

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 (2021年3月時点)

□目次

§1. 研究実施体制	2	④ ポスター発表	7
§2. 研究開発対象とするデータベース・ツール等	3	(4) 知的財産権の出願 (国内の出願件数のみ公開)	7
(1) データベース一覧	3	① 出願件数	7
(2) ツール等一覧	3	② 一覧	8
§3. 実施内容	4	(5) 受賞・報道等	8
(1) 本年度の研究開発計画と達成目標	4	① 受賞	8
(2) 進捗状況	4	② メディア報道	8
§4. 成果発表等	7	③ その他の成果発表	8
(1) 原著論文発表	7	§5. 研究開発期間中に主催した活動 (ワークショップ等)	8
① 論文数概要	7	1. 進捗ミーティング	8
② 論文詳細情報	7	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	8
(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 概要	7		
② 招待講演	7		
③ 口頭講演	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

本研究開発では、疾患に関連したヒト遺伝子バリエーション、ウイルスその他の病原体、さらには医薬品などが、シグナル伝達や代謝をはじめとした様々な分子間相互作用ネットワークに与える影響(ゆらぎ)を、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 データベースを開発している。疾患の分子メカニズムの理解や医薬品の標的探索などを支援するリソースとして確立することを目指している。対象疾患としてこれまで、がん、ウイルス感染症、細菌感染症、内分泌代謝疾患、先天性代謝異常症をとりあげ、レファレンスとなるネットワーク要素に対して、疾患関連の様々なバリエーションの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の開発を行ってきた。

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」では、対象疾患として新たに神経変性疾患をとりあげ、引き続き細菌感染症や先天性代謝異常症についても拡張を行う。また年度途中より、ウイルス感染症に関するデータの充実も行うこととした。本研究では後期2年間でKEGG NETWORKの実用的価値を高める計画であり、そのためにネットワークバリエーションと医薬品との関連に関する知識を集約する。「ネットワーク解析」は当初3年間で新規の開発は終了しており、利便性を高める改良を行う。「KEGG MEDICUS 統合リソース」では、KEGG DISEASE 疾患データベースと KEGG DRUG 医薬品データベースへの新規データ追加と既存データの全体的な見直しを継続する。とくに疾患データについては医薬品添付文書に記載された適応症との整合性を高めること、医薬品データについては独自に付与している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 について、これまではネットワーク要素(N 番号エン트리)の集合で、そのサブセットからネットワークバリエーションマップ(nt 番号エン트리)が作られているという見方をしていたが、本年度からは逆の位置づけにした。すなわち、KEGG NETWORK はネットワークバリエーションマップの集合で、それぞれがネットワーク要素の集まりで構成されている。これにより従来の KEGG パスウェイマップ上でレファレンスとなるネットワーク要素を定義し、その詳細情報としてネットワークのバリエーションをアライメントしたネットワークバリエーションマップがリンクされ、さらにその下に個々のネットワーク要素がリンクされる、といった階層的な見方ができるようになった。KEGG パスウェイマップの新しいビューではすでにこの階層構造に基づく利用が可能になっている。

対象疾患として本年度は神経変性疾患を新規に取り上げ、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、ハンチントン病、脊髄小脳失調症(SCA)、プリオン病を KEGG NETWORK に登録した。また既存の疾患カテゴリでは、ウイルス感染症で COVID-19(新型コロナウイルス感染症)の追加などを行った。表1にネットワークバリエーションマップの内容を示した。これらを構成するネットワーク要素の数は1,312で、1年間で30%増加した。バリエーションマップはシグナリングパスウェイ単位に異なる疾患のネットワーク要素を集めた pathway view と、疾患ごとに異なるパスウェイのネットワーク要素を集めた disease view の2種類を提供している。また利用者はネットワークバリエーションマップの Edit Network ツールを用いて独自のバリエーションマップを作成できるようになっている。

表1. ネットワークバリエーションマップの内容

Type	Disease category		Example
Pathway view	91	Cancer	23 ERK signaling
		Neurodegenerative disease	16 Calcium signaling
		Endocrine and metabolic disease	9 CRH-ACTH-cortisol signaling
		Congenital metabolic disorder	17 Glycogen metabolism
		Viral and bacterial infection	26 RLR signaling
Disease view	37	Cancer	17 Colorectal cancer
		Neurodegenerative disease	6 Alzheimer disease
		Endocrine and metabolic disease	2 Cushing syndrome
		Viral infection	12 SARS-CoV-2 infection
Total	128		

KEGG NETWORK に付随した KEGG VARIANT はヒト遺伝子バリエントの集合である。バリエントネットワーク要素に含まれるヒト遺伝子バリエントがほとんどであるが、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ントの一部や、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ントなど KEGG NETWORK に対応していないもの含まれている。医薬品と遺伝子バリエントとの関連については、表 2 のようなデータ集積を行った。

表 2. 遺伝子バリエント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	85
遺伝病治療薬（代謝異常症、CF、DMD）	35
病原体ゲノムバリエント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	251

(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。後者について実施計画書に記載した通り、KEGG NETWORK/VARIANT 検索を KEGG MEDICUS 検索システム全体の一部として明確になるような改良を行った。

ネットワークバリエーションマップについては上記の通り KEGG パスウェイマップビューからのリンクづけを行い、パスウェイマップには表現されていないネットワークバリエントという KEGG NETWORK の意義が明確に伝わるようになったと考えている。

KEGG Mapper の一部として公開しているネットワークマッピングツールについては、これも計画書に記載した通り、医薬品 (D 番号エントリ)、代謝化合物 (C 番号エントリ)、糖鎖 (G 番号エントリ) などもネットワークの一部として、マッピングの対象とした。

3. KEGG MEDICUS 統合リソース

KEGG MEDICUS 統合リソースでは、KEGG DISEASE 疾患データベースと KEGG DRUG 医薬品データベースへのデータの追加と全体的な見直し、毎月更新される医薬品添付文書の統合を継続して行った。とくに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、遺伝子バリエント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。本研究開始時点より KEGG NETWORK/VARIANT を含めた公開データ数の推移は表 3 の通りである。

表 3. KEGG MEDICUS データ数の推移

	2017/4/1	2018/4/1	2019/4/1	2020/4/1	2021/4/1
KEGG NETWORK (N)		296	690	1,011	1,312
KEGG NETWORK (nt)			88	114	128
KEGG VARIANT		135	245	415	441
KEGG DISEASE	1,773	2,036	2,298	2,402	2,498
KEGG DRUG	10,440	10,506	10,955	11,240	11,448
KEGG DGROUP	2,000	2,052	2,206	2,274	2,318

(N) - Network element

(nt) - Network variation map

表 4. KEGG MEDICUS ウェブサイトへのアクセス数の推移

	2016 年度	2017 年度	2018 年度	2019 年度	2020 年度
ユニーク IP 数	252,491	695,248	1,341,147	2,425,518	1,956,422
ページ数	419,254	1,205,103	2,321,565	4,691,379	3,668,175
海外からの IP 数	35K	76K	107K	146K	176K

KEGG MEDICUS ウェブサイトへのアクセス数は表 4 に示した通り推移している。アクセスの大多数は国内の一般

の方々が 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。そのため Google の検索結果で上位に位置づけられるどうかでアクセス数が大きく変動する。実際、最近では KEGG のランキングが低下気味で、これは他に多くの医薬品情報サイトが出てきた影響かもしれない。そこで KEGG MEDICUS が研究者にどの程度使われているかの目安として、表 4 の 3 行目に海外からのアクセス数(概数)を示した。これは増加傾向である。

4. ウイルスデータについて

新型コロナウイルスの世界的蔓延を契機としてウイルス関連の研究が加速している。本研究でも SARS-CoV-2 感染症 (COVID-19) を KEGG NETWORK に追加した。図 1 はその一部で、RIG-I-like receptor (RLR) signaling のパスウェイマップ (hsa04622) に付随したネットワークバリエーションマップ (nt06133) である。このパスウェイはウイルス感染に対する自然免疫応答であり、ネットワークバリエーションマップではこれを抑制するウイルスタンパク質の相互作用が示されている。SARS-CoV-2 も他のウイルスと同様にヒトの免疫システムを抑える戦略をとっていることが分かる。

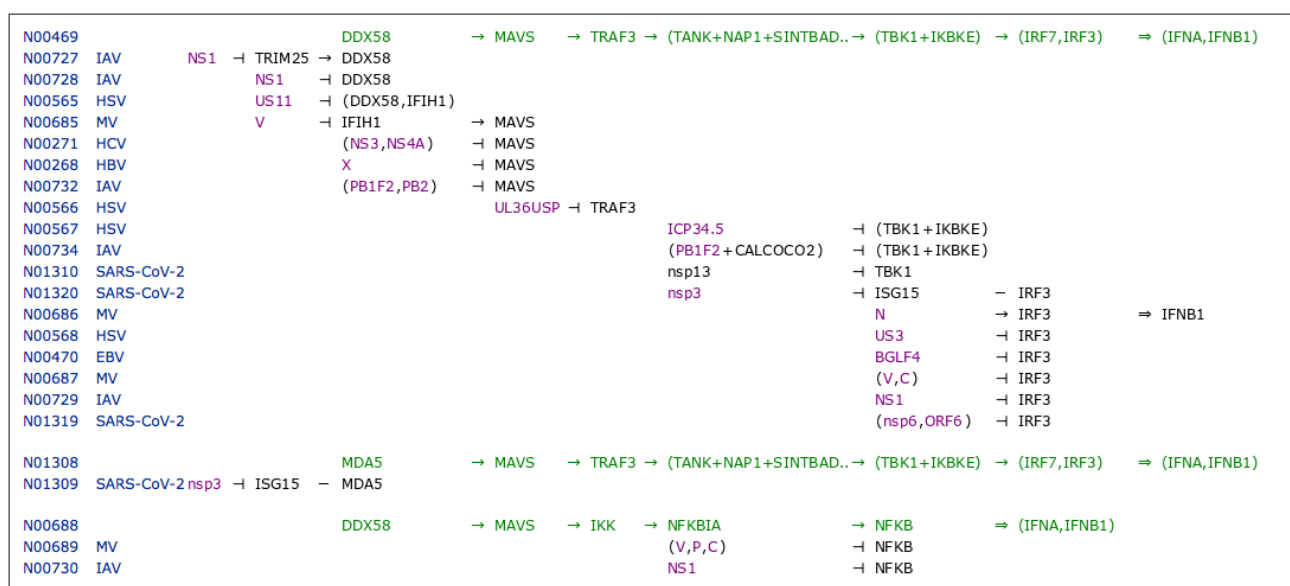


図1. RLR signaling (viruses) のネットワークバリエーションマップ
 緑:レファレンスネットワーク、紫:ウイルスタンパク質

一方、KEGG NETWORK のアプローチでは、あらかじめ定義されたネットワーク要素のバリエーションとしてウイルスデータを考えているため、これに該当しないデータは対象外となっている。KEGG MEDICUS をウイルス感染症に関するより基盤的なデータベースとするためには、ウイルスに関する幅広い実験データから異なる知識表現でデータ集積を行う必要がある。その試みを当初計画には記載していない追加計画として行った。具体的にはエンベロープウイルスのヒト細胞侵入に関与するレセプター結合タンパク質と膜融合タンパク質のデータで、¹⁾ これをウイルスの系統樹上に表現することで、ウイルス間の保存性と多様性を調べることができるようにしている。このデータは 2021 年 7 月に公開予定である。

§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）	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

(直接的な成果論文のほかに開発対象データベースを利用した間接的な成果論文を含む場合があります)

1. Minoru Kanehisa, Miho Furumichi, Yoko Sato, Mari Ishiguro-Watanabe and Mao Tanabe, "KEGG: integrating viruses and cellular organisms", *Nucleic Acids Research*, vol. 49, No. D1, pp. D545-D551, 2021 (DOI: 10.1093/nar/gkaa970).

(2) その他の著作物(総説、書籍など)

(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	0 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〉

2 件キャンセル

〈国際〉

1 件キャンセル

③ 口頭講演

〈国内〉

2 件キャンセル

〈国際〉

④ ポスター発表

〈国内〉

〈国際〉

(4) 知的財産権の出願

① 出願件数

種別		件数
特許出願	国内	0 件
	国外	0 件
その他の知的財産出願		0 件

② 一覧

- 1) 国内出願
- 2) 海外出願
- 3) その他の知的財産権

(5) 受賞・報道等

- ① 受賞
- ② メディア報道
- ③ その他の成果発表

§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

年月日	名称	場所	参加人数	目的・概要
-----	----	----	------	-------

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
-----	----	----	------	-------

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与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	
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	