



toxBridge: Toxicity Bridge of drug-induced liver injury

toxBridge 利用マニュアル

2020年7月 第1.2版

目次

1. データベースの概要.....	1
2. データベースの利用方法	2
2.1. トップ画面.....	2
2.2. データサマリー画面	3
2.3. 化合物サマリー画面	4
2.4. インスタンスのシグネチャ画面	5
2.5. インスタンスのパスウェイ画面.....	7
2.6. シグネチャ画面.....	8
2.7. パスウェイ画面	10
2.8. Fisher 統合確率画面	12
2.9. ネットワークスクリーニング画面	13
2.10.ブリッジ解析画面	15
2.11. Search 機能.....	19
2.12. 遺伝子・パスウェイ検索画面(ブリッジ解析)	20
2.13. 化合物検索画面(ブリッジ解析)	23
2.14. 遺伝子・パスウェイ検索画面(単一データセット)	25
2.15. 化合物検索画面(単一データセット)	27
2.16. 化合物セット選択画面	28
3. 連携機能.....	29
3.1. 医薬基盤研DBとの連携.....	29
3.2. toxRank からの連携.....	29
4. 問い合わせ.....	30

1. データベースの概要

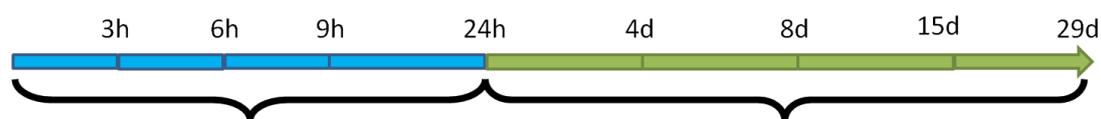
toxBridge は、2015 年度より肝毒性予測のためのインフォマティクスシステム構築に関する研究において、国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所(以下「医薬健康研」という。)が計測した多様な遺伝子発現データに基づき、数理解析結果を格納したデータベースです。

医薬基盤研究所にて170種類ほどの低分子化合物について行われた約5700個のin vivo(ラット)やin vitro(人・ラット)の遺伝子発現データが公開*されおり(下図)*、toxBridge では、それらのデータを解析し、in vivo(ラット)、in vitro(ラット)及びin vitro(人)のデータを格納しています。また発現プロファイルベースでのラット間(in vitro とin vivo)や人とラット間における化合物毎の橋渡しとなりうる刻印遺伝子やパスウェイを表示する機能や解析結果を検索する機能を有しています。

加えて、toxBridge は、ランクマトリクスを利用した発現プロファイルベースでの類似度計算ツールであるtoxRankと連携し動作させることも可能です。

Data(Time,Dose)

• In vivo



Rat.in_vivo.Liver.Single

ラットを用いたin vivo試験(単回投与)

- Dose: Low, Middle, High

Rat.in_vivo.Liver.Repeat

ラットを用いたin vivo試験(反復投与)

- Dose: Low, Middle, High

血液化学情報: AST, ALP, ALT

• In vitro



Rat.in_vitro.Liver

ラット肝細胞を用いたin vitro試験

- Dose: Low, Middle, High

Human.in_vitro.Liver

人肝細胞を用いたin vitro試験

- Dose: Low, Middle, High

細胞生存率情報(LDH): 培養上清中に漏出したLDHの活性値を基に算出した相対生存率

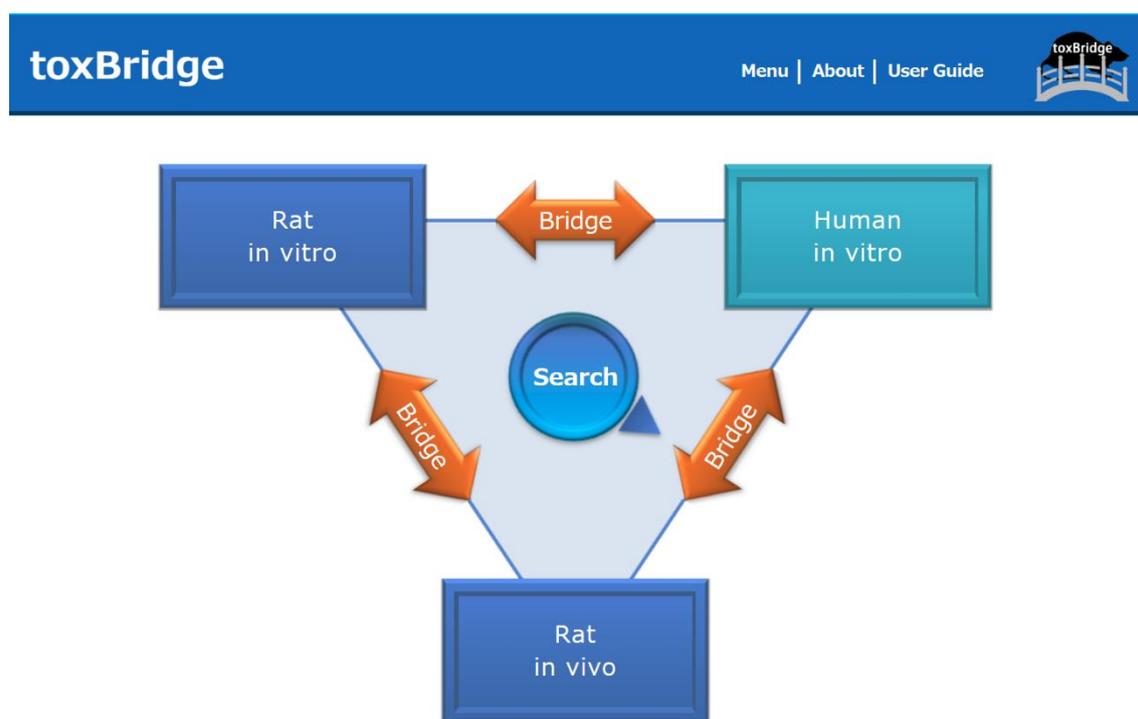
*Igarashi Y, Nakatsu N, Yamashita T, Ono A, Ohno Y, Urushidani T, Yamada H., "Open TG-GATEs: a large-scale toxicogenomics database." Nucleic Acids Res. 2015 Jan;43(Database issue):D921-7.

2. データベースの利用方法

データベースの利用方法を説明します。

2.1. トップ画面

toxBridge データベースのトップ画面には以下のメインメニューが表示されます。



メインメニューはそれぞれのシグネチャ遺伝子(以下:シグネチャ)やパスウェイを閲覧できる Rat in vivo, Rat in vitro, Human in vitro メニュー、生物種(ラット-人)及び実験手法(in vitro - in vivo)間におけるブリッジ解析の結果を閲覧できる Bridge メニューから構成されています。またそのブリッジ解析結果においてはサーチ機能から構成されています。

Rat in vivo, Rat in vitro, Human in vitro メニューのいずれかを選択するとデータサマリー画面(2.2 節)へ、Bridgeメニューを選択するとブリッジ解析画面(2.10 節)へ、Searchメニューを選択すると検索画面(2.12 節)にそれぞれ遷移します。

2.2. データサマリー画面

メインメニューにおいて、例として Rat in vivo メニューを選択すると以下のようにテーブル形式でリンクの一覧が表示されます。

Summary Search Gene/Pathway Search Compound

Data Summary: Rat in_vivo

compound name (Link to compound page)	Link to Signature	Link to Pathway	Link to Combined Pathway	Link to Network Screening
2-4-dinitrophenol	link	link	link	link
2-nitrofluorene	link	link	link	link
3-methylcholanthrene	link	link	link	link
acarbose	link	link	link	link
acetamide	link	link	link	link
acetamidofluorene	link	link	link	link
acetaminophen	link	link	link	link
acetazolamide	link	link	link	link
adapin	link	link	link	link

各列の内容は以下の通りです。

列名	内容
compound name (Link to compound page)	化合物サマリー情報へのリンク
Link to Signature	シグネチャ解析結果へのリンク
Link to Pathway	パスウェイ解析結果へのリンク
Link to Combined Pathway	パスウェイの Fisher 統合確率計算結果へのリンク
Link to Network Screening	ネットワークスクリーニング解析結果へのリンク

Search Gene/Pathway サブメニュー、Search Compound サブメニューを選択すると、それぞれ単一データセット内の遺伝子・パスウェイ検索画面(2.14 節)、化合物検索画面(2.15 節)へ遷移します。

2.3. 化合物サマリー画面

データサマリー画面において化合物名のリンクを選択すると化合物サマリー情報が表示されます。

Compound Summary: acarbose

species	organ	dose	type of experiment	single/repeat	period	signature	pathway
Rat	Liver	100mg	in_vivo	Single	3h	link	link
Rat	Liver	100mg	in_vivo	Single	6h	link	link
Rat	Liver	100mg	in_vivo	Single	9h	link	link
Rat	Liver	100mg	in_vivo	Single	24h	link	link
Rat	Liver	300mg	in_vivo	Single	3h	link	link
Rat	Liver	300mg	in_vivo	Single	6h	link	link
Rat	Liver	300mg	in_vivo	Single	9h	link	link
Rat	Liver	300mg	in_vivo	Single	24h	link	link
Rat	Liver	1000mg	in_vivo	Single	3h	link	link
Rat	Liver	1000mg	in_vivo	Single	6h	link	link

化合物に対して実際に行われた実験情報がテーブル形式で表示されます。一行が一つの観測単位を表し、これをインスタンスと呼びます。各列の内容は以下の通りです。

列名	内容
species	生物種名
organ	実験臓器
dose	化合物濃度
type of experiment	実験手法
single/repeat	化合物投与方法
period	実験時間
signature	インスタンスごとのシグネチャ解析結果へのリンク
pathway	インスタンスごとのパスウェイ解析結果へのリンク

2.4. インスタンスのシグネチャ画面

化合物サマリー画面において signature のリンクを選択するとインスタンスごとのシグネチャ解析結果が表示されます。

Instance Signature View

Compound	acarbose
Species	Rat
Experiment type	in_vivo
Period	3h
Dose	100mg

Please select a dataset.

ID Convert: Rat to Human Rat

Analysis method: fc nc

Link to [Signature View](#) | [Bridging Rat in vitro](#) | [Bridging Human in vitro](#)

Up

total: 428 gene(s)

[Download CSV](#)

[Download GRP](#)

EntrezGeneID	Symbol	Description	fc
83851	SYT16	synaptotagmin XVI	16.167
114960	TSGA13	testis specific, 13	14.698
140628	GATA5	GATA binding protein 5	14.509

表示データの切り替えのため、以下のインターフェースが提供されています。

要素	内容
ID Convert ラジオボタン	遺伝子 ID について、ラットからヒトへの変換の有無 (Rat to Human または Rat) を選択 (生物種がラットのときのみ利用可能)
Analysis method ラジオボタン	シグネチャ生成方法 (fc または nc) を選択

また、Signature View リンクは全実験時間、全化合物濃度のシグネチャ画面 (2.6 節) へ遷移します。Bridging Rat in vitro リンク、Bridging Human in vitro リンクはそれぞれ Rat in vitro, Human in vitro とのブリッジ解析画面 (2.10 節) へ遷移します。シグネチャ遺伝子は発現量の増加したもの (Up) と減少したもの (Down) にテーブルが分かれて表示されます。両テーブルにおいて、各列の内容は以下の通りです。

列名	内容
EntrezGeneID	遺伝子 ID (Entrez Gene ID)
Symbol	遺伝子シンボル
Description	説明文

fc	fc 値 (fc ラジオボタンが選択されている場合)
nc	nc 値 (nc ラジオボタンが選択されている場合)

テーブル内の遺伝子 ID は該当する NCBI 遺伝子情報ページへのリンクになっています。テーブルの内容は csv 形式または Gene set file format (*.grp) 形式としてダウンロード可能です。GRP ファイルには、改行区切りテキスト形式で遺伝子 ID が記述されています。

fc 値と nc 値は以下のように算出されます。

Fold change analysis (fc)

$$r_i = \frac{g_i^D}{g_i^C} \quad \text{or} \quad RP_i = \left(\prod_j^n R \left(\frac{g_{ij}^D}{g_{ij}^C} \right) \right)^{\frac{1}{n}}$$

Normalization-change analysis (nc)

$$p_k^d = |p(z_k^a) - p(z_k^b)| = \left| \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{z_k^a} e^{-\frac{z}{2}} dz - \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{z_k^b} e^{-\frac{z}{2}} dz \right|$$

2.5. インスタンスのパスウェイ画面

化合物サマリー画面において pathway のリンクを選択するとインスタンスごとのパスウェイ解析結果が表示されます。

Instance Pathway View

Compound	acarbose
Species	Rat
Experiment type	in_vivo
Period	3h
Dose	100mg

Please select a dataset.

ID Convert: Rat to Human Rat

Analysis method: fc nc

Link to [Pathway View](#) | [Bridging Rat in vitro](#) | [Bridging Human in vitro](#)

total: 102 pathway(s)

Pathway Name	p-value
KEGG NEUROACTIVE LIGAND RECEPTOR INTERACTION	0.00000000
REACTOME NEURONAL SYSTEM	0.00000000
REACTOME TRANSMISSION ACROSS CHEMICAL SYNAPSES	0.00000000
REACTOME NEUROTRANSMITTER RECEPTOR BINDING AND DOWNSTREAM TRANSMISSION IN THE POSTSYNAPTIC CELL	0.00000002

表示データの切り替えのためのインターフェースは前節のシグネチャ画面と同様です Pathway View リンクは全実験時間、全化合物濃度のパスウェイ画面(2.7 節)へ遷移します。Bridging Rat in vitro リンク、Bridging Human in vitro リンクはそれぞれ Rat in vitro, Human in vitro とのブリッジ解析画面(2.10 節)へ遷移します。パスウェイ情報テーブルにおける各列の内容は以下の通りです。

列名	内容
Pathway Name	パスウェイ名
p-value	p 値

テーブル内のパスウェイ名はヒトの場合、Molecular Signatures Database (MsigDB) のページへのリンクになっています。ラットの場合は対応付くデータのある場合、Rat Genome Database (RGD) のページへのリンクになっています。p 値は以下のように算出されます。

$$P(X \leq l) = 1 - \sum_{i=0}^l \frac{\binom{M}{i} \binom{N-M}{k-i}}{\binom{N}{k}}$$

パスウェイ解析では、Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) を利用しています (<http://software.broadinstitute.org/gsea/index.jsp>)。またパスウェイに関する遺伝子セットのデータベースは、Molecular Signatures Database (MSigDB) にあります (<http://software.broadinstitute.org/gsea/msigdb>)。Ratのパスウェイ解析においては、Rat Genome Database (RGD)にある遺伝子セットを利用しています (<https://rgd.mcw.edu/wg/>)。

2.6. シグネチャ画面

データサマリー画面において Link to Signature のリンクを選択すると、その化合物に対して実施されたシグネチャ解析結果が表示されます。

Signature View

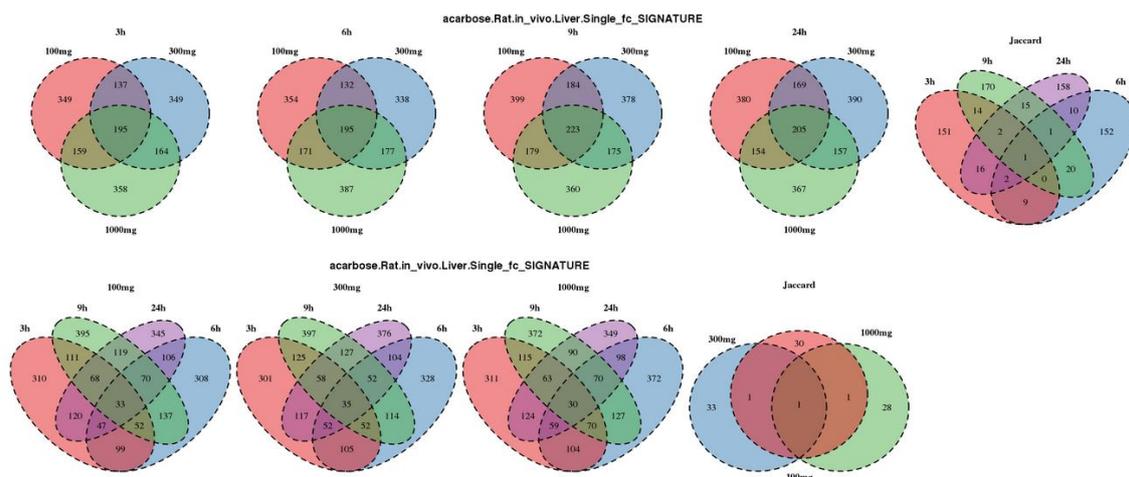
Compound	acarbose
Species	Rat
Experiment type	in_vivo

Please select a dataset.

ID Convert: Rat to Human Rat

Administration type: single repeat

Analysis method: fc nc



生物種(ラット、人)および実験手法(in vivo, in vitro)を特定した上で、測定された全実験時間、全化合物濃度に対するシグネチャ解析結果がベン図で表示されます。上段は実験時間ごと、下段は化合物濃度ごとの図で、それぞれ共通部分のみをさらに比較したベン図が右端に表示されます。

表示データの切り替えのため、以下のインターフェースが提供されています。

要素	内容
ID Convert ラジオボタン	遺伝子 ID について、ラットからヒトへの変換の有無 (Rat to Human または Rat) を選択 (生物種がラットのときのみ利用可能)

Administration type ラジオボタン	化合物投与方法 (single または repeat) を選択 (実験手法が in vivo のときのみ利用可能)
Analysis method ラジオボタン	シグネチャ生成方法 (fc または nc) を選択

ベン図の下には共通部分のシグネチャ遺伝子情報が表示されます。

Select a intersection to show:

total: 195 gene(s)

EntrezGeneID	Symbol	Description
58	ACTA1	actin, alpha 1, skeletal muscle
155	ADRB3	adrenoceptor beta 3
8540	AGPS	alkylglycerone phosphate synthase
55966	AJAP1	adherens junctions associated protein 1
203	AK1	adenylate kinase 1

各列の内容は以下の通りです。

列名	内容
EntrezGeneID	遺伝子 ID (Entrez Gene ID)
Symbol	遺伝子シンボル
Description	説明文

テーブル内の遺伝子 ID は該当する NCBI 遺伝子情報ページへのリンクになっています。

どのベン図の共通部分を表示するかはプルダウンメニューで選択することができます。

Select a intersection to show:

total: 195 gene(s)

EntrezGeneID	Symbol	Description
58	ACTA1	skeletal muscle
155	ADRB3	a 3
8540	AGPS	osphate synthase
55966	AJAP1	is associated protein 1
203	AK1	adenylate kinase 1

2.7. パスウェイ画面

データサマリー画面において Link to Pathway のリンクを選択すると、その化合物に対して実施されたパスウェイ解析結果が表示されます。

Pathway View

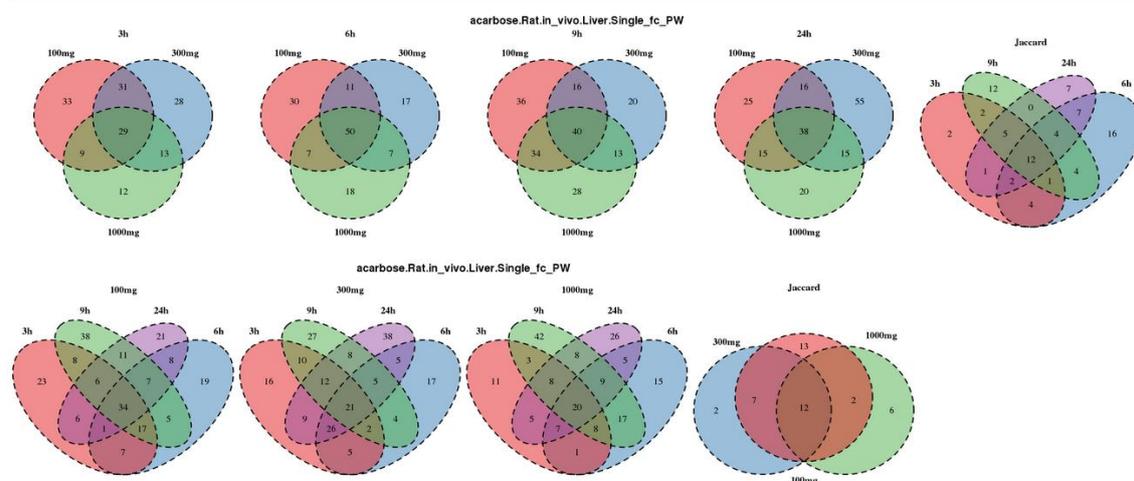
Compound	acarbose
Species	Rat
Experiment type	in_vivo

Please select a dataset.

ID Convert: Rat to Human Rat

Administration type: single repeat

Analysis method: fc nc



生物種(ラット、人)および実験手法(in vivo、in vitro)を特定した上で、測定された全実験時間、全化合物濃度に対するパスウェイ解析結果がベン図で表示されます。ベン図の構成と提供されているインターフェースは前節のシグネチャ画面と同様です。

ベン図の下には共通部分のパスウェイ名が表示されます。

Select a intersection to show:

total: 29 pathway(s)

Pathway Name
BIOCARTA GABA PATHWAY
KEGG CALCIUM SIGNALING PATHWAY
KEGG CYTOKINE CYTOKINE RECEPTOR INTERACTION
KEGG JAK STAT SIGNALING PATHWAY
KEGG NEUROACTIVE LIGAND RECEPTOR INTERACTION

パスウェイ名はヒトの場合、Molecular Signatures Database (MsigDB)のページへのリンクになっています。ラットの場合は対応付くデータのある場合、Rat Genome Database (RGD)のページへのリンクになっています。

どのベン図の共通部分を表示するかはプルダウンメニューで選択することができます。

Select a intersection to show:

total: 29 pathway(s)

BIOCARTA GABA PATHWAY	intersection of all dose at 3h
KEGG CALCIUM SIGNALING	intersection of all dose at 6h
KEGG CYTOKINE CYTOKINE	intersection of all dose at 9h
KEGG JAK STAT SIGNALING	intersection of all dose at 24h
KEGG NEUROACTIVE LIGAND RECEPTOR INTERACTION	intersection of all period at 100mg
	intersection of all period at 300mg
	intersection of all period at 1000mg
	intersection of all

2.8. Fisher 統合確率画面

データサマリー画面において Link to Combined Pathway のリンクを選択すると、その化合物に対して実施されたパスウェイ解析結果に関する Fisher 統合確率計算結果が表示されます。

Combined Pathway View

Compound	acarbose
Species	Rat
Experiment type	in_vivo

Please select a dataset.

ID Convert: Rat to Human Rat

Administration type: single repeat

Analysis method: fc nc

Pathway Name	Combined Probability
BIOCARTA_41BB_PATHWAY	0.363
BIOCARTA_ACE2_PATHWAY	0.802
BIOCARTA_ACH_PATHWAY	0.197
BIOCARTA_ACTINY_PATHWAY	0.995
BIOCARTA_AGPCR_PATHWAY	0.174

表示データ切り替えのためのインターフェースはシグネチャ画面と同様です。パスウェイ情報テーブルにおける各列の内容は以下の通りです。

列名	内容
Pathway Name	パスウェイ名
Combined Probability	Fisher 統合確率

パスウェイ名はヒトとラットの場合でそれぞれ、Molecular Signatures Database (MsigDB) および Rat Genome Database (RGD) のページへのリンクになっています。

2.9. ネットワークスクリーニング画面

データサマリー画面において Link to Network Screening のリンクを選択すると、その化合物に対して実施されたネットワークスクリーニング解析*の結果が表示されます。

Network Screening View

Compound	acarbose
Species	Rat
Experiment type	in_vivo

Please select a dataset.

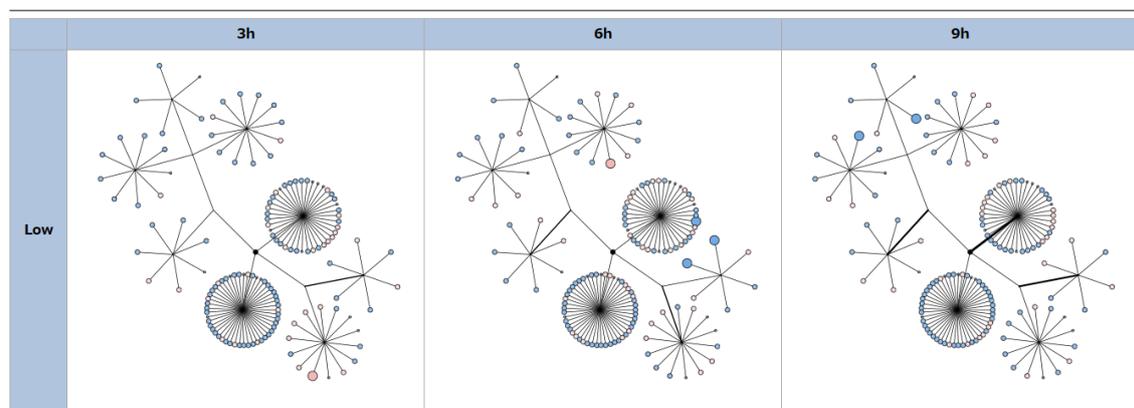
Pathway: Apoptosis UPR

ID Convert: Rat to Human

Administration type: single repeat

Analysis method: fc nc

[show legend](#)

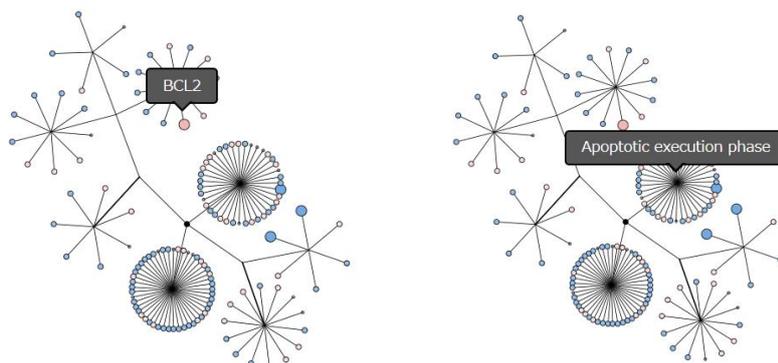


パスウェイの階層が樹状図で表現され、末端ノードにはそのパスウェイに属する遺伝子がノードからの葉として描かれています。横方向を時間変化、縦方向を化合物濃度変化とするテーブルとして、複数の図が表示されます。

表示データの切り替えのため、以下のインターフェースが提供されています。

要素	内容
Pathway ラジオボタン	パスウェイ種類 (Apoptosis または UPR) を選択
Administration type ラジオボタン	化合物投与方法 (single または repeat) を選択 (実験手法が in vivo のときのみ利用可能)
Analysis method ラジオボタン	シグネチャ生成方法 (fc または nc) を選択

図中の遺伝子を示す部分では、マウスオーバーによって遺伝子シンボルがツールチップ表示されます。また、樹状図のノード部分はマウスオーバーによってパスウェイ名がツールチップ表示されます。



遺伝子発現量の増減は、マーカーの色と大きさで次のように表現されています。

gene signal		fc	nc
		≥ 6	≥ 0.25
		≥ 5	≥ 0.20
		≥ 4	≥ 0.15
		≥ 3	≥ 0.10
		≥ 2	≥ 0.05
		≥ 1	≥ 0
		$\geq 1/2$	≥ -0.05
		$\geq 1/3$	≥ -0.10
		$\geq 1/4$	≥ -0.15
		$\geq 1/5$	≥ -0.20
		$\geq 1/6$	≥ -0.25
		$< 1/6$	< -0.25

また、パスウェイの p 値が枝の太さで次のように表現されています。

pathway signal		p-value
		≤ 0.1
		≤ 0.2
		≤ 0.4
		≤ 0.6
		> 0.6

パスウェイ階層および遺伝子情報は Reactome (<https://reactome.org/>) の Programmed Cell Death/Apoptosis および Metabolism of proteins/Unfolded Protein Response (UPR) を参照しています。

*Saito, S., Zhou, X., Bae, T., Kim, S., Horimoto, K.: Identification of master regulator candidates in conjunction with network screening and inference. Int. J. of Data Mining and Bioinformatics, 8(3): 366–380, 2013

2.10. ブリッジ解析画面

トップ画面のメインメニューで bridge メニューを選択するとブリッジ解析結果が以下のように表示されます。

Bridge Analysis

		Dataset1	Dataset2
Information	Species	Rat	Rat
	Experiment type	in_vitro	in_vivo
setting	common	Analysis method: <input checked="" type="radio"/> fc <input type="radio"/> nc	
	<input checked="" type="radio"/> all time-dose	Administration type: <input checked="" type="radio"/> single <input type="radio"/> repeat	
	<input type="radio"/> dose	<input type="radio"/> Low <input type="radio"/> Middle <input type="radio"/> High	single: <input type="radio"/> Low <input type="radio"/> Middle <input type="radio"/> High repeat: <input type="radio"/> Low <input type="radio"/> Middle <input type="radio"/> High
	<input type="radio"/> time	<input type="radio"/> 2h <input type="radio"/> 8h <input type="radio"/> 24h	single: <input type="radio"/> 3h <input type="radio"/> 6h <input type="radio"/> 9h <input type="radio"/> 24h repeat: <input type="radio"/> 4d <input type="radio"/> 8d <input type="radio"/> 15d <input type="radio"/> 29d
	<input type="radio"/> pinpoint time-dose	<input type="radio"/> Low <input type="radio"/> Middle <input type="radio"/> High <input type="radio"/> 2h <input type="radio"/> 8h <input type="radio"/> 24h	<input type="radio"/> Low <input type="radio"/> Middle <input type="radio"/> High single: <input type="radio"/> 3h <input type="radio"/> 6h <input type="radio"/> 9h <input type="radio"/> 24h repeat: <input type="radio"/> 4d <input type="radio"/> 8d <input type="radio"/> 15d <input type="radio"/> 29d
	<input type="radio"/> selected time-dose	Physiological values (cell viability) <input checked="" type="radio"/> LDH	Physiological values (hepatocellular injury type) <input checked="" type="radio"/> AST <input type="radio"/> ALT (hepatic cholestasis type) <input type="radio"/> ALP

Compound	Signature Jaccard	Pathway Jaccard	Pathway Name	Combined Probability
<input checked="" type="radio"/> acarbose	0.573	0.548	BIOCARTA_41BB_PATHWAY	0.425
<input type="radio"/> acetamidofluorene	0.454	0.337	BIOCARTA_ACE2_PATHWAY	0.257
<input type="radio"/> acetaminophen	0.471	0.418	BIOCARTA_ACH_PATHWAY	0.497
<input type="radio"/> acetazolamide	0.559	0.442	BIOCARTA_ACTINY_PATHWAY	1.000

ブリッジ解析画面は、画面上部の選択メニューテーブル、及びその選択により変動する画面下部のブリッジ解析結果から構成されます。

表示データの切り替えのため、以下のインターフェースが提供されています。

要素	内容
Analysis method ラジオボタン	シグネチャ生成方法 (fc または nc) を選択

また、解析区分として以下の 5 つからラジオボタンで 1 つを選択します。

解析区分	内容
all time-dose	全実験時間、全化合物濃度におけるブリッジ解析結果の表示 (in vivo に関しては single, repeat をラジオボタンでさらに選択)
dose	化合物濃度を特定し、実験時間については全てを含めたブリッジ解析結果の表示 (データセットごとに化合物濃度をラジオボタンでさらに選択)
time	実験時間を特定し、化合物濃度については全てを含めたブリッジ解析結果の表示 (データセットごとに実験時間をラジオボタンでさらに選択)
pinpoint time-dose	実験時間、化合物濃度ともに値を特定したブリッジ解析結果の表示 (データセットごとに実験時間と化合物濃度をラジオボタンでさらに選択)
selected time-dose	特定の生理学的検査項目に関連して選び出された実験時間、化合物濃度に対するブリッジ解析結果の表示

selected time-dose の解析は、データセットの実験手法により、表示される選択メニューが次のように変化します。

実験手法	選択メニュー
in vitro	Physiological values は cell viability LDH のみ選択可能
in vivo	Physiological values は hepatocellular injury type から AST または ALT、hepatic cholestasis type から ALP が選択可能

画面下部の結果表示領域には 2 つのテーブルが表示されます。解析区分として all time-dose, dose, time のいずれかを選択している場合、左のテーブルにおける各列の内容は以下の通りです。

列名	内容
compound	化合物名
Signature Jaccard	シグネチャに対する Jaccard 係数
Pathway Jaccard	パスウェイに対する Jaccard 係数

右のテーブルにおける各列の内容は以下の通りです。

列名	内容
Pathway Name	パスウェイ名 Kegg, Reactome, PID, BioCarte のパスウェイセ

	ットに変更可能です。
Combined Probability	Fisher 統合確率

右のテーブルは 1 つの化合物に対する情報であり、どの化合物のデータを表示するかは左のテーブル内のラジオボタンで選択します。パスウェイ名は Molecular Signatures Database (MsigDB) のページへのリンクになっています。

解析区が pinpoint time-dose または selected time-dose の場合、画面下部の結果表示領域は以下ようになります。

Compound	Signature			Pathway	
	Jaccard	Signed Jaccard	Jaccard	Signed Jaccard	Spearman Correlation
<input checked="" type="radio"/> acarbose	0.161	-0.004	0.447	-0.041	0.545
<input type="radio"/> acetamidofluorene	0.170	0.014	0.452	-0.066	0.509
<input type="radio"/> acetaminophen	0.111	-0.002	0.204	0.026	0.362
<input type="radio"/> acetazolamide	0.174	0.017	0.296	0.037	0.528
<input type="radio"/> adapin	0.093	0.008	0.205	0.017	0.336
<input type="radio"/> ajmaline	0.146	0.019	0.383	0.028	0.559
<input type="radio"/> allopurinol	0.115	-0.017	0.218	-0.049	0.393
<input type="radio"/> allyl_alcohol	0.138	0.000	0.191	0.008	0.418
<input type="radio"/> amiodarone	0.110	-0.003	0.273	0.129	0.461
<input type="radio"/> amitriptyline	0.177	-0.001	0.380	0.013	0.496
<input type="radio"/> aspirin	0.115	0.008	0.299	0.021	0.406

Pathway Name	Combined Probability	Dissimilarity	Average Rank
BIOCARTA_41BB_PATHWAY	0.366	0.049	361.00
BIOCARTA_ACE2_PATHWAY	0.062	0.078	245.50
BIOCARTA_ACH_PATHWAY	0.321	0.062	342.00
BIOCARTA_ACTINY_PATHWAY	0.915	0.276	816.00
BIOCARTA_AGPCR_PATHWAY	0.237	0.035	296.00
BIOCARTA_AGR_PATHWAY	0.948	0.000	699.50
BIOCARTA_AHSP_PATHWAY	0.563	0.000	404.00
BIOCARTA_AKAP13_PATHWAY	0.206	0.031	276.50
BIOCARTA_AKAP95_PATHWAY	0.800	0.458	735.00
BIOCARTA_AKAPCENTROSOME_PATHWAY	0.856	0.372	771.00
BIOCARTA_AKT_PATHWAY	0.803	0.000	566.75
BIOCARTA_ALK_PATHWAY	0.821	0.046	585.00

左のテーブルにおける各列の内容は以下の通りです。

列名	内容
compound	化合物名
Signature - Jaccard	シグネチャに対する Jaccard 係数
Signature - Signed Jaccard	シグネチャに対する Signed Jaccard 係数
Pathway - Jaccard	パスウェイに対する Jaccard 係数
Pathway - Signed Jaccard	パスウェイに対する Signed Jaccard 係数
Pathway - Spearman Correlation	パスウェイに対する Spearman 順位相関係数

Signed Jaccard Index は下記の様に算出されます。

$$SJ(S_i, S_j) = \frac{J(S_i^{up}, S_j^{up}) + J(S_i^{down}, S_j^{down}) - J(S_i^{up}, S_j^{down}) - J(S_i^{down}, S_j^{up})}{2}$$

up と down を考慮した Signed Jaccard Index 値の範囲は-1 から1です。ここで、1 は同一のシグネチャを表し、-1 は逆効果のシグネチャを表し、0 は無関係のシグネチャを表します。

右のテーブルにおける各列の内容は以下の通りです。

列名	内容
Pathway Name	パスウェイ名
Combined Probability	Fisher 統合確率
Dissimilarity	相違度
Average Rank	平均順位

selected time-dose 解析区分における生理学的検査項目名のリンクを選択すると新しいウィンドウが開き、各生理学的検査項目に対して選び出された実験時間、化合物濃度が次のように表示されます。

Species	Rat		
Experiment type	in_vitro		
Physiological value type	LDH		

compound name (Link to compound page)	period	dose level	dose
acarbose	24h	High	10000microM
acetamidofluorene	24h	Middle	10microM
acetaminophen	24h	Middle	3000microM
acetazolamide	24h	High	600microM
adapin	8h	High	75microM
ajmaline	2h	High	300microM
allopurinol	2h	High	140microM
allyl_alcohol	24h	Low	0.8microM

テーブルにおける各列の内容は以下の通りです。

列名	内容
compound name (Link to compound page)	化合物名
period	実験時間
dose level	化合物濃度レベル
dose	化合物濃度

テーブル内の化合物名は化合物サマリー画面へのリンクになっています。

2.11. Search 機能

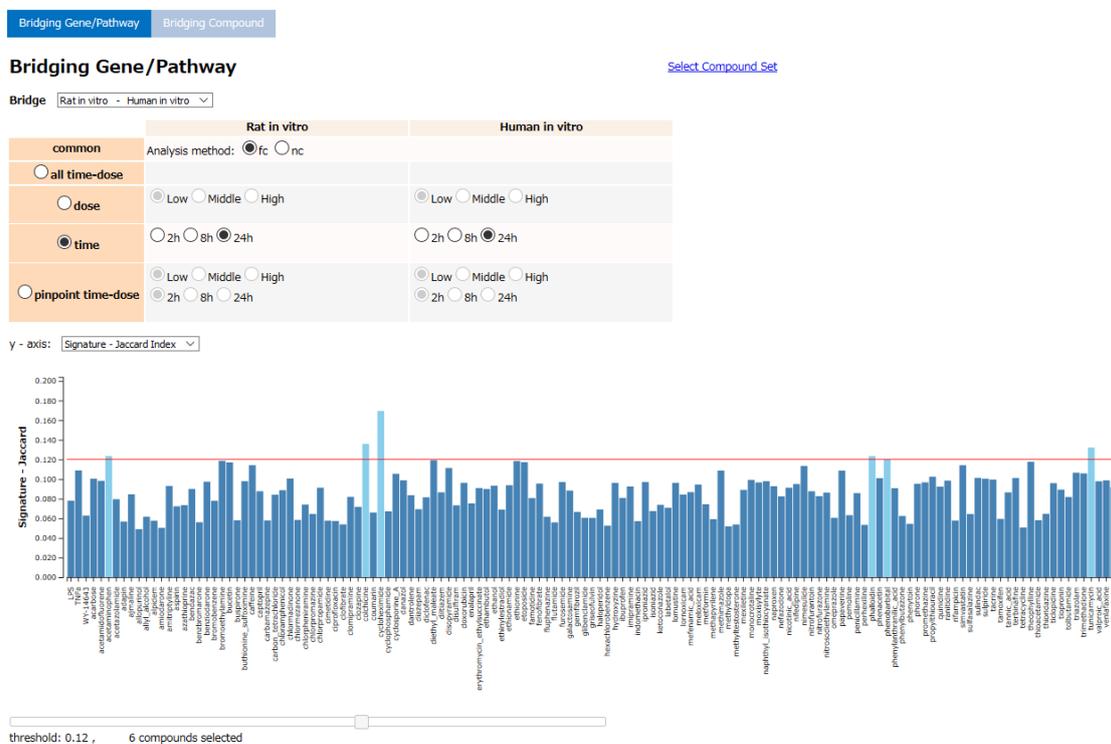
トップ画面のメインメニューで Search メニューを利用してブリッジ解析結果の検索が可能となります。このSearch機能では、2つの検索を目的としています。1つ目は、シグネチャ遺伝子やパスウェイの検索です。検索軸を化合物と解析により得られた相関指標値 (Jaccard 値、Signed Jaccard 値、順位相関係数など) として、閾値を設定することで、ブリッジングにおけるシグネチャ遺伝子やパスウェイの絞り込みを可能としています。2つ目は、ブリッジングにおける化合物の検索です。検索軸を相関指標値である解析により得られたシグネチャ遺伝子と優位なパスウェイの Jaccard 値などとして化合物を検索可能としています。ここでは、ブリッジングにおける肝毒性予測のマーカーク群となりうる可変分子パネルやパスウェイの構築を目的としています。さらに、ここで得られた可変遺伝子パネルは、姉妹サイトである toxRank を用いた解析に利用することが可能です。



また、Rat in vivo, Rat in vitro, Human in vitro の各メニューを選択すると、それぞれの単一データセット内での検索画面へ進むことができます。

2.12. 遺伝子・パスウェイ検索画面(ブリッジ解析)

メインメニューで Search メニューをクリックすると下記の画面が表示されます。ブリッジングにおけるシグネチャ遺伝子やパスウェイの検索が可能です。この検索では、x-axis は化合物となり、相関指標値として y-axis が選択可能です。



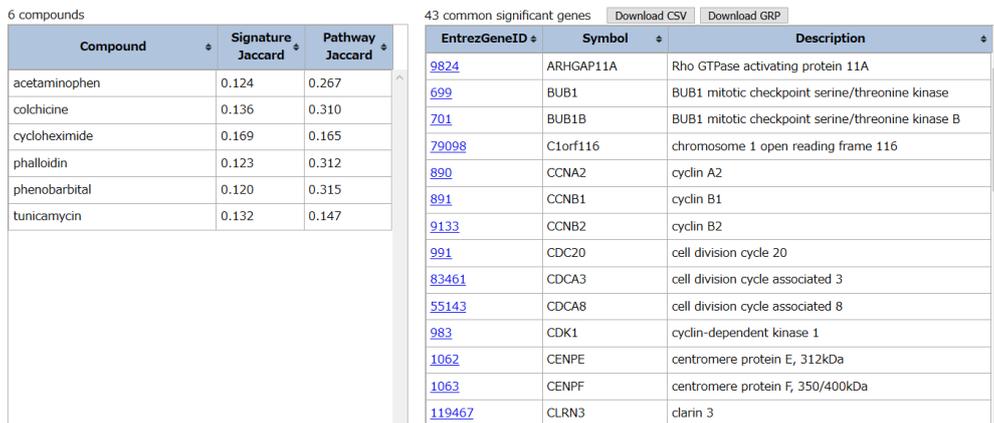
バーチャートの y 軸は以下から選択できます。

軸名	内容
Signature - Jaccard Index	シグネチャに対する Jaccard 係数
Pathway - Jaccard Index	パスウェイに対する Jaccard 係数

解析区分が pinpoint time-dose の場合は y 軸としてさらに次の値が選択可能です。

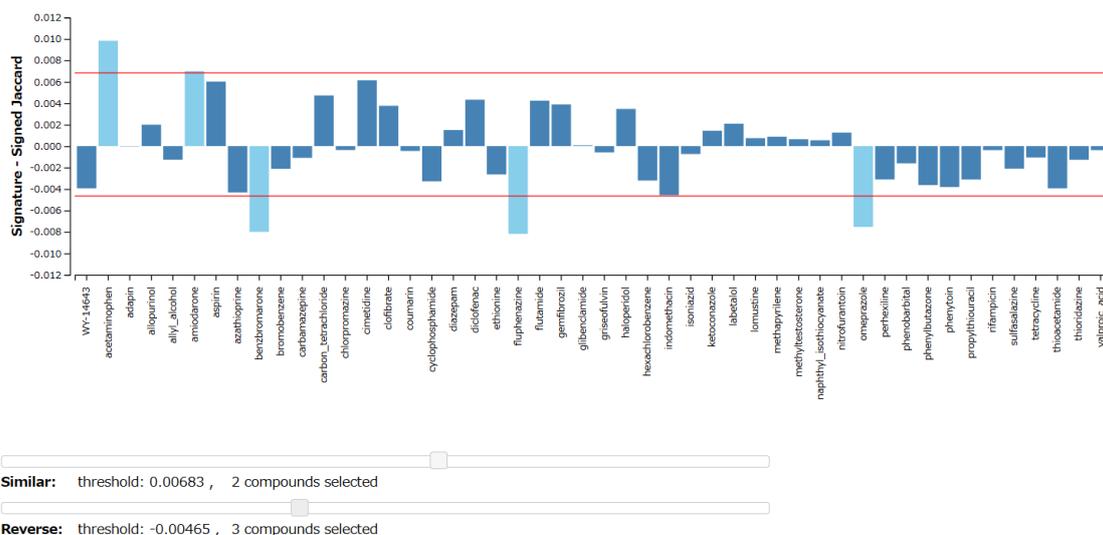
軸名	内容
Signature - Jaccard Index for Up/Down	シグネチャに対する Up/Down-regulated 遺伝子ごとの Jaccard 係数
Signature - Signed Jaccard Index	シグネチャに対する SignedJaccard 係数
Pathway - Jaccard Index for Up/Down	パスウェイに対する Up/Down-regulated 遺伝子ごとの Jaccard 係数
Pathway - Signed Jaccard Index	パスウェイに対する SignedJaccard 係数
Pathway - Spearman's Rank Correlation Coefficient	パスウェイに対する Spearman 順位相関係数

バーチャートは横軸の化合物名をクリックするとソート順が名前順または評価値順に変化します。バーチャートの下のスライダーを動かすことにより、グラフ内の基準線(赤い直線)の位置が動き、評価値が閾値以下の化合物が選択されます。選択された化合物群に対して、シグネチャ遺伝子やパスウェイの積集合が画面下部にテーブル表示されます。



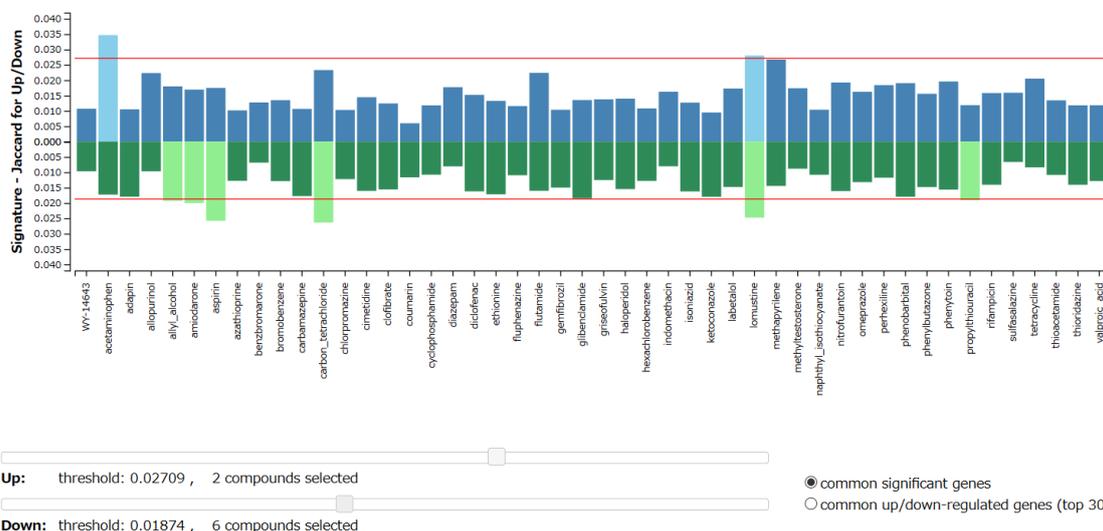
ここで得られた内容はcsv形式でダウンロード可能です。また Gene set file format (*.grp)ファイルとしてもダウンロード可能です。GRP ファイルには、単純な改行区切りテキスト形式で単一の遺伝子やパスウェイセットが含まれています。

解析区分として pinpoint time-dose を指定し、評価値として Signature - Signed Jaccard Index または Pathway - Signed Jaccard Index を選択している場合は、Signed Jaccard 係数の正の側 (Similar)、負の側 (Reverse) 両方に基準線が表示され、それぞれに対応するスライダーで個別に動かすことができます。



ここで、正はブリッジングに置いて同方向の、負は逆方向のプロファイルを表しています。

評価値として Signature - Jaccard Index for Up/Down または Pathway - Jaccard Index for Up/Down を選択している場合は、化合物ごとに $J(S_i^{up}, S_j^{up})$, $J(S_i^{down}, S_j^{down})$ の値が描画され、up, down それぞれに基準線が表示されます。



この検索で得られた up と down の GRP ファイルは toxRank の入力として利用できます。

また、以下のラジオボタンにより、共通遺伝子の検出方法を切り替えることができます。

要素	内容
common significant genes ラジオボタン	変動量が有意である共通の遺伝子を検出
common up/down-regulated genes (top 30) ラジオボタン	up, down それぞれにおいて、変動量の大きな共通の遺伝子を検出(上位 30 個)

パスウェイの場合も同様です。

本画面上部の Bridging Compound サブメニューを選択すると化合物検索画面(2.13 節)へ遷移します。Select Compound Set リンクを選択すると化合物セット選択画面(2.16 節)へ遷移します。

2.13. 化合物検索画面(ブリッジ解析)

ブリッジ検索において Bridging Compound サブメニューを選択すると下記の画面が表示されます。Bridging の選択として Rat in vivo - in vitro、Human in vitro - Rat in vitro 及び Human in vitro - Rat in vivo の3つの選択が可能です。

Bridging Gene/PathwayBridging Compound

Bridging Compound

[Select Compound Set](#)

Bridge

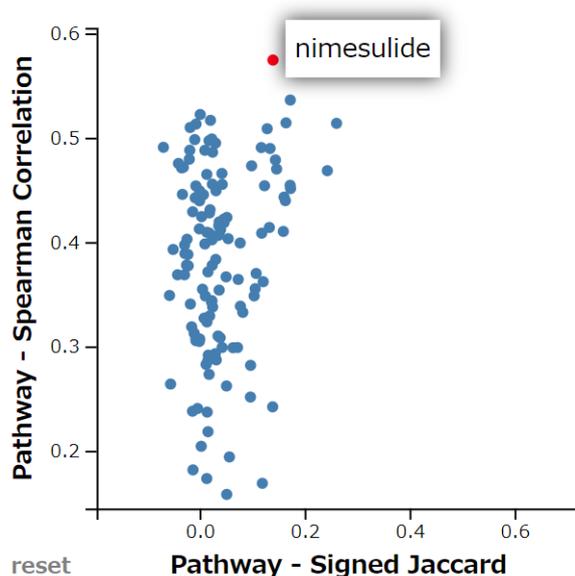
	Rat in vivo	Human in vitro
common	Analysis method: <input checked="" type="radio"/> fc <input type="radio"/> nc	
	<input type="radio"/> Low <input type="radio"/> Middle <input checked="" type="radio"/> High	
Pinpoint time-dose	single: <input type="radio"/> 3h <input type="radio"/> 6h <input type="radio"/> 9h <input checked="" type="radio"/> 24h	<input type="radio"/> Low <input type="radio"/> Middle <input checked="" type="radio"/> High
	repeat: <input type="radio"/> 4d <input type="radio"/> 8d <input type="radio"/> 15d <input type="radio"/> 29d	<input type="radio"/> 2h <input type="radio"/> 8h <input checked="" type="radio"/> 24h

x-axis:

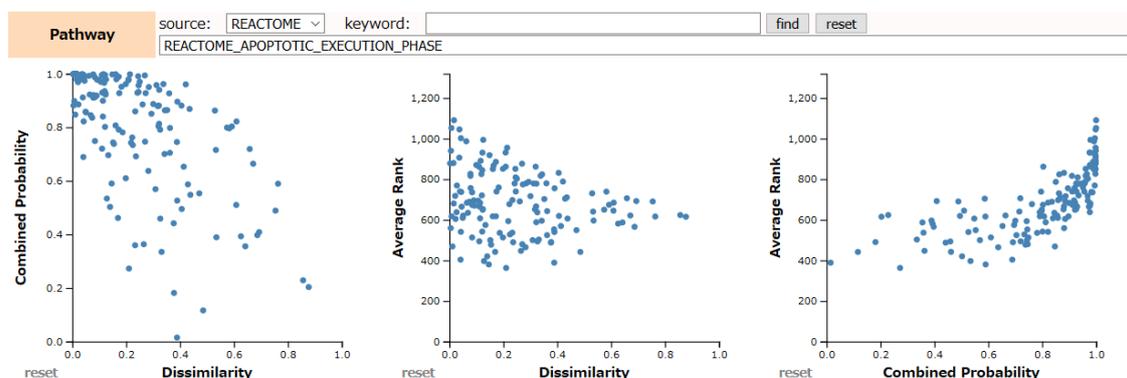
y-axis:

pinpoint time-dose 解析区分に対してブリッジ間における dose や time を選び、次に相関指標値として解析軸となる x-axis と y-axis をプルダウンメニューより選択してください。

下図は、x-axis として Pathway- Signed Jaccard、y-axis として Pathway-Spearman Correlation を選んだ図です。図中のドット(化合物)をマウスオーバーすることで化合物名が表示されます。図では、ニメスリド(Nimesulide)が Pathway-Spearman Correlation が最も高いことを示しています。これは、似たパスウェイランクでありパスウェイの up と down の方向性も正の相関であることを示しています。



またパスウェイを選択することにより、化合物の検索が可能です。解析軸としては、2.10 の解析区分が pinpoint time-dose の場合で説明した、Combined Probability, Average Rank, Dissimilarity の3つとなり、下記の3つの全組み合わせのグラフが表示されます。

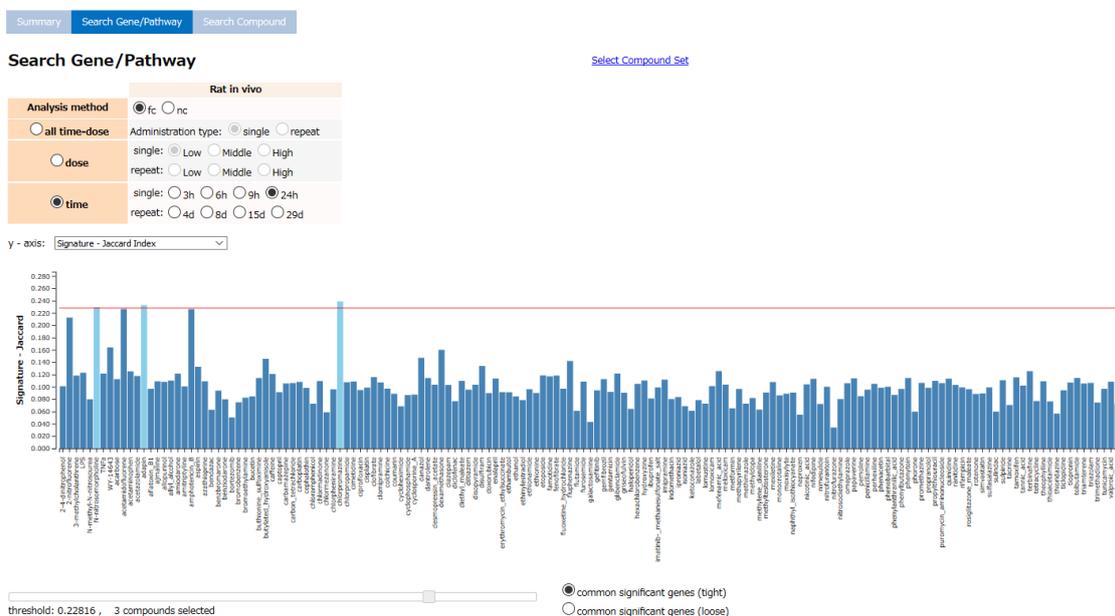


散布図の各点をクリックすると当該化合物の化合物サマリー画面(2.3 節)が別ウィンドウで表示されます。

本画面上部の Bridging Gene/Pathway サブメニューを選択すると遺伝子・パスウェイ検索画面(2.12 節)へ遷移します。Select Compound Set リンクを選択すると化合物セット選択画面(2.16 節)へ遷移します。

2.14. 遺伝子・パスウェイ検索画面(単一データセット)

Rat in vivo, Rat in vitro, Human in vitro それぞれのデータサマリー画面において、Search Gene/Pathway サブメニューを選択すると下記の画面が表示されます。



バーチャートの x 軸は化合物であり、y 軸は以下から選択できます。

軸名	内容
Signature - Jaccard Index	シグネチャに対する Jaccard 係数
Signature - Jaccard Index for Up/Down	シグネチャに対する Up/Down-regulated 遺伝子ごとの Jaccard 係数
Pathway - Jaccard Index	パスウェイに対する Jaccard 係数
Pathway - Jaccard Index for Up/Down	パスウェイに対する Up/Down-regulated 遺伝子ごとの Jaccard 係数

バーチャートの下のスライダーを動かすことにより、グラフ内の基準線(赤い直線)の位置が動き、評価値が閾値以下の化合物が選択されます。選択された化合物群に対して、共通するシグネチャ遺伝子やパスウェイが検出されます。検出方法はラジオボタンで切り替えることができます。

要素	内容
common significant genes (tight) ラジオボタン	変動量が有意である共通の遺伝子を検出(実験時間、化合物濃度、化合物種類に関して積集合)
common significant genes (loose) ラジオボタン	変動量が有意である共通の遺伝子を検出(化合物ごとに実験時間、濃度に関して和集合、化合物間で積集合)

common up/down-regulated genes (top 30) ラジオボタン	up, down それぞれにおいて、変動量の大きな共通の遺伝子を検出(上位 30 個)
--	---

3 番目の検出方法は y 軸として Signature – Jaccard Index for Up/Down を選択している場合に利用可能になります。パスウェイの場合も同様です。

検出の結果は画面下部にテーブル表示されます。

3 compounds			14 common significant genes Download CSV Download GRP		
Compound	Signature Jaccard	Pathway Jaccard	EntrezGeneID	Symbol	Description
adapin	0.233	0.291	362	AQP5	aquaporin 5
chlorpromazine	0.239	0.277	56624	ASAH2	N-acylsphingosine amidohydrolase (non-lysosomal ceramidase) 2
N-nitrosomorpholine	0.229	0.171	56896	DPYSL5	dihydropyrimidinase-like 5
			9585	KIF20B	kinesin family member 20B
			11004	KIF2C	kinesin family member 2C
			3833	KIFC1	kinesin family member C1
			90417	KNSTRN	kinetochore-localized astrin/SPAG5 binding protein
			3860	KRT13	keratin 13
			84695	LOXL3	lysyl oxidase-like 3
			90624	LYRM7	LYR motif containing 7
			4973	OLR1	oxidized low density lipoprotein (lectin-like) receptor 1
			5319	PLA2G1B	phospholipase A2, group 1B (pancreas)
			50859	SPOCK3	sparc/osteonectin, cwcv and kazal-like domains proteoglycan (testican) 3
			8676	STX11	syntaxin 11

ここで得られた内容はcsv形式および Gene set file format (*.grp)形式としてダウンロード可能です。

画面上部の Select Compound Set リンクを選択すると化合物セット選択画面(2.16 節)へ遷移します。

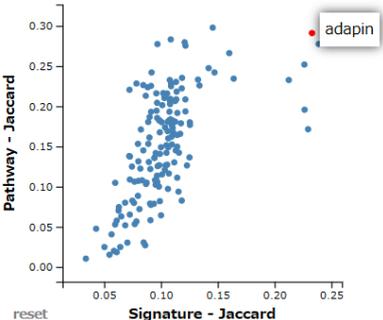
2.15. 化合物検索画面(単一データセット)

Rat in vivo, Rat in vitro, Human in vitro それぞれのデータサマリー画面において、Search Compound サブメニューを選択すると下記の画面が表示されます。

Summary Search Gene/Pathway Search Compound

Search Compound [Select Compound Set](#)

Rat in vivo	
Analysis method	<input checked="" type="radio"/> fc <input type="radio"/> nc
<input type="radio"/> all time-dose	Administration type: <input checked="" type="radio"/> single <input type="radio"/> repeat
<input type="radio"/> dose	single: <input checked="" type="radio"/> Low <input type="radio"/> Middle <input type="radio"/> High repeat: <input type="radio"/> Low <input type="radio"/> Middle <input type="radio"/> High
<input checked="" type="radio"/> time	single: <input type="radio"/> 3h <input type="radio"/> 6h <input type="radio"/> 9h <input checked="" type="radio"/> 24h repeat: <input type="radio"/> 4d <input type="radio"/> 8d <input type="radio"/> 15d <input type="radio"/> 29d



解析区分として、all time-dose, dose, time を選択できます。解析軸は x 軸がシグネチャ遺伝子の Jaccard 値、y 軸がパスウェイの Jaccard 値です。

散布図の各点は化合物を表しており、マウスオーバーすることで化合物名が表示されます。また、クリックすると当該化合物の化合物サマリー画面(2.3 節)が別ウィンドウで表示されます。

Select Compound Set リンクを選択すると化合物セット選択画面(2.16 節)へ遷移します。

2.16. 化合物セット選択画面

各検索画面において Select Compound Set リンクを選択すると、化合物セット選択画面が表示されます。

Compound Set

170 compounds selected

<input type="checkbox"/>	Compound Name	DILI-Concern			
		<input type="checkbox"/> Most	<input type="checkbox"/> Less	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Ambiguous <input type="checkbox"/> -
<input checked="" type="checkbox"/>	2-4-dinitrophenol	-			
<input checked="" type="checkbox"/>	2-nitrofluorene	-			
<input checked="" type="checkbox"/>	3-methylcholanthrene	-			
<input checked="" type="checkbox"/>	acarbose	Most			
<input checked="" type="checkbox"/>	acetamide	-			
<input checked="" type="checkbox"/>	acetamidofluorene	-			
<input checked="" type="checkbox"/>	acetaminophen	Most			
<input checked="" type="checkbox"/>	acetazolamide	Most			
<input checked="" type="checkbox"/>	adapin	-			
<input checked="" type="checkbox"/>	aflatoxin_B1	-			

Move to:

- Bridge - search gene/pathway
- Bridge - search compound
- Human in vitro - search gene/pathway
- Human in vitro - search compound
- Rat in vitro - search gene/pathway
- Rat in vitro - search compound
- Rat in vivo - search gene/pathway
- Rat in vivo - search compound

各化合物のチェックボックスを操作することで、解析に含める化合物を選択できます。FDA の Drug Induced Liver Injury Rank (DILIRank) Dataset における、DILI-Concern のグループに基づいた一括指定も可能です。

本画面からの画面遷移として以下のインターフェースが提供されています。

要素	内容
Apply ボタン	化合物選択を適用して指定された画面へ遷移
Cancel ボタン	化合物選択操作を取り消して指定された画面へ遷移

選択された化合物セットは、再び本画面で選択を変更するまで各検索画面に反映されます。

3. 連携機能

連携機能の使用方法を説明します。

本章では、toxRank や医薬基盤研のデータベースとの連携動作について説明します。

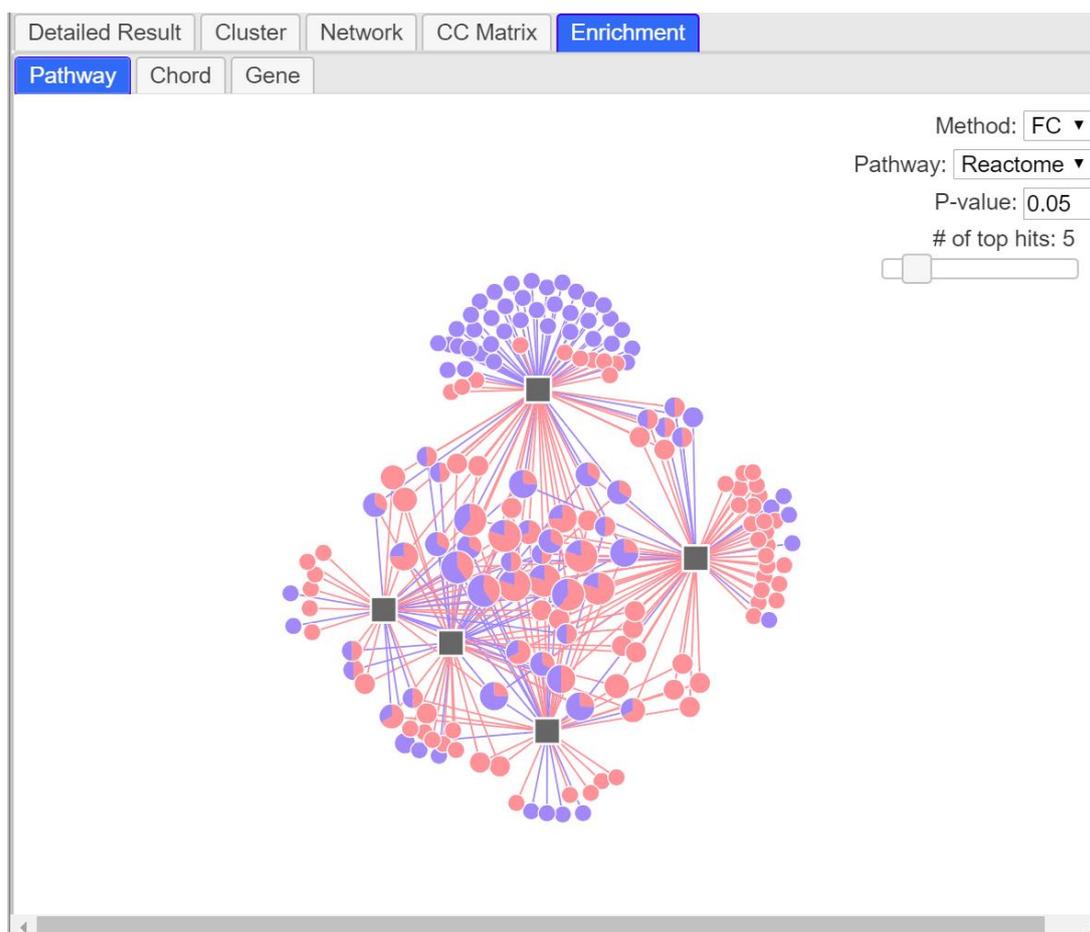
3.1. 医薬基盤研DBとの連携

本プロジェクトにおける肝毒研究班のポータルサイトからデータベースの公開を行っています。

ポータルサイトの URL: <https://dili-toolbox.nibiohn.go.jp>

3.2. toxRank からの連携

toxRank の類似度が高いインスタンスである化合物と GSEA により得られた優位なパスウェイのネットワークを表示する結果画面から toxBridge に連携可能です。



化合物ノードをクリックすると toxBridge のブラウザが開きます。

4. 問い合わせ

toxBridge

URL: <https://toxbridge.id3inst.org/top>

ご質問やご意見は下記のメールアドレスにお願いいたします。

mail: k-fukui

(+@aist.go.jp)

産業技術総合研究所

細胞分子工学研究部門

生物データサイエンスグループ

URL: <https://unit.aist.go.jp/cmb5/group/7-9Group.html>

〒135-0064 東京都江東区青海 2-4-7

産総研 臨海副都心センター別館(バイオ・IT 融合研究棟)

謝辞:

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 創薬支援推進事業「創薬支援インフォマティクスシステム構築」の支援を受けました。

Acknowledgments:

This research was supported by National Research and Development Corporation Japan Medical Research and Development Organization (AMED) Drug discovery support promotion project "Construction of drug discovery support informatics system".

本資料は著作権法による保護を受けており、本資料の利用者は、本資料の全部又は一部を、国立研究開発法人産業技術総合研究所の許諾なく無断で改変、配布、公衆送信、販売、出版、翻訳/翻案することは営利目的、非営利目的に関わらず禁じられています。

This material has been protected by copyright law, and the user of this document may modify, distribute, publicly transmit, distribute, transmit or transmit all or part of this material without prior consent of National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, Sales, publication, translation / adaptation are prohibited regardless of commercial or non-commercial purpose.



Copyright © Cellular and Molecular Biotechnology Research Institute (CMBRI), AIST, 2020 All Rights Reserved.