データベース「UCSC」使用方法

埼玉県立小児医療センター　遺伝科
大場大樹

Webinarの構成

- イントロダクション
  - マイクロアレイ染色体検査（CMA）検査　超入門
  - BEDファイル形式データの取扱い
  - マイクロアレイ染色体検査の結果解釈の補助ソフトウェアツール（CAS）の使用方法
  - マイクロアレイ（CMA）検査の結果解釈に必要なデータベースの使用方法
- 実践編
  - 解析例１：CASを使用して疾患関連性を調べたLossの例
  - 解析例２：CASと各種データベースを使用して疾患関連性を調べたLossの例
  - 解析例３：CASと各種データベースを使用して疾患関連性を調べたGainの例
  - 解析例４：疾患関連性領域近傍にあるBenignのLossの例
- Advanced編
  - データベース「UCSC」使用方法
  - 解析例５：UCSCを用いて、Uncertain Significance と推定される例
  - インプリンティング疾患の解釈について

この動画ではマイクロアレイ染色体検査（以下、CMA）の「結果を見る」「結果を解釈する」ために必要な最低限の基本事項を述べています。

データベースの使用方法は様々なアレンジがあります。実践しながらオリジナルの使用方法を確立していただければと思います。

UCSC Genome Browser

University of California
SANTA CRUZ

http://www.genome.ucsc.edu/ （2022.5.7アクセス）

UCSC Genome Browser使用の流れ

1. Custom TracksにCNVデータを入力

CNV領域が表示される

- ✓ Zoom Outして領域全体を見渡しやすくする
- ✓ HighlightでCNV領域を見やすくする

2. 必要な情報表示の選択をする

CNVの病原性評価に有用な表示情報（一例）

- ✓ Base position, Chromosome Band
- ✓ ClinGen（HI/TS Score）
- ✓ ClinGen CNVs（Curated Pathogenic/Benign）
- ✓ DGV Gold Standard（一般集団CNV→”Benign示唆”）

3. 表示内容から病原性を判断する

※具体的な使用は症例解析の配信を参照ください。

UCSC Genome Browser使用の流れ

1. Custom TracksにCNVデータを入力

CNV領域が表示される

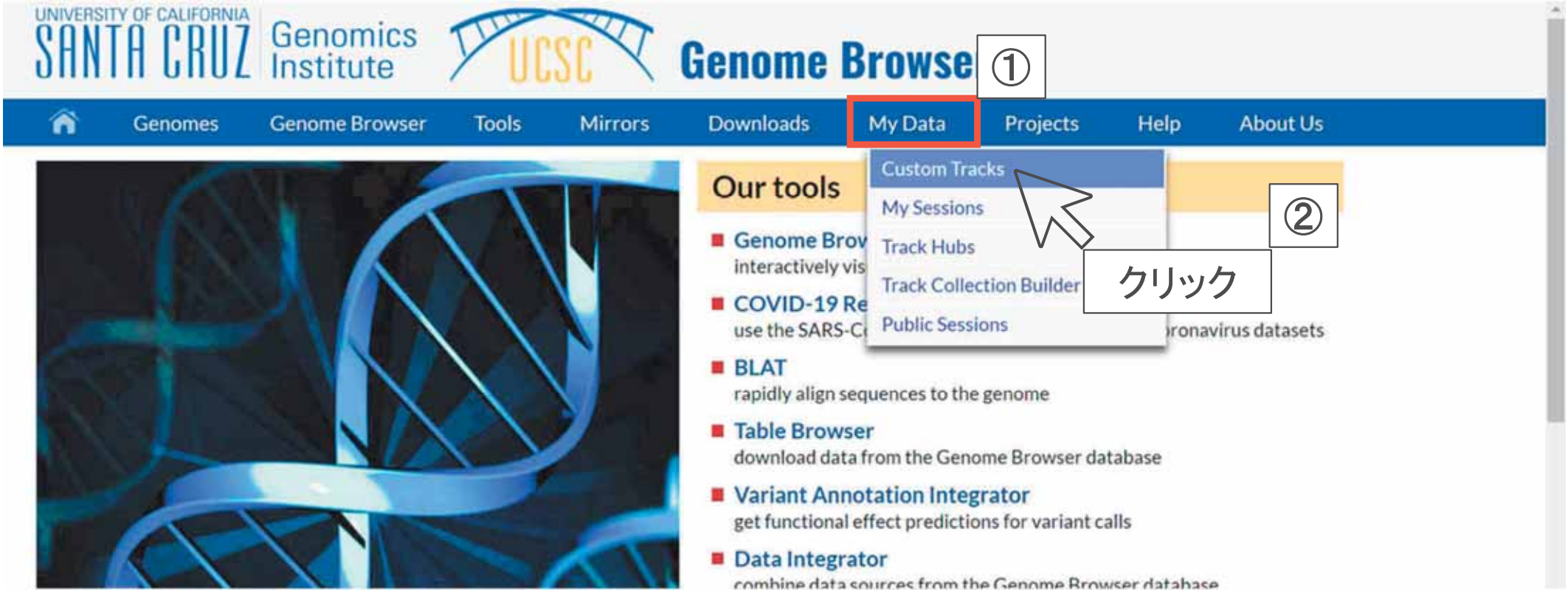
- ✓ Zoom Outして領域全体を見渡しやすくする
- ✓ HighlightでCNV領域を見やすくする

2. 必要な情報表示の選択をする

CNVの病原性評価に有用な表示情報（一例）

- ✓ Base position, Chromosome Band
- ✓ ClinGen（HI/TS Score）
- ✓ ClinGen CNVs（Curated Pathogenic/Benign）
- ✓ DGV Gold Standard（一般集団CNV→”Benign示唆”）

3. 表示内容から病原性を判断する



① Home画面のMy Dataにカーソルを合わせる

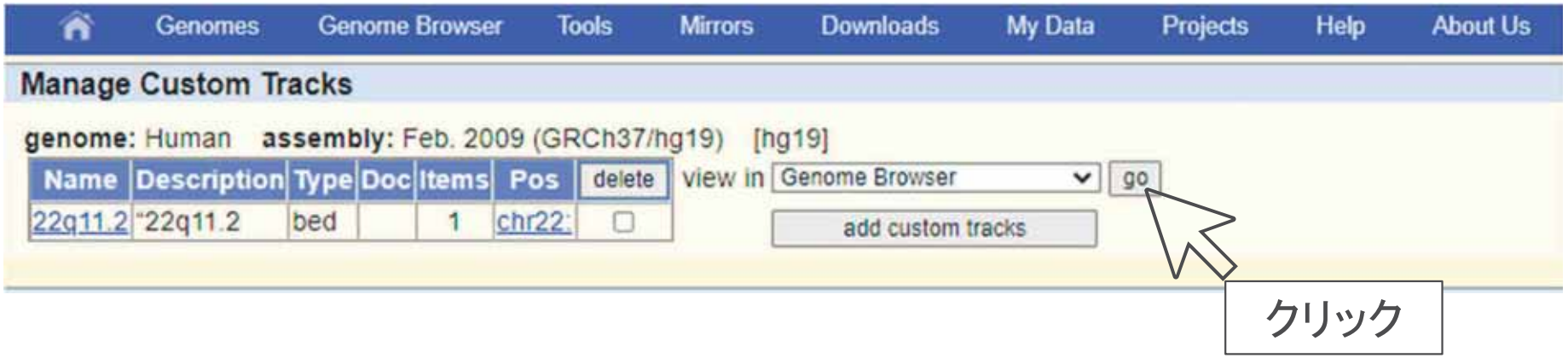
② ドロップダウンリスト中のCustom Tracksをクリック

BEDファイルの
“22　18912231　21465672　Loss”を病原性評価

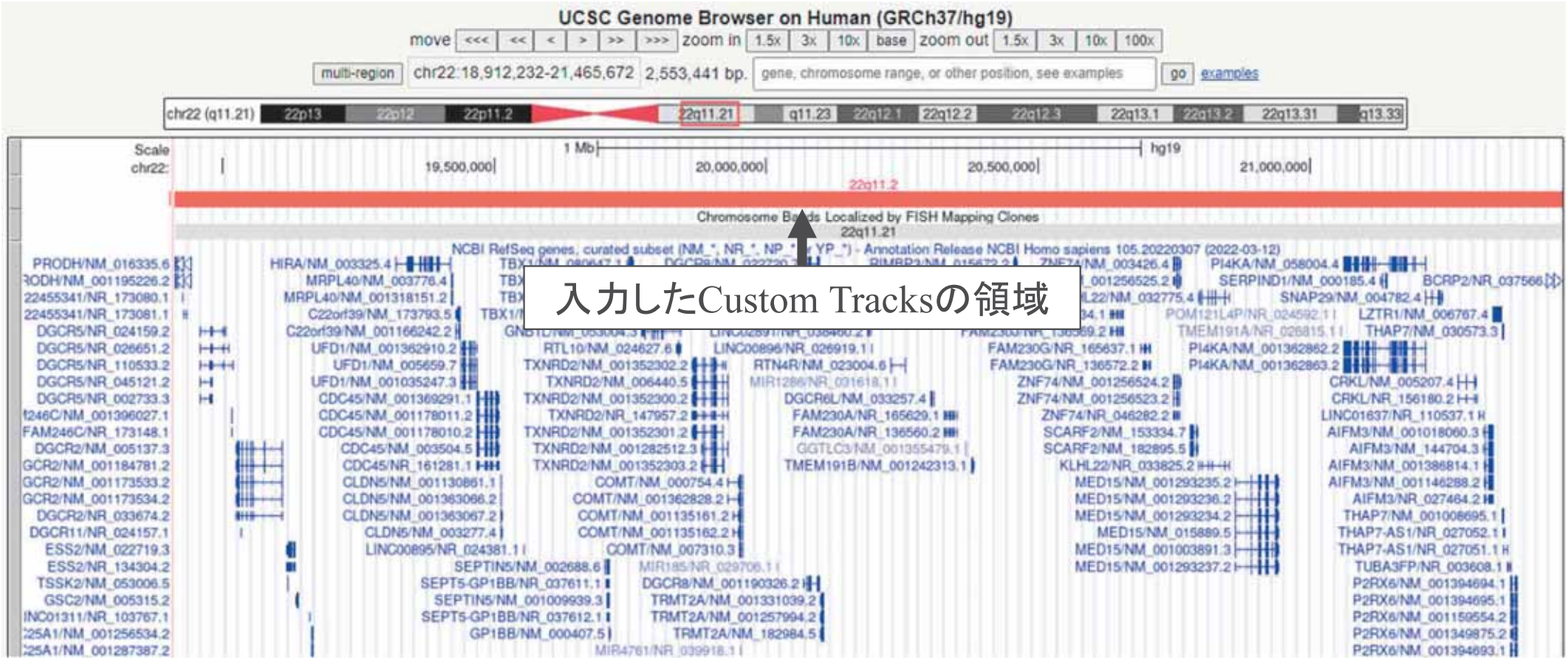
① 赤枠内で「Mammal」「Human」「GRCh37/hg19」を選択

② Paste URLs or dataの下の空白に必要事項を記入

③ Submitをクリック



「go」をクリックすると結果が表示される



UCSC Genome Browser使用の流れ

1. Custom TracksにCNVデータを入力

CNV領域が表示される

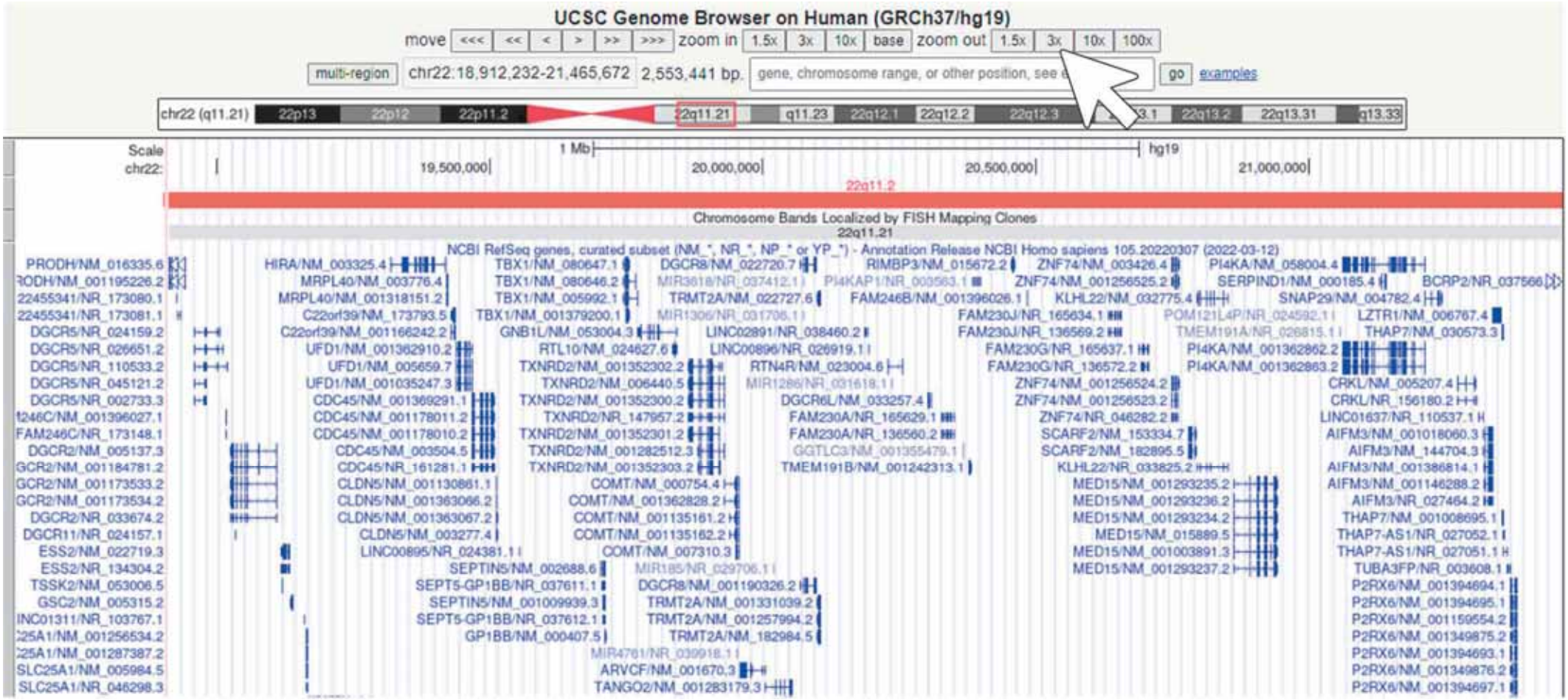
- ✓ Zoom Outして領域全体を見渡しやすくする
- ✓ HighlightでCNV領域を見やすくする

2. 必要な情報表示の選択をする

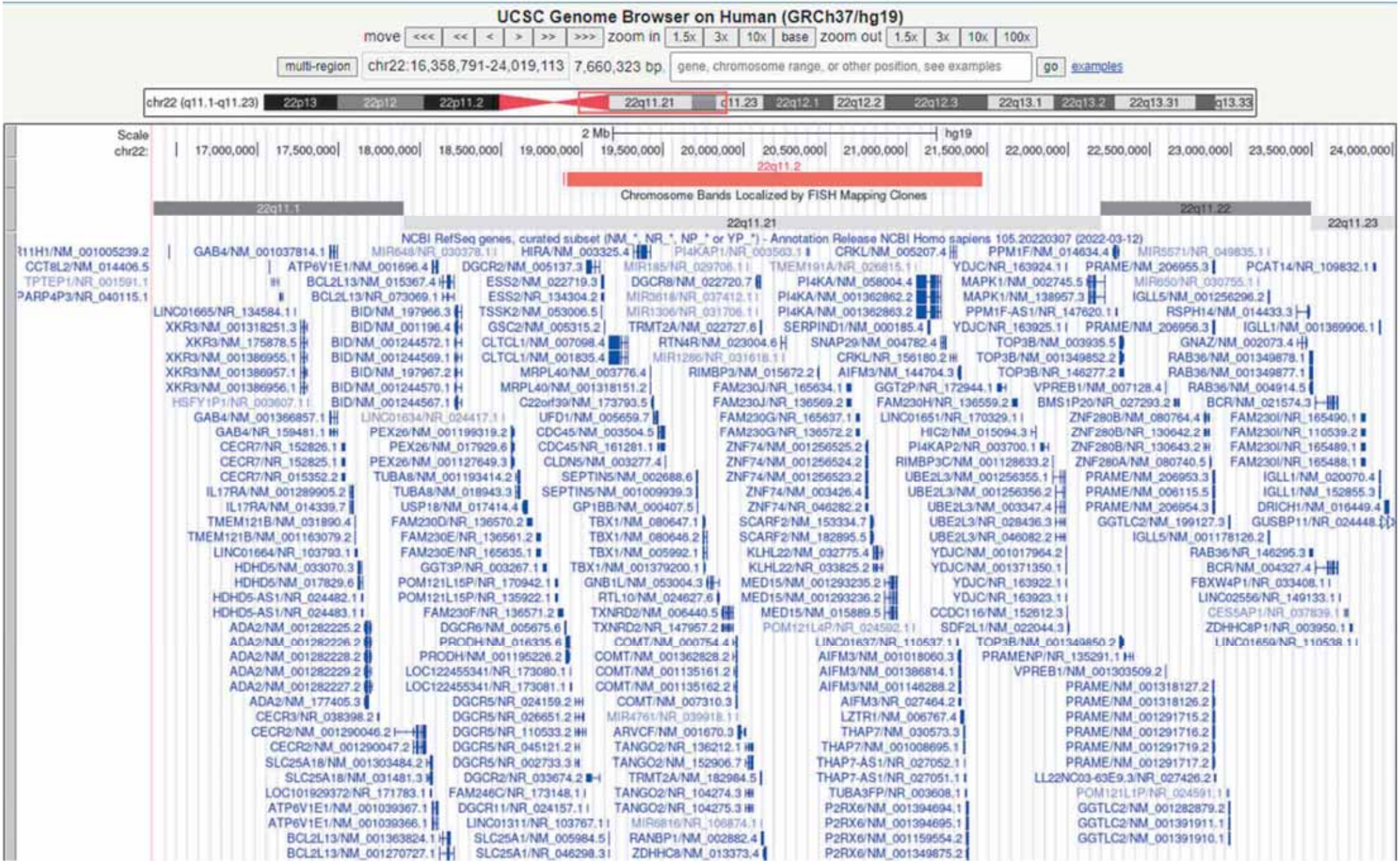
CNVの病原性評価に有用な表示情報（一例）

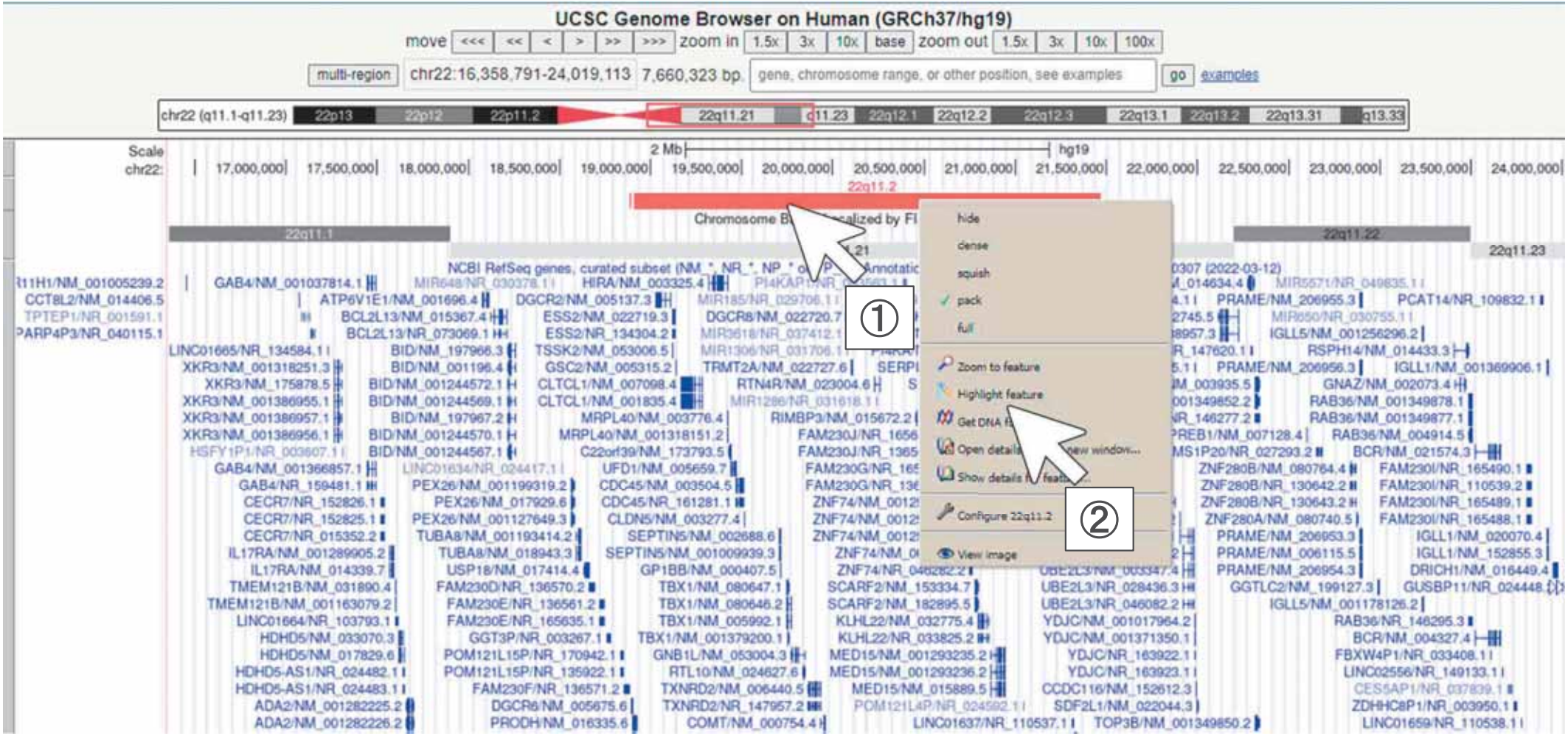
- ✓ Base position, Chromosome Band
- ✓ ClinGen（HI/TS Score）
- ✓ ClinGen CNVs（Curated Pathogenic/Benign）
- ✓ DGV Gold Standard（一般集団CNV→”Benign示唆”）

3. 表示内容から病原性を判断する



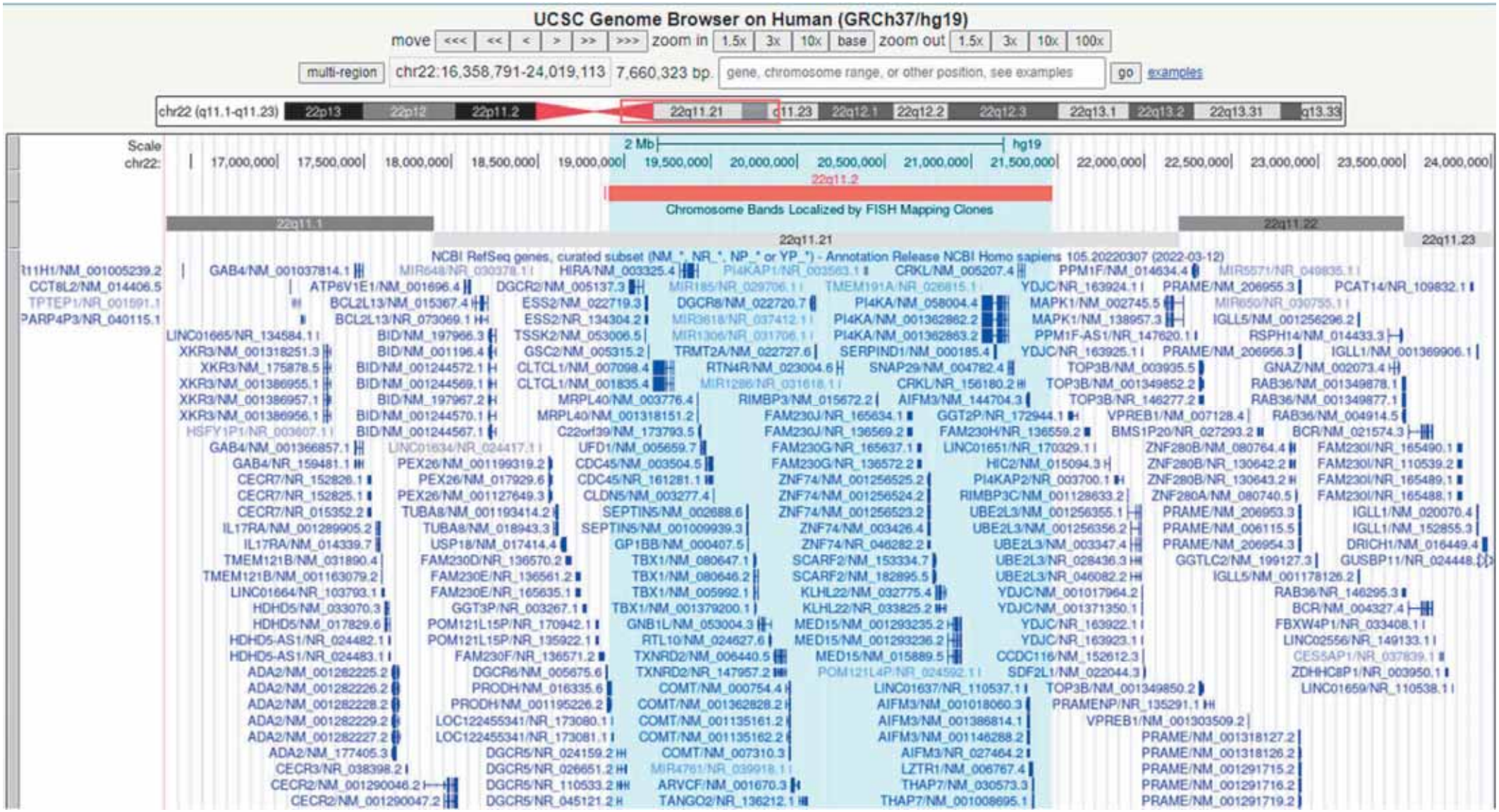
Zoom out「3×」ないし「10×」をクリックして全体像をみる


UCSC Genome Browser on Human (GRCh37/hg19)
move <<< << < > >> >>> zoom in 1.5x 3x 10x base zoom out 1.5x 3x 10x 100x
multi-region chr22:16,358,791-24,019,113 7,660,323 bp. gene, chromosome range, or other position, see examples go examples
chr22 (q11.1-q11.23) 22p13 22p12 22p11.2 22q11.21 q11.23 22q12.1 22q12.2 22q12.3 22q13.1 22q13.2 22q13.31 q13.33
Scale
chr22:
2 Mb
hg19
17,000,000 17,500,000 18,000,000 18,500,000 19,000,000 19,500,000 20,000,000 20,500,000 21,000,000 21,500,000 22,000,000 22,500,000 23,000,000 23,500,000 24,000,000
22q11.2
Chromosome Bands Localized by FISH Mapping Clones
22q11.1
22q11.21
22q11.22
22q11.23
NCBI RefSeq genes, curated subset (NM_*, NR_*, NP_* or YP_*) - Annotation Release NCBI Homo sapiens 105.20220307 (2022-03-12)



① Custom Tracksで表示したバーの上で右クリック

② リスト中のHighlight featureをクリック



Custom Tracksの領域が強調される

UCSC Genome Browser使用の流れ

1. Custom TracksにCNVデータを入力

CNV領域が表示される

- ✓ Zoom Outして領域全体を見渡しやすくする
- ✓ HighlightでCNV領域を見やすくする

2. 必要な情報表示の選択をする

CNVの病原性評価に有用な表示情報（一例）

- ✓ Base position, Chromosome Band
- ✓ ClinGen（HI/TS Score）
- ✓ ClinGen CNVs（Curated Pathogenic/Benign）
- ✓ DGV Gold Standard（一般集団CNV→”Benign示唆”）

3. 表示内容から病原性を判断する

画面下方の各種データの表示・非表示を選択していく

続き

表示選択項目の意味

- full：情報一つに対して一行を使った表記

  縦幅をかなり使用する（スクロールが大変）

- pack：領域の重複がなければ情報を一行に複数表記

  fullより少し縦幅の節約ができる（スクロールが大変）

- squish：情報を示すバーを細くして表記

  かなり縦幅の節約ができる（意外と使いやすい）

- dense：情報の有無を一本のバーで表記

  縦幅ほとんど使わないが表示が見にくい

- hide：情報を表示しない

UCSC Genome Browser使用の流れ

1. Custom TracksにCNVデータを入力

CNV領域が表示される

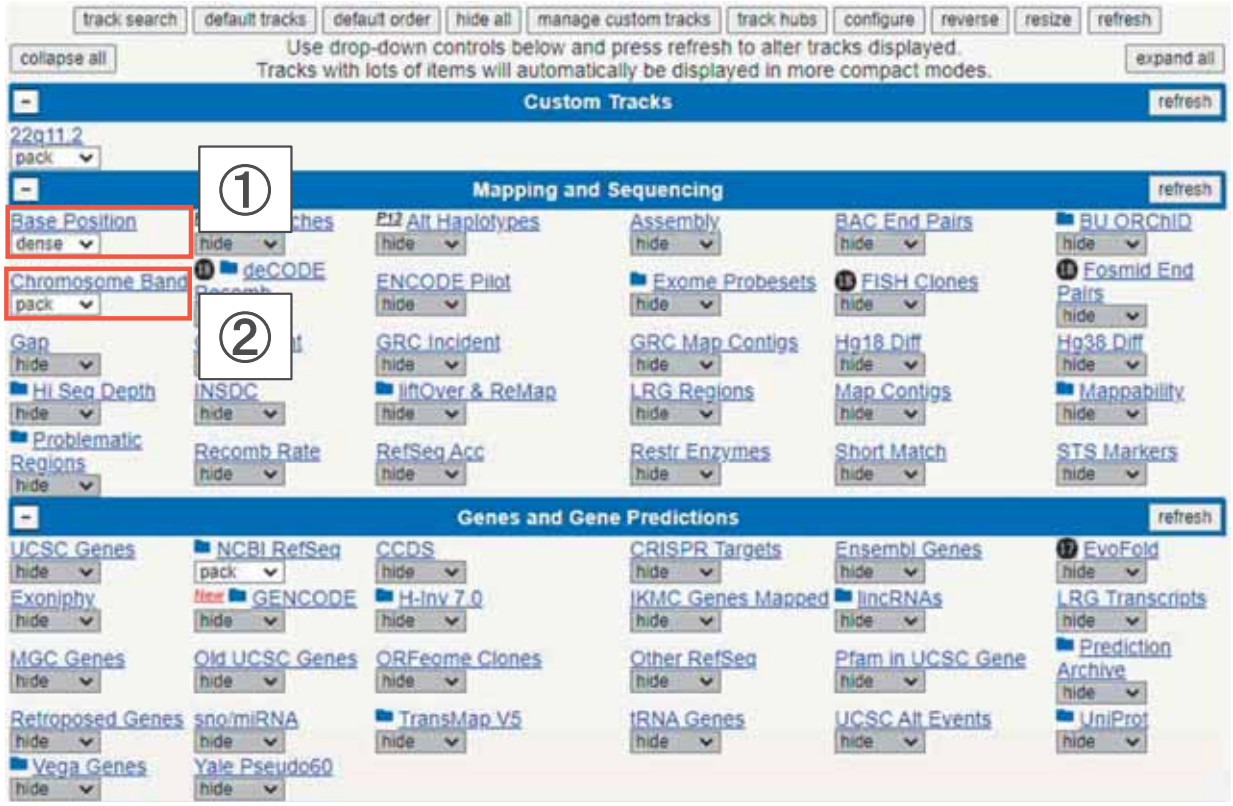
- ✓ Zoom Outして領域全体を見渡しやすくする
- ✓ HighlightでCNV領域を見やすくする

2. 必要な情報表示の選択をする

CNVの病原性評価に有用な表示情報（一例）

- ✓ Base position, Chromosome Band
- ✓ ClinGen（HI/TS Score）
- ✓ ClinGen CNVs（Curated Pathogenic/Benign）
- ✓ DGV Gold Standard（一般集団CNV→”Benign示唆”）

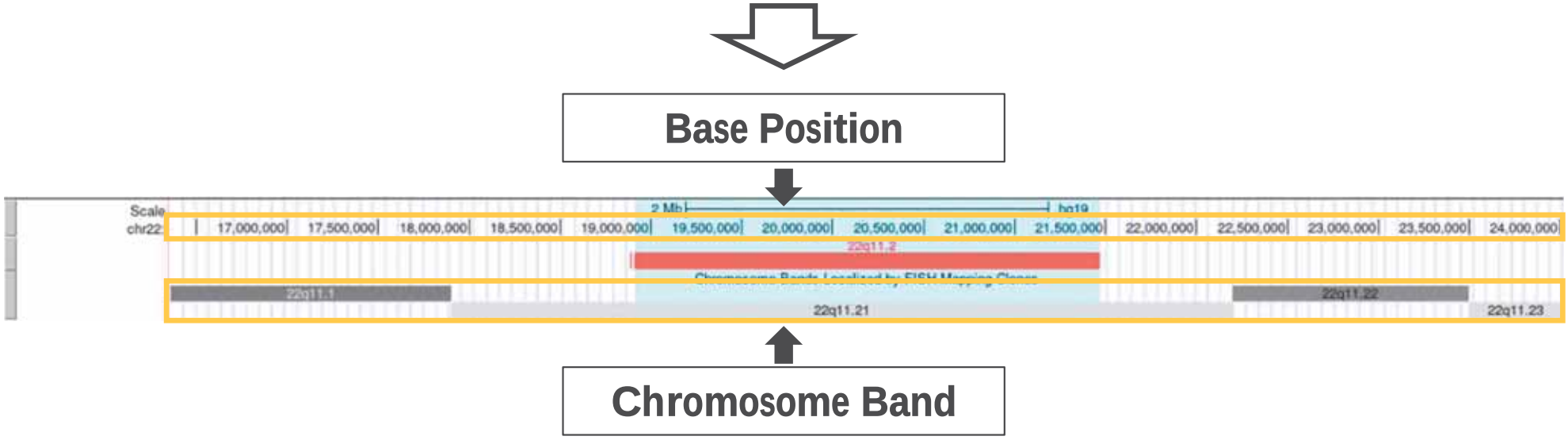
3. 表示内容から病原性を判断する



下記の通りドロップダウンを選択

① Base Position : dense

② Chromosome Band : pack



UCSC Genome Browser使用の流れ

1. Custom TracksにCNVデータを入力

CNV領域が表示される

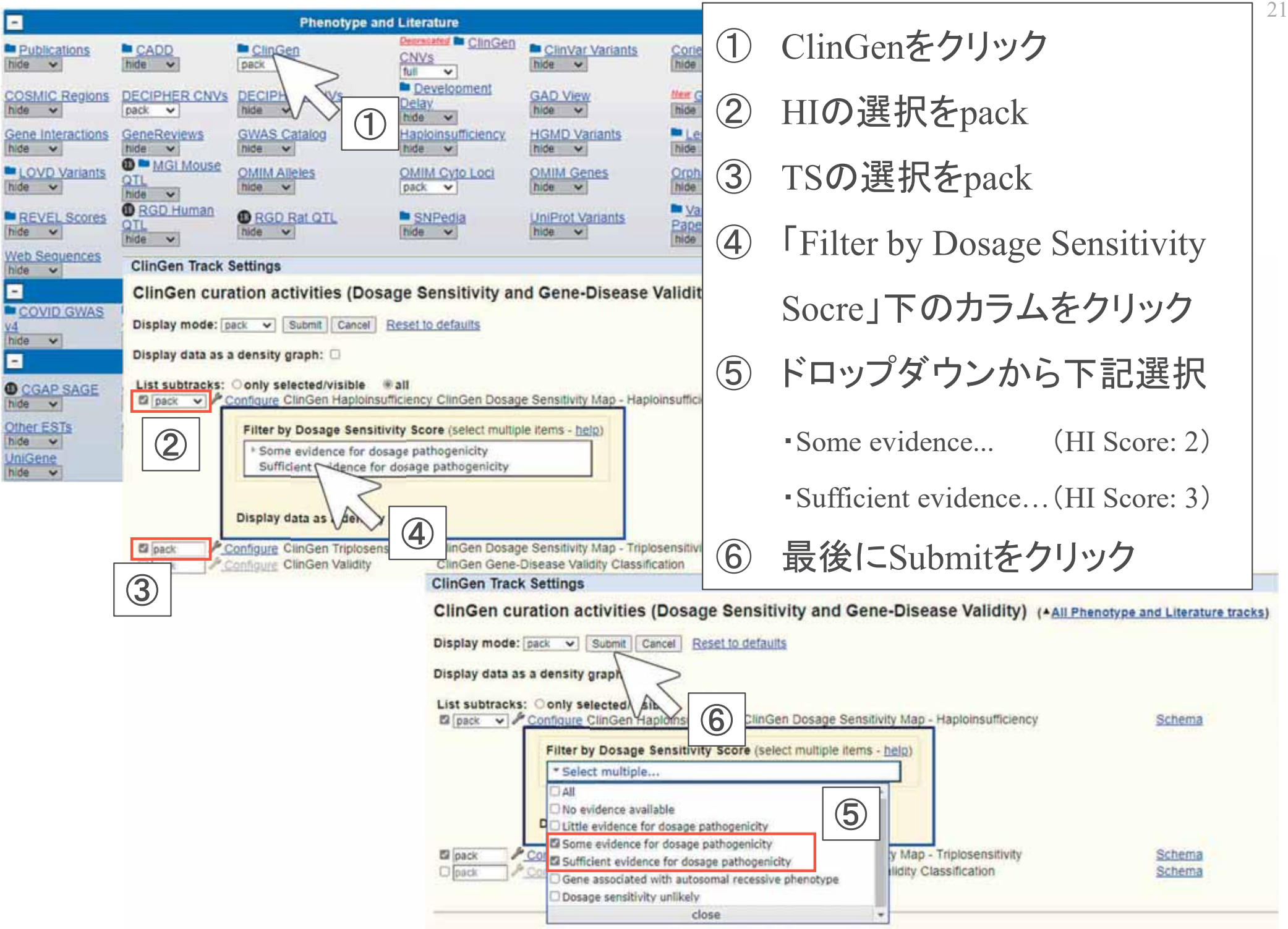
- ✓ Zoom Outして領域全体を見渡しやすくする
- ✓ HighlightでCNV領域を見やすくする

2. 必要な情報表示の選択をする

CNVの病原性評価に有用な表示情報（一例）

- ✓ Base position, Chromosome Band
- ✓ ClinGen（HI/TS Score）
- ✓ ClinGen CNVs（Curated Pathogenic/Benign）
- ✓ DGV Gold Standard（一般集団CNV→”Benign示唆”）

3. 表示内容から病原性を判断する



① ClinGenをクリック

② HIの選択をpack

③ TSの選択をpack

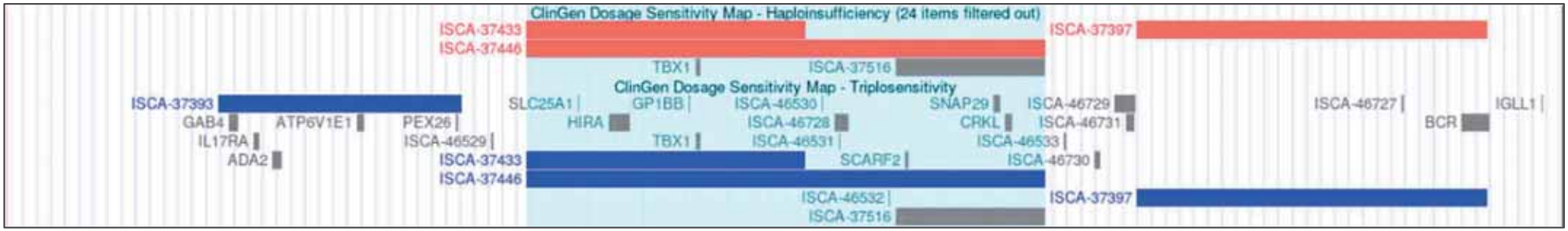
④ 「Filter by Dosage Sensitivity Socre」下のカラムをクリック

⑤ ドロップダウンから下記選択

・Some evidence... （HI Score: 2）

・Sufficient evidence…（HI Score: 3）

⑥ 最後にSubmitをクリック



- HI Score 3の領域および遺伝子　　: 赤
- TS Score 3の領域および遺伝子　　: 青
- HI/TS Score≦2の遺伝子および領域 : 灰色

UCSC Genome Browser使用の流れ

1. Custom TracksにCNVデータを入力

CNV領域が表示される

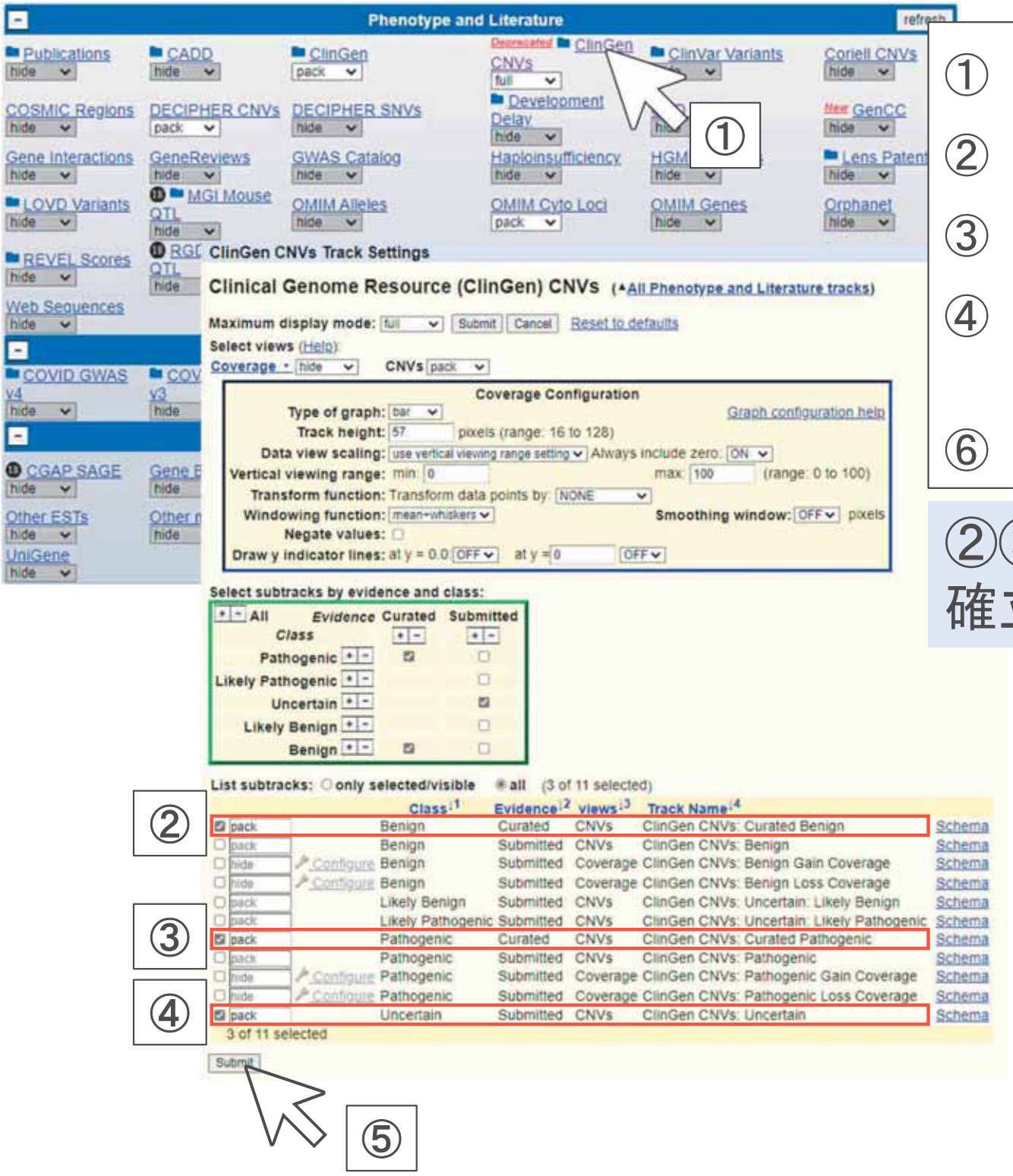
- ✓ Zoom Outして領域全体を見渡しやすくする
- ✓ HighlightでCNV領域を見やすくする

2. 必要な情報表示の選択をする

CNVの病原性評価に有用な表示情報（一例）

- ✓ Base position, Chromosome Band
- ✓ ClinGen（HI/TS Score）
- ✓ ClinGen CNVs（Curated Pathogenic/Benign）
- ✓ DGV Gold Standard（一般集団CNV→”Benign示唆”）

3. 表示内容から病原性を判断する



① ClinGen CNVsをクリック

② Curated Benignをpack

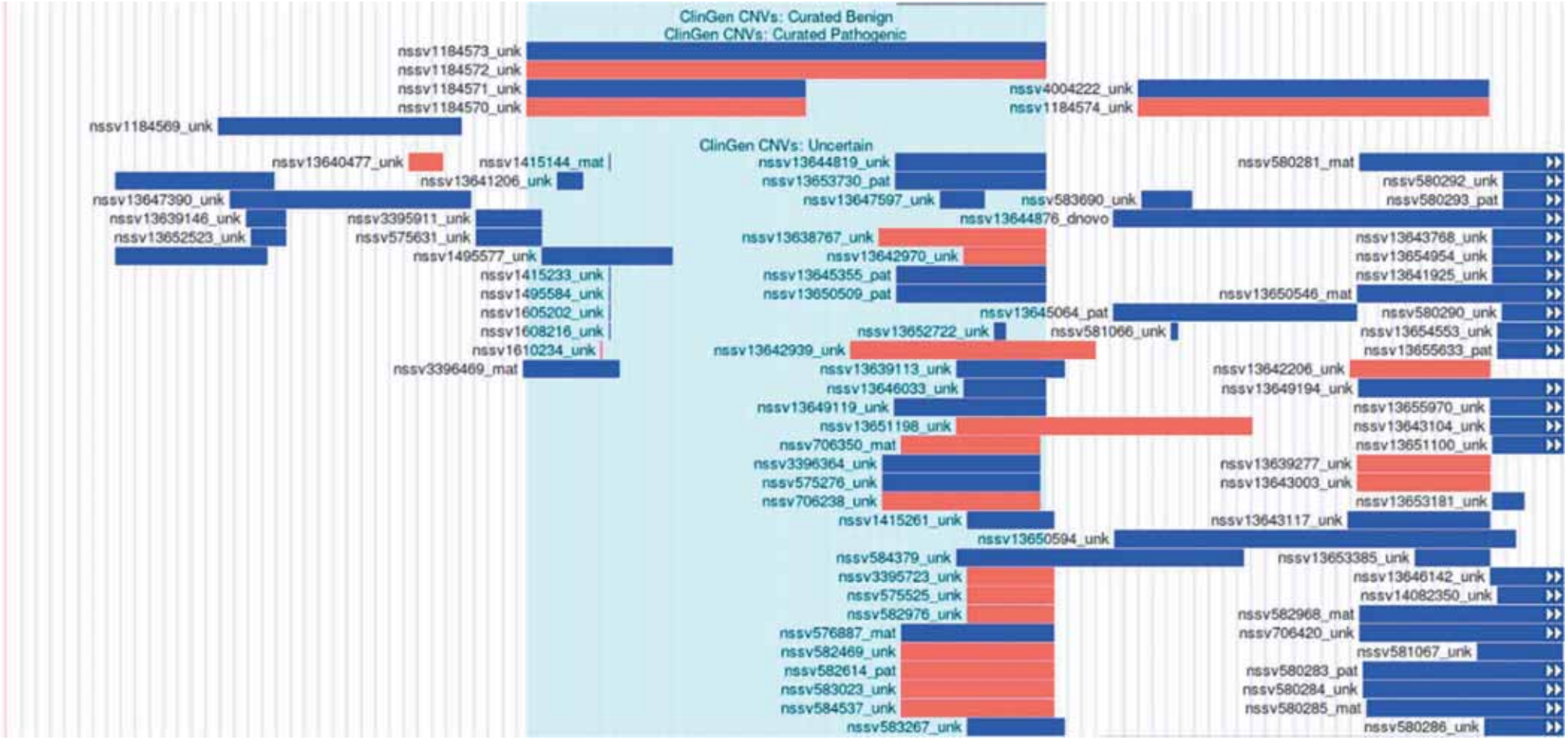
③ Curated Pathogenicをpack

④ Uncertainをpack

※入れなくともOK

⑥ 最後にSubmitをクリック

②③でBenign/Pathogenicが確立された領域を表示



- Curated Benignなし：確立されたBenign CNVsなし
- Curated Pathogenicあり：赤（欠失CNV）、青（重複CNV）
- Uncertain CNVs：赤（欠失CNV）、青（重複CNV）

UCSC Genome Browser使用の流れ

1. Custom TracksにCNVデータを入力

CNV領域が表示される

- ✓ Zoom Outして領域全体を見渡しやすくする
- ✓ HighlightでCNV領域を見やすくする

2. 必要な情報表示の選択をする

CNVの病原性評価に有用な表示情報（一例）

- ✓ Base position, Chromosome Band
- ✓ ClinGen（HI/TS Score）
- ✓ ClinGen CNVs（Curated Pathogenic/Benign）
- ✓ DGV Gold Standard（一般集団CNV→”Benign示唆”）

3. 表示内容から病原性を判断する

DGV

Database of Genomic Variants

URL: http://dgv.tcag.ca/dgv/app/home

- 一般集団におけるCNVデータベース
  - Structual Variants

    一般集団で認められた様々なCNVを登録したもの
  - Gold Standard Variants

    しっかりと評価された一般集団研究に絞って認められたCNVを登録したもの

Gold Standardに登録されたCNVsはBenignの可能性高い

Variation refresh

dbSNP 153 hide | 1000G Archive hide | Array Probsets hide | dbSNP Archive hide | dbVar Common Struct Var hide | DGV Struct Var pack

EVS Variants hide | ExAC hide | Genome In a Bottle hide | Genome Variants hide | GIS DNA PET hide | gnom… hide

HAIB Genotype hide | HapMap SNPs hide | HGDP Allele Freq hide | Platinum Genomes hide

①

Repeats

RepeatMasker hide | Interrupted Rpts hide | Microsatellite hide | NumtS Sequence hide | Segmental Dups hide | Sel… hid

Simple Repeats hide | WM + SDust hide

DGV Struct Var Track Settings

Database of Genomic Variants: Structural Va…

Display mode: pack | Submit | Cancel | Reset to defaults

Display data as a density graph:

③

List subtracks: only selected/visible

pack	Configure	DGV Struct Var	…base of Genomic Variants: Structural Var Regions (CNV, Inversion, In/del) Schema
pack	Configure	DGV Supp Var	Database of Genomic Variants: Supporting Structural Var (CNV, Inversion, In/del) Schema
pack		DGV Gold Standard	Database of Genomic Variants: Gold Standard Variants Schema

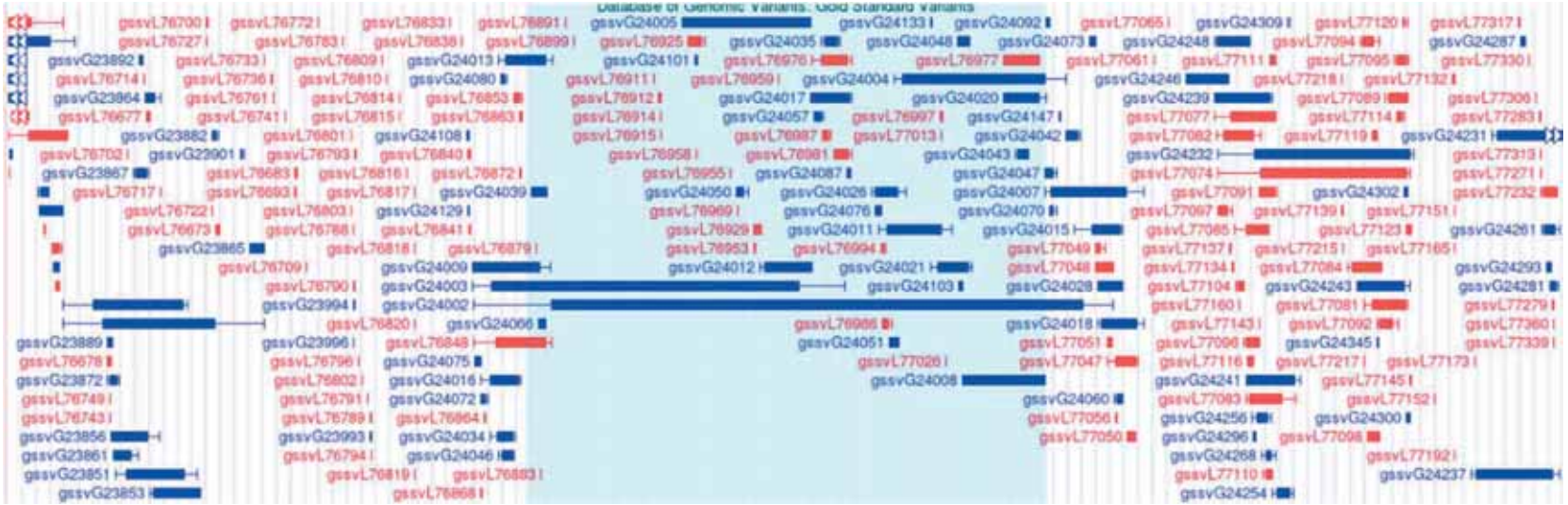
②

Source data version: 2016-05-15

① DGV Struct Varをクリック

② DGV Gold Standardをpack

⑥ 最後にSubmitをクリック



赤（欠失CNV） 青（重複CNV）

UCSC Genome Browser使用の流れ

1. Custom TracksにCNVデータを入力

CNV領域が表示される

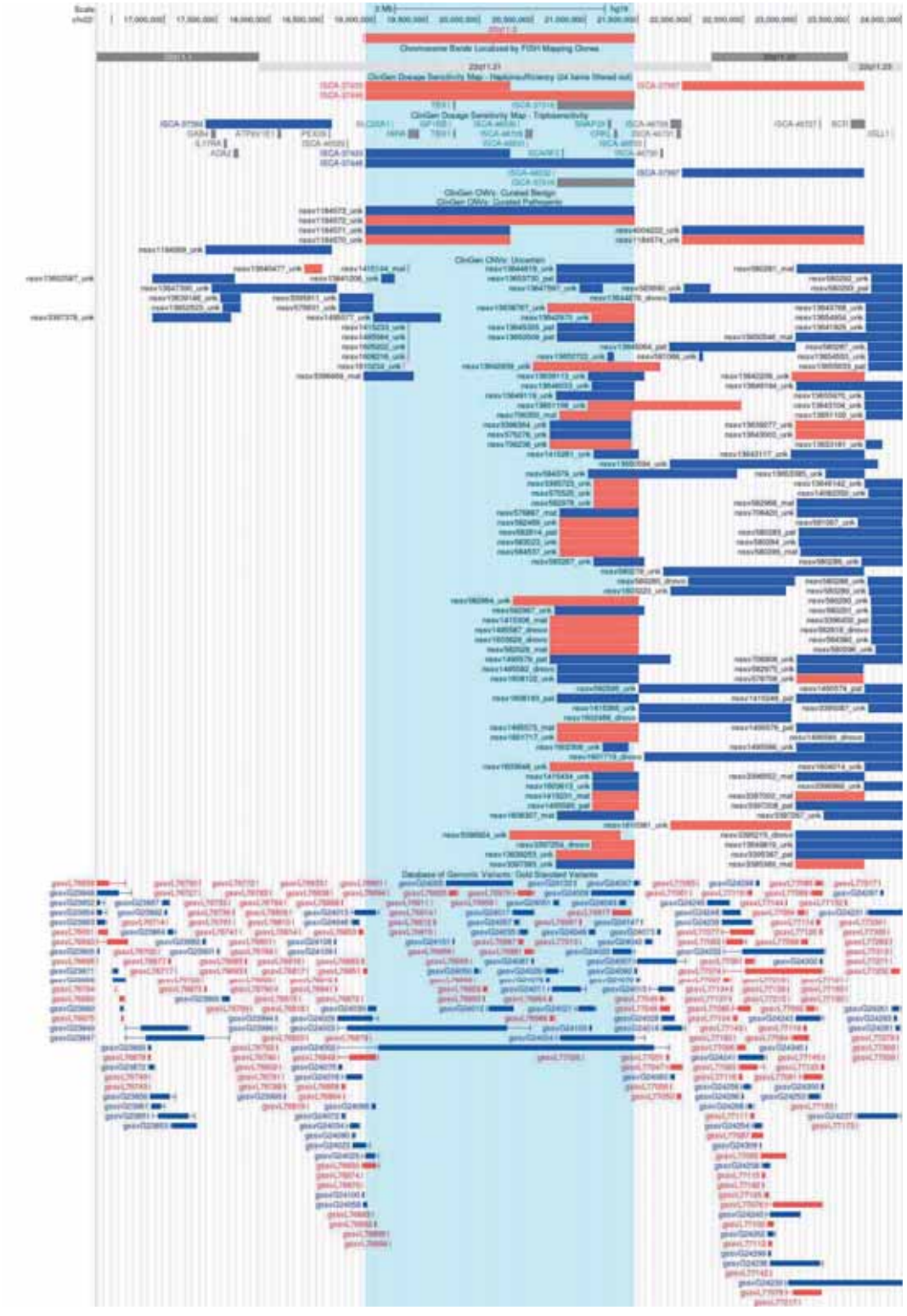
- ✓ Zoom Outして領域全体を見渡しやすくする
- ✓ HighlightでCNV領域を見やすくする

2. 必要な情報表示の選択をする

CNVの病原性評価に有用な表示情報（一例）

- ✓ Base position, Chromosome Band
- ✓ ClinGen（HI/TS Score）
- ✓ ClinGen CNVs（Curated Pathogenic/Benign）
- ✓ DGV Gold Standard（一般集団CNV→”Benign示唆”）

3. 表示内容から病原性を判断する



CNVの病原性評価

- HIが確立されている：HI Score 3

  TSも確立されている

- ClinGenでCurated Pathogenic CNV

  病原性CNVと考えられる

Pathogenicを支持する所見：あり

- Curated Benign：登録なし
- DGV Gold Standard：登録なし

Benignを支持する所見：なし

Pathogenic CNV

この動画ではマイクロアレイ染色体検査（以下、CMA）の「結果を見る」「結果を解釈する」ために必要な最低限の基本事項を述べています。

データベースの使用方法は様々なアレンジがあります。実践しながらオリジナルの使用方法を確立していただければと思います。