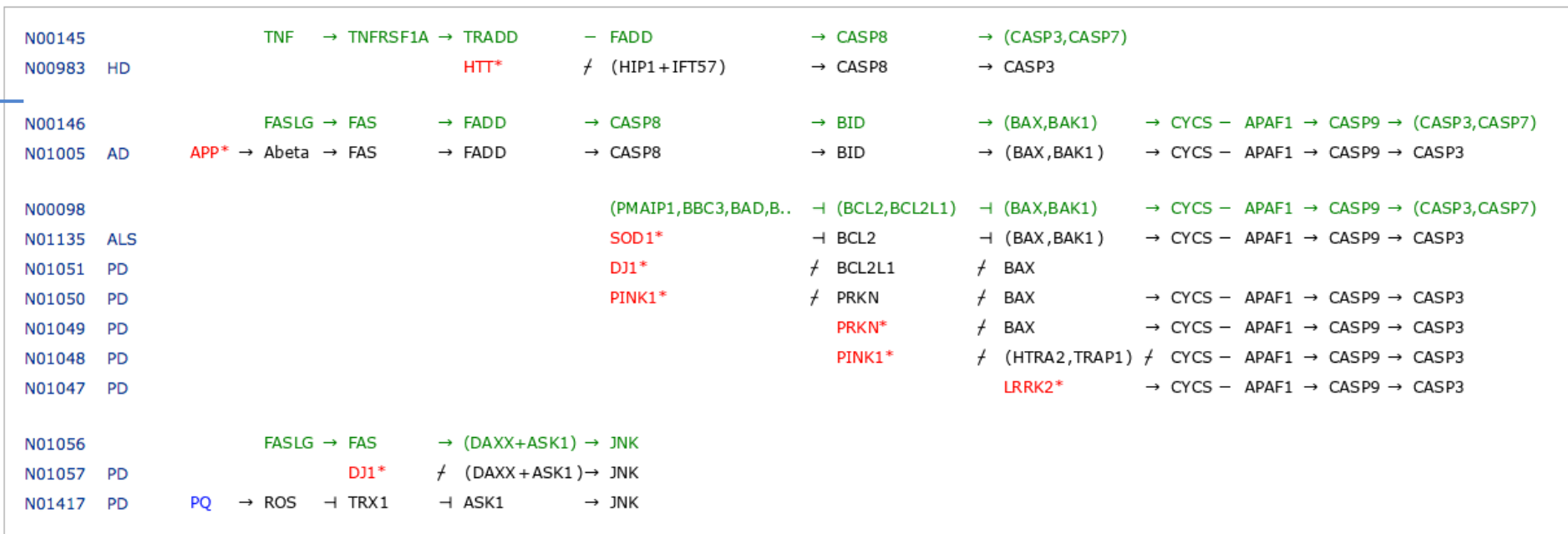
がんにおいては、**遺伝子バリエント**、**ウイルス**、**環境因子**それぞれが細胞周期のパスウェイに与える影響は類似しており、全て細胞周期を進行させている。



がん  
nt06231 Apoptosis  
遺伝子バリエント  
ウイルス  
アポトーシス  
パスウェイ抑制



神経変性疾患  
nt06414 Apoptosis  
遺伝子バリエント  
環境因子  
アポトーシス  
パスウェイ活性化



N00026		EGF	→ EGFR	→ PLCG	→ IP3	→ Ca2+	→ CALM - CAMK
N00027	■		EGFR*	→ PLCG	→ IP3	→ Ca2+	→ CALM - CAMK (→ Ras/Raf-1/MEK/MAPK)
N00028		PDGF	→ PDGFR	→ PLCG	→ IP3	→ Ca2+	→ CALM - CAMK (→ Ras/Raf-1/MEK/MAPK)
N00029	■		PDGFR*	→ PLCG	→ IP3	→ Ca2+	→ CALM - CAMK
N00147		EGF	→ EGFR	→ PLCG	→ IP3	→ Ca2+	→ CALM - CN → NFAT
N00180	■		K1	→ PLCG2	→ IP3	→ Ca2+	→ CALM - CN → NFAT
N00172	■		K15	→ PLCG1	→ IP3	→ Ca2+	→ CALM - CN → NFAT
N00487		IGH → (LYN,SYK)	→ (BTK,BLNK)	→ PLCG2	→ IP3	→ Ca2+	→ CALM - CN → NFAT
N00490	■			P12 - (CALR,CANX)	→ Ca2+	→ Ca2+	→ CALM - CN → NFAT ⇒ IL2
N00227		TGFA	→ EGFR	→ PLCG	→ IP3	→ (Ca2+,DAG)	→ PKC → ELK1
N00228	■		TGFA*	→ EGFR	→ PLCG	→ IP3	→ (Ca2+,DAG) → PKC → ELK1
N00023		EGF	→ EGFR	→ PLCG	→ IP3	→ (Ca2+,DAG)	→ PKC → RAF → MEK → ERK → CCND1
N00024	■		EGFR*	→ PLCG	→ IP3	→ (Ca2+,DAG)	→ PKC → RAF → MEK → ERK → CCND1
N00025	■		EML4-ALK	→ PLCG	→ IP3	→ (Ca2+,DAG)	→ PKC → RAF → MEK → ERK → CCND1

**がん** nt06220 Calcium signaling

遺伝子バリエント  
ウイルス

[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> ↑ → 転写因子活性化 → 細胞増殖、血管新生

[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> ↑ → ミトコンドリア内 Ca<sup>2+</sup> 過負荷 → アポトーシス

遺伝子バリエント

**神経変性疾患**  
nt06410 Calcium signaling (部分)

N00984		Glutamate	→ GRM5	→ GNAQ	→ PLCB	→ IP3	→ ITPR	→ Ca2+	→ MCU	→ Ca2+(mito)	→ MPTP	→ CYCS	→ APAF1	→ CASP9	→ (CASP3,CASP7)	
N01002	AD	APP* → Abeta	→ GRM5	→ GNAQ	→ PLCB	→ IP3	→ ITPR	→ Ca2+	→ MCU	→ Ca2+(mito)	→ MPTP	→ CYCS	→ APAF1	→ CASP9	→ CASP3	
N01151	ALS						→ ITPR	→ Ca2+	→ MCU	→ Ca2+(mito)	→ MPTP	→ CYCS				
N01008	AD						→ ITPR	→ Ca2+	→ MCU	→ Ca2+(mito)	→ MPTP	→ CYCS				
N01007	AD						(PSEN1*,PSEN2*)	→ RYR3	→ Ca2+	→ MCU	→ Ca2+(mito)	→ MPTP	→ CYCS	→ APAF1	→ CASP9	→ (CASP3,CASP7)
N01199	PrD						PRNP*	→ (RYR,ITPR)	→ Ca2+	→ MCU	→ Ca2+(mito)	→ MPTP	→ CYCS	→ APAF1	→ CASP9	→ CASP3
N00985	HD	Glutamate	→ GRM5	→ GNAQ	→ PLCB	→ IP3	→ (ITPR+HTT*)	→ Ca2+	→ MCU	→ Ca2+(mito)	→ MPTP	→ CYCS	→ APAF1	→ CASP9	→ (CASP3,CASP7)	
N00957	SCA	Glutamate	→ GRM1	→ GNAQ	→ PLCB	→ IP3	→ (ITPR1+(ATXN2*,ATX..	→ Ca2+	→ MCU	→ Ca2+(mito)	→ MPTP	→ CYCS				
N01000		ACh	→ mAChR	→ GNAQ	→ PLCB	→ IP3	→ ITPR	→ Ca2+	→ MCU	→ Ca2+(mito)	→ MPTP	→ CYCS				
N01001	AD	APP* → Abeta	→ mAChR	→ GNAQ	→ PLCB	→ IP3	→ ITPR	→ Ca2+	→ MCU	→ Ca2+(mito)	→ MPTP	→ CYCS				



## まとめ

- ① それぞれの疾患におけるネットワークバリエーションマップのリストは、その疾患において遺伝子バリエーション、ウイルス、環境因子がゆらぎを与えるネットワークを列挙したものであり、その疾患の特徴と密接な関係がある。
- ② 特定の疾患のネットワークバリエーションマップ内で、遺伝子バリエーション、ウイルス、環境因子がネットワークに与える効果は類似していることが多い。
- ③ がんと神経変性疾患など、特徴が大きく異なる疾患カテゴリーの間では、同じネットワークに与える効果が逆になったり、程度に大きな違いが見られることがある。

④ がん、神経変性疾患 (NDDs) とも、特に SNPs やエピジェネティクスなどが関与する分子メカニズムについては未解明の部分が多い。しかし、そこに至るルートは不明であっても、直接細胞の異常増殖 (がん)、細胞死 (NDDs) につながるネットワークのゆらぎが、既知の遺伝子変異、環境因子の引き起こすゆらぎと同様であることを示す報告が多数ある。このことから、解明された部分をデータ化し、蓄積することは、疾患のメカニズム全体の推定、また、治療薬の開発、毒性の予測による予防等につながることを期待される。