



toxRank: Toxicity Ranking order of drug-induced liver injury

ToxRank User Guide

2024 年 12 月 第 2 版

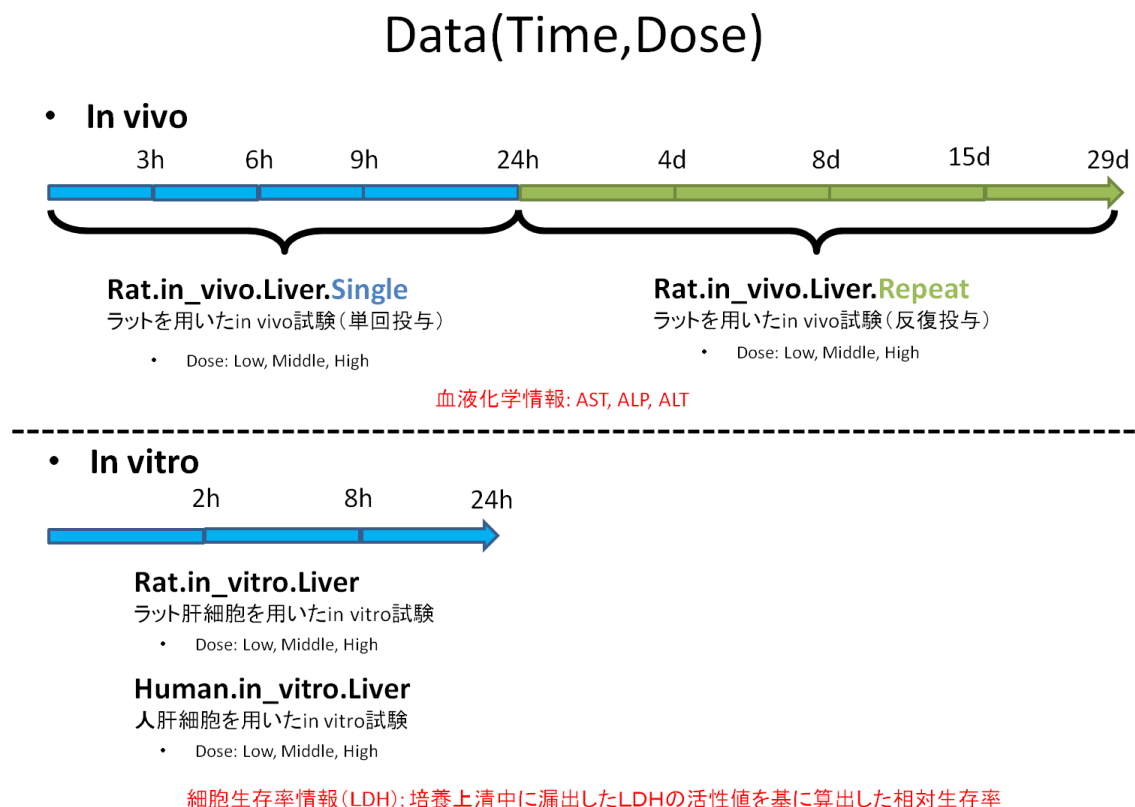
Contents

1. アプリケーション機能	1
2. アプリケーションの使用法	2
2.1. 入力ファイル	3
2.2. ランクマトリクスのカスタマイズ	7
2.3. 入力のカスタマイズ (パスウェイ入力)	9
2.4. パラメータの設定	11
3. 結果	15
3.1. クエリ結果	16
3.2. 詳細結果	18
3.3. クラスタリング	20
3.4. ネットワーク解析 (Single Data Point only)	22
3.5. エンリッチメント解析 (Single Data Point only)	26
4. Contact	34

1. アプリケーション機能

本アプリケーションは、肝毒性予測を目的として、化合物(医薬品等)をラット個体および人・ラット肝細胞へ曝露した際の遺伝子発現情報を用い、ユーザーが入力した遺伝子群の発現パターンに類似の発現プロファイルを持つ化合物一覧の類似度を表示するアプリケーションです。

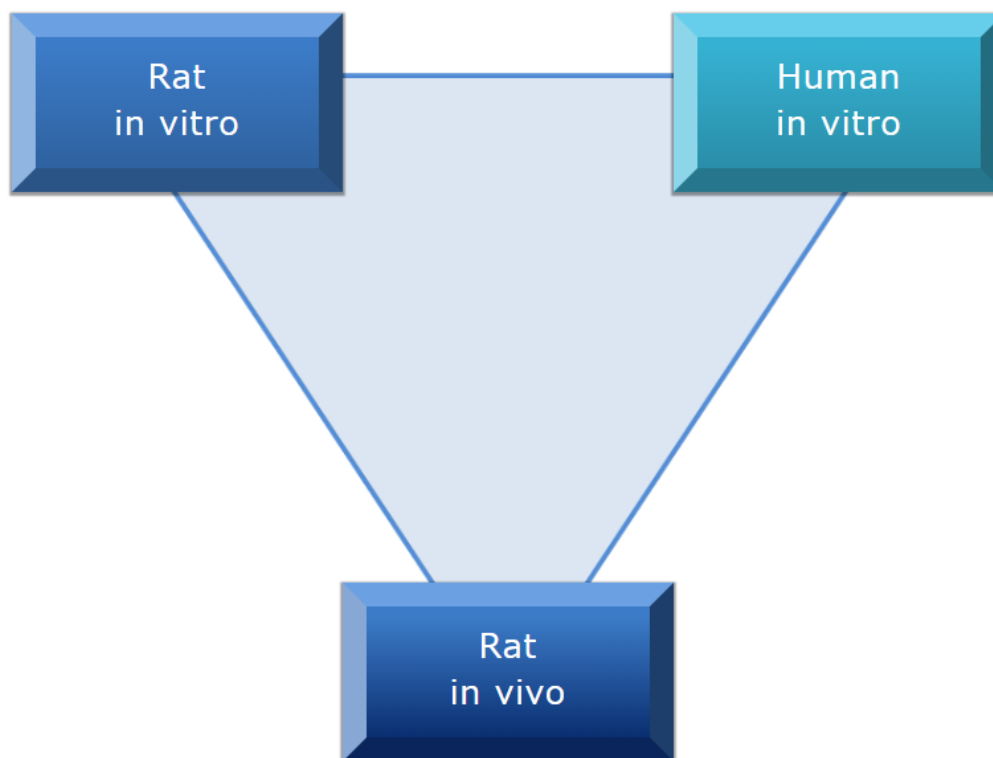
医薬基盤研究所では 158 種類の低分子化合物について行われた約 5700 個の in vivo(ラット)や in vitro(ヒト・ラット)の遺伝子発現データが公開されています¹(下図)。toxRank では、それらのデータを解析し、発現プロファイルを基にした多様なランクマトリクスを作成し、発現ベースでの類似度計算を行います。また類似度が高い化合物は、発現変動遺伝子を用いたパスウェイ解析情報や疾病情報と紐づけられています。



¹ 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. アプリケーションの使用方法

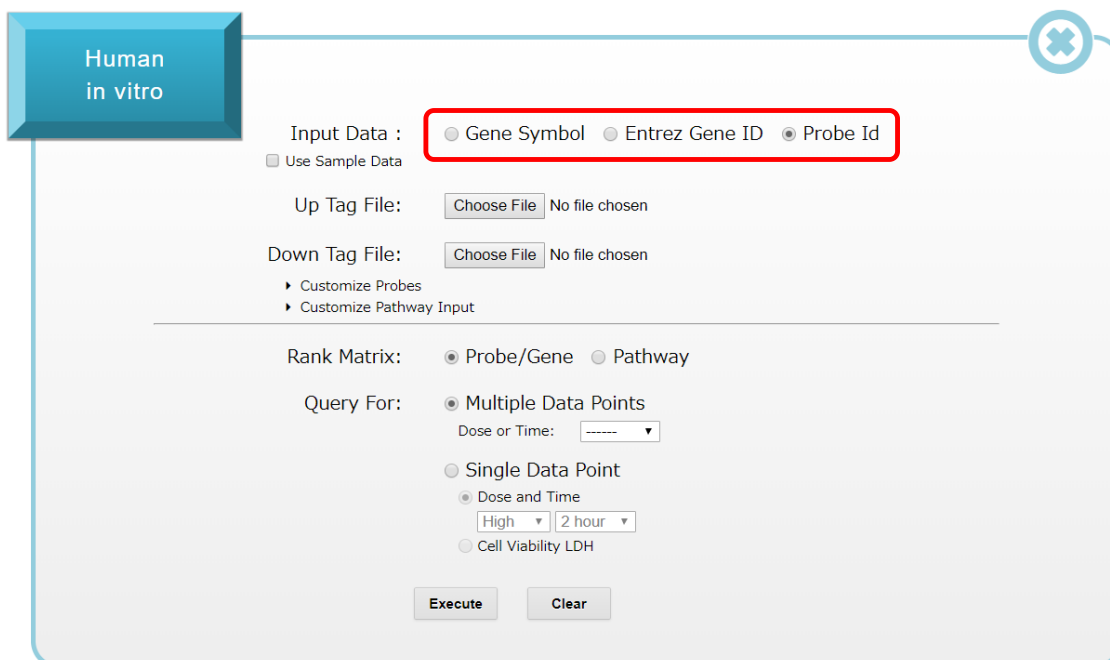
アプリケーションの使用方法を説明します。



まず Rat in vitro・Rat in vivo または Human in vitro のいずれかを選択します。

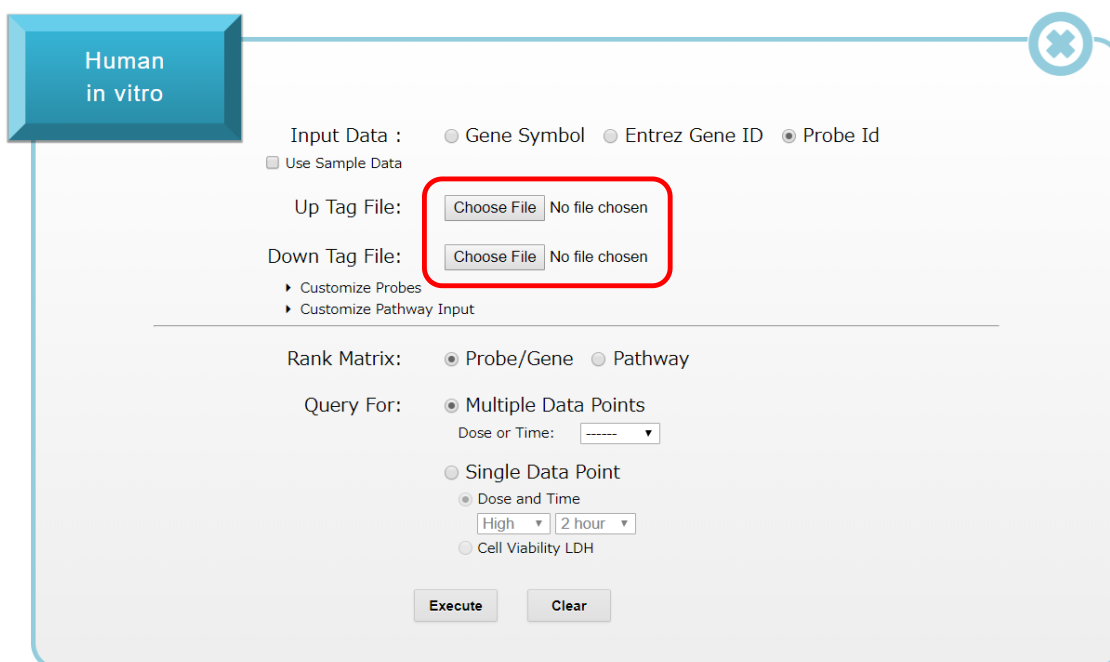
2.1. 入力ファイル

入力ファイルに合わせて Gene Symbol、Gene ID または Probe ID を選択します。



The screenshot shows the 'Human in vitro' interface. The 'Input Data' section has three radio buttons: 'Gene Symbol', 'Entrez Gene ID', and 'Probe Id'. The 'Probe Id' option is selected and highlighted with a red box. Below this, there are checkboxes for 'Use Sample Data', 'Up Tag File', and 'Down Tag File', each with a 'Choose File' button and 'No file chosen' text. There are also expandable sections for 'Customize Probes' and 'Customize Pathway Input'. The 'Rank Matrix' section has 'Probe/Gene' selected. The 'Query For' section has 'Multiple Data Points' selected, with a 'Dose or Time' dropdown menu. Below that, 'Single Data Point' is also an option, with sub-options for 'Dose and Time' (with 'High' and '2 hour' dropdowns) and 'Cell Viability LDH'. At the bottom, there are 'Execute' and 'Clear' buttons.

続いてローカルコンピュータにある入力ファイルをアップ・ダウンそれぞれについて選択します。



This screenshot is identical to the one above, but the 'Up Tag File' and 'Down Tag File' sections are highlighted with a red box. The 'Choose File' buttons and 'No file chosen' text are visible for both sections.

入力データはアップ・ダウンそれぞれの方向で検出した Probe ID、Entrez Gene ID または Gene Symbol です。

Gene Symbol の例は以下の通りです。

```
Gem  
Msrb3  
Ccna1  
Uqcc2  
...
```

Entrez Gene ID の例は以下の通りです。

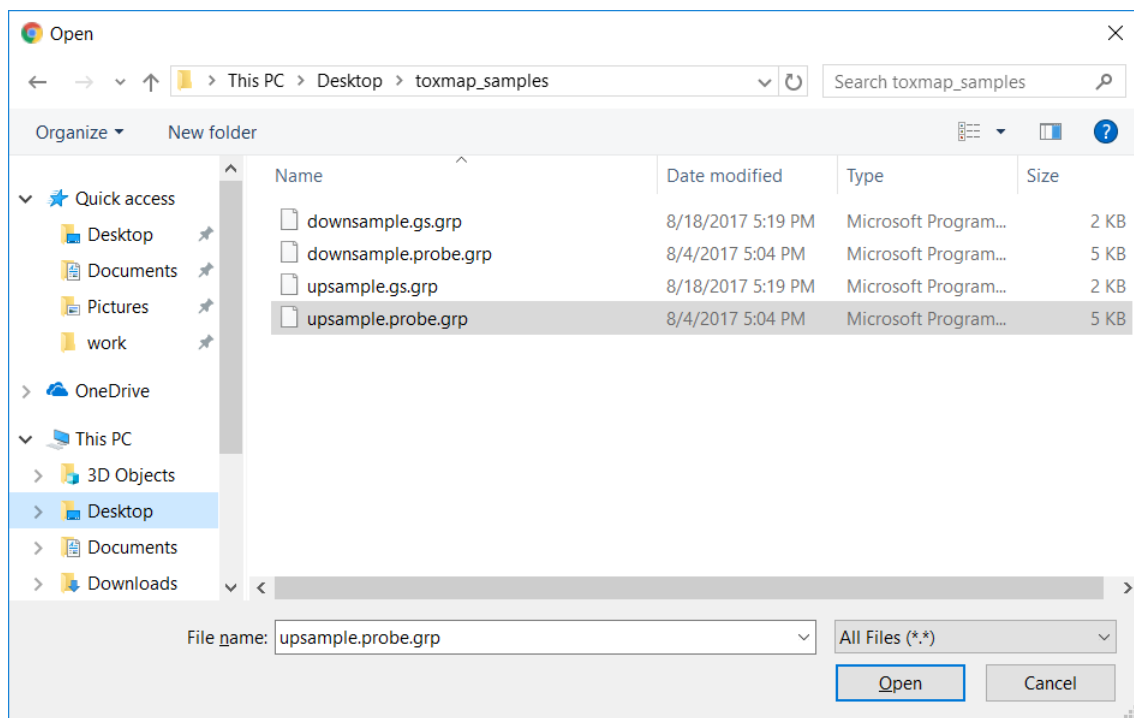
```
297902  
680038  
295052  
114494  
...
```

Probe ID の例は以下の通りです。

```
1382351_at  
1383193_at  
1382827_at  
1381727_at  
...
```

ヒトのチップは Affymetrix[®]社の Human Genome U133 Plus 2.0、ラットのチップは Rat230_2 を用いています。Probe ID を入力とする場合は、上記チップの ID を入力してください。

対象となる生物種はラットおよびヒトです。ラットの場合は in vitro・in vivo のどちらの実験にも対応しています。ヒトの場合は in vitro のみです。



選択し終わるとそれぞれのファイル名が入力フィールドに表示されます。

サンプルデータを用いる場合は、Use Sample Data のチェックボックスをクリックするとあらかじめ用意されたテスト実行用の入力ファイルを使って解析を実行します。

Human in vitro

Input Data : Gene Symbol Entrez Gene ID Probe Id

Use Sample Data

Up Tag File: [human_invitro_ratio.probe.up.txt](#)

Down Tag File: [human_invitro_ratio.probe.down.txt](#)

▶ Customize Probes

▶ Customize Pathway Input

Rank Matrix: Probe/Gene Pathway

Query For: Multiple Data Points

Dose or Time: ----- ▼

Single Data Point

Dose and Time

High ▼ 2 hour ▼

Cell Viability LDH

Execute Clear

上記ケースではヒトのチップは HG-U133_Plus_2 を用いて既に計算されたランクマトリクスをベースにして化合物の類似性検索を行います。

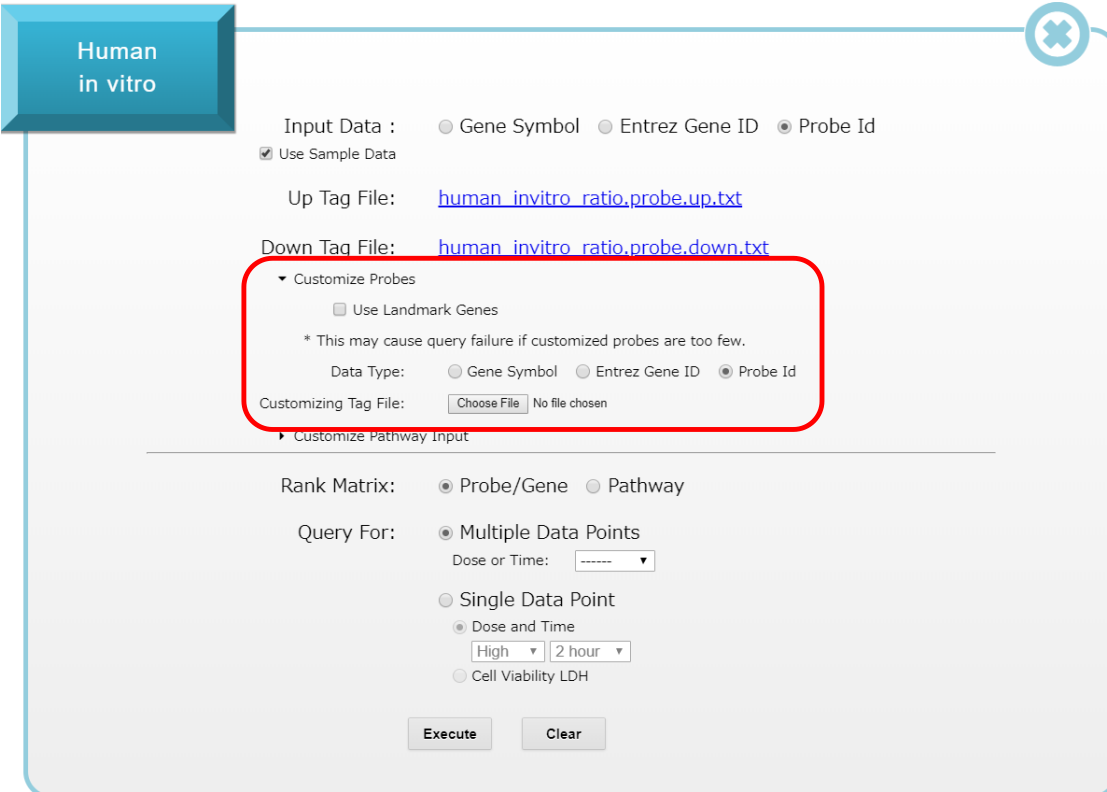
ラットの場合は Rat230_2 を用いて計算されたランクマトリクスをベースにして化合物の類似性検索を行います。

2.2. ランクマトリクスのカスタマイズ

高度な利用方法としてあらかじめ選択したプローブや遺伝子に限定したランクマトリクスを利用した解析が可能です。

Customize Probes をクリックして開きます。例題として Use Landmark Gene を選択すると、BROAD インスティテュートにより提案された「ランドマーク」と呼ばれるサブセットである 978 個の遺伝子 (Landmark Genes: <https://clue.io/connectopedia/?search=LANDMARK%20GENES>) を用いたランクマトリクスを動的に作成し計算します。

Data Type を選び、ファイル選択することで、利用者が独自に選択した遺伝子について縮小化されたランクマトリクスにより類似性検索を行うことが可能です。



The screenshot displays the 'Human in vitro' interface. A blue box on the left contains the text 'Human in vitro'. The main area is a form with various settings. The 'Customize Probes' section is highlighted with a red rounded rectangle. This section includes a checkbox for 'Use Landmark Genes', a warning message: '* This may cause query failure if customized probes are too few.', and a 'Data Type' selection with radio buttons for 'Gene Symbol', 'Entrez Gene ID', and 'Probe Id' (which is selected). Below this is a 'Customizing Tag File' field with a 'Choose File' button and the text 'No file chosen'. Other visible settings include 'Input Data' (radio buttons for 'Gene Symbol', 'Entrez Gene ID', and 'Probe Id', with 'Probe Id' selected), 'Use Sample Data' (checked), 'Up Tag File' and 'Down Tag File' (both with blue links), 'Rank Matrix' (radio buttons for 'Probe/Gene' and 'Pathway', with 'Probe/Gene' selected), and 'Query For' (radio buttons for 'Multiple Data Points', 'Single Data Point', and 'Cell Viability LDH', with 'Multiple Data Points' selected). There are also 'Execute' and 'Clear' buttons at the bottom.

Customizing Tag Fileをアップロードする際の Gene Symbol の例は以下の通りです。

HSP5
ICOS
CD28
GITR
...

下記に利用される変動ランクマトリクスのイメージ図を示します。

Human Genome U133 Plus 2.0 の Probe プローブ数は 54675 個、Rat230_2 では 31042 個です。Landmark Genes を選んだ場合、プローブ数は 978 個となります。

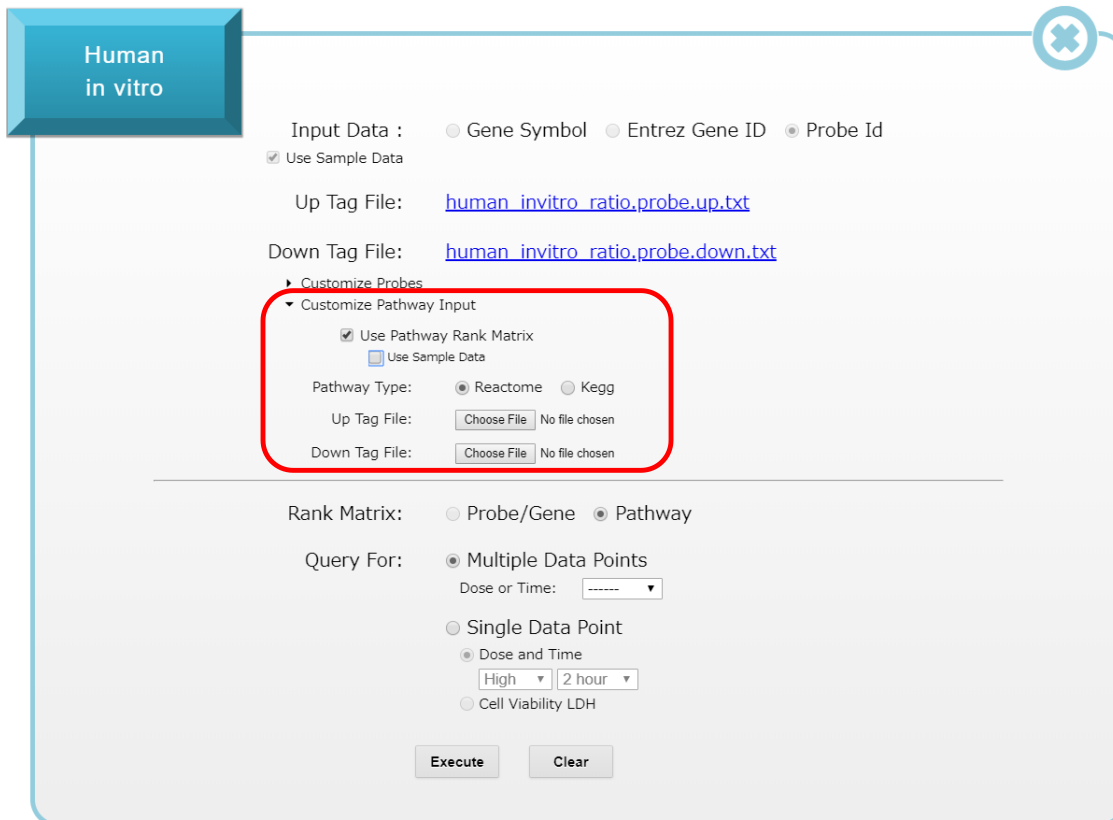
Probe					Gene					Customized				
	Drug1	Drug2	...	Drug N		Drug1	Drug2	...	Drug N		Drug1	Drug2	...	Drug N
Probe 1	10				Gene 1	10				Lmark 1	3			
Probe 2	1253				Gene 2	1053				Lmark2	393			
Probe 3	324				Gene 3	224				.	.			
.			
.			
.			
Probe N	4893				Gene N	4093				Lmark N	893			

2.3. 入力のカスタマイズ（パスウェイ入力）

別の高度な利用方法として、パスウェイを入力としてパスウェイのランクマトリクスを使用した解析が可能です。この解析は Human in vitro の場合のみ実行できます。

Customize Pathway Input をクリックして開きます。Use Pathway Rank Matrix のチェックを入れるとプローブ・遺伝子の入力ファイルは無効となり、代わりにパスウェイの入力ファイルを指定します。パスウェイは Reactome か KEGG のどちらかを選択します。

Use Sample Data を選択するとあらかじめ用意されたテスト実行用の入力ファイルを使って解析します。



The screenshot shows the 'Human in vitro' interface. A blue box on the left contains the text 'Human in vitro'. The main area contains several settings:

- Input Data : Gene Symbol Entrez Gene ID Probe Id
- Use Sample Data
- Up Tag File: [human_invitro_ratio.probe.up.txt](#)
- Down Tag File: [human_invitro_ratio.probe.down.txt](#)
- Customize Probes
- Customize Pathway Input
 - Use Pathway Rank Matrix
 - Use Sample Data
 - Pathway Type: Reactome Kegg
 - Up Tag File: No file chosen
 - Down Tag File: No file chosen
- Rank Matrix: Probe/Gene Pathway
- Query For: Multiple Data Points
 - Dose or Time: ----- ▾
- Single Data Point
 - Dose and Time
 - High ▾ | 2 hour ▾
 - Cell Viability LDH

At the bottom, there are 'Execute' and 'Clear' buttons.

利用者が入力ファイルをアップロードする際はパスウェイ名の空白をアンダースコアに変更し、REACTOME_・KEGG_の接頭辞をつけます。

Reactome の例は以下の通りです。

```
REACTOME_XENOBIOTICS
REACTOME_SIGNAL_TRANSDUCTION_BY_L1
REACTOME_CYTOCHROME_P450_ARRANGED_BY_SUBSTRATE_TYPE
...
```

KEGG の例は以下の通りです。

```
KEGG_JAK_STAT_SIGNALING_PATHWAY
KEGG_LINOLEIC_ACID_METABOLISM
KEGG_CELL_ADHESION_MOLECULES_CAMS
...
```

2.4. パラメータの設定

画面の下部ではクエリのパラメータを設定します。

Human in vitro

Input Data : Gene Symbol Entrez Gene ID Probe Id
 Use Sample Data

Up Tag File: No file chosen

Down Tag File: No file chosen

▶ Customize Probes
 ▶ Customize Pathway Input

Rank Matrix: Probe/Gene Pathway

Query For: Multiple Data Points
 Dose or Time: ----- ▼

Single Data Point
 Dose and Time
 High ▼ 2 hour ▼

Cell Viability LDH

まずクエリを行うランクマトリクスの種類を Probe/Gene または Pathway から選択します。次にクエリの対象とするデータを選択します。選択するデータは in vitro・in vivo で異なります。

in vitro の場合は以下の通りです。

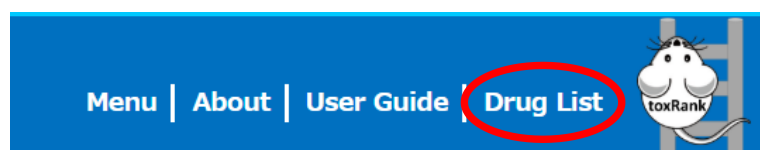
種類		意味
Multiple Data Points		対象となるランクマトリクスを以下の中から選択します。 --- (全薬量・全時間) Dose level: High / Middle / Low (全時間) Time level: 2 hr / 8 hr / 24 hr (全薬量)
Single Data Point	Dose and Time	薬量と時間を指定して Single Point のランクマトリクスを利用します。
	Cell Viability LDH	in vitro の細胞生存率データから作成されたランクマトリクスを利用します。LDH 最少値の薬量と時間の発現データを利用します。

in vivo の場合は以下の通りです。

種類		意味
Multiple Data Points (Single or Repeat)		対象となるランクマトリクスを以下の中から選択します。 --- (全薬量・全時間) Dose level: High / Middle / Low (全時間) Time level: hr or day (全薬量)
Single Data Point	Dose and Time (Single or Repeat)	薬量と時間を指定して Single Point のランクマトリクスを利用します。
	Physiological Data (Single)	Rat in vivo 実験の生理学データ(血液化学情報)を基に作成されたランクマトリクスを利用します。さらに以下の種類を選択します。 AST / ALT / ALP 最大値の薬量と時間の発現データを利用

すべての設定が終わったら Execute ボタンを押すと解析を開始します。解析には数十秒～数分の時間がかかります。解析が終わると結果画面に遷移します。

化合物ごとの時間や薬量については上部にある Drug List から参照できます。



ラット個体および人・ラット肝細胞へ曝露した際の化合物(医薬品等)リストを表示します。

Species: Experiment type: Physiological value type:

Compound Name	CAS	SMILES	PubChem CID
2,4-dinitrophenol	1326-82-5 25550-58-7 51-28-5	<chem>C1=CC(=C(C=C1[N+](=O)[O-])[N+](=O)[O-])O</chem>	1493
2-nitrofluorene	607-57-8	<chem>C1C2=CC=CC=C2C3=C1C=C(C=C3)[N+](=O)[O-]</chem>	11831
acarbose	56180-94-0	<chem>CC1C(C(C(C(O1)OC2C(OC(C(C2O)OC3C(OC(C(C3O)O)O)CO)O)O)NC4C=C(C(C(C4O)O)O)CO</chem>	444254
acetamide	60-35-5	<chem>CC(=O)N</chem>	178
acetamidofluorene	53-96-3	<chem>CC(=O)NC1=CC2=C(C=C1)C3=CC=CC=C3C2</chem>	5897
acetaminophen	103-90-2	<chem>CC(=O)NC1=CC=C(C=C1)O</chem>	1983
acetazolamide	59-66-5	<chem>CC(=O)NC1=NN=C(S1)S(=O)(=O)N</chem>	1986
adapin	3607-34-9 1668-19-5	<chem>CN(C)CCC=C1C2=CC=CC=C2COC3=CC=CC=C31</chem>	667477
aflatoxin B1	1162-65-8	<chem>COC1=C2C3=C(C(=O)CC3)C(=O)OC2=C4C5C=COC5OC4=C1</chem>	14403

Physiological value type を選択すると選択したタイプ (in vitro の場合は LDH、in vivo の場合は AST・ALT・ALP) の最小値または最大値の薬量と時間を表示します。

Species: Experiment type: Physiological value type:

Compound Name	Time	Dose	Dose Level
2,4-dinitrophenol	24 hr	100µM	High
2-nitrofluorene	24 hr	100µM	High
acarbose	24 hr	2000µM	Middle
acetamide	8 hr	10000µM	High
acetamidofluorene	24 hr	50µM	High
acetaminophen	24 hr	200µM	Low
acetazolamide	8 hr	120µM	Middle
adapin	24 hr	75µM	High
aflatoxin B1	24 hr	6µg/mL	High

各化合物をクリックするとすべての薬量と時間の組み合わせを表示します。

Species: Human Experiment type: in vitro

Time ⇅	Dose ⇅	Dose Level ⇅
8 hr	4μM	Low
24 hr	4μM	Low
8 hr	20μM	Middle
24 hr	20μM	Middle
8 hr	100μM	High
24 hr	100μM	High

3. 結果

解析結果の画面は Multiple Data Points と Single Data Point で異なります。双方に共通してある結果画面と、それぞれに固有の結果画面を解説します。

3.1. クエリ結果

Query Analysis タブは共通の結果です。ランクマトリクスを利用し計算した際の入力情報を表示します。

Input Information タブではクエリの設定を確認できます。

Query Analysis	Detailed Result	Cluster	Network	Enrichment	
Input Information	Probe	Up Pathway	Down Pathway	Up Disease	Down Disease
Species: Human					
Test Type: in vitro					
Input Data Type: Probe					
Up Tag File: human_invitro_ratio.probe.up.txt					
Down Tag File: human_invitro_ratio.probe.down.txt					
Rank Matrix: Probe/Gene					
Query For: Single Data Point					
Dose: High					
Time: 24hr					

Probe タブまたは Gene ID タブ・Gene Symbol タブでは入力したプローブや遺伝子のアップとダウンの一覧を表示します。

Query Analysis	Detailed Result	Cluster	Network	Enrichment	
Input Information	Probe	Up Pathway	Down Pathway	Up Disease	Down Disease
Up Tags					
Down Tags					
Probe ▾					
Probe ▾					
1552372_at					
1552394_a_at					
1552436_a_at					
1552509_a_at					
1552514_at					
1552522_at					
1552657_a_at					
1552666_a_at					
1552296_at					
1552325_at					
1552502_s_at					
1552548_at					
1552566_at					
1552592_at					
1552742_at					
1552783_at					

Up/Down Pathway タブでは、入力したプローブ・遺伝子のアップ・ダウンそれぞれの、パスウェイ情報を用いた超幾何分布解析による結果を表示します。

Query Analysis							Detailed Result	Cluster	Network	Enrichment
Input Information	Probe	Up Pathway	Down Pathway	Up Disease	Down Disease					
Pathway	x	n	M	N	p					
REACTOME_XENOBIOTICS	4	118	16	8899	4.727323e-05					
REACTOME_SIGNAL_TRANSDUCTION_BY_L1	5	118	34	8899	7.703827e-05					
KEGG_JAK_STAT_SIGNALING_PATHWAY	7	118	155	8899	0.004460815					
REACTOME_CYTOCHROME_P450_ARRANGED_BY_SUBSTRATE_TYPE	4	118	51	8899	0.004542406					
BIOCARTA_EDG1_PATHWAY	3	118	27	8899	0.0052711					
REACTOME_RECYCLING_PATHWAY_OF_L1	3	118	27	8899	0.0052711					
REACTOME_L1CAM_INTERACTIONS	5	118	86	8899	0.005582945					
KEGG_LINOLEIC_ACID_METABOLISM	3	118	29	8899	0.006459561					

Up/Down Disease タブでは入力したプローブ・遺伝子のアップ・ダウンそれぞれの、疾病情報を用いた超幾何分布解析による結果を表示します。

Query Analysis							Detailed Result	Cluster	Network	Enrichment
Input Information	Probe	Up Pathway	Down Pathway	Up Disease	Down Disease					
Disease	x	n	M	N	p					
autism_spectrum_disorder-up_dz:1033	18	274	309	17090	2.687175e-06					
fragile_X_syndrome-up_dz:515	16	274	280	17090	1.235717e-05					
breast_cancer-dn_dz:52	16	274	347	17090	0.000160069					
bipolar_disorder-up_dz:546	12	274	241	17090	0.0005342225					
chronic_myeloid_leukemia-up_dz:4	15	274	361	17090	0.0007583991					
polycystic_ovary_syndrome-up_dz:559	12	274	260	17090	0.001037662					
ulcerative_colitis-up_dz:591	12	274	276	17090	0.001722835					
breast_cancer-dn_dz:392	12	274	303	17090	0.00369627					

3.2. 詳細結果

Detailed Result タブは Multiple Data Points と Single Data Point に共通の結果です。ランクマトリクスを利用し計算した結果を類似度 (score) の高い順に一覧を表示します。

toxRank Result

[>>Back to menu](#)



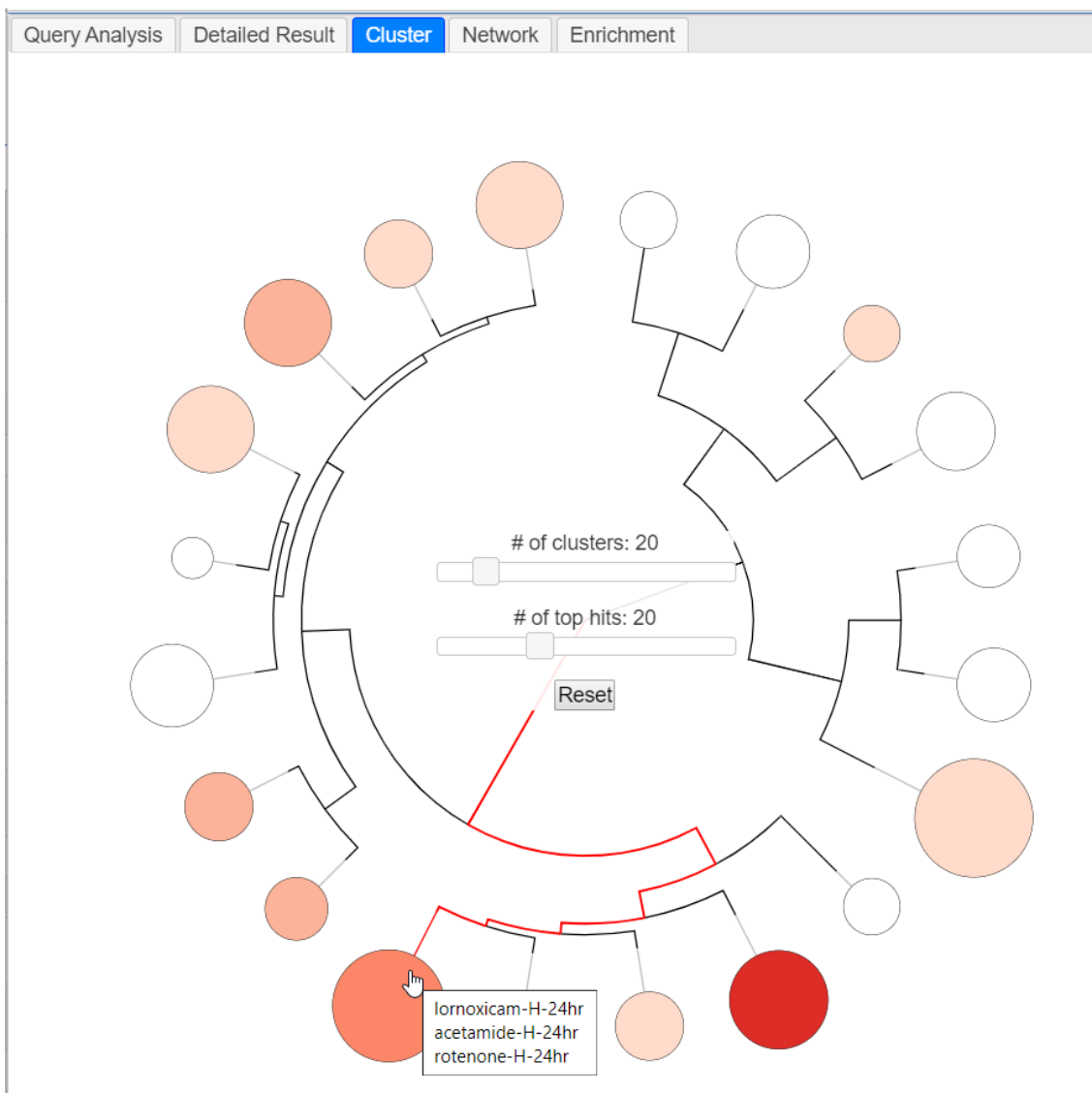
Query Analysis	Detailed Result	Cluster	Network	Enrichment	Download				
Rank	Compound Name	Dose	Dose Level	Time	Score	Up	Down	DILI Concern	
1	thioacetamide	10000 µM	High	24 hr	1.000	0.346	-0.249	---	
2	rifampicin	70 µM	High	24 hr	0.907	0.262	-0.277	---	
3	valproic acid	5000 µM	High	24 hr	0.823	0.302	-0.188	Most	
4	ethionamide	600 µM	High	24 hr	0.816	0.275	-0.211	Less	
5	acetaminophen	5000 µM	High	24 hr	0.801	0.286	-0.191	Most	
6	nitrosodiethylamine	10000 µM	High	24 hr	0.764	0.244	-0.211	---	
7	2-nitrofluorene	100 µM	High	24 hr	0.699	0.218	-0.198	---	
8	bendazac	200 µM	High	24 hr	0.695	0.215	-0.198	Most	
9	labetalol	140 µM	High	24 hr	0.686	0.190	-0.219	Most	
10	lornoxicam	15 µM	High	24 hr	0.664	0.226	-0.168	---	
11	methyl dopa	50 µM	High	24 hr	0.660	0.193	-0.200	Most	
12	alpidem	10 µM	High	24 hr	0.649	0.201	-0.185	Most	
13	acetamide	10000 µM	High	24 hr	0.635	0.205	-0.173	---	
14	carbamazepine	300 µM	High	24 hr	0.630	0.208	-0.167	Most	
15	gemfibrozil	100 µM	High	24 hr	0.630	0.209	-0.166	Most	

各列の意味は以下の通りです。

列名	意味
Rank	類似度の高い順による順序
Compound Name	化合物名
Dose	薬量
Dose Level	薬量の相対値 (High / Middle / Low)
Time	時間
Score	スコアは+1 から-1 の値を取ります。このスコアによりソートされています。高い正のスコアは、クエリーのインプット・タグ(シグネチャー)が対応する照会ランクマトリクスのインスタンスと正の対応する発現を誘導したことを示しています(類似度が高い)。高い負のスコアは、クエリーのインプット・タグが対応する照会ランクマトリクスのインスタンスと逆の発現を誘導したことを示しています(類似度が低い)。
Up	up スコアは+1 から-1 の値を取ります。高い正のアップスコアは、対応する up タグリストのプローブセットの発現を誘導したことを示しています。高い負のアップスコアは、up タグリストのプローブセットの発現を抑制したことを示しています。
Down	down スコアは+1 から-1 の値を取ります。高い負のダウンスコアは、down タグリスト中のプローブセットの発現を誘導したことを示しています。高い正のスコアは、down タグリストのプローブセットの発現を抑制したことを示しています。
DILI Concern	FDA ガイダンスの臨床開発における薬物性肝障害 (Drug-Induced Liver Injury: DILI)に関する指標を表示 (Mos.Less,NO)しています。---は DILI リストに対象化合物のエントリーが無い場合です。

3.3. クラスタリング

Cluster タブは全インスタンスをクラスタリングした結果と、Detailed Results の上位インスタンスがどのクラスターに所属するかを可視化します。



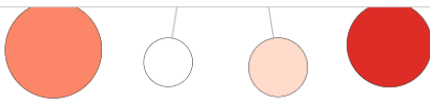
外周の円はクラスターを表しており、円の大きさはクラスターに所属するインスタンス数に比例します。中心からクラスター円までの距離がクラスター間の距離を表します。円の色の濃さは Detailed Result の上位インスタンスがいくつクラスターに所属しているかを表します。クラスターにマウスオーバーするとツールチップに所属する上位インスタンスの概略を表示します。

画面中央のスライダーは、クラスタリングの粒度(# of clusters)とハイライトする Detailed

Result 上位インスタンス数(# of top hits)を設定します。スライダーを動かすとリアルタイムで結果が図に反映されます。上位インスタンスは score が 0.5 以上のものだけであることに注意してください。

クラスタの円をクリックするとそのクラスタに所属する Detailed Result のインスタンス一覧を表示します。

Rank	Compound Name	Dose Level	Time	Score	Up	Down	DILI Concern
10	lornoxicam	High	24 hr	0.664	0.226	-0.168	---
13	acetamide	High	24 hr	0.635	0.205	-0.173	---
17	rotenone	High	24 hr	0.624	0.182	-0.189	---
52	interleukin_6	High	24 hr	0.512	0.156	-0.149	---
58	ethinylestradiol	High	24 hr	0.000	0.244	0.155	---
62	thioridazine	High	24 hr	0.000	0.214	0.175	Less
67	bromobenzene	High	24 hr	0.000	0.205	0.202	---
68	amiodarone	High	24 hr	0.000	0.201	0.160	Most
73	cimetidine	High	24 hr	0.000	0.194	0.217	Less
77	griseofulvin	High	24 hr	0.000	0.190	0.172	Most
87	tiopronin	High	24 hr	0.000	0.171	0.167	Less
91	bucetin	High	24 hr	0.000	0.168	0.165	---
96	ethanol	High	24 hr	0.000	0.162	0.128	---
147	fenofibrate	High	24 hr	-0.908	-0.166	0.184	Less
151	monocrotaline	High	24 hr	-0.953	-0.162	0.205	---
155	acetazolamide	High	24 hr	-0.999	-0.195	0.190	Most
156	triazolam	High	24 hr	-1.000	-0.177	0.209	Less



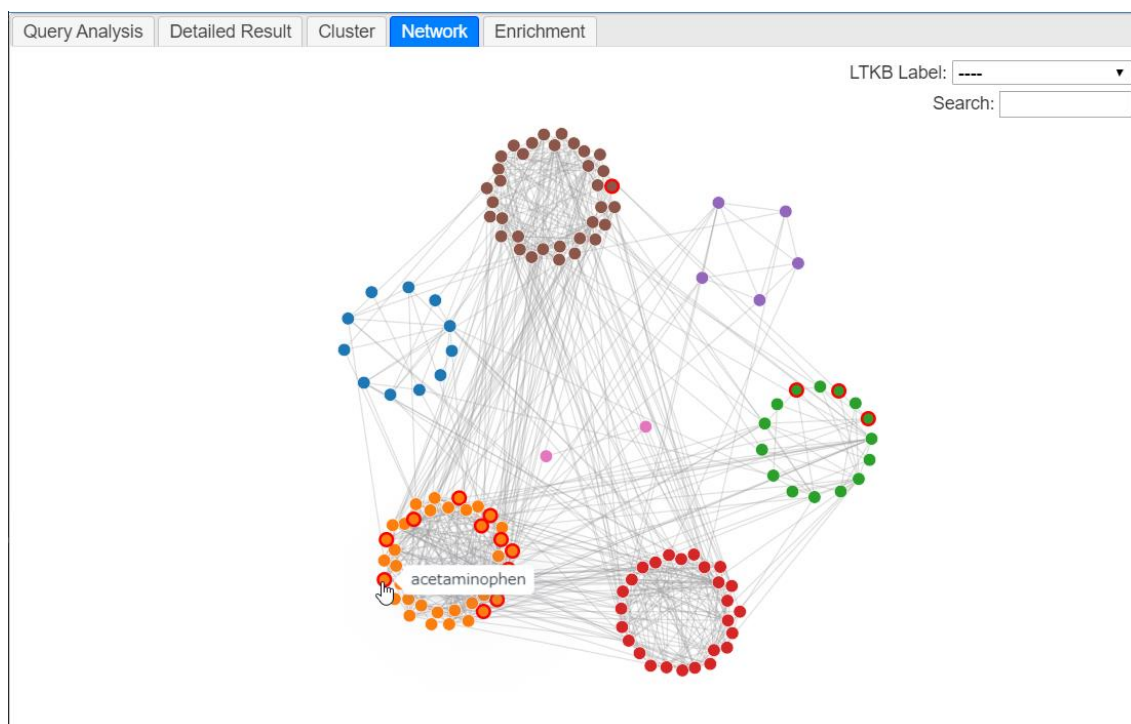
上位インスタンスとして図中でハイライトされているインスタンスは赤字で表示します。各列の意味については 3.1 詳細結果を参照してください。

3.4. ネットワーク解析 (Single Data Point only)

Rank Matrix に Probe/Gene を選択し Single Data Point を選んだ解析では、Query Analysis・Detailed Result・Cluster に加えて、結果画面には Network タブを表示します。

Network タブでは各インスタンスのネットワーク解析結果を表示します。

図中の点がインスタンスを表し、各点はクラスターごとに色分け・グループ化して表示します。Detailed Result の上位 20 位以内でかつ score が 0.5 以上のインスタンスは赤枠で強調表示されています。点にマウスオーバーするとインスタンスの化合物名をツールチップに表示します。



クラスタのいずれかのノードをクリックするとクラスタに所属するインスタンスの一覧を表示します。上位インスタンスとして図中でハイライトされているインスタンスは赤字で表示します。各列の意味については 3.1 詳細結果を参照してください。

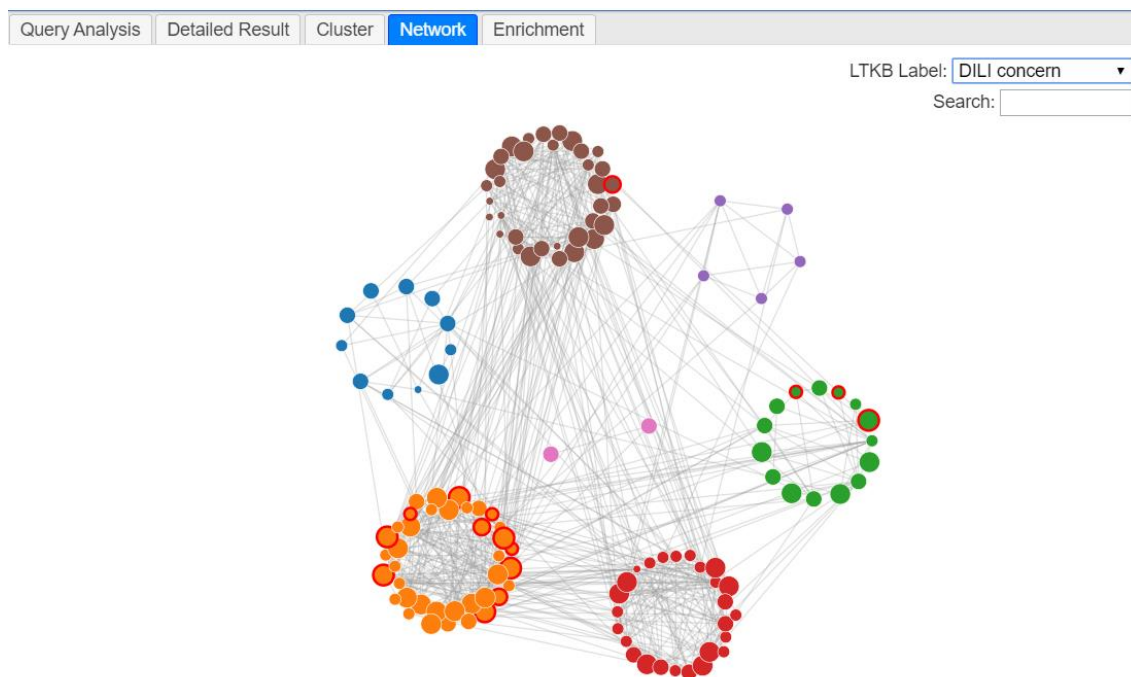
Rank ↕	Compound Name	Dose Level ↕	Time ↕	Score ↕	Up ↕	Down ↕
1	thioacetamide	High	24 hr	1.000	0.346	-0.249
2	rifampicin	High	24 hr	0.907	0.262	-0.277
3	valproic acid	High	24 hr	0.823	0.302	-0.188
4	ethionamide	High	24 hr	0.816	0.275	-0.211
5	acetaminophen	High	24 hr	0.801	0.286	-0.191
7	2-nitrofluorene	High	24 hr	0.699	0.218	-0.198
9	labetalol	High	24 hr	0.686	0.190	-0.219
12	alpidem	High	24 hr	0.649	0.201	-0.185
14	carbamazepine	High	24 hr	0.630	0.208	-0.167
18	flutamide	High	24 hr	0.619	0.184	-0.185
20	cyclophosphamide	High	24 hr	0.612	0.196	-0.168
25	isoniazid	High	24 hr	0.607	0.168	-0.193
26	coumarin	High	24 hr	0.606	0.192	-0.169
27	indomethacin	High	24 hr	0.599	0.197	-0.160
30	cyclosporine A	High	24 hr	0.592	0.178	-0.174
31	diclofenac	High	24 hr	0.588	0.197	-0.153
33	clozapine	High	24 hr	0.582	0.187	-0.160
34	perhexiline	High	24 hr	0.581	0.182	-0.164
40	naphthyl isothiocyanate	High	24 hr	0.550	0.178	-0.149

右上にある LTKB (Liver Toxicity Knowledge Base) label^{2,3}では、FDA が公開している薬剤性肝障害 (FDA-approved drug label of DILI) のラベルに基づきインスタンスノードの大きさを変更します。

² Chen M, Vijay V, Shi Q, Liu Z, Fang H, Tongdd W., "FDA-approved drug labeling for the study of drug-induced liver injury." *Drug Discov Today*. 2011 Aug;16(15-16):697-703.

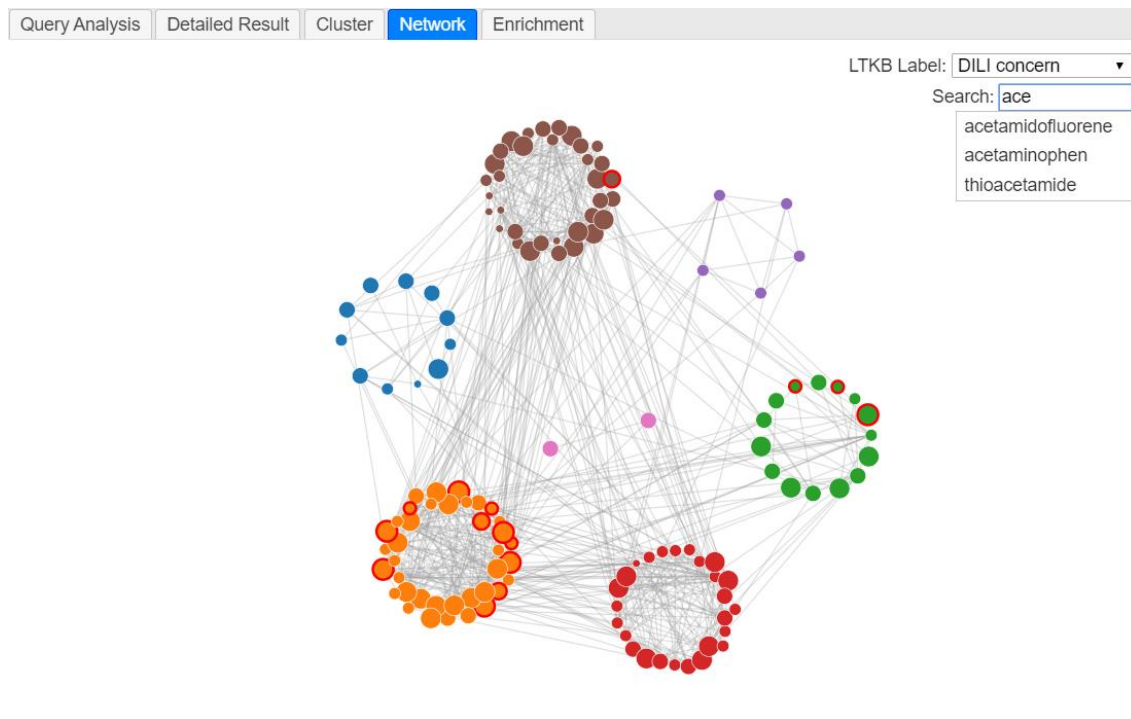
³ Shraddha Thakkar , Minjun chen , Hong Fang , Zhichao Liu , Ruth Roberts & Weida Tong, "The Liver Toxicity Knowledge Base (LTKB) and drug-induced liver injury (DILI) classification for assessment of human liver injury", *Journal Expert Review of Gastroenterology & Hepatology* Volume 12, 2018 - Issue 1 Pages 31-38

インスタンスノードの大きさは、薬物性肝障害があるものほど大きく表示し (eg: most-DILI-concern)、ないインスタンスは小さく表示 (eg: No-DILI-concern) します。尚、FDA-approved drug label of DILI に登録されていない化合物 (インスタンス) については大きさのなかで 2 番目に小さな大きさで表示します (eg. DILI_CONCERN の場合は No-DILI-concern より一つ大きい)。



略称	ラベル
DILI concern	Most, Less, NO-DILI-CONCERN
Severity Class	8 - 1
Greene Annotation	HH,WE,NE
Xu Annotation	Positive, Negative
O'Brien Annotation	Severely, Moderately, Non-toxic
Suzuki Annotation	3 - 1
Guo Annotation	3 - 1
Sakatis Annotation	Hepatotoxic, non-hepatotoxic

Search テキストボックスではネットワーク上に表示されたインスタンスノードを化合物名で検索します。

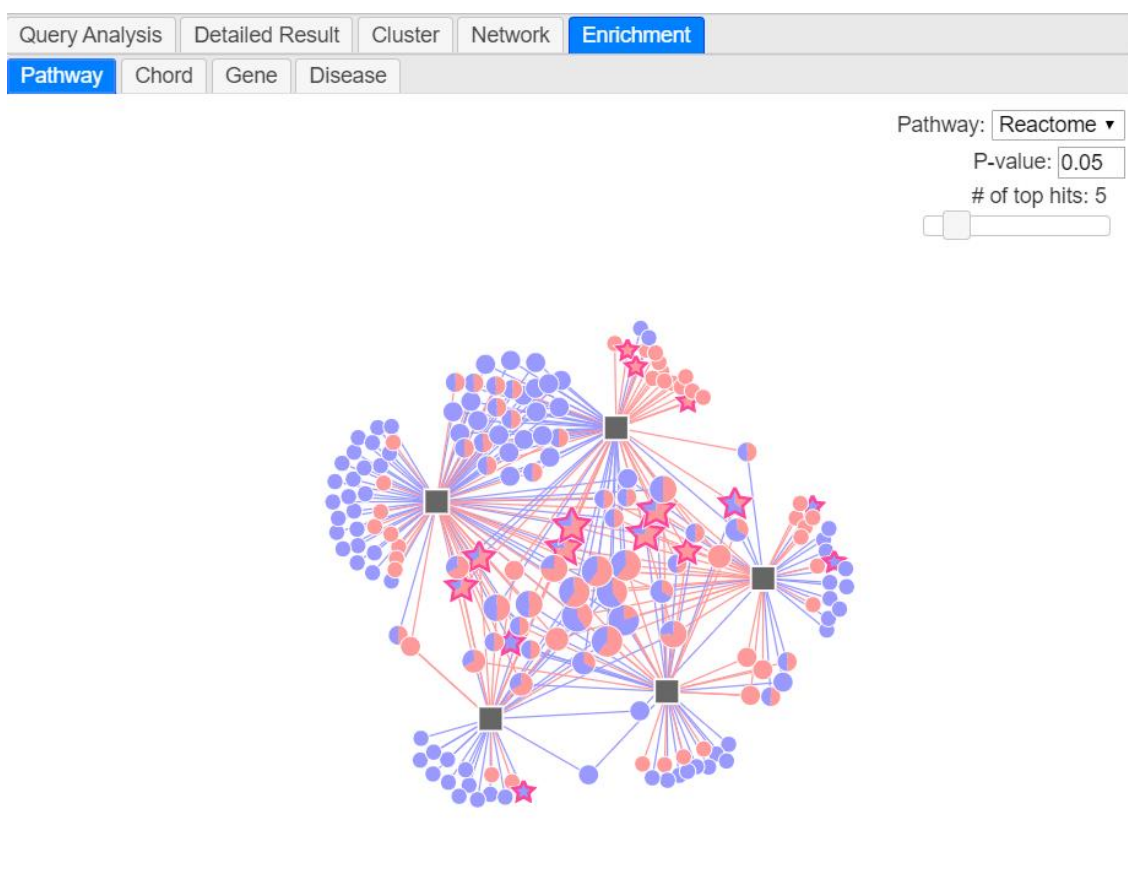


3.5. エンリッチメント解析 (Single Data Point only)

Rank Matrix に Probe/Gene を選択し Single Data Point を選んだ解析では、Query Analysis・Detailed Result・Cluster に加えて、結果画面には Enrichment タブを表示します。Enrichment タブの配下には Pathway・Chord・Gene・Disease のタブがあります。

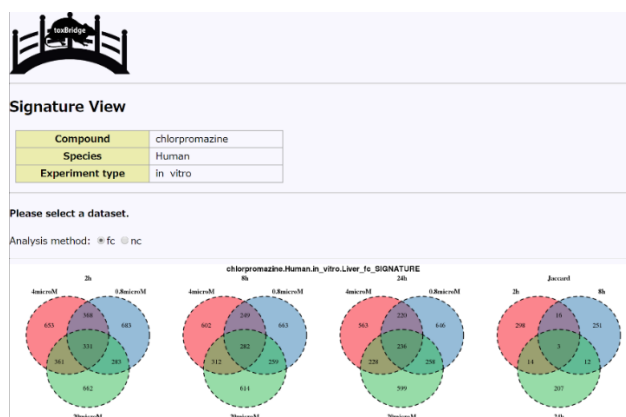
Pathway タブは類似度が高いインスタンスである化合物と GSEA により得られた有意なパスウェイのネットワークを表示します。画面右側のメニューから類似度が高い化合物の数やパスウェイ等を選択できます。赤色が有意な up regulated、青色が down regulated パスウェイです。画面右側のメニューから、選択的に表示させたいパスウェイの種類、p 値、及び類似度が高い化合物 (Enrichment score が高い順番) の数を選択できます。

星ノードは、インプットとして与えた Probe/Gene 情報を用い Query Analysis で有意 ($p < 0.05$) なパスウェイを示しています。

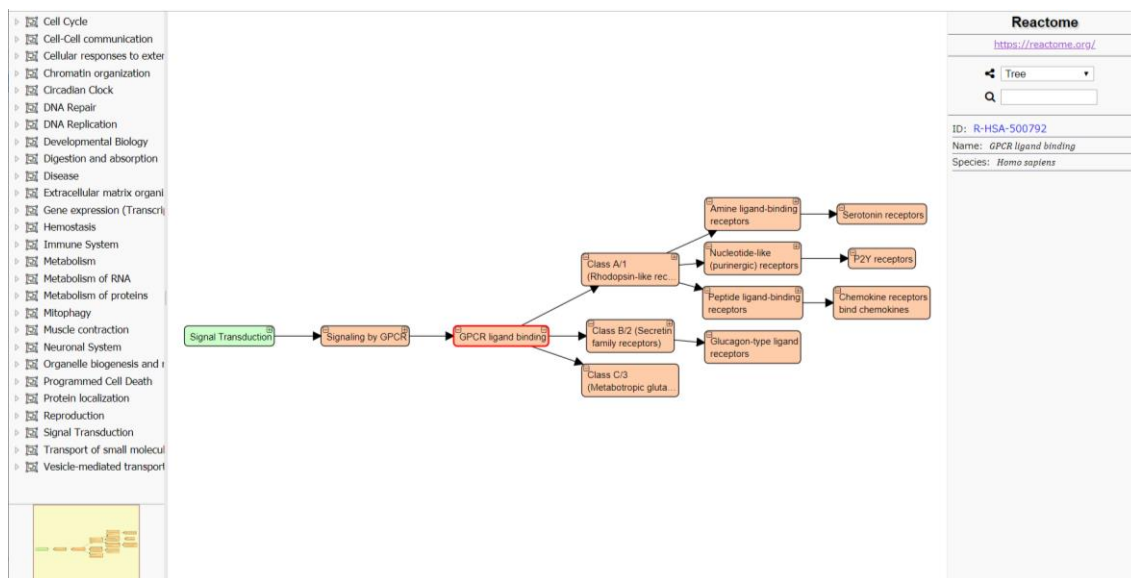


シンボル	詳細
●	Up regulated パスウェイ
●	Down regulated パスウェイ
■	化合物
★	Up regulated でインポートに含まれるパスウェイ Query Analysis -> Pathway Up で得られたパスウェイを星印で示します。
★	Down regulated でインポートに含まれるパスウェイ Query Analysis -> Pathway Down で得られたパスウェイを星印で示します。

化合物ノード ■ をクリックするとブラウザが開き toxBridge と連携します。表示しているパスウェイ情報はシグネチャー分子を用いて GSEA により得られた結果を表示します。詳細は toxBridge を参考ください。

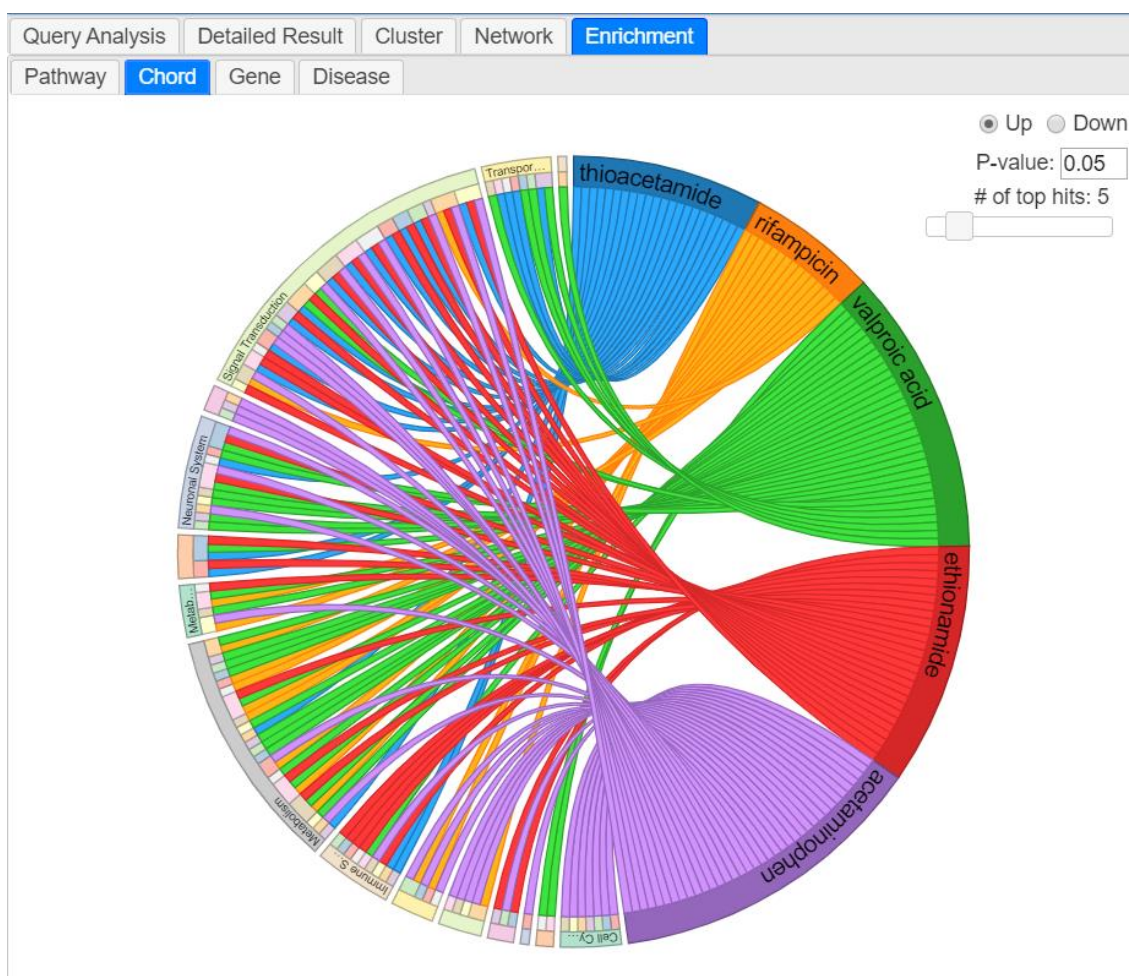


パスウェイのノードをクリックするとブラウザが開き、パスウェイのツリー構造 (Reactome と KEGG) を表示する画面が開きます。ここでは、類似化合物とパスウェイにおけるツリー構造 (もしくはオントロジー) の根ノード (root node) との関連性を可視化します。クリックしたパスウェイのノードから根ノードまでのパスウェイと、クリックしたパスウェイ配下のアクティブ・ノードを表示し、各ノードの田をクリックすると子ノードをさらに展開します。



Pathway タブでクリックしたノードと同じ根ノードに所属しており、かつ有意なパスウェイ (Pathway タブ内に表示されていたパスウェイ) をオレンジ色で表示しています。

Chord タブは化合物と Reactome パスウェイのコードダイアグラムを表示します。



各パスウェイのノードセグメントをクリックすると GSEA の画面が開きます。

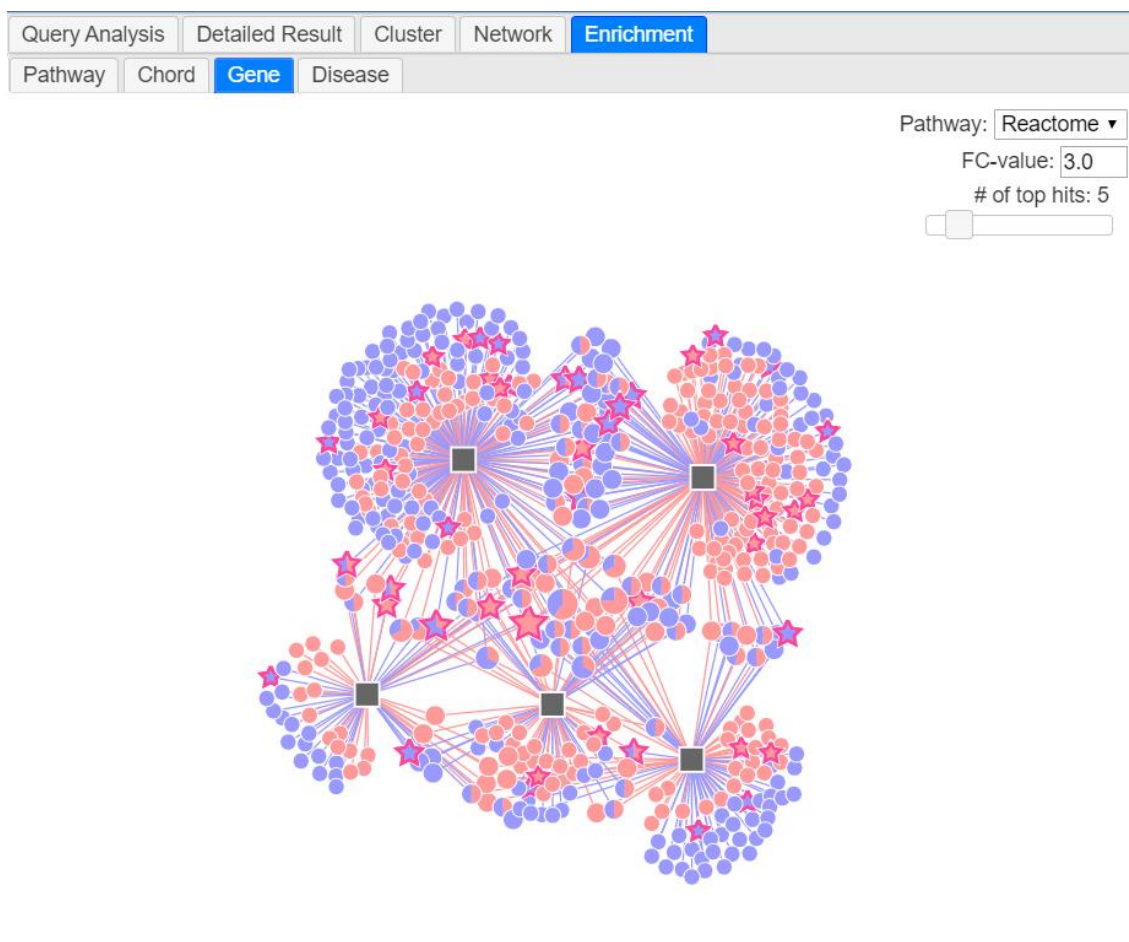
Gene Set: REACTOME_GPCR_LIGAND_BINDING

Standard name	REACTOME_GPCR_LIGAND_BINDING
Systematic name	MS27
Brief description	Genes involved in GPCR ligand binding
Full description or abstract	
Collection	C2: curated gene sets C9: REACTOME: Reactome gene sets
Source publication	REACT 2190
Exact source	
Related gene sets	
External links	http://www.reactome.org/cgi-bin/webbrowser/_d_0707_02ofREACT_2190
Organism	Homo sapiens
Contributed by	Reactome
Source platform	Ensembl
Dataset references	
Download gene set	Format: gtf tsv gtf gtf gtf tsv
Compare overlap	(show instructions to investigate for overlap with this gene set)
Compare expression profiles	Human Gene Atlas (HGTA)
Advanced query	Further investigate these 405 genes
Gene families	Categorize these 405 genes by gene family
Show members	(show 412 members mapped to 405 genes)
Version history	

See HGSA license terms here. Please note that certain gene sets have special access terms.

Gene タブは、類似度が高いインスタンスである化合物と GSEA により得られた有意なパスウェイにマッピングできる遺伝子とのネットワークを表示します。画面右側のメニューから類似度が高い化合物の数を選択できます。パスウェイ上にマッピングできる有意な遺伝子のうち赤色が up regulated genes を、青色が down regulated genes を示しています。

星ノードは、インプットとして与えた遺伝子またはインプットとして与えたプローブがマッピングされた遺伝子です。



シンボル	詳細
●	Up regulated genes on the pathways
●	Down regulated genes on the pathways
■	化合物
★	Up regulated でインプットに含まれる遺伝子
★	Down regulated でインプットに含まれる遺伝子

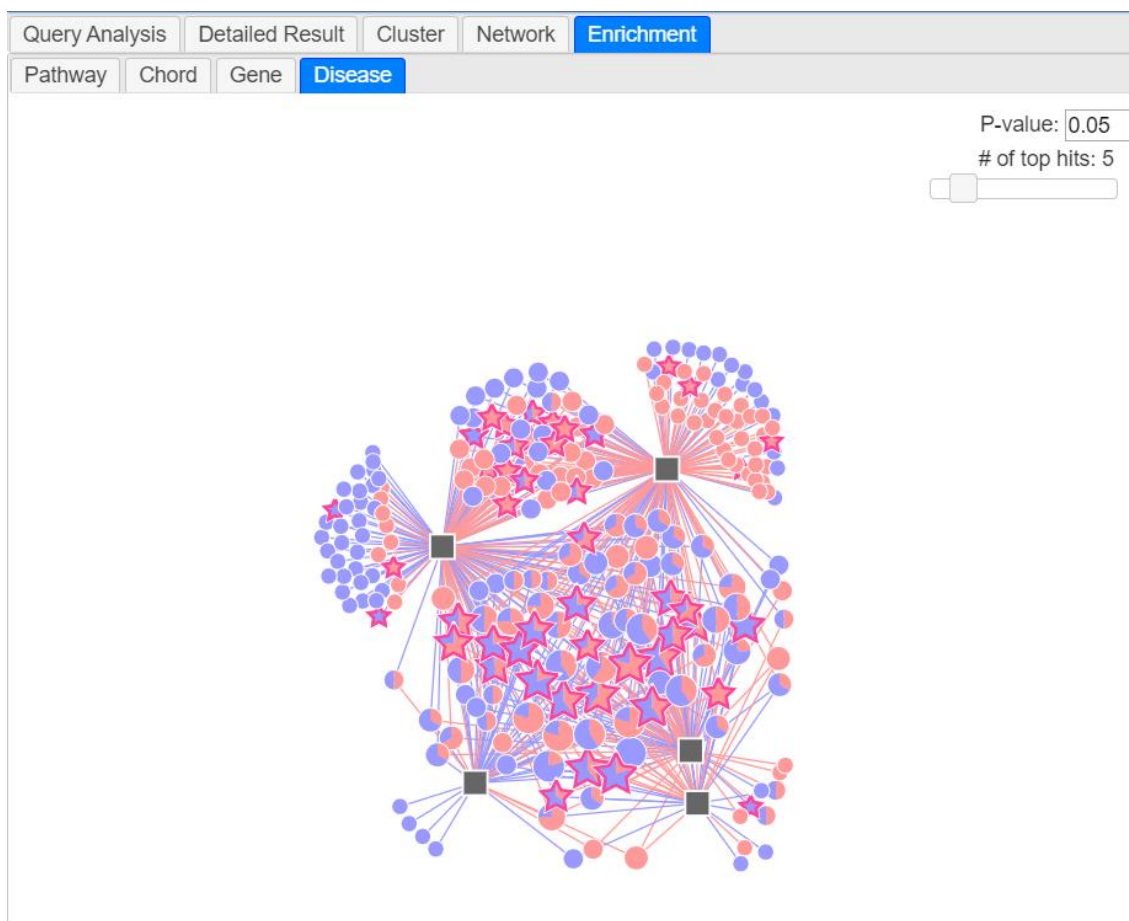
遺伝子のノードをクリックするとブラウザーが開き NCBI の画面が開きます。

The screenshot shows the NCBI Gene database interface for the gene IFNA1. The page is titled "IFNA1 interferon alpha 1 [Homo sapiens (human)]" and includes a search bar at the top. The main content is organized into several sections:

- Summary:** Provides key information such as the Official Symbol (IFNA1), Official Full Name (interferon alpha 1), Primary source (HGNC:HGNC:5417), Gene type (protein coding), RefSeq status (REVIEWED), Organism (Homo sapiens), Lineage (Eukaryota, Metazoa, Chordata, Craniata, Vertebrata, Euteleostomi, Mammalia, Eutheria, Euarchontoglires, Primates, Haplorhini, Catarrhini, Hominoidea, Homo), and Also known as (IFL, IFN, IFNA8, IFNA13, IFN ALPHA, IFN-alphaD). A brief Summary states: "The protein encoded by this gene is produced by macrophages and has antiviral activity. This gene is intronless and the encoded protein is secreted." (provided by RefSeq, Sep 2011).
- Genomic context:** Shows the location of the gene on chromosome 9 at position 9:21.3. A link is provided to "See IFNA1 in Genome Data Viewer".
- Table of contents:** A list of links to various sections including Summary, Genomic context, Genomic regions, transcripts, and products, Bibliography, Phenotypes, Variation, HVA-1 interactions, Pathways from BioSystems, Interactions, General gene information (Markers, Clone Names, Homology, Gene Ontology), General protein information, NCBI Reference Sequences (RefSeq), Related sequences, and Additional links.

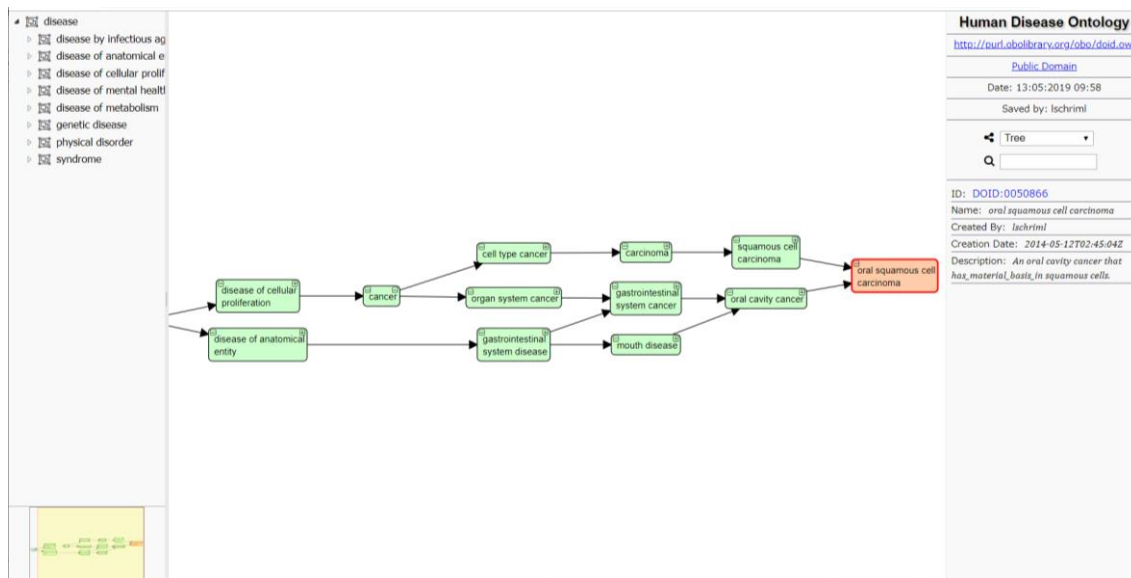
Disease タブは、類似度が高いインスタンスである化合物と超幾何分布により得られた有意な疾病情報のネットワークを表示します。画面右側のメニューから類似度が高い化合物の数を選択できます。赤色が有意な up regulated、青色が down regulated の疾病情報です。

星ノードは、インプットとして与えた Probe/Gene 情報を用い Query Analysis で有意 ($p < 0.05$) な疾病情報を示しています。



シンボル	詳細
●	Up regulated の疾病
●	Down regulated の疾病
■	化合物
★	Up regulated でインプットに含まれる疾病 Query Analysis -> Disease Up で得られた疾病が星印で表示します。
★	Down regulated でインプットに含まれる疾病 Query Analysis -> Disease Down で得られた疾病が星印で示します。

疾病情報のノードをクリックするとブラウザが開き、疾病情報の tree 構造 (Disease Ontology <http://disease-ontology.org/>) を表示する画面が開きます。ここでは、類似化合物と疾病情報におけるオントロジーの根ノード (root node) との関連性を可視化します。クリックした疾病のノードから根ノードまでの疾病と、クリックした疾病配下のアクティブ・ノードを表示し、各ノードの田をクリックすると子ノードを展開します。



Disease タブで表示されていた疾病情報をオレンジ色で表示しています。

4. Contact

ToxRank

URL: <https://toxrank.medals.jp/>

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: socu2024(+@gmail.com)

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、本資料の使用者は、本資料の全部又は一部を、公立大学法人山陽小野田市立山口東京理科大学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 Sanyo-Onoda City University, Sales, publication, translation / adaptation are prohibited regardless of commercial or non-commercial purpose.

公立大学法人 山陽小野田市立山口東京理科大学

数理情報科学科

〒756-0884 山口県山陽小野田市大学通 1-1-1 TEL:0836-88-3500



Department of Informatics and Data Science
Sanyo-Onoda City University.

Copyright ©InfoDS, SOCU, 2024 All Rights Reserved.