一般口演 | 医療データ解析

一般口演13
モデル構築・検証

2021年11月20日(土) 14:10 ～ 16:10 D会場 (2号館1階212)

[3-D-1-07] 組織別薬剤作用経路を用いた Drug repositioning 候補探索手法に関する検討

*田中 達也[1]、今井 健[1] （1. 東京大学大学院 医学系研究科）
*Tatsuya Tanaka[1], Takeshi Imai[1] （1. 東京大学大学院 医学系研究科）

キーワード：Drug Repositioning, Pharmacodynamics, Knowledge Graph

【背景・目的】 Drug repositioning (以下 DR) は医薬品開発において重要な選択肢であり、 in silicoでの効率的な探索を試みる研究が盛んである。既存研究では薬剤に関する類似性や関連性を利用したデータドリブンの手法が多く用いられているが、作用機序についての生物学的妥当性の解釈が困難であるという問題があった。そこで本研究では作用機序を考慮した薬剤作用経路データベース(以下 DRAPDB)を構成し、これを用いた経路探索による DR候補導出手法の提案と、既知の DR適応症の説明可能性の検討を目的とする。【方法】まず DRAPDBの構成要素と必要粒度について検討を行い、“薬剤”、“標的タンパク質”、“細胞内シグナル伝達”、及び“各組織内での状態変化”の各オブジェクトとその間のリンク構造で構成することとした。3つ目までの情報は Drug Bank, STRINGから収集可能であったが、4つ目以降のリンク情報に関しては既存データベースが存在しない為、 Gene Ontologyから“細胞レベルの状態変化”までのリンク情報を収集し、それが結果として及ぼす組織レベルでの状態変化の情報は既存の薬理学書から手動で収集した。また組織ごとに遺伝子発現やその状態変化が異なることから、本研究では第1段階として胃・大腸・肝臓・肺の4つを対象とし、各組織別に DRAPDBを構成した。これを元に既知 DRデータベースである repoDB中の感染症以外の164種類の適応症について作用機序の説明可能性の検証を行った。【結果・考察】164種類中大半の DR適応症の作用機序が説明可能であり、機序説明のみならず未知の適応症候補の導出に対する本手法の有効性が示唆された。また経路の分析から DRAPDB中の“細胞内シグナル伝達での分岐”及び、“各組織における状態変化での分岐”が DRでの新規適応症の発見に寄与していると考えられた。

©一般社団法人 日本医療情報学会

組織別薬剤作用経路を用いた Drug repositioning 候補探索手法に関する検討

田中　達也[*1]　今井　健[*1]
*1 東京大学大学院医学系研究科

A Study on Drug Repositioning Candidate Search Method Using Tissue-specific Drug Action Pathways

Tatsuya Tanaka[*1], Takeshi Imai[*1]
*1 Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

Drug repositioning (DR) is an important option in drug development, and many studies have been conducted to explore it efficiently in silico. The purpose of this study is to construct a drug action pathway database (DRAPDB) that takes into account mechanism of action. Also, we propose a method to derive DR candidates by pathway search using the DRAPDB, and examine the possibility of explaining known DR indications.

We examined the components of DRAPDB and the required granularity, and it was decided that the DRAPDB consist of "Drug", "Target Protein", "Intracellular Signaling", "Cell Level Phenotype", "Tissue Level Phenotype", "Efficacy" objects and their linkage structures. We used existing databases such as Drug Bank, STRING, Gene Ontology, and manually collected data from pharmacology books. In addition, since gene expression and changes in state differ among tissues, in this study we constructed the DRAPDB for each of the four tissues (stomach, colon, liver, lung) as the first step, and verified the possibility of explaining the mechanism of action for the indications mainly in the repoDB, which is known as DR database.

Most of DR indications' pathway can be explained by the proposed method. This suggests the effectiveness of this method not only in explaining the mechanism but also in deriving candidates for unknown indications.

Keywords: Drug repositioning, Pharmacodynamics, Knowledge Graph

1. 背景

Drug repositioning(以下 DR)とは承認薬を既知以外の適応症に適用することである。新薬の創出には多大なコストと時間がかかり医療費の高騰などを引き起こす一因とも言える為、DRによる既存承認薬の新規適応症拡大は低コスト・短期間での臨床応用を可能にし、今後の医療発展に大きく貢献し得るという点で重要である。[1) 2)]

従来の DR は臨床試験や臨床現場での偶然の発見によるものが大半を占めていたが、この方法では探索効率が悪いことから、近年では化学知識や生物学的知識を用いた in silico 研究が盛んに行われており、研究手法として大きく以下の2種類に分類される。[3)]

1つ目の手法は「薬剤」と「標的タンパク質」の相互作用のみに焦点を当て、疾患に対する既知の特定の標的タンパク質に対して結合性の高い化合物を承認薬の中から探索する方法である。「薬剤の化学構造データ」と「タンパク質の構造データ」があれば研究可能であり、これらのデータベース構築も進んでいる為、アプローチしやすくスクリーニング方法も確立されておりDR研究の中でも盛んに行われている。[4)]

一方で、1 つ目の手法では考慮していない「標的タンパク質」に作用した後に起こり得る生物学的機序にも焦点を当てたのが 2 つ目の手法である。DR は薬剤の「標的タンパク質」は同じでも生体内で起こる生物学的な経路の分岐によっても起こり得ると考えられ、多くの DR 候補を潜在的に含んでいる。しかし生物学的機序が非常に複雑で予測し難い為に妥当な探索の研究手法が確立されていないことから、本研究ではこちらの手法に着目する。既存研究では機序ベースではなく、既存の薬剤構造データベース・薬剤応答データベースから得られる間接的な類似性や関連性のデータを利用する所謂データドリブンの方法により間接的な関係性の推論を行った事例が存在する。[5) 6) 7)]しかしこれらの方法では具体的にどのような生物学的機序で起こり得るのかに関する生物学的な解釈が出来ず、課題を残している。

2. 目的

以上のような背景の下、本研究では、既存の薬力学機序データを用いて薬剤が体内で標的タンパク質に作用してから効果を示すまでの薬剤作用経路を表し、DR 候補を探索することで機序に基づいた推論を行う方法を提案することを目的とする。研究のフレームワークを図 1 に示す。具体的には DR の探索に最適な薬剤作用経路データベース(以下 DRAPDB)を既存データベースの統合及び手動補完により構成し、既存の承認薬や DR の実例をもとにその有用性に関する評価を行う。

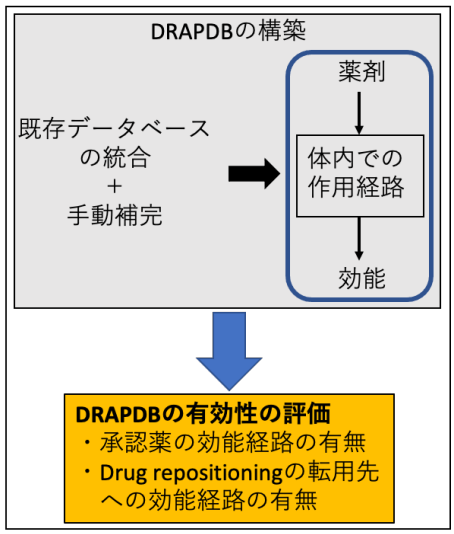

図 1　本研究のフレームワーク

3. 方法

3.1 DRAPDB の基本構成

薬剤作用経路データベース(DRAPDB)として、「薬剤」、「タンパク質」、「細胞レベルでの Phenotype」、「組織レベルでの Phenotype」、「効能」の各オブジェクトとその間に存在する関連リンク構造を用いることが DR 探索に重要であると考え、これらのノードとエッジリンクから構成されるグラフ構造のデータベースを構成することとした。本研究では第一段階として薬剤の中でも“胃“、“腸”、“肝臓”、“肺”に対して直接作用する薬剤のみを対象とした。各臓器のタンパク質の発現に基づき、3.1.1、3.1.2 のデータベースを用いることにより、図 2 に示す形式でデータベース DRAPDB を構成した。

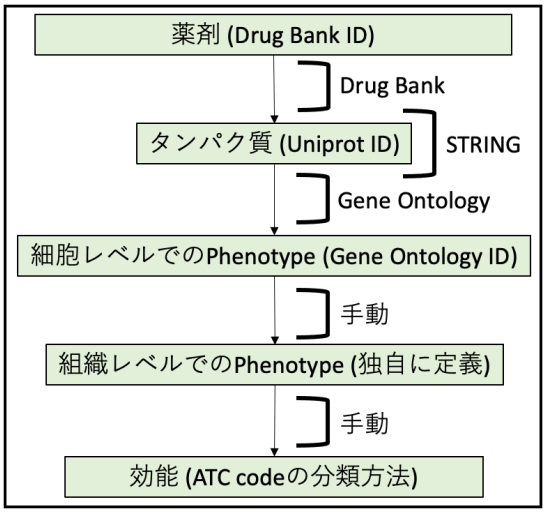

図 2 DRAPDB の構成形式

3.1.1 DRAPDB 構成オブジェクトの識別に用いたデータベース

薬剤の識別に用いるデータベースとして、網羅的に化合物単位で識別してまとめられており、他の多くのデータベースにも対応づけられている Drug Bank データベースを用いた。[8] 承認薬であり、“胃”、“腸”、“肝臓”、“肺”に対する効能の ATC_code が付与されている薬剤のみ(2,170 件)を対象とした。

タンパク質の識別に用いるデータベースとして、網羅的であり多くの既存研究でも用いられている Uniprot database を用いた。[9] 各臓器に発現しているタンパク質は RefEx にまとめられている Cell line における mRNA 発現量に基づいて決定し、胃:26,899 件、腸:28,669 件、肝臓:28,016 件、肺:28,590 件をタンパク質と定義した。[10]

細胞レベルでの Phenotype に用いるデータベースは唯一網羅的にまとめられていおり、関連タンパク質のアノテーションも行われている Gene Ontology を用いることとし、効能に関与する用語 14 件(胃:5件、腸:5 件、肝臓:3 件、肺:5 件)を抽出した。[11]

組織レベルでの phenotype に関しては本研究に適した粒度の網羅的なデータベースが存在しない為、独自の ID を設定し識別した。対象とする領域において、薬剤作用経路を表現するのに必要十分な、効能に関係性のある用語を手動で胃:8 件、腸:7 件、肝臓:3 件、肺:6 件抽出し、IDを設定した。例えば、「胃悪性腫瘍細胞死」や「腸管平滑筋弛緩」などである。

効能に関しては解剖治療化学分類法である ATC code を参考とし、これが効能の表現粒度としても転用可能であると考え、薬剤の分類方法として用いるのではなく効能を表すと考えられる ATC 分類の用語を抽出し、ATC code の末尾に“_K”を付け加えることで、効能を表す ID として扱った。[12]例えば、“胃”に関連する効能として A02_K:胃酸関連疾患効果、A03A_K:機能的消化器官系疾患効果、A03F_K:運動改善効果、L01_K:抗悪性腫瘍効果、“腸” では A03A_K:機能的消化器官疾患効果、A06_K:便秘治療効果、A07D_K:止痢効果、A07E_K:腸内抗炎症効果、L01_K:抗悪性腫瘍効果、“肝臓” では A05_K:胆汁と肝治療効果、L01_K:抗悪性腫瘍効果、“肺” では R03_K:抗閉塞性気道障害効果、R05:咳と感冒治療効果、L01_K:抗悪性腫瘍効果などとして、それぞれの臓器における効能として定義した。

3.1.2 DRAPDB の関連リンクに用いるデータベース

薬剤とタンパク質すなわち薬剤とその標的タンパク質のリンクに用いるデータベースとして Drug Bank を用い、各臓器の発現タンパク質に基づき胃:7,362 件、腸:9,023 件、肝臓:8,678 件、肺:8,959 件抽出し、用いた。[8]

タンパク質間のシグナル伝達のリンクには代表的な pathway database をまとめて格納している STRING database に含まれる関連情報を各臓器の発現タンパク質に基づき胃:503,229 件、腸:548,449 件、肝臓:532,739 件、肺:548,853 件抽出し、用いた。[13]

タンパク質と細胞レベルでの Phenotype、つまりタンパク質とそれがもつ細胞レベルでの役割のリンクは Gene Ontology にまとめられているアノテーション情報を各臓器の発現タンパク質と効能に基づき、胃:5,562 件、腸:6,019 件、肝臓:6,927 件、肺:5,955 件抽出し、用いた。[11]

細胞レベルの Phenotype と組織レベルの Phenotype および**組織レベルでの Phenotype** 間の関連情報は既存データベースが存在しない為、手動で薬理学書「グッドマン・ギルマン」、「薬がみえる」を参照することで胃:13 件、腸:13 件、肝臓:6 件、肺:13 件の関連情報を抽出し、用いた。

これらの収集されたデータはグラフ形式にて表現され、Python の NetworkX モジュールを用いて経路探索を行い、経路の有無を確認した。

3.2 評価方法

DRAPDB の DR 探索での妥当性を評価する為に、“胃”、“腸”、“肝臓”、“肺”に効果を及ぼすことが分かっている承認薬とその効能の組み合わせ及び、この 4 つの臓器に対して DR が行われた薬剤とその効能の組み合わせに関して DRAPDB で探索を行った際に薬剤から効能までの経路の有無を確認することで評価を行った。

またこの評価とは別に効能を持たないとされている薬剤をランダムに選択し、それらの DRAPDB での経路の有無に関しても調査を行った。

3.2.1 承認薬と効能の抽出

3.1.1 で示した“胃“、“腸”、“肝臓”、“肺”のそれぞれの効能に対して ATC code が付与されている薬剤を Drug Bank から抽出し、その ATC code に基づき効能を決めた。

3.2.2 実際に DR が行われた薬剤とその効能の抽出

実際に DR が適用された薬剤とその新規適応症をまとめた既存データベース repo DB を用いて抽出した。[14] repoDB に

は適応症が UMLS ID として識別されている為、適応症の中で“胃”、“腸”、“肝臓”、“肺”の効能に該当する ATC code が付与されている薬剤を抽出し、その ATC code に基づき効能を決めた。

3.2.3 DRAPDB による効能の“説明可能率”

3.2.1、3.2.2 により抽出した「薬剤とその効能」の組み合わせの内、実際に DRAPDB を用いて薬剤から効能までの経路が存在する割合を“説明可能率”と定義し、この値を評価の指標とした。この値は一般的な指標の Recall に相当する値である。本研究では“説明可能率”を DRAPDB の妥当性を評価する指標として用いた。表1の文字を用いると A/(A+B)と表される。

3.2.4 DRAPDB による効能の“DR 潜在率”

実際には効能を有していないが DRAPDB 上では効能があると確認される薬剤は表1の C に該当し、一般には False-Positive に相当する。しかし本研究では C の全てが誤って経路が探索された訳ではなく、実際には DR の可能性も含まれると考えられる。従って、False-Positive (偽陽性) という名称は適切ではなく、現時点で効能を持たないとされている薬剤の内、DR の割合を表す指標として“DR 潜在率”と定義することで DR の可能性を評価した。これは表1の文字を用いると C/(C+D)と表される

表1 DRAPDB の検証対応表

	DRAPDB 上で探索可能	DRAPDB 上で探索不可能
実際に効能を有する	A	B
実際には効能を有さない	C	D

4. 結果

「承認薬全てとそれに対応する既知の効能」、及び「実際に DR が行われた薬剤とそれに対応する効能」の両方において DRAPDB を用いた際の“説明可能率”の確認を行った。その結果、表2-1, 表2-2 に示すように承認薬においては92%(775 個中 713 個)、DR が行われた薬剤においては 89%(94 個中 84 個)においてその効能を説明することが出来、大半の承認薬、及び実際に DR においてその効果を示す経路を表すことが可能であることが判明した。

DR が説明できた一例として Budesonide が挙げられ、腸では A07_E_K:腸内抗炎症効果、肺では R03_K:抗閉塞性気道障害効果を示すことが DRAPDB においても確認された。いずれも、正しい機序として考えられる経路を含む複数の経路が存在し、正しいと考えられる経路が導出されるが、その一例を図3に示す。細胞内でのシグナル伝達の部分は約 100 個にわたるタンパク質等を経由している為、途中は省略するが、例えば腸では「Budesonide→Glucocorticoid receptor→・・・→IL-6→・・・→TNF-α→“GO:0050728 negative regulation of gastric acid secretion”→“腸管における抗炎症”→“A07E_K 腸内抗炎症効果”」という経路、また、肺(気管支)では、「Budesonide→Glucocorticoid receptor→・・・→IL-6→・・・→TNF-α→“GO:0050728 negative regulation of gastric acid secretion”→“気管支における抗炎症”→“R03_K 抗閉塞性気道障害治療効果”」という経路が探索により導出されることが確認された。

表 2-1 承認薬における検証結果

	DRAPDB 上で探索可能	DRAPDB 上で探索不可能
実際に効能を有する	713	62
実際には効能を有さない	609	166

表 2-2 DR された薬剤における検証結果

	DRAPDB 上で探索可能	DRAPDB 上で探索不可能
実際に効能を有する	84	10
実際には効能を有さない	76	18

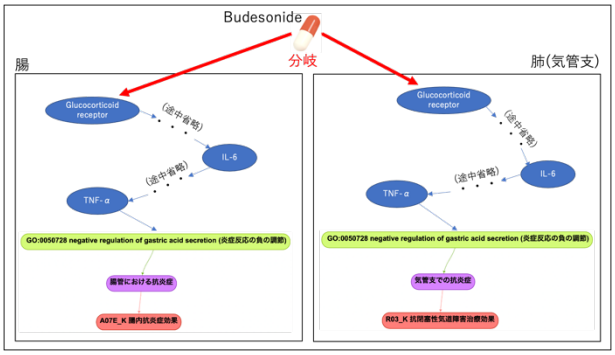

図 3 Budesonide の DR の2つの機序

5. 考察

本研究では DR 候補導出を目的として構成要素・粒度に関して十分に検討を重ね、薬剤作用経路を表す DRAPDB を構成した。

従来の同様の既存研究では作用経路を表す構成要素として薬剤、タンパク質、疾患のデータのみしか用いておらず、薬剤作用経路を適切に表すには不十分であった。[15] さらに各臓器での異なる Phenotype 変化が DR において重要であるが、既存研究は臓器別での検討を行っていない。

提案手法では各臓器のタンパク質発現に基づいて、臓器ごとに DRAPDB を構成すると共に、「細胞レベルでの Phenotype」と「組織レベルでの Phenotype」を構成要素として加えることでより精緻な経路の導出を目指した。この工夫により、各臓器での効果の違いを適切に表現する事が可能になっており、これが提案手法の新規性である。

実際にその結果、「承認薬全てとそれに対応する既知の効能」では 92%、「実際に DR が行われた薬剤とそれに対応する効能」では 89%が説明可能であることが確認された。既存の薬剤作用経路情報の集積と少数の人出抽出知識とを組み合わせた DRAPDB を使うことにより承認薬の既知の効能、また DR 対象となった薬剤の大半の効能の作用経路を導出することが出来ることが判明し、提案手法が今後の薬剤探索、及び DR 探索研究おいて有用な方法であることが示唆された。

一方で主に以下の4点において課題が挙げられた。以下、

それぞれについて述べる。

(ⅰ)表1の A に該当する薬剤に関して実際の効果がDRAPDBにおいて経路として確認されたが、実際には薬剤と効能の間に複数の経路が存在する為、どの経路が実際に起こり得る経路として可能性が高いのかに基づいて優先順位付けを行う必要がある。これに関しては薬剤を曝露した際の遺伝子発現変化などの今回使用していないデータを用いることにより経路を優先順位付けする方法や、DRAPDB のグラフの構造の特徴を利用することで可能性の高い経路を優先順位付けする方法などが考えられ、今後の課題である。

(ⅱ)表1の B に該当する薬剤で、「実際には効能を示すがDRAPDB では経路が存在しない薬剤」に関して、承認薬では 8%(63 種類)、実際に DR が行われた薬剤では 11%(10 種類)存在した。これに関して2つの要因が考えられる。

1つ目は薬剤の標的タンパク質が、今回の研究で設定した各臓器に発現しているタンパク質リストに含まれていないことが挙げられる。実際に経路が存在しなかった薬剤の内、それぞれ 63 種類中 11 種類、10 種類中 2 種類の薬剤において標的タンパク質が各臓器のタンパク質リストに含まれていないことが確認された。本研究では特定の1つの測定手法で発現が確認されたタンパク質を各臓器に発現していると定義しているが、他の測定手法おいても発現が確認されているタンパク質の情報も含めることでより網羅的なデータとすることが出来ると考える。また、何をもってその臓器に発現していると定義するのかに関しても定量的な尺度を用いた再評価が必要である。

2 つ目の要因として経路の「タンパク質間のシグナル伝達」や「細胞レベルの Phenotype から組織レベルの Phenotype へのリンク」に関するデータの網羅性の欠如が挙げられる。「タンパク質間のシグナル伝達」のデータに関して、本研究では複数の pathway データベースの内容を含有し、かつ無償公開されている STRING に含まれるデータを「タンパク質間のシグナル伝達」と定義したが、有償リソースである KEGG pathway のデータは含まれていない。KEGG pathway は主に代謝 pathway などに関するデータが多く含んでおり、今後データの拡張を行うことにより改善が見込まれると考えられる。「細胞レベルの Phenotype から組織レベルの Phenotype へのリンク」に関しては本研究では薬理学書に記載されている関係性を手動で抽出し構成したが、今回対象とした専門書に記載されていない関係性も多く存在すると考えられ、網羅性が十分とは言えない。その為、今後は自然言語処理などにより論文や薬理学書から関係を網羅的に抽出してデータ拡張することでも改善し得ると考えられる。これらの使用データの拡張が結果に及ぼす影響は重要であり今後検討する必要がある。

(ⅲ) 表1の C に該当する薬剤で、「既知の効能としては存在しないが DRAPDB では経路が存在する薬剤」に関して“DR 潜在率”を調べた結果、承認薬・実際に DR が行われた薬剤いずれにおいても 78%程が図の C に該当することが確認された。この結果だけを踏まえると、効能が確認されていない薬剤の大半において DRAPDB 探索上は効能を持つ可能性があるということを意味している。これらの薬剤に関しては 3 つの可能性が考えられる。

1つ目は「既知の効能として知られていないだけで実際には DR としての効果を示し得る経路である可能性」、2つ目は「グラフ上で説明された経路が実際に薬剤の効果として有り得る経路であるが、それが副作用としての効果である可能性」が考えられる。3 つ目は「薬力学の理論上、機序として考えられるが薬物動態のことを考慮すると実際には効果として現れない可能性」である。従って本研究で得られた 78%は実際の“DR 潜在率”を適切に表しているとは言えず、図 3 の C の部分から 1 つ目の「DR としての効果を示す経路である可能性」だけを抽出し、2 つ目と 3 つ目の可能性を取り除く必要がある。2 つ目の可能性に関しては、他の副作用データベースを用いることで取り除くことが出来ると考えられるが、3 つ目の可能性に関しては本研究では薬物動態に関して考慮していない為、取り除くには工夫が必要であり、今後の課題である。

(ⅳ) 本研究では“胃”、“腸”、“肝臓”、“肺”の4つの臓器に注目して repoDB に記載されている DR 例の検証を行ったが、これらの臓器での DR 例は図 3 で示す「腸で抗炎症作用を示すことによって効果を示す薬剤が、気管支で抗炎症作用を示すことによって効果を示す」例の様に、効果の作用としては同じだが臓器が異なることにより生じている DR の例が大半を占めていた。

この様な DR 例は、図 4-1 のように薬剤がどの臓器のタンパク質に作用するかの部分の分岐によって DR が生じていると考えられる。

一方で DR の中には「ミノキシジルの高血圧治療薬が脱毛症治療薬に転用される例」や、「アセチルサリチル酸の抗炎症薬が抗血栓薬に転用される例」などの様に予想が困難な DR も存在しており、このような種類の DR 例の検証可能性を確認することも重要である。

前者のミノキシジルの例は血管において血管拡張が起こることにより高血圧治療効果を示すが、頭皮においては血管拡張した結果、血流が促進されたことにより脱毛症治療に対する効果を示したと考えられる。この場合は薬剤が作用する臓器も異なるが、図 4-2 にようにさらに作用経路の組織レベルでの Phenotype の部分でもさらに分岐が生じることによって DR が生じていると言える。

後者のアセチルサリチル酸の例は作用するシクロオキシゲナーゼには、炎症を及ぼすプラスタグランジンと、血小板凝集及ぼすトロンボキサンのいずれにもつながるシグナル伝達経路がある為に結果として異なる 2 つ効能を示すと考えられる。従ってこの場合は、薬剤が作用する臓器も異なるが、図 4-3 のようにさらに細胞内でのシグナル伝達経路でもさらに分岐が生じることにより DR が生じていると言える。

以上から DR には主に3つの分岐パターンによるものが考えられ、今回対象とした 4 つの臓器には図 4-1 の分岐による DR 例しか含まれず、図 4-2 や図 4-3 の様な生体内での経路の分岐を含む DR 例が存在しなかったことから、提案手法のモデルの表現力を十分に活かしきれていないと思われる。対象とする臓器を増やして検証を行う必要があると考えられ、今後の課題である。

6. 結論

本研究で提案する DRAPDB を用いることにより大半の承認薬及び DR 例の効能の経路が探索可能であることを確認し、提案手法の基本的な有用性が示唆された。経路の優先順位付けや副作用の分離などのさらなる詳細な検討が提案手法の高度化に必要と考えられ、今後の課題である。

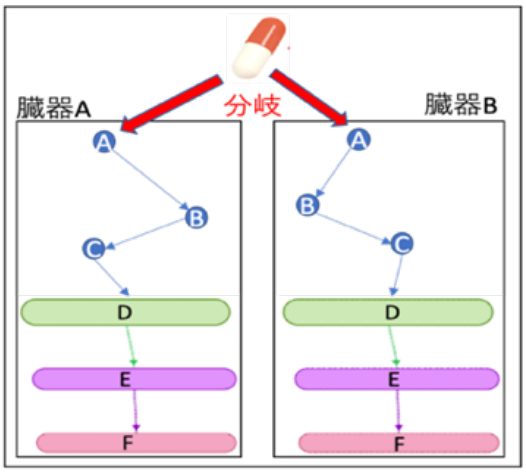

図 4-1 DR の分岐パターン 1

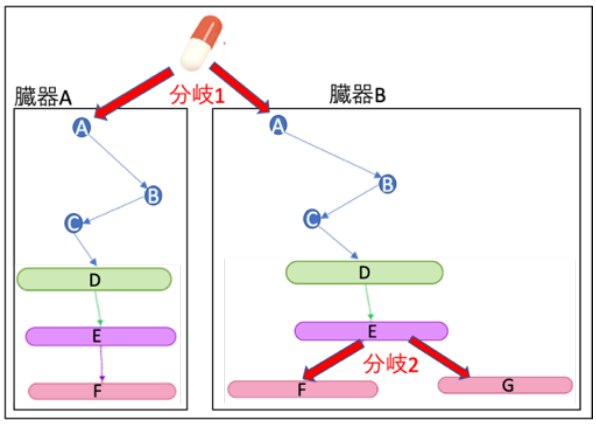

図 4-2 DR の分岐パターン 2

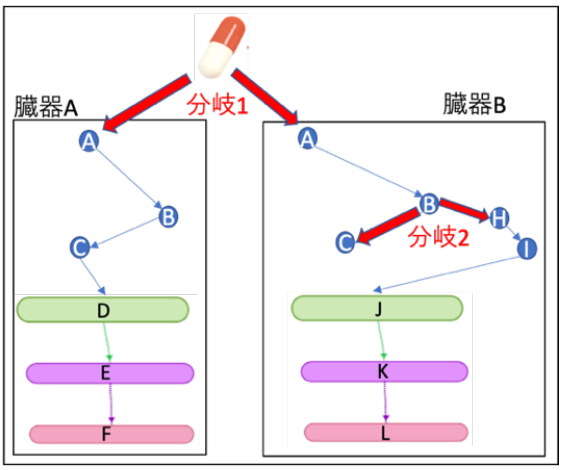

図 4-3 DR の分岐パターン 3

参考文献

1) Pushpakom S et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nat Rev Drug Discov* 2019; 18: 41-58.

2) Nosengo N. Can you teach old drugs new tricks? *Nature* 2016; 534: 314-316.

3) Jarada, T. N. et al. A review of computational drug repositioning: strategies, approaches, opportunities, challenges, and directions. J. Cheminform. 2020; 12, 46.

4) Adasme, M.F. et al. Structure-based drug repositioning: Potential and limits. Semin. Cancer Biol. 2021; 68: 192-198

5) Zeng X et al. Network-based prediction of drug-target interactions using an arbitrary-order proximity embedded deep forest. Bioinformatics 2020; 36: 2805-2812.

6) Wang, W. et al. CGINet: graph convolutional network-based model for identifying chemical-gene interaction in an integrated multi-relational graph. BMC Bioinformatics 2020; 21: 544.

7) Zhang W et al. DRIMC: an improved drug repositioning approach using Bayesian inductive matrix completion. Bioinformatics 2020; 36: 2839-2847

8) Wishart DS et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. Nucleic Acids Res. 2018; 46: 1074-1082.

9) The UniProt Consortium. UniProt: the universal protein knowledgebase in 2021 Nucleic Acids Res. 2021; 49: 480-489.

10) Ono, H. et al. RefEx, a reference gene expression dataset as a web tool for the functional analysis of genes. Sci Data 2017; 4, 170105.

11) Carbon S et al. AmiGO Hub, Web Presence Working Group. AmiGO: online access to ontology and annotation data. Bioinformatics. 2009;25(2):288-289.

12) WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, ATC classification index with DDDs, 2021. Oslo, Norway 2020.

13) Szklarczyk et al. Nucleic acids research. 2018; 47: D607-D613

14) Brown, A. et al. A standard database for drug repositioning. Sci Data. 2017; 4: 170029.

15) Li J et al. Pathway-based drug repositioning using causal inference, BMC Bioinformatics, 2013; 14: S3.