



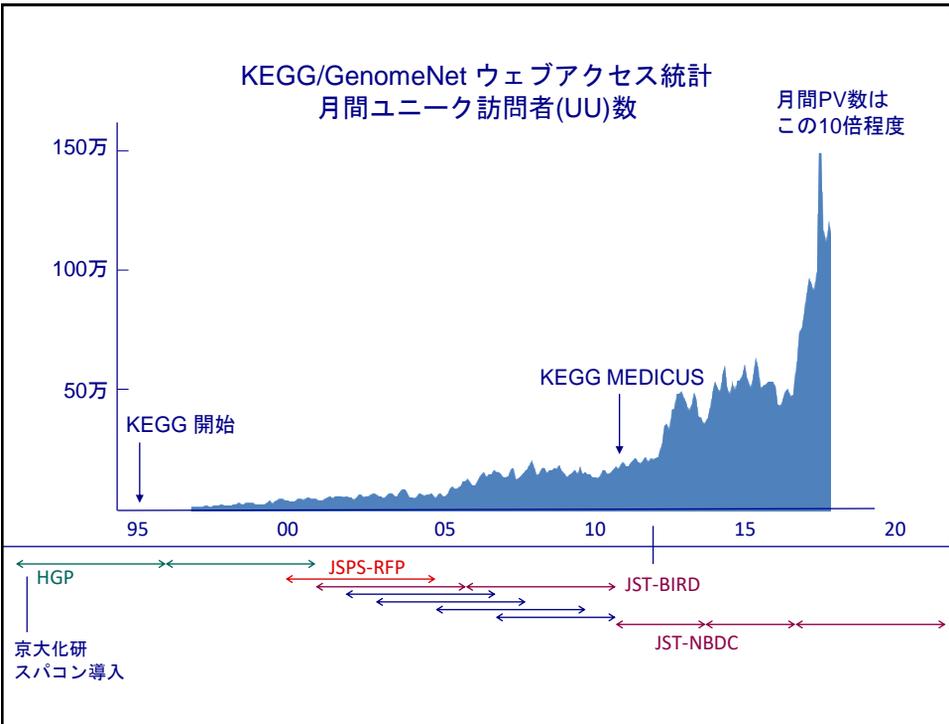
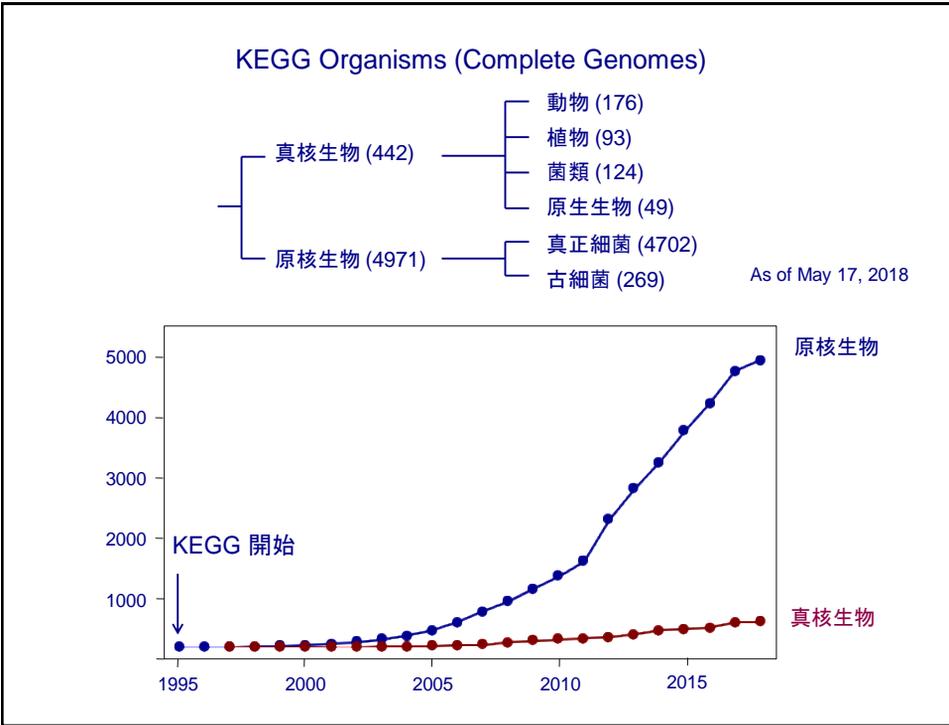
ゲノム・疾患・医薬品の統合リソース KEGG MEDICUS の利用法

京都大学化学研究所
有限会社パスウェイソリューションズ
NPOバイオインフォマティクス・ジャパン

金久 實

2018年5月19日 Seagaia Meeting 2018

1. KEGG とは
2. KEGG MEDICUS とは
3. KEGG API の利用法





KEGG とは

1. 生命システム機能に関する知識のレファレンス

細胞・個体・エコシステムレベルでの生命システムの機能に関する実験事実を、分子ネットワーク（KEGGパスウェイマップ、BRITE機能階層、KEGGモジュール）として知識集約

2. ゲノムなどハイスループット実験データの解釈支援

KEGG Orthology (KO) と呼ぶオソログを定義し分子ネットワークの各ノードとの対応づけを行い、ゲノムをはじめとしたハイスループット実験データの解釈を支援

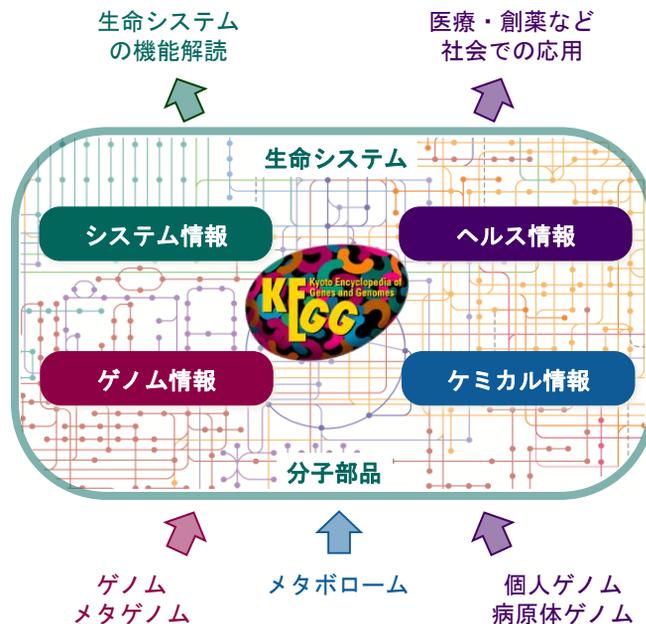
3. ゲノム情報を社会で活用するためのリソース

ゆらぎやバリエーションの概念で疾患と医薬品に関する知識をKEGGの分子ネットワークに統合し、医療・創薬などでゲノム情報を有効利用するための基盤を提供

<https://www.kegg.jp/>

<https://www.genome.jp/kegg/>

KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes





KEGG データベース

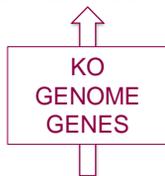
カテゴリ	データベース	内容	リリース
システム情報	KEGG PATHWAY	KEGG パスウェイマップ	1995
	KEGG BRITE	BRITE 機能階層・テーブル	2005
	KEGG MODULE	KEGG モジュール	2006
ゲノム情報	KEGG ORTHOLOGY (KO)	機能オーソログの KO グループ	2002
	KEGG GENOME	全ゲノム配列既知の KEGG 生物種	2000
	KEGG GENES	遺伝子・タンパク質	1995
	KEGG SSDB	GENES の配列類似情報(計算処理で作成)	2001
ケミカル情報	KEGG COMPOUND	代謝物質など低分子化合物	1995
	KEGG GLYCAN	糖鎖	2003
	KEGG REACTION / RCLASS	生体内化学反応と反応クラス	1998/2010
	KEGG ENZYME	酵素	1995
ヘルス情報	KEGG NETWORK / VARIANT	疾患関連ネットワーク要素と遺伝子バリエーション	2017
	KEGG DISEASE	ヒト疾患(日本語版あり)	2008
	KEGG DRUG / DGROUP	医薬品と医薬品グループ(日本語版あり)	2005/2014
	KEGG ENVIRON	生薬・天然物など(日本語版あり)	2010
	JAPIC	日本の医薬品添付文書	2007
	DailyMed	米国 FDA の医薬品添付文書(リンクのみ)	2012

Functional interpretation of genome/metagenome sequences

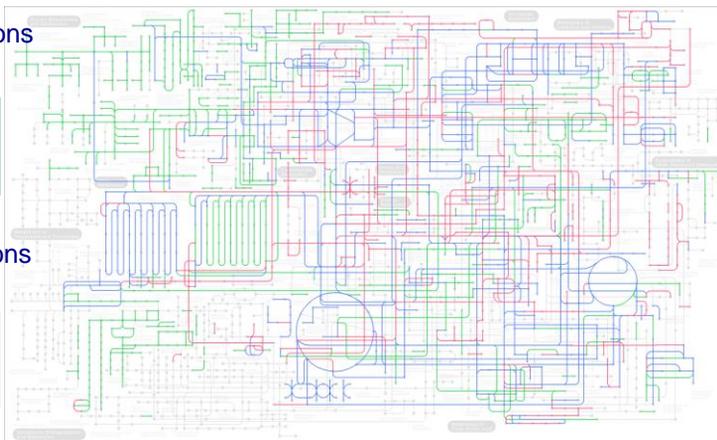
High-level functions



Molecular functions



Genome
Metagenome

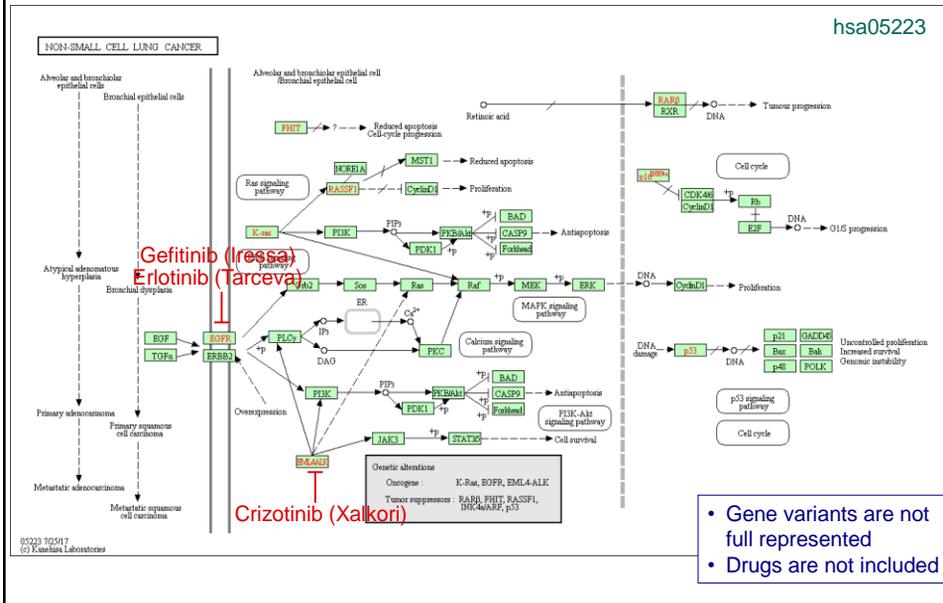


Human (green)
Gut microbiome (red)
Both (blue)

Generating organism-specific pathways from reference pathways

Non-small cell lung cancer – Homo sapiens

hsa05223



KEGG DISEASE and KEGG DRUG

DISEASE: 非小細胞肺癌		非小細胞肺癌	
エントリー	H00014	エントリー	H00014
名称	非小細胞肺癌	名称	非小細胞肺癌
概要	肺がんは、工業化の進んだ国々において、男女ともにがんによる死亡の主要な原因となっている。非小細胞肺癌 (NSCLC) は、肺がんのおよそ85%を占めており、主に扁平上皮癌 (SCC)、腺癌 (AC)、大細胞癌 とから構成される。分子メカニズムの変化には、がん遺伝子である K-RAS、EGFR、EML4-ALK の活性化と、がん抑制遺伝子である p53、p16INK4a、Rb、hMLH1、RAS、NF1 などの不活性化が含まれる。K-RAS の点変換変異は、GTPase を不活性化させ、p21-RAS タンパク質は恒常的に増殖シグナルを伝える。EGFR の突然変異や過剰発現は細胞の増殖を促進する。EML4 と ALK の融合は ALK を恒常的に活性化させ、これにより細胞の増殖、浸襲、アポトーシスの抑制	概要	肺がんは、工業化の進んだ国々において、男女ともにがんによる死亡の主要な原因となっている。非小細胞肺癌 (NSCLC) は、肺がんのおよそ85%を占めており、主に扁平上皮癌 (SCC)、腺癌 (AC)、大細胞癌 とから構成される。分子メカニズムの変化には、がん遺伝子である K-RAS、EGFR、EML4-ALK の活性化と、がん抑制遺伝子である p53、p16INK4a、Rb、hMLH1、RAS、NF1 などの不活性化が含まれる。K-RAS の点変換変異は、GTPase を不活性化させ、p21-RAS タンパク質は恒常的に増殖シグナルを伝える。EGFR の突然変異や過剰発現は細胞の増殖を促進する。EML4 と ALK の融合は ALK を恒常的に活性化させ、これにより細胞の増殖、浸襲、アポトーシスの抑制
カテゴリ	がん	カテゴリ	がん
腫瘍分類	ヒト疾患 [BR:jp08402] がん 肺および胸腺のがん H00014 非小細胞肺癌 ICD-10 による疾患分類 [BR:jp08403] 2. 新生物 (C00-C84) C30-C39 呼吸器及び胸腺内臓器の悪性新生物 C34 気管支及び肺の悪性新生物 H00014 非小細胞肺癌	腫瘍分類	ヒト疾患 [BR:jp08402] がん 肺および胸腺のがん H00014 非小細胞肺癌 ICD-10 による疾患分類 [BR:jp08403] 2. 新生物 (C00-C84) C30-C39 呼吸器及び胸腺内臓器の悪性新生物 C34 気管支及び肺の悪性新生物 H00014 非小細胞肺癌
パスウェイ	hsa05223 非小細胞肺癌 hsa05208 microRNA とがん	パスウェイ	hsa05223 非小細胞肺癌 hsa05208 microRNA とがん
ネットワーク	R00007 EML4-ALK fusion kinase to RAS-ERK signaling pathway R00012 Mutation-activated RAS/RAS to ERK signaling pathway R00014 Mutation-activated EGFR to RAS-ERK signaling pathway R00022 EGFR2-overexpression to RAS-ERK signaling pathway R00024 Mutation-activated EGFR to PLCG-ERK signaling pathway R00025 EML4-ALK fusion kinase to PLCG-ERK signaling pathway R00032 Mutation-activated KRAS/NRAS to PI3K signaling pathway R00036 Mutation-activated EGFR to PI3K signaling pathway R00041 EGFR-overexpression to RAS-ERK signaling pathway R00047 EML4-ALK fusion kinase to PI3K signaling pathway R00076 Mutation-inactivated p16 (INK4a) to p16-cell cycle G1/S R00097 Loss of RAS/PT1 to EGFR-RAS-RAS/PT1 signaling pathway R00105 EML4-ALK fusion kinase to JAK-STAT signaling pathway R00115 Mutation-inactivated TP53 to transcription	ネットワーク	R00007 EML4-ALK fusion kinase to RAS-ERK signaling pathway R00012 Mutation-activated RAS/RAS to ERK signaling pathway R00014 Mutation-activated EGFR to RAS-ERK signaling pathway R00022 EGFR2-overexpression to RAS-ERK signaling pathway R00024 Mutation-activated EGFR to PLCG-ERK signaling pathway R00025 EML4-ALK fusion kinase to PLCG-ERK signaling pathway R00032 Mutation-activated KRAS/NRAS to PI3K signaling pathway R00036 Mutation-activated EGFR to PI3K signaling pathway R00041 EGFR-overexpression to RAS-ERK signaling pathway R00047 EML4-ALK fusion kinase to PI3K signaling pathway R00076 Mutation-inactivated p16 (INK4a) to p16-cell cycle G1/S R00097 Loss of RAS/PT1 to EGFR-RAS-RAS/PT1 signaling pathway R00105 EML4-ALK fusion kinase to JAK-STAT signaling pathway R00115 Mutation-inactivated TP53 to transcription
相関遺伝子	K-ras (mutation) [BSA:13845] [KO:R07927] EGFR (mutation) [BSA:1956] [KO:R04361] Ras-hta (promoter hypermethylation) [BSA:15915] [KO:R08528] PI3K (mutation) [BSA:2272] [KO:R01522] RAS/PT1 (promoter hypermethylation) [BSA:1186] [KO:R09850] p16 (INK4a) (mutation) [BSA:1029] [KO:R04621] p53 (mutation/deletion) [BSA:7157] [KO:R04451] EML4-ALK (translocation) [BSA:238] [KO:R05119] CD74-NR1,SLC2A2-NR1 (translocation) [BSA:1698] [KO:R05088]	相関遺伝子	K-ras (mutation) [BSA:13845] [KO:R07927] EGFR (mutation) [BSA:1956] [KO:R04361] Ras-hta (promoter hypermethylation) [BSA:15915] [KO:R08528] PI3K (mutation) [BSA:2272] [KO:R01522] RAS/PT1 (promoter hypermethylation) [BSA:1186] [KO:R09850] p16 (INK4a) (mutation) [BSA:1029] [KO:R04621] p53 (mutation/deletion) [BSA:7157] [KO:R04451] EML4-ALK (translocation) [BSA:238] [KO:R05119] CD74-NR1,SLC2A2-NR1 (translocation) [BSA:1698] [KO:R05088]
発癌物質	Arsenic and arsenic compounds [CPI:C06269] Arsenic in drinking-water Asbestos [CPI:C16442] Chromium(VI)	発癌物質	Arsenic and arsenic compounds [CPI:C06269] Arsenic in drinking-water Asbestos [CPI:C16442] Chromium(VI)

DRUG: クリゾチニブ		クリゾチニブ	
エントリー	D09731	エントリー	D09731
一般名	クリゾチニブ (JAN); Crizotinib (JAN/USAN/INN)	一般名	クリゾチニブ (JAN); Crizotinib (JAN/USAN/INN)
商品名	ザコリ (ファイザー)	商品名	ザコリ (ファイザー)
薬品名		薬品名	
製造元	ALKOR (Pfizer Laboratories Div Pfizer)	製造元	ALKOR (Pfizer Laboratories Div Pfizer)
組成式	C21H22Cl2FNSO	組成式	C21H22Cl2FNSO
質量	449.1185	質量	449.1185
分子量	450.3367	分子量	450.3367
構造式		構造式	
クラス	Cyp 阻害 SGO1522 CYP3A4阻害薬	クラス	Cyp 阻害 SGO1522 CYP3A4阻害薬
コード	薬効分類: 429 ATCコード: J01XX16 商品: D09731-1P/US	コード	薬効分類: 429 ATCコード: J01XX16 商品: D09731-1P/US
効能	抗悪性腫瘍薬、融合型チロシンキナーゼ阻害薬	効能	抗悪性腫瘍薬、融合型チロシンキナーゼ阻害薬
疾患	非小細胞肺癌 (ALKまたはROS1融合遺伝子陽性) (DS:H00014)	疾患	非小細胞肺癌 (ALKまたはROS1融合遺伝子陽性) (DS:H00014)
ターゲット	EML4-ALK (BSA:VAR238w1) [BSA:238] [KO:R05119] ROS1* [BSA:VAR609w1] [BSA:609] [KO:R05088]	ターゲット	EML4-ALK (BSA:VAR238w1) [BSA:238] [KO:R05119] ROS1* [BSA:VAR609w1] [BSA:609] [KO:R05088]
ネットワーク	R01003 ALK融合への第1世代チロシンキナーゼ阻害薬	ネットワーク	R01003 ALK融合への第1世代チロシンキナーゼ阻害薬
パスウェイ	hsa05223 非小細胞肺癌 hsa05223 非小細胞肺癌	パスウェイ	hsa05223 非小細胞肺癌 hsa05223 非小細胞肺癌
代謝	Branyer, CYP3A4 [BSA:1576], CYP3A5 [BSA:1577]	代謝	Branyer, CYP3A4 [BSA:1576], CYP3A5 [BSA:1577]
相互作用	CTP inhibition: CYP2E1 [BSA:1555] transporter inhibition: ANCR [BSA:15243], SLC22A1 [BSA:6580], SLC22A2 [BSA:6582]	相互作用	CTP inhibition: CYP2E1 [BSA:1555] transporter inhibition: ANCR [BSA:15243], SLC22A1 [BSA:6580], SLC22A2 [BSA:6582]
構造マップ	map07045 抗腫瘍薬 - プロテインキナーゼ阻害剤	構造マップ	map07045 抗腫瘍薬 - プロテインキナーゼ阻害剤
腫瘍分類	抗腫瘍薬の薬効分類 [BR:jp08301] 4 腫瘍学的薬品 42 腫瘍学薬	腫瘍分類	抗腫瘍薬の薬効分類 [BR:jp08301] 4 腫瘍学的薬品 42 腫瘍学薬
用途	429 その他の腫瘍学薬 4291 その他の抗悪性腫瘍薬 D09731 クリゾチニブ (JAN) 抗腫瘍薬のATC分類 [BR:jp08301] L 抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬 L01 抗悪性腫瘍薬	用途	429 その他の腫瘍学薬 4291 その他の抗悪性腫瘍薬 D09731 クリゾチニブ (JAN) 抗腫瘍薬のATC分類 [BR:jp08301] L 抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬 L01 抗悪性腫瘍薬

KEGG BRITE

KEGG 解剖治療化学分類 (ATC分類)

[Brite menu | Download htext | Download json]

医療用医薬品のATC分類

One-click mode

- ▶ A 消化管と代謝作用
- ▶ B 血液と造血器官
- ▶ C 循環器系
- ▶ D 皮膚科用薬
- ▶ G 泌尿生殖器系と性ホルモン
- ▶ H 全身ホルモン製剤、性ホルモンとインスリンを除く
- ▶ J 全身用抗感染薬
- ▶ L 抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬
 - ▼ L01 抗悪性腫瘍薬
 - ▶ L01A アルキル化剤
 - ▶ L01B 代謝拮抗剤
 - ▶ L01C 植物アルカロイドとその他の天然物
 - ▶ L01D 細胞障害性抗生物質と関連物質
 - ▼ L01X その他の抗悪性腫瘍薬
 - ▶ L01XA 白金化合物
 - ▶ L01XB メチルヒドラジン
 - ▶ L01XC モノクローナル抗体
 - ▶ L01XD 光線力學、放射線治療用増感剤
 - ▼ L01XE プロテインキナーゼ阻害薬
 - ▶ L01XE01 イマチニブ [dg:DG00710]
 - ▼ L01XE02 ゲフィチニブ
 - D01977 ゲフィチニブ (JAN) <JP/US>
 - ▼ L01XE03 エルロチニブ [dg:DG00711]
 - D07907 エルロチニブ
 - D04023 エルロチニブ塩酸塩 (JAN) <JP/US>
 - ▶ L01XE04 スニチニブ [dg:DG00712]
 - ▶ L01XE05 ソラフェニブ [dg:DG00713]

KEGG Target-based Classification of Drugs

[Brite menu | Download htext | Download json]

Target-based classification of drugs

One-click mode

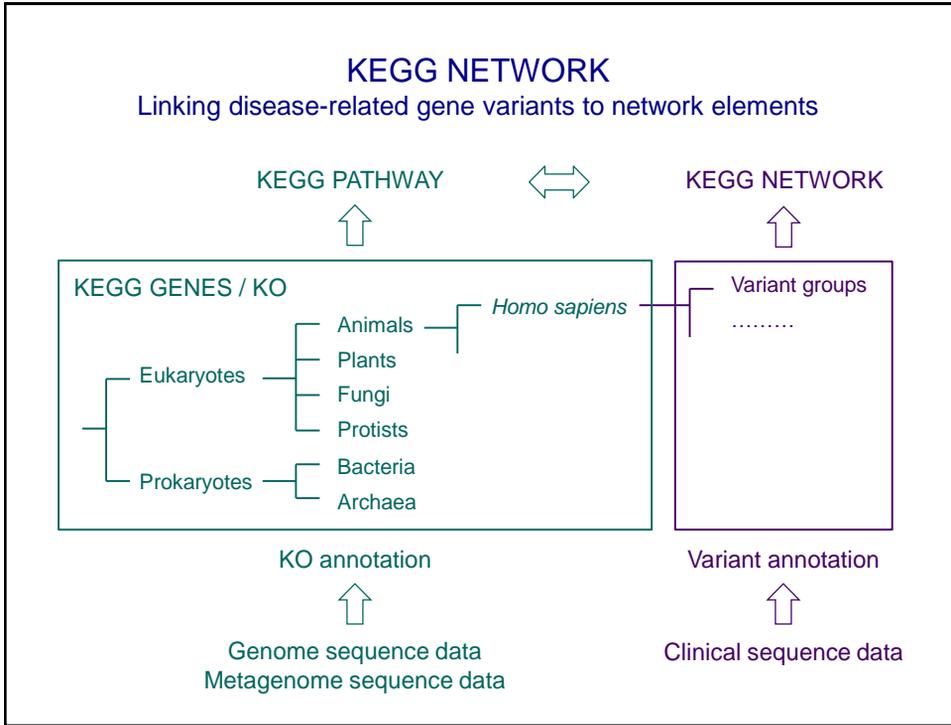
- ▶ **G Protein-coupled receptors**
- ▶ **Ion channels**
- ▶ **Nuclear receptors**
- ▶ **Protein kinases**
 - ▶ Serine/threonine kinases
 - ▶ Receptor serine/threonine kinases (RSTK)
 - ▼ Receptor tyrosine kinases (RTK)
 - ▶ EGFR family
 - ▶ INSR family
 - ▶ PDGFR family
 - ▶ FGFR family
 - ▶ VEGFR family
 - ▶ MET family
 - ▶ TRK family
 - ▶ Eph family
 - ▶ ALK family
 - ▼ ALK family
 - ▼ ALK (CD246) [HSA:238] [KO:K05119]
 - D10542 Alectinib (USAN/INN)
 - D10926 Entrectinib (USAN/INN)
 - ▼ EML4-ALK [HSA_VAR:238v1] [HSA:238] [KO:K05119]
 - D09731 Crizotinib (JAN/USAN/INN) <JP/US>
 - ▼ EML4-ALK [HSA_VAR:238v2] [HSA:238] [KO:K05119]
 - D10551 Ceritinib (JAN/USAN/INN) <JP/US>
 - D10450 Alectinib hydrochloride (JAN) <JP/US>
 - D10866 Brigatinib (USAN) <US>
 - ▶ TIE family
 - ▶ RET family
 - ▶ Non-receptor tyrosine kinases
- ▶ **Cytokines and receptors**
- ▶ **Cell surface molecules and ligands**
- ▶ **Transporters**
- ▶ **Enzymes**
- ▶ **Not elsewhere classified**

Target-based Classification of Drugs Summary

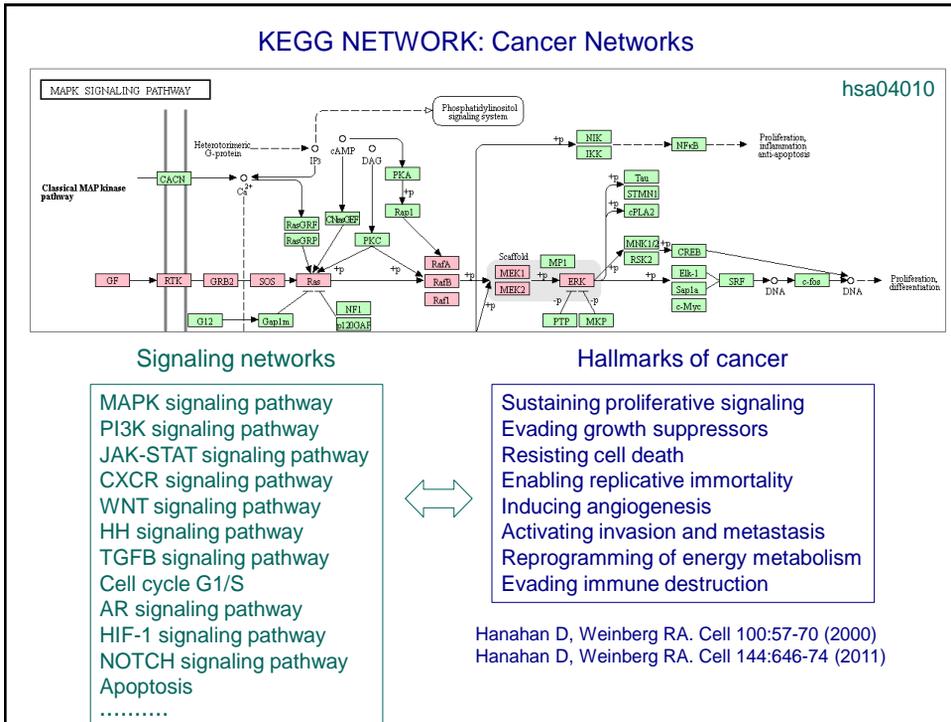
	Human	All		mAb	
	gene	KEGG	Product	KEGG	Product
G Protein-coupled receptors	113	953	393	1	
Ion channels	124	302	161		
Nuclear receptors	20	255	114		
Protein kinases	88	191	62	20	7
Cytokines and receptors	97	164	63	66	24
Cell surface molecules and ligands	77	98	26	65	17
Transporters	37	162	94	3	
Enzymes	277	618	252	11	4
Not elsewhere classified	84	135	49	12	3

KEGG NETWORK

Linking disease-related gene variants to network elements

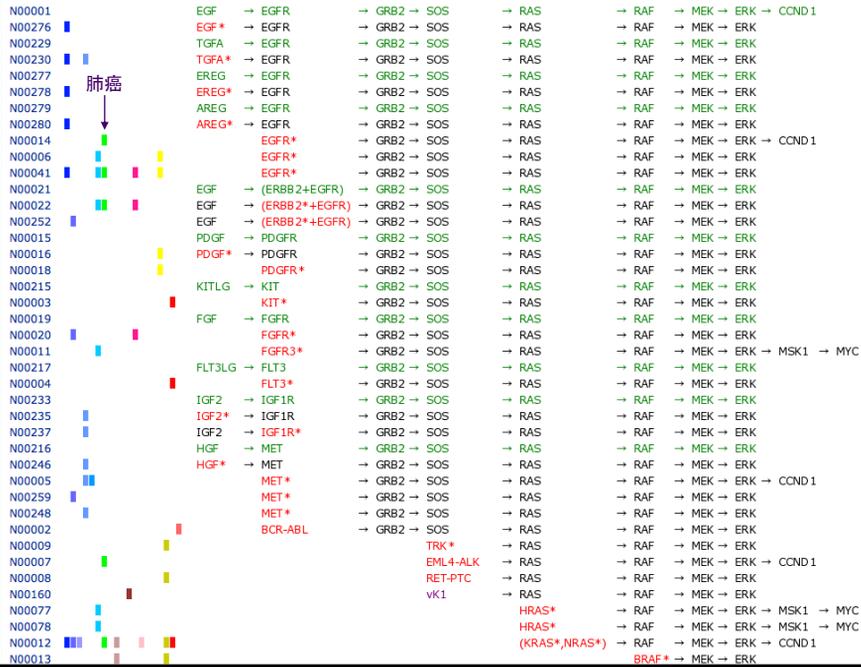


KEGG NETWORK: Cancer Networks



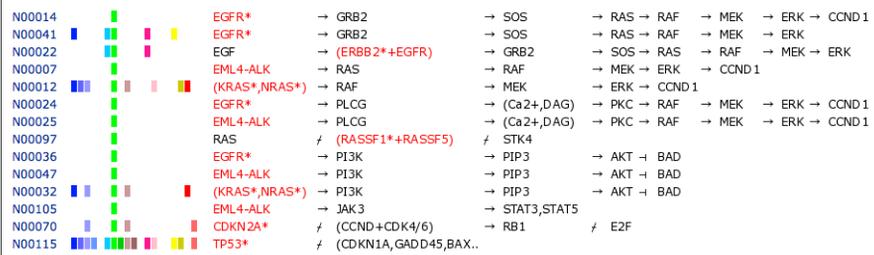
MAPK (ERK) signaling

nt06210



Non-small cell lung cancer

H00014



Kinase inhibitors

nt06260

N10001	Imatinib	→	BCR-ABL1
N10002	(Dasatinib,Nilotinib,Bostinib,Ponatinib)	→	BCR-ABL1*
N10003	Crizotinib	→	(EML4-ALK,CD74/SLC34A2-ROS1)
N10004	(Alectinib,Ceritinib,Brigatinib)	→	EML4-ALK*
N10005	(Gefitinib,Erlotinib,Afatitinib)	→	EGFR*
N10006	Osimertinib	→	EGFR*
N10007	(Vemurafenib,Dabrafenib)	→	BRAF*

KEGG VARIANT

Functional grouping of disease/drug-related gene variants

VARIANT: 238v1 hsa_var:238v1	VARIANT: 238v2 hsa_var:238v2																																																																																																									
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>Entry</td><td>238v1</td><td>Variant</td></tr> <tr><td>Name</td><td colspan="2">EML4-ALK fusion</td></tr> <tr><td>Gene</td><td colspan="2">ALK; ALK receptor tyrosine kinase [KO:K05119]</td></tr> <tr><td>Organism</td><td colspan="2">hsa_var Human gene variants (Homo sapiens)</td></tr> <tr><td>Variation</td><td colspan="2">inversion inv(2)(p21p23) COSF: 473 463 474</td></tr> <tr><td>Network</td><td colspan="2"> N00007 EML4-ALK fusion kinase to RAS-ERK signaling pathway N00025 EML4-ALK fusion kinase to PLCG-ERK signaling pathway N00047 EML4-ALK fusion kinase to PI3K signaling pathway N00185 EML4-ALK fusion kinase to Jak-STAT signaling pathway N10003 First-generation tyrosine kinase inhibitor to ALK fusion </td></tr> <tr><td>Reference</td><td colspan="2">PMID:26755435</td></tr> <tr><td>Authors</td><td colspan="2">Bayliss R, Choi J, Fennell DA, Fry AM, Richards MW</td></tr> <tr><td>Title</td><td colspan="2">Molecular mechanisms that underpin EML4-ALK driven cancers response to targeted drugs.</td></tr> <tr><td>Journal</td><td colspan="2">Cell Mol Life Sci 73:1209-24 (2016) DOI:10.1007/s00018-015-2117-6</td></tr> <tr><td>Reference</td><td colspan="2">PMID:17625570</td></tr> <tr><td>Authors</td><td colspan="2">Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, Watanabe H, Kurashina K, Hatanaka H, Bando M, Ohno S, Isiburatani H, Niki T, Sohara Y, Sugiyama Y, Mano H</td></tr> <tr><td>Title</td><td colspan="2">Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in cell lung cancer.</td></tr> <tr><td>Journal</td><td colspan="2">Nature 448:561-6 (2007) DOI:10.1038/nature05945</td></tr> <tr><td>LinkDB</td><td colspan="2">All DBs</td></tr> </table>	Entry	238v1	Variant	Name	EML4-ALK fusion		Gene	ALK; ALK receptor tyrosine kinase [KO:K05119]		Organism	hsa_var Human gene variants (Homo sapiens)		Variation	inversion inv(2)(p21p23) COSF: 473 463 474		Network	N00007 EML4-ALK fusion kinase to RAS-ERK signaling pathway N00025 EML4-ALK fusion kinase to PLCG-ERK signaling pathway N00047 EML4-ALK fusion kinase to PI3K signaling pathway N00185 EML4-ALK fusion kinase to Jak-STAT signaling pathway N10003 First-generation tyrosine kinase inhibitor to ALK fusion		Reference	PMID:26755435		Authors	Bayliss R, Choi J, Fennell DA, Fry AM, Richards MW		Title	Molecular mechanisms that underpin EML4-ALK driven cancers response to targeted drugs.		Journal	Cell Mol Life Sci 73:1209-24 (2016) DOI:10.1007/s00018-015-2117-6		Reference	PMID:17625570		Authors	Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, Watanabe H, Kurashina K, Hatanaka H, Bando M, Ohno S, Isiburatani H, Niki T, Sohara Y, Sugiyama Y, Mano H		Title	Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in cell lung cancer.		Journal	Nature 448:561-6 (2007) DOI:10.1038/nature05945		LinkDB	All DBs		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>Entry</td><td>238v2</td><td>Variant</td></tr> <tr><td>Name</td><td colspan="2">First generation TKI-resistant ALK1 mutation</td></tr> <tr><td>Gene</td><td colspan="2">ALK; ALK receptor tyrosine kinase [KO:K05119]</td></tr> <tr><td>Organism</td><td colspan="2">hsa_var Human gene variants (Homo sapiens)</td></tr> <tr><td>Variation</td><td colspan="2">mutation I1171T COSM: 4381100</td></tr> <tr><td>Variation</td><td colspan="2">mutation C1156Y COSM: 99136</td></tr> <tr><td>Variation</td><td colspan="2">mutation F1174L COSM: 28061</td></tr> <tr><td>Variation</td><td colspan="2">mutation L1196M COSM: 99137</td></tr> <tr><td>Variation</td><td colspan="2">mutation G1269A COSM: 1169707</td></tr> <tr><td>Variation</td><td colspan="2">mutation S1206Y COSM: 144251 4422788</td></tr> <tr><td>Network</td><td colspan="2"> N00007 EML4-ALK fusion kinase to RAS-ERK signaling pathway N00025 EML4-ALK fusion kinase to PLCG-ERK signaling pathway N00047 EML4-ALK fusion kinase to PI3K signaling pathway N00185 EML4-ALK fusion kinase to Jak-STAT signaling pathway N10004 Second/third-generation tyrosine kinase inhibitor to ALK fusion </td></tr> <tr><td>Reference</td><td colspan="2">PMID:26755435</td></tr> <tr><td>Authors</td><td colspan="2">Bayliss R, Choi J, Fennell DA, Fry AM, Richards MW</td></tr> <tr><td>Title</td><td colspan="2">Molecular mechanisms that underpin EML4-ALK driven cancers and their response to targeted drugs.</td></tr> <tr><td>Journal</td><td colspan="2">Cell Mol Life Sci 73:1209-24 (2016) DOI:10.1007/s00018-015-2117-6</td></tr> <tr><td>Reference</td><td colspan="2">PMID:21930459</td></tr> <tr><td>Authors</td><td colspan="2">Sasaki T, Okuda K, Zheng W, Butrynski J, Capelletti M, Wang L, Gray NS, Wilner K, Christensen JG, Demetri G, Shapiro GI, Rodig SJ, Eck MJ, Janne PA</td></tr> <tr><td>Title</td><td colspan="2">The neuroblastoma-associated F1174L ALK mutation causes resistance to an ALK kinase inhibitor in ALK-translocated cancers.</td></tr> <tr><td>Journal</td><td colspan="2">Cancer Res 70:10038-43 (2010) DOI:10.1158/0008-5472.CCR-10-2956</td></tr> <tr><td>LinkDB</td><td colspan="2">All DBs</td></tr> </table>	Entry	238v2	Variant	Name	First generation TKI-resistant ALK1 mutation		Gene	ALK; ALK receptor tyrosine kinase [KO:K05119]		Organism	hsa_var Human gene variants (Homo sapiens)		Variation	mutation I1171T COSM: 4381100		Variation	mutation C1156Y COSM: 99136		Variation	mutation F1174L COSM: 28061		Variation	mutation L1196M COSM: 99137		Variation	mutation G1269A COSM: 1169707		Variation	mutation S1206Y COSM: 144251 4422788		Network	N00007 EML4-ALK fusion kinase to RAS-ERK signaling pathway N00025 EML4-ALK fusion kinase to PLCG-ERK signaling pathway N00047 EML4-ALK fusion kinase to PI3K signaling pathway N00185 EML4-ALK fusion kinase to Jak-STAT signaling pathway N10004 Second/third-generation tyrosine kinase inhibitor to ALK fusion		Reference	PMID:26755435		Authors	Bayliss R, Choi J, Fennell DA, Fry AM, Richards MW		Title	Molecular mechanisms that underpin EML4-ALK driven cancers and their response to targeted drugs.		Journal	Cell Mol Life Sci 73:1209-24 (2016) DOI:10.1007/s00018-015-2117-6		Reference	PMID:21930459		Authors	Sasaki T, Okuda K, Zheng W, Butrynski J, Capelletti M, Wang L, Gray NS, Wilner K, Christensen JG, Demetri G, Shapiro GI, Rodig SJ, Eck MJ, Janne PA		Title	The neuroblastoma-associated F1174L ALK mutation causes resistance to an ALK kinase inhibitor in ALK-translocated cancers.		Journal	Cancer Res 70:10038-43 (2010) DOI:10.1158/0008-5472.CCR-10-2956		LinkDB	All DBs	
Entry	238v1	Variant																																																																																																								
Name	EML4-ALK fusion																																																																																																									
Gene	ALK; ALK receptor tyrosine kinase [KO:K05119]																																																																																																									
Organism	hsa_var Human gene variants (Homo sapiens)																																																																																																									
Variation	inversion inv(2)(p21p23) COSF: 473 463 474																																																																																																									
Network	N00007 EML4-ALK fusion kinase to RAS-ERK signaling pathway N00025 EML4-ALK fusion kinase to PLCG-ERK signaling pathway N00047 EML4-ALK fusion kinase to PI3K signaling pathway N00185 EML4-ALK fusion kinase to Jak-STAT signaling pathway N10003 First-generation tyrosine kinase inhibitor to ALK fusion																																																																																																									
Reference	PMID:26755435																																																																																																									
Authors	Bayliss R, Choi J, Fennell DA, Fry AM, Richards MW																																																																																																									
Title	Molecular mechanisms that underpin EML4-ALK driven cancers response to targeted drugs.																																																																																																									
Journal	Cell Mol Life Sci 73:1209-24 (2016) DOI:10.1007/s00018-015-2117-6																																																																																																									
Reference	PMID:17625570																																																																																																									
Authors	Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, Watanabe H, Kurashina K, Hatanaka H, Bando M, Ohno S, Isiburatani H, Niki T, Sohara Y, Sugiyama Y, Mano H																																																																																																									
Title	Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in cell lung cancer.																																																																																																									
Journal	Nature 448:561-6 (2007) DOI:10.1038/nature05945																																																																																																									
LinkDB	All DBs																																																																																																									
Entry	238v2	Variant																																																																																																								
Name	First generation TKI-resistant ALK1 mutation																																																																																																									
Gene	ALK; ALK receptor tyrosine kinase [KO:K05119]																																																																																																									
Organism	hsa_var Human gene variants (Homo sapiens)																																																																																																									
Variation	mutation I1171T COSM: 4381100																																																																																																									
Variation	mutation C1156Y COSM: 99136																																																																																																									
Variation	mutation F1174L COSM: 28061																																																																																																									
Variation	mutation L1196M COSM: 99137																																																																																																									
Variation	mutation G1269A COSM: 1169707																																																																																																									
Variation	mutation S1206Y COSM: 144251 4422788																																																																																																									
Network	N00007 EML4-ALK fusion kinase to RAS-ERK signaling pathway N00025 EML4-ALK fusion kinase to PLCG-ERK signaling pathway N00047 EML4-ALK fusion kinase to PI3K signaling pathway N00185 EML4-ALK fusion kinase to Jak-STAT signaling pathway N10004 Second/third-generation tyrosine kinase inhibitor to ALK fusion																																																																																																									
Reference	PMID:26755435																																																																																																									
Authors	Bayliss R, Choi J, Fennell DA, Fry AM, Richards MW																																																																																																									
Title	Molecular mechanisms that underpin EML4-ALK driven cancers and their response to targeted drugs.																																																																																																									
Journal	Cell Mol Life Sci 73:1209-24 (2016) DOI:10.1007/s00018-015-2117-6																																																																																																									
Reference	PMID:21930459																																																																																																									
Authors	Sasaki T, Okuda K, Zheng W, Butrynski J, Capelletti M, Wang L, Gray NS, Wilner K, Christensen JG, Demetri G, Shapiro GI, Rodig SJ, Eck MJ, Janne PA																																																																																																									
Title	The neuroblastoma-associated F1174L ALK mutation causes resistance to an ALK kinase inhibitor in ALK-translocated cancers.																																																																																																									
Journal	Cancer Res 70:10038-43 (2010) DOI:10.1158/0008-5472.CCR-10-2956																																																																																																									
LinkDB	All DBs																																																																																																									
Linked to ClinVar, dbSNP, COSMIC, etc.																																																																																																										

KEGG NETWORK: Endocrine Networks

CRH-ACTH-Cortisol network	nt06301
N00297 ACTH → (MC2R+MRAP) → GNAS → ADCY → cAMP → PKA → (NR5A1,NR4A1,SP1,P... ⇒ (STAR,CYP11B1) → Cortisol	
N00299 ACTH ↗ (MC2R+MRAP) ↗ GNAS → ADCY → cAMP → PKA → (NR5A1,NR4A1,SP1,P... ⇒ (STAR,CYP11B1) → Cortisol	
N00300 ACTH ↘ (MC2R+MRAP*) ↘ GNAS → ADCY → cAMP → PKA → (NR5A1,NR4A1,SP1,P... ⇒ (STAR,CYP11B1) → Cortisol	
N00321 GNAS* → ADCY → cAMP → PKA → (NR5A1,NR4A1,SP1,P... ⇒ (STAR,CYP11B1) → Cortisol	
N00323 (PDE11A*,PDE8B*) ↗ cAMP → PKA → (PRKAR1A+PRKACA) → (NR5A1,NR4A1,SP1,P... ⇒ (STAR,CYP11B1) → Cortisol	
N00320 PRKACA* → (NR5A1,NR4A1,SP1,P... ⇒ (STAR,CYP11B1) → Cortisol	
N00322 (PRKAR1A**+PRKACA) → (NR5A1,NR4A1,SP1,P... ⇒ (STAR,CYP11B1) → Cortisol	
N00298 ACTH → (MC2R+MRAP) → GNAS → ADCY → cAMP → PKA → (NR5A1,NR4A1,SP1,P... ⇒ CYP11B2* → Aldosterone	
N00324 CRH → CRHR → GNAS → ADCY → cAMP → PKA → CREB → ACTH	
N00325 RASD1* ↗ GNAI ↗ ADCY → cAMP → PKA → CREB → ACTH	
N00326 GNAS* → ADCY → cAMP → PKA → CREB → ACTH	
N00327 CRH → CRHR → GNAS → ADCY → cAMP → (PRKAR1A**+PRKACA) → CREB → ACTH	
N00318 EGFR → ERK1/2 → ACTH	
N00319 USPB* → EGFR → ERK1/2 → ACTH	
N00306 NR0B1 → NR5A1 ⇒ (CYP11B1,CYP17A1)	
N00307 NR0B1* ↗ NR5A1 ↗ (CYP11B1,CYP17A1)	
N00308 NR0B1 ↘ NR5A1* ↘ (CYP11B1,CYP17A1)	
N00339 Cholesterol → CYP11A1 → Pregnenolone → (HSD3B4+CYP21A2+CYP... → Aldosterone	
N00338 Cholesterol → CYP11A1 → Pregnenolone → (HSD3B4+CYP17A1+CYP... → Cortisone (Cortisone+NADPH) → HSD11B → Cortisol	
N00309 Cortisone (Cortisone+NADPH) → HSD11B → Cortisol	
N00310 Cortisone → HSD11B1* → Cortisol	
N00311 NADP → HSPD → Cortisol	
N00312 NADP ↗ HSPD* ↗ NADPH	
N00313 SERPIN6G → Cortisol	
N00314 SERPIN6G* ↗ Cortisol	

Cushing's syndrome	H01431
N00321 GNAS* → ADCY → cAMP → PKA → (NR5A1,NR4A1,SP1,P... ⇒ (STAR,CYP11B1) → Cortisol	
N00323 (PDE11A*,PDE8B*) ↗ cAMP → PKA → (PRKAR1A+PRKACA) → (NR5A1,NR4A1,SP1,P... ⇒ (STAR,CYP11B1) → Cortisol	
N00320 PRKACA* → (NR5A1,NR4A1,SP1,P... ⇒ (STAR,CYP11B1) → Cortisol	
N00322 (PRKAR1A**+PRKACA) → (NR5A1,NR4A1,SP1,P... ⇒ (STAR,CYP11B1) → Cortisol	
N00325 RASD1* ↗ GNAI ↗ ADCY → cAMP → PKA → CREB → ACTH	
N00326 GNAS* → ADCY → cAMP → PKA → CREB → ACTH	
N00327 CRH → CRHR → GNAS → ADCY → cAMP → (PRKAR1A**+PRKACA) → CREB → ACTH	
N00319 USPB* → EGFR → ERK1/2 → ACTH	
N00315 AIP* ↗ AHR → (MEN1**+KMT2A) ↗ (CDKN1B,CDKN2C) → NADPH	
N00290 (MEN1**+KMT2A) ↗ (CDKN1B,CDKN2C) → NADPH	
N00316 (CCNE4+CDK2) → RB1 ↗ E2F	

beta-Lactam Classification

br01553

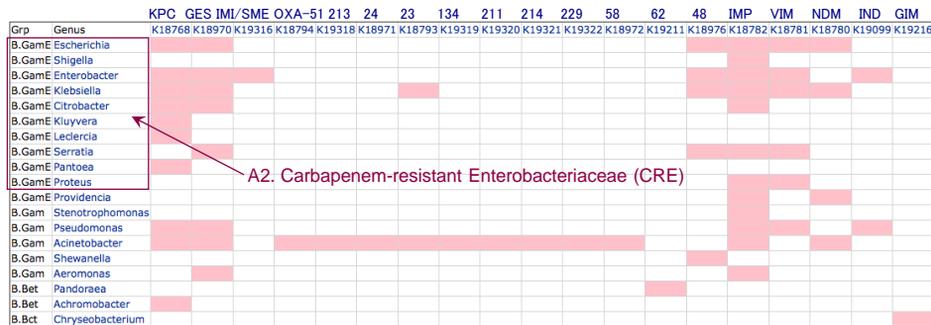
Class	Drug group	Drug examples	Enzyme examples	Natural product (biosynthesis)
 DG01713	beta-Lactamase sensitive penicillin (DG01778)	Benzylpenicillin (DG00534)	Penicillinase	Penicillin (map00311)
	beta-Lactamase resistant penicillin (DG01779)	Meticillin (DG02500) Oxacillin (DG00542)	Oxacillinase	
	Extended spectrum penicillin (DG01780)	Ampicillin (DG00517) Carbenicillin (DG00519)	Carbenicillinase	
	beta-Lactamase inhibitor (DG01479)	Sulbactam (DG00545) Tazobactam (DG00546) Clavulanic acid (DG01261)		Clavaminate (map00331)
	Carbapenem (DG01458)	Imipenem (DG01212)	Carbapenemase Imipenemase	Carbapenem-3-carboxylate (map00332)
 DG01710	First-generation cephalosporin (DG01774)	Cefaloridine (D01075)	Cephalosporinase	Cephamicin C (map00311)
	Second-generation cephalosporin (DG01775)	Cefoxitin (DG00557) Flomoxef (DG00569) Loracarbef (DG00564)	Cephamicinase	
	Third-generation cephalosporin (DG01776)	Cefotaxime (DG00570) Ceftazidime (DG00571) Latamoxef (DG00575)		
	Fourth-generation cephalosporin (DG01777)	Cefepime (DG01777)		
 DG01454	Monobactam (DG01454)	Aztreonam (DG00589)	Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)	Nocardicin A (map00261)

See also: 抗感染薬 jp08350

Drug group

- Chemical group such as Imipenem DG01212
- High-level group such as Carbapenem DG01458

Carbapenem-resistant proteobacteria



Class	Name	#Seqs	#KOs	
Serine	A			
	TEM	192	1	
	SHV	156	1	
	CTX-M	165	1	
	PER	8	1	
	VEB	15	1	
	BEL	3	1	
	KPC	22	1	
	GES	30	1	
	IMI	8	1	
	SME	5	1	
	CARB	40	3	
	D	OXA	426	23
	C	CMY	129	2
CFE		1		
LAT		1		
MOX		11		

Serine	C	DHA	21	1
		FOX	12	1
		ACC	5	1
		ACT	37	1
		MIR	18	
		ADC	37	1
		PDC	10	
Metallo	B	IMP	50	1
		VIM	43	1
		NDM	16	1
		IND	16	1
		GIM	2	1
Total			1479	48

Signature KOs defined from beta-lactamase sequence data collection in KEGG GENES

1. KEGG とは
2. KEGG MEDICUS とは
3. KEGG API の利用法

ゲノム情報を社会で活用するための基盤データベース

KEGG MEDICUS



- 日本の医薬品添付文書は日本医薬情報センター(JAPIC)より提供を受けている
- 米国の医薬品添付文書は FDA および DailyMed の公開データを利用している

商品一覧（先発品と後発品の比較など）

商品一覧：フェキソフェナジン塩酸塩

List Top

KEGG DRUG : D00671 フェキソフェナジン塩酸塩

表示: 薬性 添加物 警告/禁忌 相互作用 適応症 適応薬種 更新

銘柄名	販売名	薬価	添加物	適応症
アレグラ (サノフィ)	アレグラ錠30mg	45.4円/錠	結晶セルロース(D00093) 部分アルファー化デンプン クロスカルメロースナトリウム(D03608) ステアリン酸マグネシウム(D02189) 新製無水ケイ酸(D06521) ヒプロメロス(D04481) ポビドン(D02295) 酸化チタン(D01931) マクロゴール400(D06419) 三二酸化炭素(D04168) 黄色三二酸化炭素(D04168)	アレルギー性鼻炎、精神痛、皮膚疾患 (湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、アトピー性皮膚炎) に伴うそう痒
	アレグラ錠60mg	57.4円/錠	結晶セルロース(D00093) 部分アルファー化デンプン クロスカルメロースナトリウム(D03608) ステアリン酸マグネシウム(D02189) 新製無水ケイ酸(D06521) ヒプロメロス(D04481) ポビドン(D02295) 酸化チタン(D01931) マクロゴール400(D06419) 三二酸化炭素(D04168) 黄色三二酸化炭素(D04168)	アレルギー性鼻炎、精神痛、皮膚疾患 (湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、アトピー性皮膚炎) に伴うそう痒
	アレグラOD錠60mg	57.4円/錠	アミノアルキルメタクリレートコポリマーE 乳糖水化物(D02222) 結晶セルロース(D00093) 結晶セルロース (微) (D00093) ステアリン酸マグネシウム(D02189) ポビドン(D02295) クロスカルメロース(D03609) 香料 含水二酸化ケイ酸 アセスルファム (L-フェニルアラニン化合物) (D02381)	アレルギー性鼻炎、精神痛、皮膚疾患 (湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、アトピー性皮膚炎) に伴うそう痒
アレグラ (サノフィ)	アレグラドライシロップ5%	113.4円/g	エチルセルロース (D04091) ジエチルジシロップスルホサクシネート (D00305) 含水二酸化ケイ酸 精製白糖(D00023) キサンタンガム(D06333) 香料	アレルギー性鼻炎、精神痛、皮膚疾患 (湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、アトピー性皮膚炎) に伴うそう痒
	フェキソフェナジン塩酸塩錠30mg「EE」 (後発品)	18.4円/錠	黄色三二酸化炭素(D04168) クロスカルメロースナトリウム(D03608) 新製無水ケイ酸(D06521) 結晶セルロース(D00093) 酸化チタン(D01931) 三二酸化炭素(D04168) ステアリン酸マグネシウム(D02189) ヒプロメロス (D04481) 部分アルファー化デンプン ポビドン(D02295) マクロゴール400(D06419)	アレルギー性鼻炎、精神痛、皮膚疾患 (湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、アトピー性皮膚炎) に伴うそう痒
	フェキソフェナジン塩酸塩錠60mg「EE」 (後発品)	23.2円/錠	黄色三二酸化炭素(D04168) クロスカルメロースナトリウム(D03608) 新製無水ケイ酸(D06521) 結晶セルロース(D00093)	アレルギー性鼻炎、精神痛、皮膚疾患 (湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、アトピー性皮膚炎) に伴うそう痒

医薬品グループの商品一覧

DG01482

Google ヒスタミンH1

商品一覧：ヒスタミンH1受容体拮抗薬

www.kegg.jp/medcui-bin/html_product?kegg Drug=DG01482

ヒスタミン受容体 - Wikipedia

ヒスタミン受容体 (ヒスタミン結合部位、Histamine Receptor) とは生理活性物質であるヒスタミンの受容体として働くタンパク質である。ヒスタミン受容体 ... "Structure of the human Histamine H1 receptor complex with desipramine" Nature 475:7546-7551 (2011)

抗ヒスタミン薬 - Wikipedia

ヒスタミン H1 受容体の構造 - J-Stage

ヒスタミンH1受容体拮抗薬 - 薬剤師の仕事研究室

商品一覧：ヒスタミンH1受容体拮抗薬

KEGG DRUG : DG01482 ヒスタミンH1受容体拮抗薬

表示: 薬性 添加物 警告/禁忌 相互作用 適応症 適応薬種 更新

銘柄名	販売名
ヒベルナ (田辺三菱製薬)	ヒベルナ錠5mg
ヒベルナ (田辺三菱製薬)	ヒベルナ錠25mg
ヒベルナ (田辺三菱製薬)	ヒベルナ注25mg
プロメタジンメチレンジサリチル酸塩 (D00290) 薬効分類番号 1169 4413	
銘柄名	販売名
ビレチア (森田製薬)	ビレチア錠 (5mg)
	ビレチア錠 (25mg)
	ビレチア錠10%
ヒベンラ錠プロメタジン (D08768) 薬効分類番号 4413	
銘柄名	販売名
ヒベルナ (田辺三菱製薬)	ヒベルナ錠10%
クレマスタチンプロメタジン (D00666) 薬効分類番号 4419	
銘柄名	販売名
タベジール (日新製薬-山形)	タベジールシロップ0.1%
タベジール (日新製薬-山形)	タベジール錠1mg
	タベジール錠0.1%
	タベジール錠1%
クレマスタチン (梅田堂)	クレマスタチン錠1mg (V.D.) (後発品)
クレマスタチン (日新工)	クレマスタチン錠1mg「日新工」 (後発品)
	クレマスタチンシロップ0.01%「日新工」 (後発品)
	クレマスタチンシロップ0.1%「日新工」 (後発品)
クレマスタチン (ユーアイセイ)	クレマスタチン錠1mg「イセイ」 (後発品)
クレシ・ママレット (後発品)	クレシ・ママレットドライシロップ0.1% (後発品)

1. KEGG とは
2. KEGG MEDICUS とは
3. KEGG API の利用法

KEGG API

REST 形式の API サービス
KEGG の利用をカスタマイズするためのメソッドを提供

京大化研の rest.kegg.jp サーバー

- アカデミック機関に所属するアカデミック研究者が非営利目的の内部研究に利用する場合
- アカデミック機関に所属するアカデミック研究者が非営利目的の外部サービス（配布目的のソフトウェア開発も含む）に利用する場合はアカデミックライセンスの取得が必要（ただし強制はしていない）

パスウェイソリューションズ社の kegg.net サーバー

- 上記以外の利用の場合

いずれも日々更新されている最新の（ウェブと同じ）データを提供

API Call の基本型

rest.kegg.jp 版

http://rest.kegg.jp/<operation>/<argument>[/<argument2[/<argument3> ...]]

<operation> = info | list | find | get | conv | link | ddi

kegg.net 版

https://api.kegg.net/<operation>/<argument>[/<argument2[/<argument3> ...]]

<operation> = info | list | find | get | conv | link | ddi | upload | idmap | map | data

argument では database または dentry (database:entry) を指定

KEGG Identifier

database	entry		
dbname	abbrev	prefix	example
pathway	path	map, ko, ec, rn	<org> hsa04930
brite	br	br, jp, ko	<org> ko01003
module	md	M	<org>_M M00008
ko	ko	K	K04527
genome	gn	T	T01001 (hsa)
genes	<org> vg ag		hsa:3643
			vg:155971
			ag:CAA76703
compound	cpd	C	C00031
glycan	gl	G	G00109
reaction	rn	R	R00259
rclass	rc	RC	RC00046
enzyme	ec		ec:2.7.10.1
network	ne	N	N00002
variant	hsa_var		hsa_var:25v1
disease	ds	H	H00004
drug	dr	D	D01441
dgroup	dg	DG	DG00710
environ	ev	E	E00048
compound_ja	cpd_ja	C	
disease_ja	ds_ja	H	
drug_ja	dr_ja	D	
dgroup_ja	dg_ja	DG	
environ_ja	ev_ja	E	

KEGG のすべてのデータにつけられたユニークな識別子

基本型は
database:entry
entry が
大文字prefix + 5桁の数字
の場合 database: は省略可
(日本語版を除く)

genes は総称名、他にも
ligand (cpd+gl+rn+rc+ec)
と kegg (すべて) がある

<org> は 3または4文字の
KEGG生物種コード
これは genome のエント
リ名(別名)にもなっている

prefix が空白のものは外部
データベースの entry ID
(ncbi geneid, locus_tag,
ec number など) を利用

日本語版

外部DB の ID

database	entry
dbname	abbrev
atc	7文字のATCコード
atc_ja	7文字のATCコード
jtc	4桁の薬効分類番号
jtc_en	4桁の薬効分類番号
ndc	National Drug Code
yj	YJコード
pubmed	pmid PubMed ID
ncbi-geneid	Gene ID
ncbi-proteinid	Protein ID
uniprot	up UniProt Accession
pubchem	PubChem SID
chebi	ChEBI ID

医薬品情報については左記のものが KEGG API に組み込まれている

今後は疾患情報 (ICD-11 など) やバリエーション情報 (ClinVar など) も組み込む予定

Operation の概要

Operation	機能
info	データベースの統計情報とリンクされているデータベースの一覧
list	データベースのエントリ名とその definition 一覧
find	データベースのキーワード検索 (definition その他のフィールド)
get	データベースのエントリ取得
conv	外部データベースとの ID 変換
link	info で表示されるデータベース間でリンクされたエントリ取得
ddi	併用禁忌または併用注意の医薬品間相互作用を取得
upload	一括処理のためユーザのデータをアップロード
idmap	ユーザデータの ID mapping
map	ユーザデータの KEGG Mapper 解析
data	アップロードされたユーザデータの status 一覧

Operation の例

http://rest.kegg.jp/info/kegg	KEGG 全体の統計情報を取得
http://rest.kegg.jp/info/drug	DRUG の統計情報とリンクされた DB リストを取得
http://rest.kegg.jp/list/pathway	レファレンスパスウェイの ID とタイトル一覧を取得
http://rest.kegg.jp/find/drug/opdivo	オブジーボの D 番号 (D10316) を検索
http://rest.kegg.jp/get/dr_ja:D10316	その日本語版エントリーを取得
http://rest.kegg.jp/link/yj/D10316	オブジーボの YJ コードを取得
http://rest.kegg.jp/link/drug/yj:4291427A1024	逆にオブジーボ20mg から D 番号を取得
http://rest.kegg.jp/link/ds/D10316	日本または米国でオブジーボ適応疾患の H 番号を取得
http://rest.kegg.jp/link/atc/D10316	オブジーボの ATC コードを取得
http://rest.kegg.jp/list/atc_ja	日本語版の ATC コード一覧

(注) 適応疾患すべてに H 番号エントリーが作成されているわけではない
kegg.net サーバーでは一部の外部データベース間 (yj と atc など) のリンクも提供

主な URL

https://www.kegg.jp/	KEGG ウェブサイト
https://www.genome.jp/kegg/	GenomeNet ミラーサイト 1 日遅れで更新されている
https://www.kegg.jp/kegg/medicus/	日本語版 KEGG MEDICUS トップページ 添付文書検索、成分の有無による検索、ほか
http://www.kegg.net/	KEGG API Subscription のページ マニュアルやチュートリアルも含まれている