

ネットワークによるゲノム・疾患・医薬品の統合

金久 實

京都大学化学研究所 特任教授

KEGGはゲノムから生体システムの機能や有用性を解読するためのリソースである。細胞、個体、エコシステムといった高次レベルの機能に関する知識をKEGGパスウェイマップなどの分子ネットワークとして表現し、ゲノムにコードされた遺伝子との対応づけ(マッピング)を行うKOシステムを体系化することで、あらゆるゲノムやメタゲノムの解読を可能とした。また、疾患は生体システムがゆらいだ状態であるとみなし、疾患の遺伝要因と環境要因、病原体、さらには医薬品を、分子ネットワークへのゆらぎ物質としてKEGG DISEASE, KEGG DRUG データベースの開発を行ってきた。

統合化推進プログラムにおいては、第I期に医薬品添付文書を統合したKEGG MEDICUSを開発し、研究の最先端と社会との架け橋となるリソース作りを開始した。また従来のKEGGでは十分に知識ベース化されていなかったゲノムの多様性(バリエーション)に着目し、第II期には病原体ゲノムに内在する遺伝子バリエーションと病原性や薬剤耐性などとの関連をシグネチャーモジュールとして蓄積したKEGG MODULEの開発を行い、現在の第III期ではヒトゲノムやがんゲノムに内在する遺伝子バリエーションと疾患や医薬品応答との関連をネットワーク要素として蓄積したKEGG NETWORKの開発を行っている。図に示したようにKEGGパスウェイマップにあるネットワーク要素をレファレンスとし、変異遺伝子や融合遺伝子などによるネットワーク要素のバリエーションだけでなく、ウイルスなどによるネットワーク要素のバリエーションもデータベース化している。

KEGG MEDICUSは独自に開発しているNETWORK, DISEASE, DRUG データベースと日本および米国の医療用・一般用医薬品添付文書を統合したリソースである。DISEASE データベースはICD-11分類、DRUG データベースはATC分類との対応づけがなされており、外部データベースとの統合も可能である。KEGG MEDICUSの医薬品情報についてはすでに社会で広く利用されている。疾患情報についてもヒトゲノム、病原体ゲノムとの関連を明確にしていくことで、社会的に有用なリソースにしたいと考えている。

N00145	TNF → TNFRSF1A → TRADD - FADD → CASP8	→ (CASP3,CASP7)
N00146	FASLG → FAS → FADD → CASP8	→ BID → (BAX,BAK1) → CYCS - APAF1 → CASP9 → (CASP3,CASP7)
N00166	kshvFLIP → CASP8	→ BID → (BAX,BAK1) → CYCS - APAF1 → CASP9 → CASP3
N00164		kshvBCL2 → (BAX,BAK1) → CYCS - APAF1 → CASP9 → CASP3
N00165		kshvIAP → CASP3
N00098	(PMAIP1,BBC3,BAD,B.. → (BCL2,BCL2L1) → (BAX,BAK1) → CYCS - APAF1 → CASP9 → (CASP3,CASP7)	
N00100	BCL2* → BAX → CYCS - APAF1 → CASP9 → (CASP3,CASP7)	
N00099	BAX* ≠ CYCS	
N00101		CASP3 → DCC → (CASP9+APPL1) → CASP3
N00102		CASP3 ≠ DCC* ≠ (CASP9+APPL1)

図 がん化に関連したアポトーシスのネットワークアライメント。レファレンス(緑)、遺伝子バリエーション(赤)、ウイルスタンパク質(紫)の区別がなされている(色づけその他の詳細は <https://www.kegg.jp/kegg/network.html> 参照)。

ユーザー発表・開発者から