

大坪正史¹⁾、蓑島伸生²⁾

1) 浜松医科大学・光先端医学教育研究センター・光ゲノム医学研究室

2) 光産業創成大学院大学・バイオフィotonicsデザイン分野

遺伝性疾患と症状に対するデータベース開発の取り組み

1. 遺伝子疾患変異データベースMutationView

対象：主に単一遺伝子疾患の原因遺伝子

データと表示：各変異は症例単位で文献から収集し、頻度情報のヒストグラムとして遺伝子構造上に表現されている。

特記機能：疾患名以外にも各症例が示す症状情報も収集し、変異の種類と症状の関連や、民族集団による変異出現頻度の差異などの情報を、リアルタイムに分析・表示することを可能としている。

公開：HTML5版であり、マルチデバイスからのアクセスが可能である。

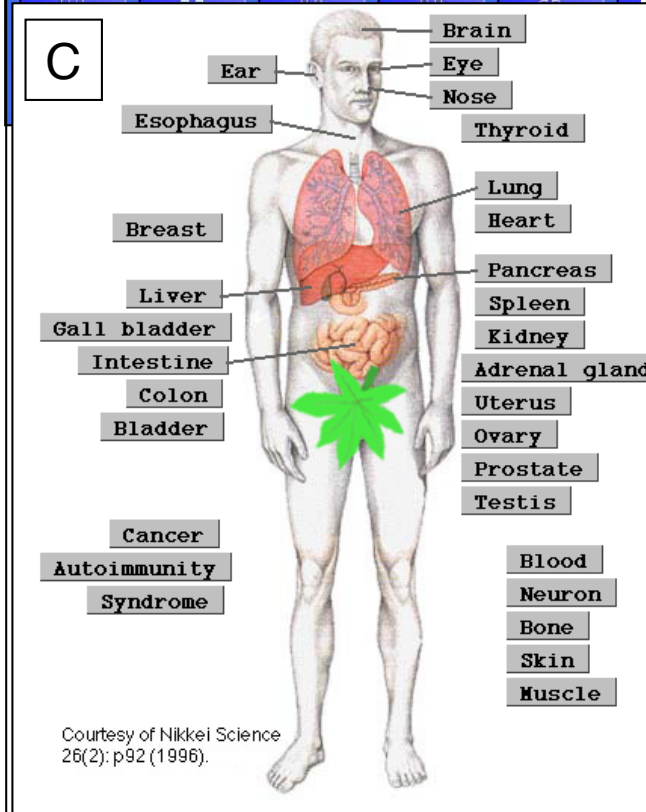
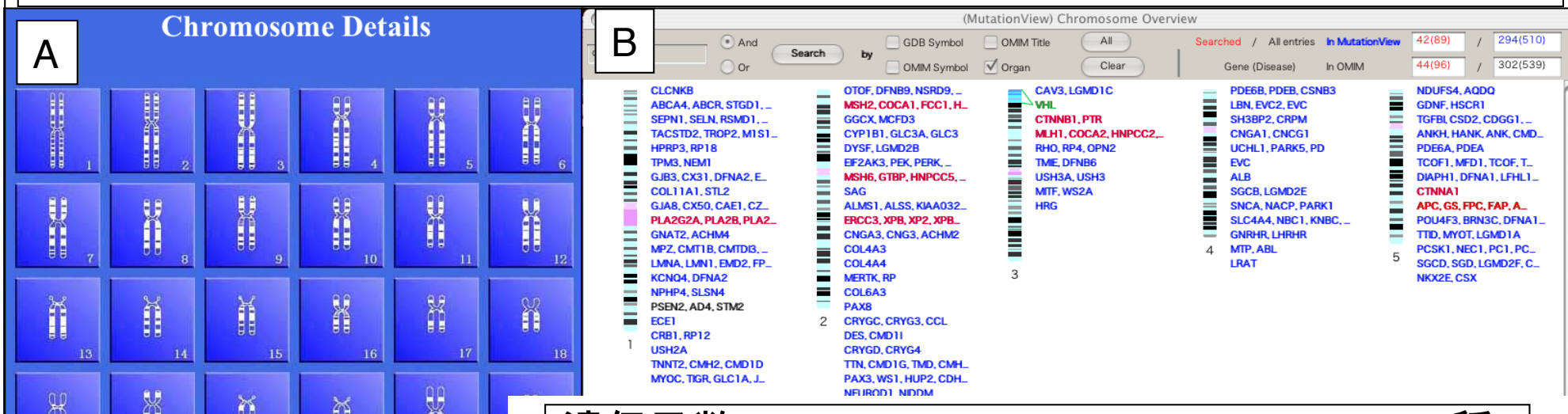
2. 階層化データベースシステムSYMPHONIE

対象：疾患の症状情報

データ：疾患の症状情報を分類・階層化して、オントロジーを構築することで、
(1) 症状及び患者のデータを使用した疾患の検索や絞り込みによる「診断支援機能」、(2) 各疾患の詳細情報および類縁疾患からの鑑別診断に有用な情報の「提示機能」を有する。

公開：現在は、システムの改訂をおこない公開を目指している。

MutationViewの主な機能と特徴: 遺伝子へのアクセス



遺伝子数

463種

疾患数

1008種

変異/多型データ (60543/3794)

64,337件

文献数

7,395報

眼科関連: 180 genes (網膜色素変性、緑内障、角膜ジストロフィ)

耳鼻科関連: 59 genes (先天性聴覚障害)

心臓疾患: 34 genes (不整脈、心筋ミオパチー、心臓奇形)

筋肉疾患: 35 genes (DMD、福山型筋ジストロフィー)

骨: 47 genes (頭頂骨異形成症、毛髪鼻指節骨異形成症)

脳・神経疾患: 88 genes (Parkinson病、Alzheimer病)

癌: 61 genes (乳癌、網膜芽細胞腫)

血液疾患: 46 genes (慢性骨髄性白血病、ミトコンドリア病)

腎臓疾患: 27

Licensed under a Creative Commons 表示4.0 国際ライセンス ©2021大坪正史(浜松医科大学)



Courtesy of Nikkei Science
26(2):p92 (1996).

A1

B

C2

A2

C1

Licensed under a Creative Commons 表示4.0国際ライセンス ©2021大坪正史(浜松医科大学)



各遺伝子情報による絞り込み: Classify機能

遺伝子の変異を、データ拡張情報（人種，疾患，発症時期，症状など）で分類表示できる。また、データのフィルタリング（特定の群の変異を表示から除外する機能）にも用いることができる。加工評価表示機能。

変異情報			症例数		結果詳細		拡張情報														
										（「人種」「疾患/タイプ」		「症状/表現型など」		「報告者」							
A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V
1	変異	ID	位置	染色体	変異	変異	変異	変異	変異	変異	変異	変異	結果	人種	Disease			Germine/ Somatic	RCC	Tumor Resion	Author
779	M	777	241	1	T	P81S						57,M96177654	C-T at nt 241 -> Pro-Ser at codon 91	Japanese	Von Hippel-Lindau	Type 1 (PHED-)	Germine	-	CNS hemangioblastoma	CRGVHLJ (1995)	
779	M	778	256	1	T	P86S						57,M96177654	C-T at nt 256 -> Pro-Ser at codon 86	Japanese	Von Hippel-Lindau	Type 1 (PHED-)	Germine	+	retinal angioma, CNS hemangioblastoma, renal cell carcinoma	CRGVHLJ (1995)	
780	M	779	257	1	T	P86L						57,M96177654	C-T at nt 257 -> Pro-Leu at codon 86	Japanese	Von Hippel-Lindau	Type 1 (PHED-)	Germine	-	retinal angioma	CRGVHLJ (1995)	
													C-G at nt 263 -> Trp-Ser		Von Hippel-Lindau						CRGVHLJ (1995)

統計機能 1) 分類，フィルタリング，再計算

①分類名称

②症例数

③詳細記事

④フィルタリング(OFF)

2) グループ化

○ Ethnic Origin

6 African American
9 American
32 American/Australian
11 Australian
7 Brazilian
2 British
4 Canadian
10 Caucasian
0 Caucasian/Japanese
8 Chinese
8 French
2 French-Canadian
5 Galician
2 German
1 Hispanic/Guatemalan
1 Iowa
30 Iowan
1 Irish
4 Italian
1 Italy
5 Japanese

○ Ethnic Origin

17 Asian
50 Caucasian
French
Spanish
Italian
German
Northern French
Scottish
French-Canadian
Canadian
British
Italy
Hispanic/Guatemalan
North American

例. 遺伝子内の変異による疾患の違い (FGFR3)

致死性骨異形成症や軟骨無形成症および軟骨低形成症のように、複数の疾患が同一の遺伝子 (FGFR3) の異なる変異に起因する例。

Thanatophoric Dysplasia (致死性異形成症)

※通常周産期致死性

- ・顕著な四肢短縮型小人症
- ・湾曲した四肢(受話器様の大腿骨etc.)
- ・鼻根部陥没を伴った比較的大きな頭
- ・狭い胸郭と呼吸困難

2型: 大腿骨彎曲が少なく、クーパー形頭蓋

(MutationView) FGFR3

Hypochondroplasia (軟骨低形成症)

- ・症状発現が幼児期以降
- ・近位四肢短縮型小人症
- ・低身長と四肢変形がより軽度 (顔貌正常、三尖手(-))
- ・重症から軽症まで連続的で多様

Achondroplasia (軟骨形成不全)

※通常非致死性

- ・出生後1年の間に著明となる低身長
- ・四肢短縮型小人症(軽度彎曲、上腕の短縮)
- ・特有な顔貌と頭・三尖手(trident hand)
- ・頭蓋・脊柱・骨盤の特有なX線所見

Selected	in Database
Case #	678
Mutation	25
Polymorphism	0
Total	25

Count	Mode	Entry Name
311	(ACH)	Achondroplasia
6	(C-AN)	Crouzon syndrome wi
75	(CRS)	Craniosynostosis
77	(HCH)	Hypochondroplasia
185	(TDI)	Thanatophoric dyspla
24	(TDII)	Thanatophoric dyspl

変異と活性の関連:

Mutation:

	[TD Type I]	[ACH]	[HCH]	[TD Type II]
R248C				
G380R				
N540K				
K650E				
FGFR3 activity (FGF(-)):	117%	21%	(15%)	64%
FGFR3 activity (FGF(+)):	108%	107%	(98%)	267%



Thanatophoric Dysplasia Type I

Achondroplasia

Hypochondroplasia

Thanatophoric Dysplasia Type II

SYMPHONIEウィンドウ

起動すると以下の3つのウィンドウが表示される。

The screenshot displays the SYMPHONIE web application interface. The main window is titled 'SYMPHONIE Client' and contains several panels. On the left, there is a 3D human figure with various organs and systems labeled. The central area is divided into several sections: 'Symptom', 'Anatomy', 'Episode', 'Physical Finding', and 'Lab Finding'. Each section has a list of items and a search bar. The 'Diseases' window is also visible on the right, showing a hierarchical list of disease categories. A callout box points to the 'Diseases' window, stating: '疾患を体系的な階層構造で表示' (Display diseases in a systematic hierarchical structure). Another callout box points to the 3D human figure, stating: 'このウィンドウの臓器や器官をスタートとして検索を開始することができる' (You can start searching using the organs and organs in this window as a starting point). The interface includes a 'Submit' button and a 'Disease - Gene Table' button.

項目名	意味
Symptom	主訴となる症状
Anatomy	疾患の関連する体の部位・臓器
Age Groups	疾患発症年齢
Episode	疾患に関連するエピソード
Physical Finding	身体所見
Laboratory Finding	検査所見

このウィンドウの臓器や器官をスタートとして検索を開始することができる

疾患を体系的な階層構造で表示

SYMPHONIE構成

SYMPHONIE
SYMPtomics Hamamatsu Ontology
for New Investigative Etiology

This system has been developed by
Medical Photobiology Department
Photon Medical Research Center
Hamamatsu University School of Medicine
in collaboration with
Department of Molecular Biology
Keio University School of Medicine &
Chi Co., Ltd.

Start SYMPHONIE

MutationView

File Edit Help

Symptom

- AbdominalSymptom
- Bleeding
- ClearWithinSeveralMonths
- DigestiveSymptom
- EarSymptom
- EyeSymptom
- FaceSymptom
- FootSymptom
- HairSymptom
- Hemiparesis
- NailSymptom
- Parosmia
- Parosmia

Anatomy

- AnimalStructures
- BodyRegion
- CardiovascularSystem
- Cells
- DigestiveSystem
- EmbryonicStructures
- EndocrineSystem
- FluidAndSecretions
- HemicAndImmuneSystems
- IntegumentarySystem
- NervousSystem

AgeGroups

- AgeGroups
- Adolescent
- Adult
- Child
- Infant

PhysicalFinding

- Anemia
- EyePhysicalFinding
- FacePhysicalFinding
- FingerPhysicalFinding
- GrowthAbnormalities
- HearingLoss
- LischNodule
- MacularDegeneration
- PyloricAtresia
- Scoliosis
- SkeletalAnomalies
- Splenomegaly

LabFinding

- ChromosomeGBandingAnalysisFinding
- ComponentFinding
- DnaRepairTestFinding
- DnaTestFinding
- ElectroencephalogramFinding
- ElectromyogramFinding
- EndoscopyFinding
- EnzymeFinding
- ImmunofluorescenceFinding
- LiverDysfunction
- PathologyFinding
- PhototestingFinding
- PigmentaryRetinalDegeneration

Submit Reset

File Edit

Diseases

- CardiovascularDiseases
- CongenitalHereditaryAndNeonatalDiseaseAndAbnormalities
- DigestiveSystemDiseases
- EndocrineSystemDiseases
- EyeDiseases
- HemicAndLymphaticSystemDiseases
- ImmuneSystemDiseases
- Neoplasms
- NervousSystemDiseases
- NutritionalAndMetabolicDiseases
- OtorhinolaryngologicDiseases
- SkinAndConnectiveTissueDiseases
- StomatognathicDiseases

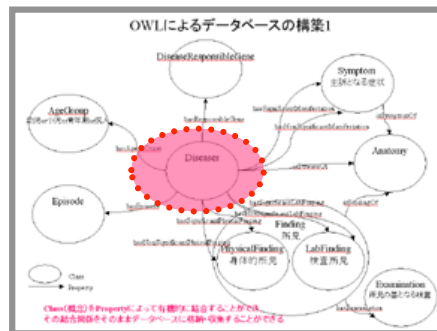
人体図上の臓器・器官名からの主訴、検査法、所見、疾患の各項目の絞り込み

・主訴、検査項目(結果)情報による疾患の確定

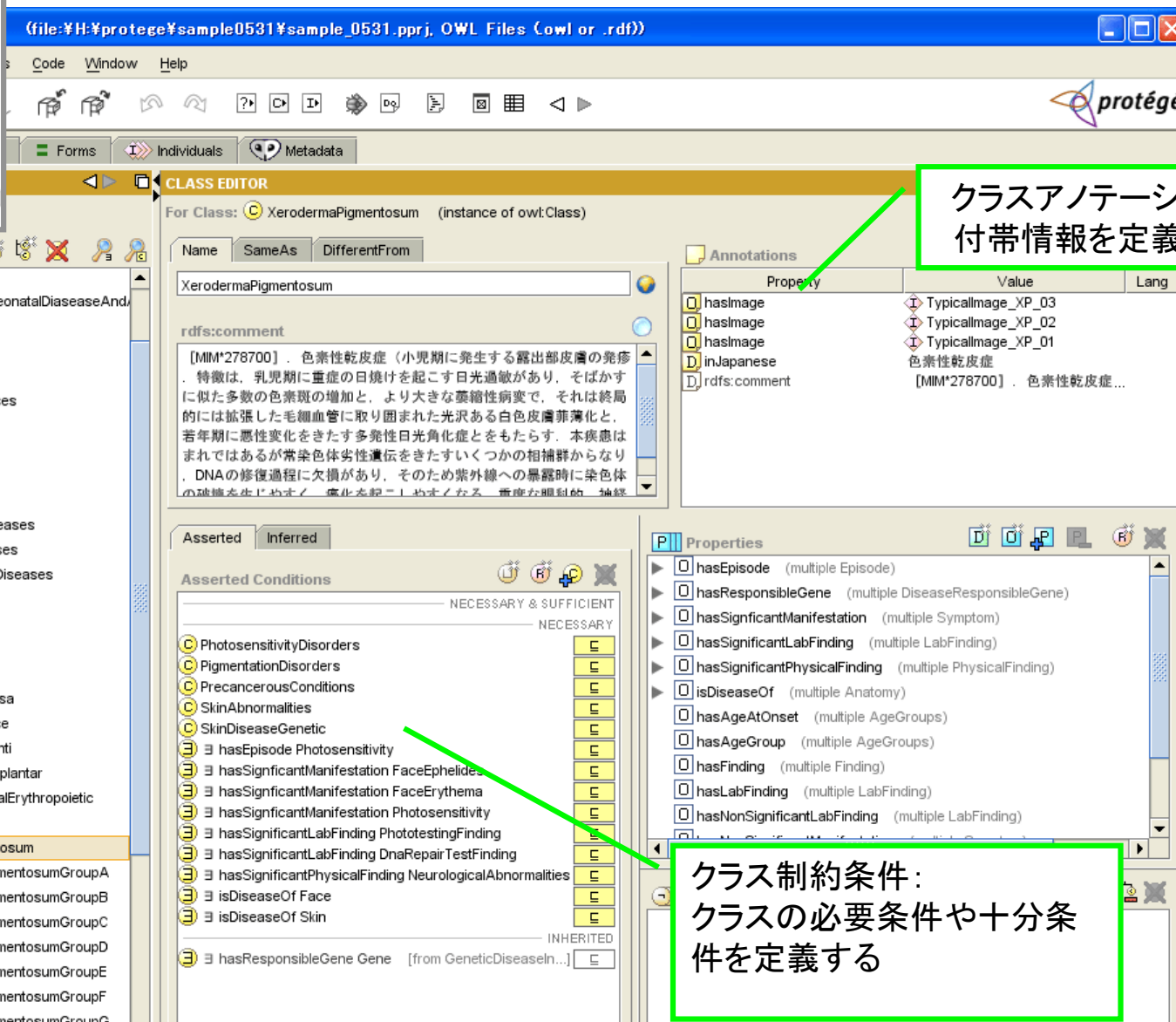
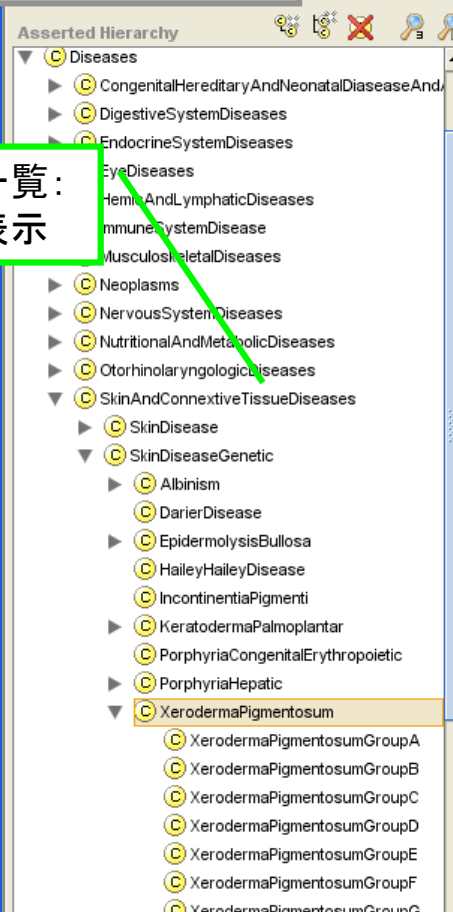
・疾患の主訴、検査鑑別法、その他情報の便覧
・(類型疾患の鑑別に有効な検査法・症状の検索)

Licensed under a Creative Commons 表示4.0国際ライセンス ©2021大坪正史(浜松医科大学)

オントロジーの構築: 症状情報の階層化



クラス一覧:
階層表示



ClassやPropertyをマウス操作によって簡単に作成・編集することができる

Internet Address

Mutation View

SYMPHONIE

<http://mutationview.jp>

未公開

研究助成

- 1) 公開促進費（重点データベース）：H15～19年度
- 2) 公開促進費（データベース）：H22～27年度、
- 3) 〃 ：H28～30年度採択を継続
- 4) 〃 ：R2～3年度、採択

(いずれも MutationView について)

システム開発：株式会社カイ