

平成 23 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」

平成 23 年度採択 研究代表者

金久 實

京都大学化学研究所・教授

ゲノム情報に基づく疾患・医薬品・環境物質データの統合

§1. 研究実施体制

(1) 研究代表者グループ(研究機関別)

① 研究代表者: 金久 實 (京都大学化学研究所、教授)

② 研究項目

- ・ KEGG DISEASE の開発
- ・ KEGG DRUG の開発
- ・ KEGG MEDICUS 医薬品情報(旧名称:ゲノムネット医薬品データベース)の開発
- ・ KEGG MEDICUS 疾患情報(旧名称:ゲノムネット疾患データベース)の開発
- ・ 統合インターフェースの開発

§2. 研究実施内容

研究の目的

ヒトゲノム計画を契機としたハイスループット実験技術の進歩と大量データの生産、それに伴うデータベースの整備により、ライフサイエンスの広範な分野で研究の新展開が生まれている。しかしながらこれらの恩恵は国際的に見ても未だ研究者コミュニティに限られており、一般社会にまでは到達していない。本研究開発では「トランスレーショナル・バイオインフォマティクス」の概念の下に、研究者側には研究成果を社会的価値(個別化医療、ドラッグディスカバリーなど)につなぐためのリソースを、一般社会の人々には病気や薬に関する科学的知識の活用(参加型医療、セルフメディケーションなど)を促進するためのリソースを提供する。

概要

本研究開発では、疾患・医薬品・環境物質など社会的ニーズの高いデータを、ゲノム情報を基盤とした生体システム情報として統合し、最先端の研究と一般社会との架け橋となる統合データベース構築を行っている。具体的には疾患や医薬品に関する分子ネットワークの知識を集約した **KEGG DISEASE** と **KEGG DRUG** を中核に、日本と米国の医薬品添付文書を統合した **KEGG MEDICUS** 医薬品情報、および日本の標準病名を統合した **KEGG MEDICUS** 疾患情報を開発し、研究者コミュニティには研究成果を創薬・医療等の応用分野で活用するためのリソースを、一般社会には病気や薬に対する科学的理解を深めるためのリソースを提供する。

進捗状況

平成 23 年度の当初計画で設定した 6 つの開発項目は以下の通りすべて達成した。(1) 疾患に関する遺伝子・分子レベルの知識を集約した **KEGG DISEASE** 疾患エントリの数は 375 (2011.6.9) から 1,122 (2012.3.31) に増加し、OMIM にある疾患の半分以上は対応済みとなった。(2) **MEDIS** 標準病名と **KEGG DISEASE** を ICD-10 国際疾病分類で統合し、**KEGG MEDICUS** 疾患情報として検索システムを開発し公開した。(3) ゲノムネット医薬品データベースの後継となる **KEGG MEDICUS** 医薬品情報では、**KEGG DRUG** の D 番号エントリをもとに日本の医薬品添付文書(JAPIC データベース)および米国の医薬品添付文書(DailyMed データベース)を統合した新しいデータベースと検索システムを開発し公開した。(4) **KEGG DRUG** データベースでは薬物間相互作用と副作用のデータを充実させるために、医薬品相互作用データベース管理システムを開発し、添付文書の追加・更新に対応できる体制を確立した。(5) 大量データの生物学的意味解釈を支援するツール **KEGG Mapper** の機能を大幅に拡充し、とくに数値データをパスイメージマップ上に表示する **KEGG Atlas 3D viewer** を開発・公開した。(6) 本研究開発の成果を公開するために **KEGG MEDICUS** 日本語版と英語版のウェブサイトを整備した。

さらに追加の取り組みとして、一般向けのインターフェース **My Medication List**(お薬手帳)を新規開発し公開した。

研究成果

本研究では、疾患や健康状態を生体システムがゆらいだ状態にあるか安定状態にあるか、システムの見方とらえている。先天的・後天的な遺伝子・ゲノムのゆらぎとともに、化学物質、病原体、体内細菌叢の変化といった環境のゆらぎが疾患を引き起こすと考え、KEGG DISEASE データベースでは様々な疾患をこのようなゆらぎのリストで表現している。一方、医薬品は生体システムのゆらぎ状態を補正する異なるタイプのゆらぎ物質であり、KEGG DRUG データベースでは日本、米国、欧州の医薬品情報を関連する分子ネットワーク情報とともに集積している。本研究ではさらに医薬品添付文書に記載された併用禁忌や併用注意に關与する医薬品間の相互作用情報¹⁾を検索可能にした。またゲノムネット医薬品データベースの後継となる新しいデータベースと検索システムを開発し²⁾、日本だけでなく米国の医薬品添付文書も統合した。

研究者向けの統合インターフェースでは、大量データから KEGG の分子ネットワークを通して疾患や医薬品につなぐためのツール KEGG Mapper の改良を行い、とくに数値データの 3 次元マッピング機能を開発した^{3,4)}。これを用いて COSMIC データベースにあるがん細胞の遺伝子変異頻度をパスウェイマップ上で解析するインターフェースも開発した。

今後の見通し

本研究では 2 つの意味で「トランスレーショナルバイオインフォマティクス」を支援するリソース開発を行っている。ひとつは研究者コミュニティに対して、研究成果を医療の現場に移すという普通の意味でのトランスレーショナルリサーチである。もうひとつは一般社会を対象としたもので、科学的知識を日常生活で活用するためのトランスレーション(翻訳)である。追加の取り組みで開発した電子版お薬手帳はとくに後者を支援するツールである。個人が疾患や医薬品に関する科学的知識をもってより積極的に自分の健康管理に關与できるようにすることで、参加型医療や個別化医療といった医療の革新を促進することにつながると考えている。今後は疾患情報をさらに整備することで、2 つの意味でのトランスレーショナルバイオインフォマティクスを推進する。

§3. 成果発表等

(3-1) データベースおよびウェブツールの構築と公開

① 公開中のデータベース・ウェブツール等

データベース名: KEGG MEDICUS 統合データベース

概要: 本 DB は、疾患・医薬品・環境物質など社会的ニーズの高いデータを、ゲノム情報を基盤とした生体システム情報として統合し、研究者コミュニティには研究成果を創薬・医療等の応用分野で活用するためのリソースを、一般社会には医薬品添付文書等から病気や薬に関する科学的理解を深めるためのリソースを提供している。

公開日: H22 年 10 月 1 日

URL: <http://www.kegg.jp/kegg/medicus/>

<http://www.genome.jp/kegg/medicus/> (ミラーサイト)

アクセス数:

| | 一意な訪問者数 | ページ数 |
|-------------|---------|-----------|
| 2011 年 4 月 | 32,953 | 434,955 |
| 2011 年 5 月 | 40,152 | 751,411 |
| 2011 年 6 月 | 46,639 | 466,708 |
| 2011 年 7 月 | 40,388 | 425,038 |
| 2011 年 8 月 | 40,567 | 517,150 |
| 2011 年 9 月 | 44,694 | 477,586 |
| 2011 年 10 月 | 47,024 | 631,483 |
| 2011 年 11 月 | 46,676 | 655,533 |
| 2011 年 12 月 | 36,234 | 513,818 |
| 2012 年 1 月 | 48,510 | 608,410 |
| 2012 年 2 月 | 51,177 | 594,315 |
| 2012 年 3 月 | 45,638 | 1,832,331 |

ガイドラインに基づき、AWStats で集計

KEGG MEDICUS の一部はゲノムネット医薬品データベースを引き継いだものであり、旧 URL (<http://www.genome.jp/kusuri/>) を含めて集計

ウェブツール名: KEGG MEDICUS My Medication List (お薬手帳)

概要: この電子版お薬手帳は個人が医薬品の使用履歴を記録し、相互作用や重複投与の防止等を含め、積極的に自分の健康管理に関与できるようにしたツールである。入力した情報はサーバーには一切蓄積されず、ブラウザごとのローカルストレージに蓄積される。

公開日: H24 年 3 月 26 日

URL: http://www.kegg.jp/medicus-bin/medication_list

(3-2) 原著論文発表

- ① 発行済論文数(国内(和文) 1件、国際(欧文) 2件):
- ② 未発行論文数(“accepted”、“in press”等)(国内(和文) 0件、国際(欧文) 1件)
- ③ 論文詳細情報

1. Masataka Takarabe, Daichi Shigemizu, Masaaki Kotera† Susumu Goto, and Minoru Kanehisa, “Network-Based Analysis and Characterization of Adverse Drug–Drug Interactions”, *Journal of Chemical Information and Modeling*, vol. 51, No. 11, pp.2977-2985, 2011 (DOI: 10.1021/ci200367w)
2. 金久 實, “ゲノムと疾患・医薬品の統合データベース”, *細胞工学*, vol. 31, No. 3, pp.374-377, 2012.
3. Minoru Kanehisa, Susumu Goto, Yoko Sato, Miho Furumichi and Mao Tanabe, “KEGG for integration and interpretation of large-scale molecular data sets”, *Nucleic Acids Research*, vol. 40 (Database Issue), pp.D109-D114, 2012 (DOI: 10.1093/nar/gkr988)
4. Minoru Kanehisa, “Molecular network analysis of diseases and drugs in KEGG”. In "Data Mining for Systems Biology" (Mamitsuka, H., DeLisi, C., and Kanehisa, M., eds.), Humana Press, *Methods Mol. Biol.* (in press)