

分子薬理学的知識を記述する 新たな三項関係データベースの 開発

京都大学大学院 薬学研究科

伊藤 悦子, 金子 周司

skaneko@pharm.kyoto-u.ac.jp

2007年11月24日

医療情報学会(神戸)



Who are we ?

分子薬理学

電子辞書構築

The screenshot shows the homepage of the Department of Molecular Pharmacology at Kyoto University. The browser address bar displays <http://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/chanrel/ja/index.html>. The page features a navigation menu on the left with items like 'アクセス' (Access), 'メンバー' (Members), '研究概要' (Research Overview), '募集' (Recruitment), 'ラボツアー' (Lab Tour), '業績' (Achievements), '実験プロトコル' (Experiment Protocols), '教育' (Education), '辞書' (Dictionary), and '内部連絡' (Internal Contact). The main content area includes a banner image of a laboratory mouse and a list of '新着情報' (New Information) with three items: 1. 'イオンチャネル創薬とは？' (What is ion channel drug discovery?), 2. '中川准教授が第80回日本薬理学会年会シンポジウム「依存性薬物の神経精神毒性」で研究成果を発表しました。' (Prof. Nakagawa presented research results at the 80th Japanese Pharmacological Society Annual Meeting Symposium on 'Neuro-psychotoxicity of Dependence-Inducing Drugs'), and 3. '21世紀COEプログラム「ゲノム科学の知的情報基盤・研究拠点形成」' (21st Century COE Program 'Formation of Intellectual Information Base and Research Hub for Genomics Science').

©2004-2007 Department of Molecular Pharmacology, Kyoto University. All rights reserved.

The screenshot shows the homepage of the Life Science Dictionary Project. The browser address bar displays <http://lzd.pharm.kyoto-u.ac.jp/index.html>. The page is titled 'LIFE SCIENCE DICTIONARY PROJECT' and 'ライフサイエンス辞書プロジェクト'. It features a navigation menu on the left with items like 'サービス' (Services), '資料' (Materials), 'アーカイブ' (Archive), 'リンク' (Links), 'FAQ', 'About Us', and '辞書ダウンロード' (Dictionary Download). The main content area includes a list of services: 1. 'オンライン辞書サービス' (Online Dictionary Service) with 'WebLSD (ライフサイエンス辞書) Go!' and 'オンデマンド英語教材' (On-demand English Textbook) with 'オンデマンド英語教材 Go!'. 2. 'E to J Vocabulary Go!' and 'WebSpell (オンライン綴スペルチェッカー) Go!'. 3. '携帯用WebLSD' (Mobile WebLSD) with a QR code and a '送信' (Send) button. The page also includes a 'Barrier Free' logo and a 'Copyright (C) 2007 ライフサイエンス辞書プロジェクト/京都大学学術情報メディアセンター' notice at the bottom.

LSD と MeSH の統合によるシソーラス構築

2006年 春のシンポジウムで発表

- MeSH Tree (48,442項目)
- Descriptor (24,767語)
 - Concept(283,837語)
 - Term(541,756語)
 - ↓ ↑
 - LSD英語(74,605語)
 - ↓ ↑
 - LSD日本語(111,867語)
- 概念を階層化
- シノニム(同義語)を整理
(現在12万語対訳)

The screenshot shows the MeSH browser interface. On the left, there are navigation controls including a search bar, a tree view icon, and a record count of 15767. The main area displays a table of terms with their hierarchical depth and corresponding labels in both Japanese and English.

Tr...	depth	MeSH
C19.	1	糖尿病 Diabetes Mellitus
C19.	2	糖尿病合併症 Diabetes Complication
C19.	3	糖尿病性血管障害 Diabetic Angiopathy
C19.	4	糖尿病性足病変 Diabetic Foot
C19.	4	糖尿病性網膜症 Diabetic Retinopathy
C19.	3	糖尿病性昏睡 Diabetic Coma
C19.	4	糖尿病性高血糖性高浸透圧性昏睡 Hyperglycemic Hyperosmolar Nonketotic Coma
C19.	3	糖尿病性ケトアシドーシス Diabetic Ketoacidosis
C19.	3	糖尿病性腎症 Diabetic Nephropathy
C19.	3	糖尿病性ニューロパシー Diabetic Neuropathy
C19.	4	糖尿病性足病変 Diabetic Foot
C19.	3	胎児性巨大児 Fetal Macrosomia
C19.	2	妊娠糖尿病 Gestational Diabetes
C19.	2	実験的糖尿病 Experimental Diabetes Mellitus
C19.	2	1型糖尿病 Type 1 Diabetes Mellitus
C19.	3	ウルフラム症候群 Wolfram Syndrome
C19.	2	2型糖尿病 Type 2 Diabetes Mellitus
C19.	3	脂肪萎縮性糖尿病 Lipostrophic Diabetes Mellitus
C19.	2	糖尿病前症 Prediabetic State
C19.	1	低身長症 Dwarfism
C19.	2	先天性甲状腺機能低下症 Congenital Hypothyroidism
C19.	2	下垂体性低身長症 Pituitary Dwarfism
C19.	2	ラロン症候群 Laron Syndrome
C19.	1	内分泌腺腫瘍 Endocrine Gland Neoplasm
C19.	2	副腎腫瘍 Adrenal Gland Neoplasm
C19.	3	副腎皮質腫瘍 Adrenal Cortex Neoplasm
C19.	4	副腎皮質腺腫 Adrenocortical Adenoma
C19.	4	副腎皮質癌 Adrenocortical Carcinoma
C19.	2	多発性内分泌腫瘍症 Multiple Endocrine Neoplasia
C19.	3	多発性内分泌腫瘍症1型 Multiple Endocrine Neoplasia Type 1
C19.	3	多発性内分泌腫瘍症2A型 Multiple Endocrine Neoplasia Type 2a
C19.	3	多発性内分泌腫瘍症2B型 Multiple Endocrine Neoplasia Type 2b
C19.	2	卵巣腫瘍 Ovarian Neoplasm

文中共起関係を使った関連性抽出実験

2006年 本学会で発表

The screenshot shows a Mozilla Firefox browser window displaying a Japanese text document. The text discusses HIV-1 infection and its effects on microglia and brain tissue. A specific sentence is highlighted in red: "Non-obese diabetic (NOD) mice spontaneously develop insulin-dependent diabetes mellitus [1型糖尿病] at 15 to 20 weeks [単核細胞] (MNC) infiltration of the pancreatic islets [ランゲルハンス島[s]] of Langerhans and destruction of insulin [インスリン] 胞[s]].".

Below the text, a search results table is displayed, showing the following data:

検索結果	意味抽出	回数
1型糖尿病	disease	9
autoimmune diabetes		
idm		
insulin-dependent diabetes mellitus		
juvenile-onset diabetes mellitus		
type 1 diabetes mellitus		
type i diabetes mellitus		
brittle diabetes mellitus		
インスリン	molecule	129
糖尿病	disease	93
Inbred NOD Mice	biology	86
β細胞	anatomy	83
ランゲルハンス島	anatomy	49
リンパ球	anatomy	31
2型糖尿病	disease	29
自己抗原	molecule	26
Tリンパ球	anatomy	24
自己免疫疾患	disease	23
インスリン分泌細胞	anatomy	23
ヒト白血球抗原	molecule	23
膵臓	anatomy	23
移植	method	22
リンパ球性脈絡膜脳炎ウイルス	biology	22
発生率	method	21
グルコース	molecule	20
トランスジェニックマウス	biology	20
インターロイキン4	molecule	20
自己抗体	molecule	19

本研究の背景と目的

- 遺伝子, 医薬品, 生体パスウェイ等について情報が整備される中, 薬理作用を網羅的に記述するデータベースが存在しない。

→ 医薬品の分子作用点を記述する

Japic: show
http://www.genome.jp/kusuri/japic/show/00048917

JAPIC 医療用 医薬品データベース

商品名	インテバン	
一般名	インドメタシン	
欧文一般名	Indometacin	
製剤名	徐放性	インドメタシン カプセル
薬効分類名	鎮痛・解熱・抗炎症剤	
薬効分類番号	1145	
KEGG DRUG	D00141 →類似商品一覧	
JAPIC ID	00048917 →PDF文書	

販売和名	インテバンSP25	インテバンSP37.5
欧文商標名	Inteban	Inteban
製造会社	大日本住友製薬	大日本住友製薬
承認番号	21300AMZ00841000	21300AMZ00842000
YJコード	1145002N1145	1145002N2087
日本標準商品分類番号	871145	871145
薬価	9.7円/カプセル	14円/カプセル
後発品フラグ	後発品	後発品
JAPIC ID	00048917-001 →個別表示	00048917-002 →個別表示

本文情報
すべて開く

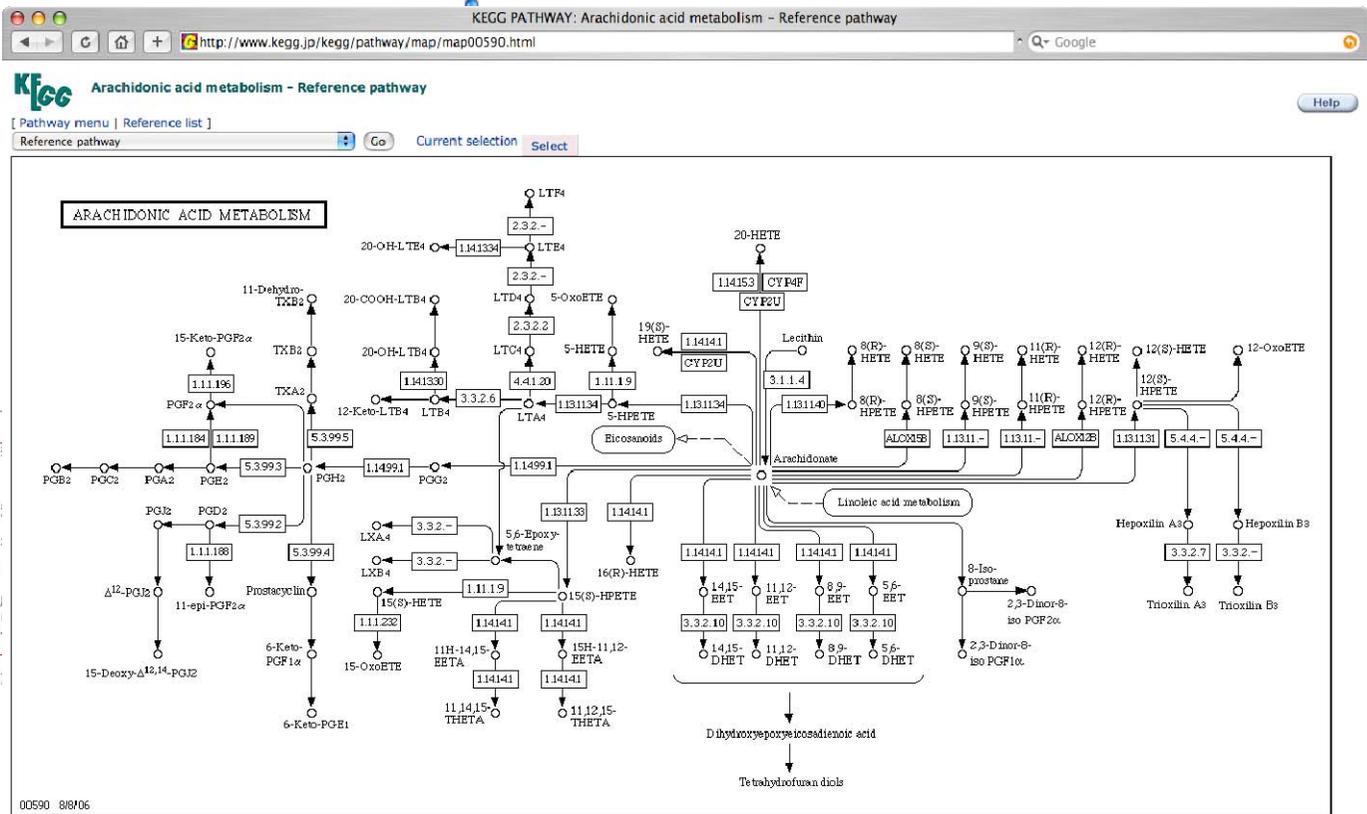
禁忌: 次の患者には投与しないこと

- 消化性潰瘍のある患者 (ただし、「慎重投与」の項参照) (消化器への血が低下するため、消化性潰瘍が悪化するおそれがある。)
- 重篤な血液の異常のある患者 (血液の異常が悪化するおそれがある。)
- 重篤な肝障害のある患者 (肝障害が悪化するおそれがある。)
- 重篤な腎障害のある患者 (プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血それがある。)
- 重篤な心機能不全のある患者 (プロスタグランジン合成阻害作用により、る。)
- 重篤な高血圧症の患者 (プロスタグランジン合成阻害作用により、水、ナ重篤な浮腫のある患者 (症状が悪化するおそれがある。)
- 本剤の成分又はサリチル酸系化合物 (アスピリン等) に対し過敏症の既往アスピリン喘息 (非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発) 又は妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 (「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」参照) 又はトリウムを投与中の患者 (「相互作用」の項参照)

原則禁忌: 次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重使用上の注意

- 薬物動態:
- 臨床成績:
- 薬効薬理:

薬効薬理: 関連する化学的動向





方法

■ 医薬品名の収集

- 英語: MeSH terms, ATC, KEGG Drug
- 日本語: LSD, 日本医薬品一般名 (JAN), JAPIC医薬品集
- 約18,000語を名寄せによって2,842語の統制語に整理
 - MeSH と 2,545語が一致, ATCと2,599語が一致

■ 生体分子名の収集

- 英語・日本語対訳: LSDより 15,595語を選択
- MeSH term を用いて異表記を吸収
- 遺伝子名は RefSeq より取り込み

■ 関係整理

- PubMedコーパス (1.6 GB) での共起関係をカウント
- 教科書の知識などから, 人手によって分類, 入力
- 少数の記述子で関係を定義

MeSH と LSD の統合による同義語テーブルの作成

The image displays a software interface for MeSH and LSD databases. It features several windows and panels:

- Top Left Window (MeSH):** Shows a search for "LSD Synonym Table" with results for "Oseltamivir" (D053139) and "Tamiflu".
- Top Right Window (MeSH):** Shows a search for "LSD Synonym Table" with results for "Methamphetamine" (D008694).
- Bottom Left Window (MeSH):** Shows a search for "LSD Synonym Table" with results for "Morphine" (D009020).
- Right Panel (MeSH Tree):** A hierarchical tree structure listing various pharmacological actions such as "Adrenergic Uptake", "Dopamine Uptake", "Central Nervous System", and "Sympathomimetics".
- Bottom Right Panel (Synonyms):** A list of synonyms for "Morphine", including "Anhydrous Morphine Sulfate (2:1)", "Duramorph", "Morphia", "Morphine", "Morphine Chloride", "morphine hydrochloride", and "Morphine Sulfate".

Yellow arrows and boxes highlight the integration of "Descriptor" and "MeSH Tree" into the "Synonyms" and "Pharmacological Action" sections.

医薬品名と生体分子の関係抽出

医薬品と抄録中で共起する生体分子(疾患, 解剖部位, 方法も)

The screenshot displays three windows from a software application titled "共起関係抽出" (Co-occurrence Extraction). Each window shows a list of related biological entities for a specific drug.

- オセルタミビル (Osetamivir):** 47 related entities. The list includes terms like インフルエンザ (Influenza), ザナミビル (Zanamivir), ノイラミニダーゼ (Neuraminidase), 予防法 (Prevention), アマンタジン (Amantadine), オルトミクスウイルス科 (Orthomyxovirales), モルヒネ (Morphine), 信頼区間 (Confidence Interval), リマンタジン (Rimantadine), 悪心 (Nausea), 鎮痛 (Analgesia), Routine Diagnostic Test, 嘔吐 (Vomiting), アンピシリン (Ampicillin), プロドラッグ (Prodrug), 抗ウイルス薬 (Antiviral drug), 痛覚過敏 (Pain hypersensitivity), リン酸 (Phosphate), ワクチン接種 (Vaccination), 特異的阻害薬 (Specific inhibitor), 睡眠 (Sleep), 発生率 (Incidence), 糖脂質 (Glycolipid), A型インフルエンザウイルス (Influenza A virus), and 抗ウイルス療法 (Antiviral therapy).
- モルヒネ (Morphine):** 11 related entities. The list includes μオピオイド受容体 (μ-opioid receptor), オピオイド鎮痛薬 (Opioid analgesic), 鎮痛 (Analgesia), ナロキソン (Naloxone), オピオイド受容体 (Opioid receptor), 依存 (Dependence), オピエート (Opiate), Al1a(2)-MePhe(4)-Gly(5)-Enkephalin, 脊髓 (Spinal cord), 中脳水道周囲灰白質 (Midbrain periaqueductal gray matter), コカイン (Cocaine), 疼痛 (Pain), 皮下注射 (Subcutaneous injection), ペレット (Pellet), 塩化ナトリウム (Sodium chloride), エンケファリン (Enkephalin), 痛覚過敏 (Pain hypersensitivity), 側坐核 (Substantia nigra), 微量注入 (Microinjection), ドパミン (Dopamine), ナルトレキソン (Naltrexone), フェンタニル (Fentanyl), 青斑核 (Locus coeruleus), エトルフィン (Etorphine), and βエンドルフィン (β-endorphin).
- メタンフェタミン (Methamphetamine):** 180 related entities. The list includes ドパミン (Dopamine), 線条体 (Striatum), 神経毒性 (Neurotoxicity), 側坐核 (Substantia nigra), 被殻 (Caudate nucleus), セロトニン (Serotonin), Dopamine Plasma Membrane Transport Protein, 毒性 (Toxicity), 断層撮影法 (Tomography), コカイン (Cocaine), 覚醒剤 (Stimulant), 4-methylenedioxyamphetamine N-Methyl-3, ラクロブリド (Lacropriid), アンフェタミン (Amphetamine), ニコチン (Nicotine), 微小透析 (Microdialysis), 皮膚 (Skin), ノックアウトマウス (Knockout mouse), 塩化ナトリウム (Sodium chloride), 視床 (Thalamus), 発熱 (Fever), Induced Hyperthermia, and パーキンソン症候群 (Parkinson's disease).

医薬品名と生体分子の関係定義(1)

比較的小数の明らかな標的がある場合

薬理作用点データベース

LSD日本語 J036292 オセルタミビル
 LSD英語 E143069 oseltamivir
 MeSH T403937 Oseltamivir

標的数 1

阻害	D009439	Neuraminidase	NEU		
----	---------	---------------	-----	--	--

薬理作用点データベース

LSD日本語 J027024 モルヒネ
 LSD英語 E072990 morphine
 MeSH T026956 Morphine

標的数 1

アゴニスト	D017450	Receptors, Opioid, mu	OPRM		
-------	---------	-----------------------	------	--	--

薬理作用点データベース

LSD日本語 J026622 メタンフェタミン
 LSD英語 E069428 methamphetamine
 MeSH T025861 Methamphetamine

標的数 3

阻害	D050483	Dopamine Plasma Membrane Transport Proteins	SLC6A3		
阻害	D050484	Norepinephrine Plasma Membrane Transport Proteins	SLC6A2		
阻害	D008995	Monoamine Oxidase	MAO		

医薬品名と生体分子の関係定義(2)

薬理作用点データベース

関係記述が簡単でない場合

LSD日本語 J023947 フルオロウラシル

LSD英語 E043121 fluorouracil

MeSH T016644 Fluorouracil

標的数 4

代謝拮抗	D011743	Pyrimidines	Pyrimidines		
類縁体	D011743	Pyrimidines	Pyrimidines		
代謝阻害	D013938	Thymidine Monophosphate	Thymidine		
阻害	D013940	Thymidylate Synthase	TYMS		

LSD日本語 J003283 オーラノフィン

LSD英語 E009500 auranofin

MeSH T003883 Auranofin

標的数 7

減少	D012217	Rheumatoid Factor			
合成阻害	D011453	Prostaglandins			
不活性化	D008264	Macrophages			

LSD日本語 J007796 クロルプロマジン

LSD英語 E020522 chlorpromazine

MeSH T007959 Chlorpromazine

標的数 5

阻害	D018340	Receptors, Adrenergic, alpha-1	ADRA1	
阻害	D017448	Receptors, Dopamine D2	DRD2	
阻害	D011969	Receptors, Histamine H1	HRH1	
阻害	D044348	Receptors, Serotonin, 5-HT2	HTR2	
阻害	D011976	Receptors, Muscarinic	CHRM	

α1>>D2>H1>5-HT2>M

まとめと考察

■ 分子作用点の定義

- 2,800 種類の薬物のうち, 約70%に分子作用点を記述できた
- 作用点の種類は約 500 種類であった(各種の統計に一致)
- 標的分子が複数に及ぶものが約半数あった

■ 問題点

- 作用点が明らかでない薬物の記述
- MeSH で表現できない受容体や酵素サブタイプがある(RefSeq代用)
- 定量性の表現

■ 応用

- WebLSD 辞書リンク
- 名寄せができるので
テキストマイニングによる
関係抽出に耐える
- 因果関係の解析



The screenshot shows a web browser window titled "WebLSD Query Input". The address bar contains the URL "http://lsd.pharm.kyoto-u.ac.jp/ja/service/webisd/ind" and a search bar with "Google". Below the browser window, the search results are displayed under the heading "英和検索結果". The results list several terms related to morphine, each with a red dot icon and links to external resources like PubMed, Entrez, Google, and Wikipedia. The terms and their descriptions are:

- morphine ******: (麻薬性鎮痛薬)モルヒネ, モルフィン [もるひね, もるふいん]。【関連語】 morphine hydrochloride, morphine sulfate
- morphine dependence ***: モルヒネ依存, モルヒネ依存症 [もるひねいぞん, もるひねいぞんしょう]
- morphine derivative**: モルヒネ誘導体 [もるひねゆうどうたい]
- morphine hydrochloride**: 塩酸モルヒネ, モルヒネ塩酸塩 [えんさんもるひね, もるひねえんさんえん]