

## 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

伊藤 悦子 金子 周司

京都大学大学院薬学研究科

## The development of novel drug database describing molecular pharmacological knowledge

Ito Etsuko Kaneko Shuji

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University

We have developed a novel drug database describing sites and modes of action from molecular pharmacological point of view. About 18,000 drug names were collected from JAPIC, JAN, ATC, KEGG and MeSH databases and rearranged to a synonym table listing 2,800 active chemical compounds. The sites of action were assigned to one or few target molecules described with MeSH descriptors and RefSeq genes. The mode of action for each interaction was described with simple descriptors, such as 'inhibition' and 'activation'. As a result, the modes of drug action were assigned to approximately 70% of active compounds to 500 target molecules. The molecular pharmacology database will be of useful for constructing medical ontology.

Keywords: pharmacological action, ligandp, ontology, drug name

## 1. はじめに

生命情報学の発展により、生体分子や化合物情報の網羅的なデータベースが整いつつある。これら物質データベースが完成の域へ近づくにつれ、それぞれの関係や相互作用を記述する統合的なデータベースが知識基盤として構築されつつある<sup>1,2)</sup>。

医薬品の作用は、究極的には活性成分である化学物質と生体分子との相互作用に単純化できる<sup>3)</sup>。医薬品の全身作用を収録する添付文書や副作用情報は電子化が進んでいるが、薬物の分子作用点や作用メカニズムに関する薬理学的知識について、単純化した相互作用として整理したデータベースは数多くない<sup>4,5)</sup>。特に、日本語で記述される製剤名や商品名などの多様な表記をカバーし、医療文書のテキストマイニングに耐えうる網羅的な記述子を備えた薬理作用データベースはまだない。

本研究ではまず、医薬品として用いられる化学物質に対して付与される製剤名や商品名に加え、生体分子を記述する際に用いられる略語や省略形まで含め、それらの英語と日本語表記を網羅するシノニムテーブルを構築した。次にこれらを用いて、化学物質と生体分子の相互作用を数少ない相互作用様式とともに三項関係によって記述した新たな分子薬理学データベースを構築した。

## 2. 方法

JAPIC医療用医薬品集および日本医薬品一般名称(JAN)より抽出した商品名、製剤名、有効成分名を基本にして、欧米で用いられる名称および表記をATC, KEGG, MeSHより追加した。こうして集めた日本語および英語の名称について、有効成分が同一なものの集合を同義語として整理した。漢方製剤は有効成分が明らかな場合以外は除外した。MeSHに収録されている場合は、Descriptor表記を代表記述子とした。次に、ライフサイエンス辞書(LSD)<sup>6)</sup>に収録されている英和対訳の物質名をMeSHツリーと関連づけ、

生体分子名の同義語テーブルを構築した。

作用点の定義には、国内外の薬理学テキストと独自に収集したPubMedコーパスの解析結果を参考にした。これらテキスト(500 MB)に出現する医薬品および生体分子にタグを付与し、続いてタグ同士の共起頻度をperlスクリプトで解析することによって相互作用と考えられるペアを抽出した。この化合物と標的生体分子との相互作用について、様式を表現する阻害、活性化などの少数の記述子を用いて三項関係として記述した。標的分子が明らかでない場合は、細胞ないし組織レベルにおいて報告されている知識を、別の関係テーブルにおいて同様にMeSH用語と少数の作用様式を用いて整理した。以上のデータはFileMaker Proを用いたリレーショナルデータベースとした。

## 3. 結果

MeSH	
Drug synonym table	
モルヒネ	0009020
Morphine	Number of Synonyms: 27
アンベック	
オプソ	
ガデアイン	
パベンフ	
ビーガード	
プレベン	
モルヒネ	
モルヒネ塩酸塩	
モルヒネ硫酸塩	
モルフィン	
モルベス	
塩酸モルヒネ	
硫酸モルヒネ	
Anhydrous Morphine Sulfate (2:1)	
Duramorph	
Morphia	
Morphine	
Morphine Chloride	
Morphine hydrochloride	
Morphine Sulfate	

図1 医薬品名の同義語テーブル

収集した医薬品名称(商品名,製剤名,有効成分名)は約18,000種類(うち,日本語は約6,000)であった。これらを有効成分によって整理し,2,842種類の有効成分リストを作成した(図1)。このうちMeSHには2,545種類,ATCには2,599種類が収録されており,どちらにも収録されていない成分はなかった。次に,各有効成分について,一般的に行われている薬効分類を適用し,化合物群によるグループ化を行った。一方,LSDから抽出した生体分子名は英和対訳として19,595種類であった。これらをMeSHツリーを参考にして同義語テーブルとして整理した結果,4,272種類の標的候補分子リストを作成した。

上述の医薬品名および標的候補分子名が薬理学教科書およびPubMedコーパスのテキスト中で共起する頻度をカウントした結果,ほとんどの医薬品について共起頻度の上位ペアに主作用点が浮かび上がった(図2)。そこで,このデータを参考にして,個々の薬物について薬理作用点である標的分子を特定した。この際,同一の薬効分類に属する医薬品について,同一の作用点を有するかのチェックを行った。

化合物名	種類	数
モルヒネ	molecule	11
ムオピオイド受容体	molecule	124
オピオイド鎮痛薬	molecule	123
鎮痛	method	112
ナロキソン	molecule	77
オピオイド受容体	molecule	69

図2 化合物と生体分子の関係抽出

各々の相互作用様式については,標的分子が受容体,酵素,膜輸送タンパク質といったタンパク質の場合には,その結合様式が非共有結合であっても共有結合であっても,結果としてそのタンパク質の機能に与える影響を阻害,活性化など少数の記述子を用いて表現した(図3)。

記述子	相互作用	分子名	ID
LSD日本語	J026622	メタンフェタミン	
LSD英語	E069428	methamphetamine	
MeSH	T025861	Methamphetamine	
阻害	D005463	Dopamine Plasma Membrane Transport Proteins	SL05A3
阻害	D005484	Norepinephrine Plasma Membrane Transport Proteins	SL05A2
阻害	D008995	Monoamine Oxidase	MAO

図3 分子作用点テーブル

また,転写調節に影響する薬物の場合,主たる標的である結合タンパク質とともに,結果的に発現が調

節される遺伝子のうち,主たる薬効の発揮に関与していると考えられる標的タンパク質についても発現上昇,発現抑制などの記述子とともに収録した。同様に,ホルモン補充療法などの場合,類似した薬理作用をもつ生体成分の補充であることを示すとともに,生体成分が作用する標的を記述した。これらの収録にあたっては,医薬品名にMeSHおよびLSDでのコード番号とともに,生体分子にはMeSH Descriptor IDおよびRefSeq遺伝子名を付与し,他データベースへの互換性と拡張性を持たせた。

以上の結果,全体の70%に相当する薬物について,計500種類の標的分子との特異的な相互作用を収録した。分子レベルの作用が不明瞭で,細胞ないし臓器レベルでの効果が知られている残りの薬物については,それらを別テーブルにおいてMeSH用語と相互作用記述子を用いて収録した。

#### 4. 考察

約2,800種類の医薬品有効成分のうち,70%に分子作用点が記述でき,その作用点が500種類であったという結果は,過去に調べられた医薬品の標的についての調査とよく一致している<sup>7,8)</sup>。標的分子が1つ以上に及ぶ薬物は約1,000種類と多く,薬効を考える上で必要な知識を網羅していると考えられる。しかしながら,MeSH収録語を中心とした記述では一部において表現できないサブタイプが存在することが明らかになった。また,今回は相互作用を定性的のみ表現したが,実際のテキスト解析に应用する場合を想定すると,複数の作用点に異なる親和性をもって作用する場合などで定量的な尺度を導入する必要性が感じられた。

医薬品の同義語関係を整理するとともに分子作用点を正規化した本データベースは,将来的に医薬品の適応症や副作用,あるいは代謝パスウェイ等のデータベースと組み合わせることによって有害作用の予測や因果関係の解析に有用な資源となると考えられる。

#### 参考文献

- [1] KEGG生命システム情報統合データベース.<http://www.kegg.jp/>.京都大学化学研究所.
- [2] OmicSpace.<http://omicspace.riken.jp/>.理化学研究所.
- [3] 金子周司(辻本豪三,田中利男編).創薬統合データベース.21世紀の創薬科学.共立出版,1998: 141.
- [4] Wishart DS et al. DrugBank: a comprehensive resource for in silico drug discovery and exploration. *Nuc. Acids Res.* 2006; 34: D668.
- [5] 吉川澄美,松村和美,小長谷明彦.薬機能オントロジー:分子機能と生体现象の関連化.人工知能学会第5回セマンティックウェブとオントロジー研究会抄録集,2004.3.
- [6] ライフサイエンス辞書.<http://lsd.pharm.kyoto-u.ac.jp/>.京都大学薬学研究所. 1960.
- [7] Drews J. Drug discovery: a historical perspective. *Science* 2000; 287: 1960.
- [8] Hopkins AL and Groom CR. The druggable genome. *Nature Rev. Drug Discov.* 2002; 1: 727.