

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

□目次

§1. 研究実施体制	2	① 概要	6
§2. 研究開発対象とするデータベース・ツール等	3	② 招待講演	6
(1) データベース一覧	3	③ 口頭講演	7
(2) ツール等一覧	3	④ ポスター発表	7
§3. 実施内容	4	(4) 知的財産権の出願	7
(1) 本年度の研究開発計画と達成目標	4	(5) 受賞・報道等	7
(2) 進捗状況	4	§5. 研究開発期間中に主催した活動 (ワークショップ等)	
§4. 成果発表等	6	7
(1) 原著論文発表	6	1. 進捗ミーティング	7
① 論文数概要	6	2. 主催したワークショップ、シンポジウム、アウトリー	
② 論文詳細情報	6	チ活動等	7
(2) その他の著作物 (総説、書籍など)	6		
(3) 国際学会および国内学会発表	6		

§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

No.	名称	別称・略称	URL
1	KEGG MEDICUS		https://www.kegg.jp/kegg/medicus/

(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、ゲノムの情報から疾患や医薬品に関する知見を得るための新しいデータベースとして、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**を開発する。**KEGG MEDICUS**にはこれまでの疾患情報と医薬品情報に加えて、バリエーションを含むネットワーク情報が統合され、臨床シークエンシングデータの解釈や医薬品標的分子の探索など、ゲノム情報有効利用のための新たなレファレンスリソースとして提供する。本計画においては「ネットワークデータベース」と「ネットワーク解析」の新規開発項目、および「**KEGG MEDICUS 統合リソース**」の継続開発項目を設定して研究開発を進める。

本研究初年度の2017年度は**KEGG NETWORK**データベースの最初のバージョンとして、がん関連のネットワーク要素をデータベース化し、年度内に公開することを目指す。そのため「ネットワークデータベース」の開発項目では、まず論文等から知識を集約する方法論の確立、データベース入力編集システムの開発、データベース公開用ファイル作成システムの開発を行い、実際のデータベース化では、がん関連のシグナル伝達ネットワークおよび遺伝子発現ネットワークに対して、遺伝子バリエーション、ウイルス、医薬品などが与える影響を蓄積する。「ネットワーク解析」の開発項目では、フラットファイルを用いた**DBGET**検索システムとリレーショナルデータベースを用いた**KEGG MEDICUS**検索システムに**KEGG NETWORK**を組み込み、ID、定義、遺伝子名などのキーワードでネットワークエントリの検索ができるようにする。「**KEGG MEDICUS 統合リソース**」の開発項目では、疾患情報(**KEGG DISEASE**)と医薬品情報(**KEGG DRUG**)を継続的に維持・発展させ、ネットワーク情報(**KEGG NETWORK**)との対応づけによる統合化を行う。

(2) 進捗状況

1. ネットワークデータベース

「ネットワークデータベース」は本研究で最重要の新規開発項目である。2017年5月末までに方法論の確立と入力編集システムの開発を行い、6月からがんのシグナル伝達ネットワークや関連する遺伝子バリエーションのデータ入力を開始した。当初計画通りに、がん関連のネットワーク要素として、シグナル伝達、転写制御、ウイルスタンパク質相互作用、医薬品・標的相互作用についてデータベース化を行い、当初計画を前倒して12月1日に**KEGG NETWORK**の最初のバージョンを**KEGG MEDICUS** (<https://www.kegg.jp/kegg/medicus/>)の一部として公開した。**KEGG PATHWAY**にある17個の個別がんパスウェイマップ、転写調節不全とウイルス発がんに関する2個のがん全体像マップ、および6個のがんウイルス感染パスウェイマップを出発点とし、論文等からの知識集約を行った結果、3月末の時点では**KEGG NETWORK**に296のネットワーク要素、それに付随した**KEGG VARIANT**に135の遺伝子バリエーションが含まれている(表1)。遺伝子バリエーションにはdbSNP、ClinVar、COSMICなどの外部データベースとの対応づけを行ったが、論文に報告された重要なバリエーションがこれらのデータベースには登録されていなかったり、対応すると思われるデータが大量にあってどれを選ぶべきかが分からない、といったことがしばしばあることが明らかとなった。当初は臨床シークエンシングデータの解釈の際に外部データベースのIDを**KEGG**のバリエーションIDに変換して利用される形態を想定していたが、これが現実的ではないことから、今後はまずヒト遺伝子IDで**KEGG**に対応づけ、その後でバリエーション情報を調べるような利用形態を考えることとした。

2. ネットワーク解析

「ネットワーク解析」は「ネットワークデータベース」に付随した新規開発項目である。当初計画通りに既存の DB GET 検索システムと KEGG MEDICUS リレーショナルデータベース検索システムに組み込んで、ネットワークエン트리とバリエーションエントリを検索できるようにした。またネットワーク可視化ツールとして、複数のネットワーク要素を並べてグラフィカルに表示するネットワークバリエーションマップのインターフェースを開発し、10月のトーゴの日シンポジウムまでには試験運用を始め、12月1日に一般公開した。また、がんに特化したツールとして、KEGG PATHWAY のシグナル伝達グローバルマップの中で各ネットワーク要素を見ることができる Cancer Network Viewer も開発し提供した。

3. KEGG MEDICUS 統合リソース

これは継続開発項目である。KEGG DISEASE 疾患データベースについては新規エントリの作成と、病因遺伝子の情報を中心に既存エントリの全体的な見直しを行った。KEGG DRUG 医薬品データベースについても新規エントリの作成と、標的分子と薬物代謝を中心にアノテーションの全体的な見直しを行った。また毎月更新される日米の医薬品添付文書データと KEGG DRUG の対応づけも継続して行った。さらに疾患情報と医薬品情報の相互リンクについては、添付文書に記載された適応症情報(日本語版と英語版で異なることがあり得る)に限定して集積することとした。従来は疾患を報告した文献等に記載された医薬品情報も考慮していたが、実用的な観点から実際に使われていない医薬品との対応関係は除外することにした。また KEGG DISEASE で定義している疾患を医薬品添付文書にある適応症とできるだけ一致させるため、新規エントリの作成や既存エントリの結合・分割、並びに疾患エン트리間の階層関係(疾患名の階層関係)を明示をする作業も行っている。表1には KEGG MEDICUS を構成するデータベースに含まれるデータ数を1年前と比較して示した。

表1. KEGG MEDICUS のデータ数

	2018/4/1	2017/4/1
KEGG NETWORK	296	
KEGG VARIANT	135	
KEGG DISEASE	2,036	1,773
KEGG DRUG	10,506	10,440
KEGG DGROUP	2,052	2,000
KEGG ENVIRON	856	850

なお、KEGG MEDICUS ウェブサイトへのユニーク訪問者数は、2016年度の月間平均が 252,491 であったのに対し、2017年度の月間平均は 695,196 で大幅に増加した。

§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)	2 件
未発行論文 (accepted, in press 等)	国内(和文)	0 件
	国際(欧文)	1 件

② 論文詳細情報

1. Minoru Kanehisa, "Enzyme annotation and metabolic reconstruction using KEGG", In "Enzyme Annotation and Metabolic Reconstruction Using KEGG." (Kihara, D., ed.), Humana Press, Methods in Molecular Biology, vol. 1611, pp. 135-145, 2017 (DOI: 10.1007/978-1-4939-7015-5_11).
2. Minoru Kanehisa, "Inferring antimicrobial resistance from pathogen genomes in KEGG", In "Data Mining for Systems Biology, Second Edition" (Mamitsuka, H., ed.), Humana Press, Methods in Molecular Biology (in press).

(2) その他の著作物(総説、書籍など)

1. Minoru Kanehisa, "KEGG GLYCAN", In "A Practical Guide to Using Glycomics Databases" (Aoki-Kinoshita, K.F., ed.), pp. 177-193, Springer (2017).
2. 金久 實, "KEGG データベース", バイオサイエンスとインダストリー (B&I), vol. 76, no. 1, pp. 58-62, 2018.

(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	1 件
	国際	1 件
口頭発表	国内	1 件
	国際	0 件
ポスター発表	国内	1 件
	国際	0 件

② 招待講演

〈国内〉

1. 金久 實, KEGG: 創薬・医療への展開、医薬創成情報科学専攻 10 周年記念シンポジウム、京都大学薬学研究科、2017 年7月 3 日

〈国際〉

1. Minoru Kanehisa, From gene variants to network variants: a new database for understanding diseases and drugs, BioNetVisA Workshop in Basel Computational Biology Conference, Basel, Switzerland, 2017/9/12

③ 口頭講演

〈国内〉

1. 金久 實、KEGG NETWORK Version 1: がんのネットワークバリエント、トーゴの日シンポジウム 2017、東京、2017年10月5日

〈国際〉

該当無し

④ ポスター発表

〈国内〉

1. 田辺 麻央、金久 實、がんのシグナル伝達ネットワークバリエントのデータベース、トーゴの日シンポジウム 2017、東京、2017年10月5日

〈国際〉

該当無し

(4) 知的財産権の出願

該当無し

(5) 受賞・報道等

該当無し

§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

該当無し

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
2017年 12月13～ 15日	KEGG MEDICUS の展示 デモ	神戸ポート アイランド	150人	ConBio2017(分子生物学会 ほか年会)での展示
2018年 1月12日	公開シンポジウム「第9 回新たな創薬パラダイム の創出」	東京大学医 科学研究所 1号館講堂	92人	日本発の創薬技術・新薬に関 するシンポジウム、NPO バイオ インフォマティクスジャパンと 連携

以上

別紙 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/medicusa/	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/medicusa-bin/ddi_manager	2016/4/1	維持・発展	ツール等	
3	Pathogen Checker		平成26～28年度の研究課題で開発した本ツールはもともとBlastKOALAサーバーの機能を用いたものであり、利用者に分かりやすくするためにBlastKOALAに組み込むこととした。			休止・閉鎖	ツール等	本紙記載の原著論文 2