

平成 27 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

「ゲノムとフェノタイプ・疾患・医薬品の統合
データベース」



©2016 金久 實(京都大学) licensed under CC表示2.1 日本

§1. 研究実施体制

(1) 研究代表者グループ(京都大学)

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

(1) 疾患情報のデータベース

(1-1) KEGG DISEASE 疾患エントリ

(1-2) 病原体ゲノムのシグネチャーモジュール

(2) 医薬品情報のデータベース

(2-1) KEGG DRUG と医薬品添付文書

(2-2) 医薬品グループデータベース

(3) 統合インターフェース

§2. 研究実施内容

(1) 通期及び本年度の研究開発計画と達成目標

ヒトゲノム、病原体ゲノム、様々なメタゲノムの解析で、ゲノムのゆらぎや環境のゆらぎを分子レベルで系統的に計測することが可能になってきた。そこから生体システムの機能やヒトの疾患を理解し、医療や創薬への実用化を実現するためには、計算手法とともに知識ベースに基づくバイオインフォマティクス技術が不可欠である。本研究では、個々の遺伝子だけでなく、複数の遺伝子から構成された機能モジュール、さらには遺伝子、タンパク質、環境因子、医薬品等から構成された相互作用ユニットに関する知識をデータベース化し、ゲノムとフェノタイプ・疾患・医薬品をつなぐ統合データベースを開発する。病原体ゲノムと薬剤耐性との関連、ヒトゲノムと薬剤応答との関連などを推定するためのデータベース利用ツールも開発する。これらは **KEGG MEDICUS** のリソースとして公開する。

KEGG MEDICUS は疾患情報、添付文書を含む医薬品情報、統合インターフェースの3つの要素から構成されている。本研究開発計画の目標は、**KEGG MEDICUS** をゲノムからフェノタイプ・疾患・医薬品を解読するために有用なリソースとすることである。具体的には、ゲノムの情報から薬剤耐性、薬剤応答、医薬品相互作用を推定するために、特徴的な遺伝子配列パターン(シグネチャーKO)、特徴的な複数遺伝子セット(シグネチャーモジュール)、遺伝子・タンパク質に化合物・医薬品を含めたセット(相互作用ユニット)を蓄積した知識ベースを構築する。とくに3つ目の相互作用ユニットは新しい概念であり、その有用性を示すことも大きな目標である。

本年度の研究開発計画では、前年度に始めた新規開発部分として、第1に病原体ゲノムから薬剤耐性を推定するためにシグネチャーKO 及びシグネチャーモジュールのデータベース化を継続し、これを用いた実用的なツールを完成させること、第2に医薬品グループデータベースの開発を継続して、医薬品相互作用に関するデータの拡張と精密化を行うことを目指した。従来からの継続発展部分も含めて、当初の研究開発スケジュール通りの進捗があった。なお **KEGG MEDICUS** の内容はこれらを反映して日々更新されている。

(2) 本年度の研究開発進捗状況

KEGG MEDICUS ウェブサイトの利用状況として、AWStats アクセスログ解析による訪問者数(ユニーク IP アドレス数)は平成 26 年度が月平均 295,215 であったのに対し、平成 27 年度は10%増加して 324,072 であった。各研究開発項目の進捗状況は以下の通りである。

- (1-1) **KEGG DISEASE** 疾患エントリは 123 件を新規に作成し、公開分は 1500 件を越えた。ICD-10 国際疾病分類及び MeSH の疾患分類をそれぞれ 2016 年版にアップデートし、疾患エントリとの対応づけも更新した。また MEDIS(医療情報システム開発センター)が提供する標準病名との比較で疾患エントリの網羅性をチェックし、新規エントリ作成の準備を進めている。
- (1-2) 病原体ゲノムから抗微生物薬に対する薬剤耐性を判別するためのシグネチャーモジュールについては、昨年度に蓄積したものを見直し、判別能力が高いものに限定して 25 種類を定義した。シグネチャーKO については文献調査、配列データ収集、KO グループ化という3段階の手続きをもとに、 β -ラクタマーゼ 44 種類と、アミノグリコシドその他の耐性遺伝子として 33 種類を定義した。いずれも BRITE テーブルファイルで公開している。

- (2-1) 医薬品情報では、従来からの添付文書単位のページに加えて、日本で販売されている

21,000 の医療用医薬品商品について、適応症・適応菌種、警告・禁忌、相互作用などの概要ページを作成し提供を始めた。また医薬品情報と疾患情報の統合のために、新たに代表的な疾患群に対して治療薬をまとめた25種類のBRITEテーブルファイルを作成し公開した。(2-2) 医薬品相互作用を理解するための医薬品グループデータベース KEGG DGROUP では新規に85 エントリを作成し、既存分を含め 1,900 エントリにアノテーション情報を追加した。これは既存の医薬品相互作用チェックツールでも利用できるようにした。

(3) 統合インターフェースでは病原体ゲノムシーケンスデータから薬剤耐性を推定する Pathogen Checker ツール(原著論文 2)に配列データ、シグネチャーKO、シグネチャーモジュールを含む新しいデータセットを組み込み正式にリリースした。また BRITE テーブル形式へのマッピング情報を KEGG DRUG 医薬品エントリに組み込んで表示するようにした。

本年度の開発により、当初の研究計画に記載した「相互作用ユニット」に対する統一的なアプローチを確立できたと考えている。それは医薬品相互作用ユニットを定義する際に、医薬品と標的分子との相互作用、及び広い意味での薬物代謝(分解、輸送、その他)に関する相互作用を同時に取り扱うことができるようにすることである。病原体における薬剤耐性の問題、ヒトにおける薬物応答の問題、薬物間相互作用の問題は、いずれもこの2つのタイプの相互作用を同時に考慮することで、統一的に取り扱うことができる。このような形式で医薬品相互作用ユニットの知識ベース化を進め、病原体ゲノムや個人ゲノムの情報を有効利用するためのリソース開発を進めていく。

§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) 3 件)
- ② 未発行論文数 (国内 (和文) 0 件、国際 (欧文) 0 件)
- ③ 論文詳細情報

1. Minoru Kanehisa, “KEGG bioinformatics resource for plant genomics and metabolomics”, *Methods Mol. Biol.*, Vol. 1374, pp. 55-70, 2016 (DOI: 10.1007/978-1-4939-3167-5_3).
2. Minoru Kanehisa, Yoko Sato, Masayuki Kawashima, Miho Furumichi and Mao Tanabe, “KEGG as a reference resource for gene and protein annotation”, *Nucleic Acids Res.*, Vol. 44, No. D1, pp. D457-D462, 2016 (DOI: 10.1093/nar/gkv1070).
概要: 2年ごとに *Nucleic Acids Research* 誌 Database Issue で発表している KEGG データベースの紹介論文。KEGG GENES の拡張や新しい自動アノテーションサーバー BlastKOALA などとともに、KEGG MEDICUS に関して Antimicrobial resistance, Drug interaction network を記載した。BlastKOALA の仕組みを利用した Pathogen Checker ツールについても簡単にふれている。
3. Minoru Kanehisa, Yoko Sato and Kanae Morishima, “BlastKOALA and GhostKOALA: KEGG tools for functional characterization of genome and metagenome sequences”, *J. Mol. Biol.*, Vol. 428, No. 4, pp. 726-731, 2016 (DOI: 10.1016/j.jmb.2015.11.006).

(3-2) データベースおよびウェブツール等の構築と公開

別紙1参照。

(3-3) その他の著作物(総説、書籍など)

1. Kanehisa, M.; KEGG resource for deciphering the genome. *Kyoto University Research Activities* Vol. 5, No. 2, p. 6, September 2015.
2. Kanehisa, M.; KEGG MEDICUS drug information service. *Kyoto University Research Activities* Vol. 5, No. 2, p. 17, September 2015.

(3-4) 国際学会および国内学会発表

- ① 招待講演 (国内 4 件、国際 3 件)

〈国内〉

1. 金久 實、ゲノムと生命システムをつなぐ KEGG の分子ネットワーク、千葉工大フォーラム「生命システム原材料の起源と進化」、津田沼、2015年6月19日
2. 金久 實、病原性・薬剤耐性と糖鎖、第34回日本糖質学会年会糖鎖情報学セッション、東京、2015年8月1日
3. 金久 實、KEGG分子ネットワークによる生命システム再構築、第38回日本分子生物学会

年会ワークショップ、神戸、2015年12月3日

4. 金久 實、A database of drug interaction networks for assessing drug safety、第10回スーパーコンピュータ「京」と創薬・医療の産学連携セミナー、大阪、2016年1月22日

〈国際〉

1. Minoru Kanehisa, Computational assessment of antimicrobial resistance from pathogen genome sequences for managing infectious complications, Computation as a driver of translational medicine (5th Edition of the International School of Functional Genomics), Catania, Italy, 2015/9/28
2. Minoru Kanehisa, Linking genomes to drug interaction networks, International Conference on Pharmaceutical Bioinformatics (ICPB 2016), Pattaya, Thailand, 2016/1/25
3. Minoru Kanehisa, Chemical classifications for biology and medicine, 251st American Chemical Society National Meeting Symposium on "Chemistry, Data & the Semantic Web: An Important Triple to Advance Science", San Diego, USA, 2016/3/15

- ② 口頭講演 (国内 0件、国際 0件)

該当無し

- ③ ポスター発表 (国内 0件、国際 0件)

該当無し

(3-5) 知的財産権の出願

該当なし

(3-6) 受賞・報道等

1. Thomson Reuters Highly Cited Researchers 2015、金久 實、2016年1月15日

§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
2015年10月14~16日	KEGG MEDICUSの展示・デモ	パシフィコ横浜	50人	BioJapan2015での展示
2015年12月1~3日	KEGG MEDICUSの展示・デモ	神戸国際展示場	30人	日本分子生物学会年会での展示

以上

別紙1 既公開のデータベース・ウェブツール等

No.	状態	研究開発課題名	データベース、ウェブツール等の名称	概要 (150字程度)	URL	公開開始日	関連論文 (論文リストに記載があれば、その番号でも可)
1	継続	ゲノムとフェノタイプ・疾患・医薬品の統合データベース	KEGG MEDICUS 統合データベース	ヒトゲノム、病原体ゲノム、腸内細菌メタゲノムをはじめとしたゲノムの情報と疾患との関連、および医薬品の作用・副作用との関連が知識ベース化され、ゲノム解読と有効利用を促進する統合リソースです。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す。	http://www.kegg.jp/kegg/medicus/	2010/10/1	原著論文2
2	継続	ゲノムとフェノタイプ・疾患・医薬品の統合データベース	Pathogen Checker	病原体ゲノムから薬剤耐性を推定するツールです。ゲノムシーケンスデータにKEGGの自動アノテーションを適用して、シグネチャーKOおよびシグネチャーモジュールと呼ぶ特徴的な遺伝子あるいは遺伝子セットの有無を調べ、どのような薬剤に対して耐性があるかを推定します。	http://www.kegg.jp/kegg/disease/pathogen_checker.html	2015/4/1	原著論文2, 3