

ポスト・ゲノムへの生物知識ベース

**KEGG**

**Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes**

京都大学化学研究所

1997年6月

# □ ポスト・ゲノム解析へ向けて □

1980年代の終わりに始まった「ヒト・ゲノム計画」は、生命の基本データであるゲノムを、ヒトからバクテリアまで様々な生物種においてシステムティックに解析する計画です。すでに、パン酵母、大腸菌、枯草菌などのゲノムは解読されたと発表されています。また、2003年頃までには30億塩基のDNAに書かれたヒトのゲノムも解読され、10万の遺伝子がすべて見いだされると予想されています。

ゲノム計画は、「生命の設計図」を明らかにする計画だと言われています。では、パン酵母のゲノムは解読され、6000の遺伝子がすべて見いだされたのだから、パン酵母の設計図は分かったのでしょうか。もちろん、そんなことはありません。ゲノムを解読したとか遺伝子を見いだしたとか言っても、それはあくまで配列（一次構造）を決定したことであり、直ちにすべての遺伝子の働き（機能）が明らかになったわけではありません。実際、パン酵母では1/3程度の、メタン生成菌（古細菌）では半分以上の遺伝子が、機能未知のままになっています。

	全塩基配列がすでに決定されたゲノム	全塩基配列が決定されつつあるゲノム（細菌は今後さらに増加の見込み）
古細菌	メタン生成菌	硫酸還元菌、好塩菌、好熱菌、ほか約10種
真正細菌	枯草菌 マイコプラズマ2種 大腸菌 ヘモフィルス らん藻	結核菌、らい菌、ブドウ球菌、肺炎連鎖菌、トラコーマクラミジア、淋菌、髄膜炎菌、サルモネラ菌、レジオネラ菌、コレラ菌、梅毒トレポネマ、ほか約30種
真核生物	パン酵母	マラリア病原虫、分裂酵母、コウジカビ、アカパンカビ、シロイヌナズナ、線虫、ショウジョウバエ、マウス、ヒト、ほか

## ゲノム解析からポスト・ゲノム解析へ

### 構造解析

- ・物理地図作成
- ・配列決定
- ・遺伝子探索

### 発現情報解析

- ・DNA レベル (ゲノムスキニング等)
- ・mRNA レベル (EST, ボディマップ等)
- ・タンパク質レベル (プロテオーム解析等)

### 相互作用解析

- ・直接相互作用 (2 ハイブリッドシステム等)
- ・間接相互作用 (遺伝子破壊等)

### ネットワーク解析

- ・代謝パスウェイ
- ・制御パスウェイ

さらに、遺伝子や遺伝子産物(タンパク質とRNA)は生命を構成する部品でしかありませんので、個々の部品の働きが分かっても、生命の全体的なシステムとしての働きが分かるわけではありません。部品がどのようにつながっているのか、すなわち部品間の結線図が解明されなければ、本当の意味で生命の設計図を読みとったことにはならないのです。

ゲノム解析からポスト・ゲノム解析へ向かう重要なステップとして、部品間の結線図に相当する遺伝子間相互作用やタンパク質間相互作用を、システムティックに解析し明らかにしていくことが必要です。すでにパン酵母では、6000 の遺伝子を系統的に破壊してその影響を調べる研究や、6000 x 6000 のタンパク質間相互作用を系統的に調べる研究(Protein linkage map)が始まっています。

# KEGG とは

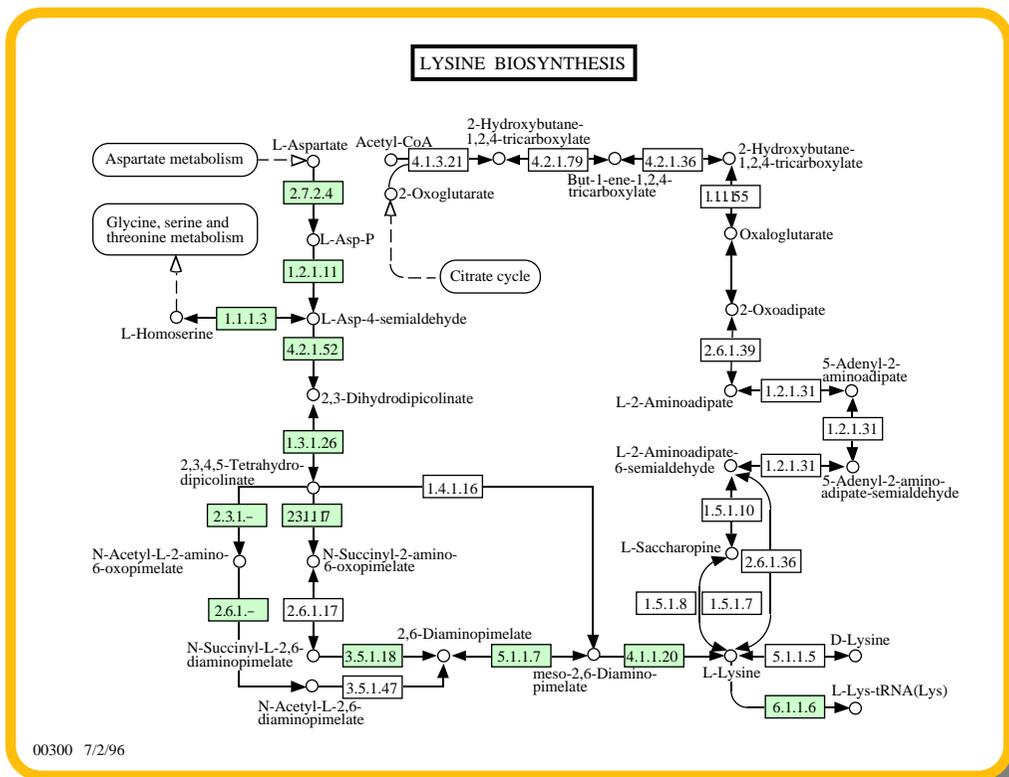
1989年より2年間の準備研究を経て、1991年に正式発足した文部省ヒト・ゲノムプログラムでは、当初よりゲノムの機能解析に重点が置かれていました。現在は第2期の5カ年計画が重点領域研究「ゲノムサイエンス」として行われています。その中でゲノム情報に関する研究班は、ポスト・ゲノム時代への流れを先取りし、相互作用解析やパスウェイ解析に関する新しい情報処理技術の開発とともに、KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) と名付けた実用的な知識ベースの構築を開始しました。

KEGG プロジェクトの主な内容は以下の3点です。

1. 分子細胞生物学の広範な知識を、分子のパスウェイ情報としてコンピュータ化し、生命系の機能カタログを構築すること。
2. あらゆる生物種で、ゲノム解析がもたらす遺伝子カタログの各部品(遺伝子産物)を、機能カタログ上に対応づけること。
3. 相互作用データから可能なパスウェイを計算したり、ポスト・ゲノム解析に伴う新しい情報処理技術を開発すること。



この内容を具体的な例でみてみましょう。第1に、次頁の図はリジンの合成系に関する生化学の知識をコンピュータ化したものです。四角は酵素(すなわち遺伝子産物)を示し、中に書かれた番号はEC番号です。第2に、緑色をした四角は大腸菌のゲノムから見いだされた遺伝子に対応して



います。パスがつながってきちんと合成系ができていのかにより、逆に各遺伝子の機能予測の適切さを知ることができます。第3に、この例のようにパスが切れていれば、ゲノムにある遺伝子を見落としているか、あるいは別の遺伝子(酵素)による反応経路が存在するかの可能性が考えられ、それぞれについて計算で調べることができます。

1997年6月現在、KEGGで公開されているのは代謝系ですが、様々な制御系についても、7月から順次公開していく予定です。代謝系を構成する遺伝子の数は、バクテリアでは全遺伝子の20-30%ですが、高等生物になればなるだけこの比率は低くなります。転写を始めとした遺伝情報発現制御のパスウェイ、シグナル伝達や細胞周期といった細胞内での分子反応パスウェイ、サイトカインネットワークのように細胞間相互作用を制御する分子パスウェイ、そして発生に関与する遺伝子パスウェイ、このような制御パスウェイの複雑さとそれを構成する遺伝子の数の多さが、生物の高等さに比例しているのかもしれない。

# KEGGの利用方法

## インターネット版 KEGG

KEGG はゲノムネット ( <http://www.genome.ad.jp> ) から、あるいは米国 NCGR や英国 EBI などのミラーサイトも含めた入口 ( <http://kegg.com> ) からアクセスすることができます。

## CD-ROM 版 KEGG

KEGG は Macintosh と Windows 用の CD-ROM でも提供されています。評価版を入手ご希望の方は [www@genome.ad.jp](mailto:www@genome.ad.jp) にご連絡ください。CD-ROM と同じ内容のファイルはアノニマス FTP でも取得でき、UNIX でも利用できます。また NFS を使えば、グループ等で共有することも可能です。なお、CD-ROM 版には Java をサポートしたブラウザが必要です。

## KEGG サーバー ( バージョン )

インターネット版 KEGG のサーバーをミラーサイト用にモジュール化したもので、閉じた環境で KEGG のサーバーをたちあげて利用することもできます。DBGET システムのサーバーも含んでおり、新たにデータベースを追加したり、ゲノムネットデータベースの一部または全部をローカルに維持したり、独自の統合環境を作ることができます。SGI IRIX と SUN Solaris に対応した バージョンは、<http://kegg.com> より自由にダウンロードすることができます。なお、KEGG/DBGET の日々更新データはゲノムネットからアノニマス FTP で提供されています。

インターネット版 KEGG	<a href="http://www.genome.ad.jp/kegg/">http://www.genome.ad.jp/kegg/</a> <a href="http://kegg.com">http://kegg.com</a>
CD-ROM 版 KEGG	<a href="file:/KEGG/kegg.html">file:/KEGG/kegg.html</a>
アノニマス FTP	<a href="ftp://kegg.genome.ad.jp">ftp://kegg.genome.ad.jp</a>
相互作用データ入力	<a href="http://www.genome.ad.jp/brite/">http://www.genome.ad.jp/brite/</a>
問い合わせ先	<a href="mailto:www@genome.ad.jp">www@genome.ad.jp</a>

# 相互作用データのコンピュータ化

KEGG では、分子間相互作用や遺伝子間相互作用のデータを、「2 項関係」と呼ぶ形でコンピュータ化しています。三段論法のように、関係と関係から新たな関係を導き出す「演繹」は人間が得意とするところですが、大量の関係(相互作用データ)から演繹するためには、コンピュータ化が不可欠です。

一方、これまで様々な実験技術により、細胞内あるいは細胞間で多くの分子が相互作用していることが明らかになってきました。ただ、これらのデータあるいは知識は、専門家の頭の中にあるか、文献に書かれているかで、十分なコンピュータ化が行われていません。KEGG では、文献に書かれた相互作用データを、できるだけ容易にコンピュータ化するためのツールを開発しました。

## 部品の解析から相互作用の解析へ

部品の数	$10^3 \sim 10^4$ 遺伝子、 $10^4 \sim 10^5$ 分子
場所依存性	細胞、細胞小器官、濃度勾配
時間依存性	発生、シグナル応答
相互作用の数	$10^5 \sim 10^7$
相互作用の例	分子間相互作用 結合、修飾、切断、スプライス 遺伝子間相互作用 活性化、阻害、サプレス
パスウェイの数	?
パスウェイの例	分子パスウェイ 代謝系 制御系(シグナル伝達、ほか) 遺伝子パスウェイ 制御系(発生、ほか)

KEGG の目標の 1 つは、各生物種の遺伝子カタログにあるすべての分子のパートナーを明らかにすることです。相互作用データのコンピュータ化に、ご参加またはご協力いただける方は、下記までご連絡ください。

京都大学化学研究所 金久 實  
〒611 宇治市五ヶ庄  
TEL (0774)38-3270 FAX (0774)38-3269  
kanehisa@kuicr.kyoto-u.ac.jp  
<http://www.kuicr.kyoto-u.ac.jp/kanehisa/>



GenomeNet  
Japan

Institute for Chemical Research, Kyoto University  
<http://www.genome.ad.jp/>  
[www@genome.ad.jp](mailto:www@genome.ad.jp)