

2017/2/26 IRUD ハンズオンセミナー

Human Phenotype Ontology の概要と活用例

Human Phenotype Ontology

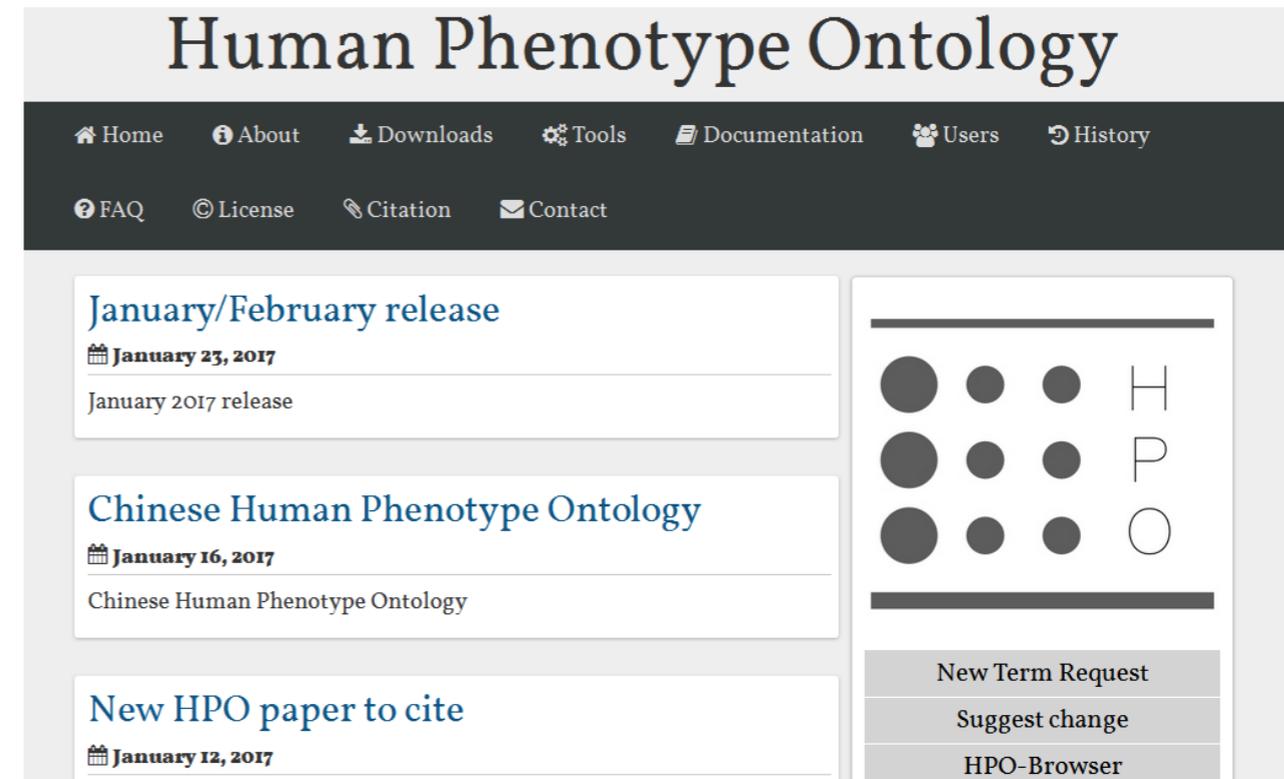
- ヒト疾患に関する表現型語彙について体系的に整備された「概念体系」
- 国際的な協力のもと、Charité Berlin、Monarch Initiative を中心に開発、メンテナンスされている
- ターム間の関係はグラフ構造（語彙間のネットワーク）
- 当初は希少疾患中心だったが、Precision medicine, がん、遺伝性疾患以外にも対応を進めている

論文

Sebastian Köhler, Nicole Vasilevsky, Mark Engelstad, Erin Foster, et al. The Human Phenotype Ontology in 2017

Nucl. Acids Res. (2017) doi: 10.1093/nar/gkw1039

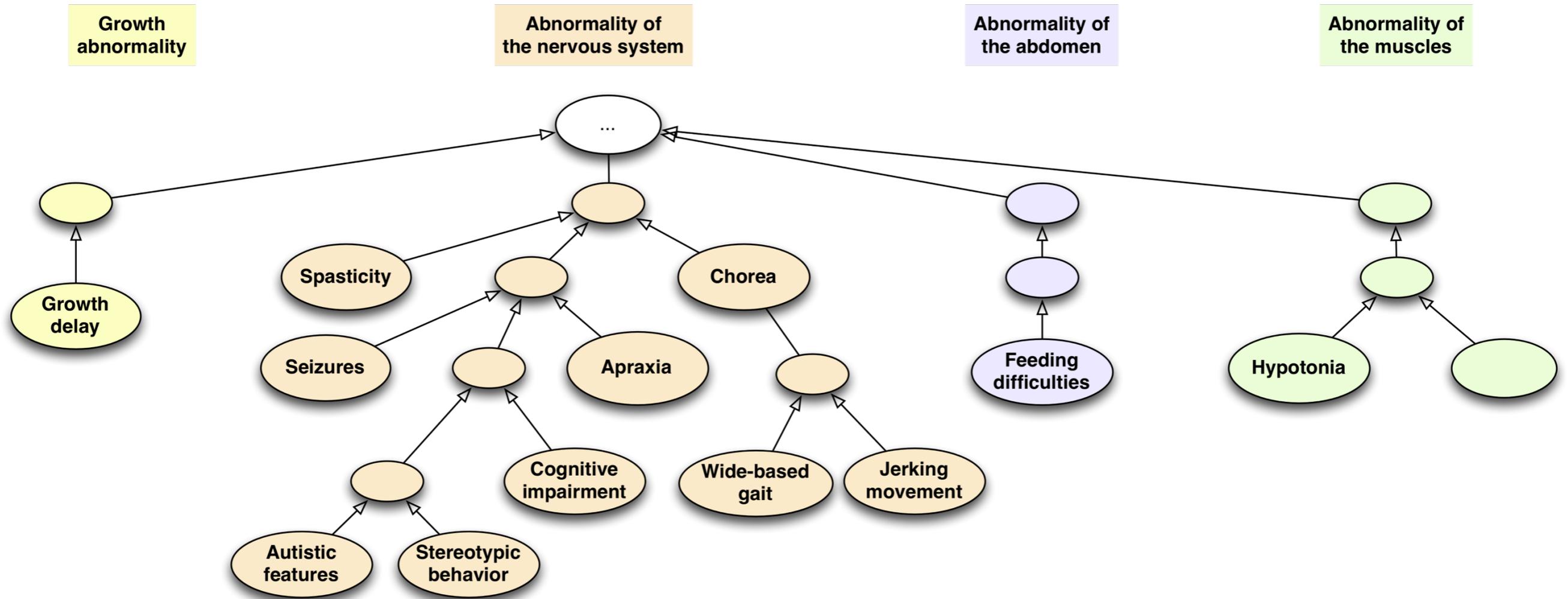
<https://academic.oup.com/nar/article/45/D1/D865/2574174/The-Human-Phenotype-Ontology-in-2017>



The screenshot shows the homepage of the Human Phenotype Ontology (HPO) website. The title "Human Phenotype Ontology" is prominently displayed at the top. Below the title is a navigation menu with links for Home, About, Downloads, Tools, Documentation, Users, and History. A secondary menu includes FAQ, License, Citation, and Contact. The main content area features three news items: "January/February release" dated January 23, 2017, "Chinese Human Phenotype Ontology" dated January 16, 2017, and "New HPO paper to cite" dated January 12, 2017. On the right side, there is a logo consisting of a 3x3 grid of circles with the letters H, P, and O to its right. Below the logo are three buttons: "New Term Request", "Suggest change", and "HPO-Browser".

URL: <http://human-phenotype-ontology.github.io/>

Human Phenotype Ontologyの構造



11,000 classes
116,000 annotations
7,000 rare diseases

Marfan Syndrome [MIM:154700]

Arachnodactyly [HP:0001166]

Ectopia lentis [HP:0001083]

Human Phenotype Ontologyの特長

- 国際的な症状データの標準
 - すべての表現型のタームにIDが付与され、世界標準として利用可能
- 表記ゆれへの対応
 - 入力時の表記揺れが無く、データの品質を上げることができる。
 - シノニムも含んで管理されている
- 柔軟なデータ構造
 - データはグラフ構造で記述され、セマンティック(意味論的)な語彙間の関係を利用できる
- 他のオントロジー、知識との連携
 - タームに関して、疾患、解剖学、モデル生物の表現型、遺伝子、論文、分子等の他のオントロジー、データベースとの関連も記述
 - 表現型のみならず、他の情報も利用可能
- 広範囲での利用実績
 - 既に海外のデータベースサイトにおいて、ヒト表現型を記述する標準オントロジーとして、広く利用されている(Match Maker Exchange, Phenome Central等)

HPOを利用するプロジェクト

A selection of public-facing clinical databases using HPO to annotate patient data for disease-gene discovery projects

Name	URL
PhenomeCentral	phenomecentral.org
DDD (Deciphering Developmental Disorders)	www.ddduk.org
DECIPHER (Database of genomic variation and Phenotype in Humans using Ensembl Resources)	decipher.sanger.ac.uk
ECARUCA (European Cytogeneticists Association Register of Unbalanced Chromosome Aberrations)	http://umcecaruca01.extern.umcn.nl:8080/ecaruca/ecaruca.jsp
The 100 000 Genomes Project	https://www.genomicsengland.co.uk/
Geno2MP (Exome sequencing data linked to phenotypic information from a wide variety of Mendelian gene discovery projects)	http://geno2mp.gs.washington.edu
NIH UDP (Undiagnosed Diseases Program)	available via phenomecentral.org
NIH UDN (Undiagnosed Diseases Network)	available via phenomecentral.org
HDG (Human Disease Gene Website series)	www.humandiseasegenes.com
Phenopolis (An open platform for harmonization and analysis of sequencing and phenotype data)	https://phenopolis.github.io
GenomeConnect (Patient portal developed by ClinGen (67))	www.genomeconnect.org
FORGE Canada & Care4Rare Consortium	available via phenomecentral.org
RD-Connect	platform.rd-connect.eu
Genesis	thegenesisprojectfoundation.org

引用: Sebastian Köhler, et al. The Human Phenotype Ontology in 2017, Nucl. Acids Res. (2017) doi: 10.1093/nar/gkw1039

HPOを利用するツール、データベース

<i>Phenotype-driven differential diagnosis</i>
Phenomizer
BOQA
FACE2GENE
Phenolyzer
<i>Phenotype-driven exome/genome analysis</i>
Exomiser
PhenIX
Phevor
PhenoVar
eXtasy
OMIMExplorer
Phen-Gen
Geno2MP
Genomiser
SimReg
ontologySimilarity
<i>Functional and network analysis</i>
TopGene/ToppFunn
WebGestalt
SUPERFAMILY
GREAT
Random walk on heterogeneous network
PANDA
PREDICT

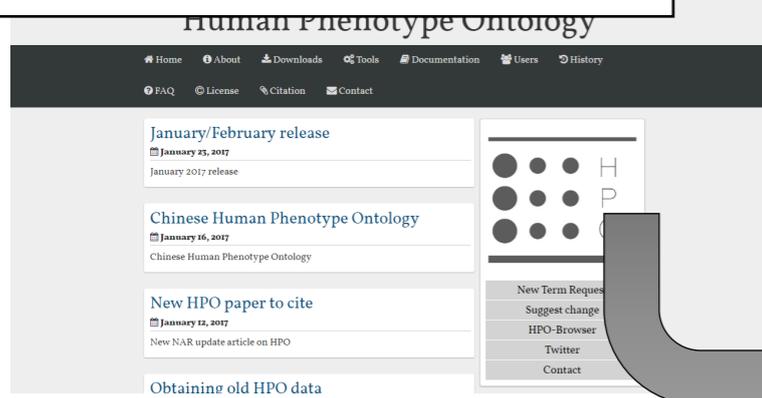
<i>Clinical data management and analysis</i>
Phenotips
Patient Archive
GENESIS (GEM.app)
<i>Cross-species phenotype analysis</i>
PhenoDigm
MouseFinder
Monarch
PhenomeNet
UberPheno
MORPHIN
PhenogramViz
<i>Phenotype knowledge resources and databases</i>
Orphanet
MalaCards
NIH genetic testing registry
OMIM
dcGO
ClinVar
GeneSetDB
MSeqDR
DIDA (digenic diseases database)
Genetic and Rare Diseases (GARD) Information Center
<i>Visualization</i>
PhenoStacks
PhenoBlocks
DECIPHER (phenogram)
phenogrid
ontologyPlot

日本ではPatient Archiveを
IRUD Exchangeとしてローカライズして利用している

引用: Sebastian Köhler, et al. The Human Phenotype Ontology in 2017, Nucl. Acids Res. (2017) doi: 10.1093/nar/gkw1039

HPOのタームの検索

1. HPO Home



URL: <http://human-phenotype-ontology.github.io/>

語彙間の関係の他にも、アノテーション情報としてもデータを提供 (ダウンロードも可能)

2. HPO Browser

The screenshot shows the HPO Browser interface for the term 'Short stature'. It includes a search bar at the top, a search input field labeled '検索ワード入力', and several information panels: 'Primary ID', 'Alternative IDs', 'PURL', 'Synonyms', 'Textual definition', 'Logical definition', 'Intersection of', 'Superclasses', 'Subclasses', 'Associated genes', and 'Related genes'. A box labeled 'シノニム、説明情報' points to the synonyms and definitions. Another box labeled '上位ターム、下位のターム' points to the superclass and subclass lists. A third box labeled '関連疾患' points to the associated genes table. A fourth box labeled '関連遺伝子' points to the related genes table. At the bottom, there are buttons for 'Copy Id/Label' and 'Graph view', and footer text including the ontology version and copyright information.

Disease ID	Disease Name	Associated genes
ORPHANET:1514	CRANIODIGITAL SYNDROME-INTELLECTUAL DISABILITY SYNDROME	
ORPHANET:313	LAMELLAR ICHTHYOSIS	ALOXE3 (59344), ALOX12B (242), LIPN (643418), ABCA12 (26154), TGM1 (7051), CYP4F22 (126410), NIPAL4 (348938)
ORPHANET:50814	CRANIOLENTICULOSUTURAL DYSPLASIA	SEC23A (10484)
ORPHANET:3218	DEAFNESS-EPIPHYSEAL DYSPLASIA-SHORT STATURE SYNDROME	
OMIM:616368	CHOPS SYNDROME	AFF4 (27125)
OMIM:615789	SHORT STATURE WITH MICROCEPHALY AND DISTINCTIVE FACIES	CRIP1 (9419)

Gene ID	Gene Name
CLPP (8192)	PERRAULT SYNDROME 3 (OMIM:614129)
MKKS (8195)	BARDET-BIEDL SYNDROME 1 (OMIM:209900), MCKUSICK-KAUFMAN SYNDROME (OMIM:236700), BARDET-BIEDL SYNDROME 6 (OMIM:605231), BARDET-BIEDL SYNDROME (ORPHANET:110), MCKUSICK-KAUFMAN SYNDROME (ORPHANET:2473)
GDF5 (8200)	BRACHYDACTYLY, TYPE A2 (OMIM:112600), MULTIPLE SYNOSTOSES SYNDROME 2 (OMIM:610017), ANGEL-SHAPED PHALANGO-EPIPHYSEAL DYSPLASIA, HUNTER-THOMPSON... (ORPHANET:63442), ACROMESOMELIC DYSPLASIA, GREBE TYPE (ORPHANET:2098), ACROMESOMELIC DYSPLASIA, HUNTER-THOMPSON... (ORPHANET:968), CHONDRODYSPLASIA, GREBE TYPE (OMIM:200700), PROXIMAL SYMPHALANGISM (ORPHANET:3250), BRACHYDACTYLY, TYPE A2 (ORPHANET:93396), BRACHYDACTYLY, TYPE C (ORPHANET:93384), BRACHYDACTYLY, TYPE A1 (ORPHANET:93388), FIBULAR HYPOPLASIA AND COMPLEX BRACHYDACTYLY... (OMIM:228900), FIBULAR APLASIA-COMPLEX BRACHYDACTYLY SY... (ORPHANET:2639), BRACHYDACTYLY, TYPE C (OMIM:113100), SYMPHALANGISM, PROXIMAL, 1B (OMIM:615298), BRACHYDACTYLY, TYPE A1, C (OMIM:615072)
TSR2 (90121)	DIAMOND-BLACKFAN ANEMIA 14 WITH MANDIBUL... (OMIM:300946), BLACKFAN-DIAMOND ANEMIA (ORPHANET:124)

HPOによる疾患→表現型、遺伝子名の関連

Enter search terms ...

Infopage for disease entry

KABUKI SYNDROME

疾患名

関連遺伝子名

Alternative names

No synonyms or alternative names

Associated HPO classes

HPO id	HPO label
HP:0005819	Short middle phalanx of finger
HP:0002827	Hip dislocation
HP:0000407	Sensorineural hearing impairment
HP:0000527	Long eyelashes
HP:0000126	Hydronephrosis
HP:0000687	Widely spaced teeth

Export to Excel

Export to CSV

Associated genes

[KMT2D \(8085\)](#)

[RAP1A \(5906\)](#)

[KDM6A \(7403\)](#)

[RAP1B \(5908\)](#)

表現型

Ontology version: <http://purl.obolibrary.org/obo/hp/releases/2017-01-23/hp.owl>

Copyright 2015 - The Human Phenotype Ontology Project

[Question, Comments, Feedback: sebastian.koehler@charite.de](mailto:sebastian.koehler@charite.de)

<http://compbio.charite.de/hpweb/showterm?disease=ORPHANET:2322>

HPOによる遺伝子名→表現型、疾患の関連

Enter search terms ...

Infopage for human gene **KMT2D (8085)**

遺伝子名

疾患名

Associated HPO classes

HPO id	HPO label
HP:0000081	Duplicated collecting system
HP:0005692	Joint hyperflexibility
HP:0007477	Abnormal dermatoglyphics
HP:0200055	Small hand
HP:0000639	Nystagmus
HP:0000405	Conductive hearing impairment

Export to Excel  Export to CSV 

Associated diseases

- [KABUKI SYNDROME 1 \(OMIM:147920\)](#)
- [KABUKI SYNDROME \(ORPHANET:2322\)](#)

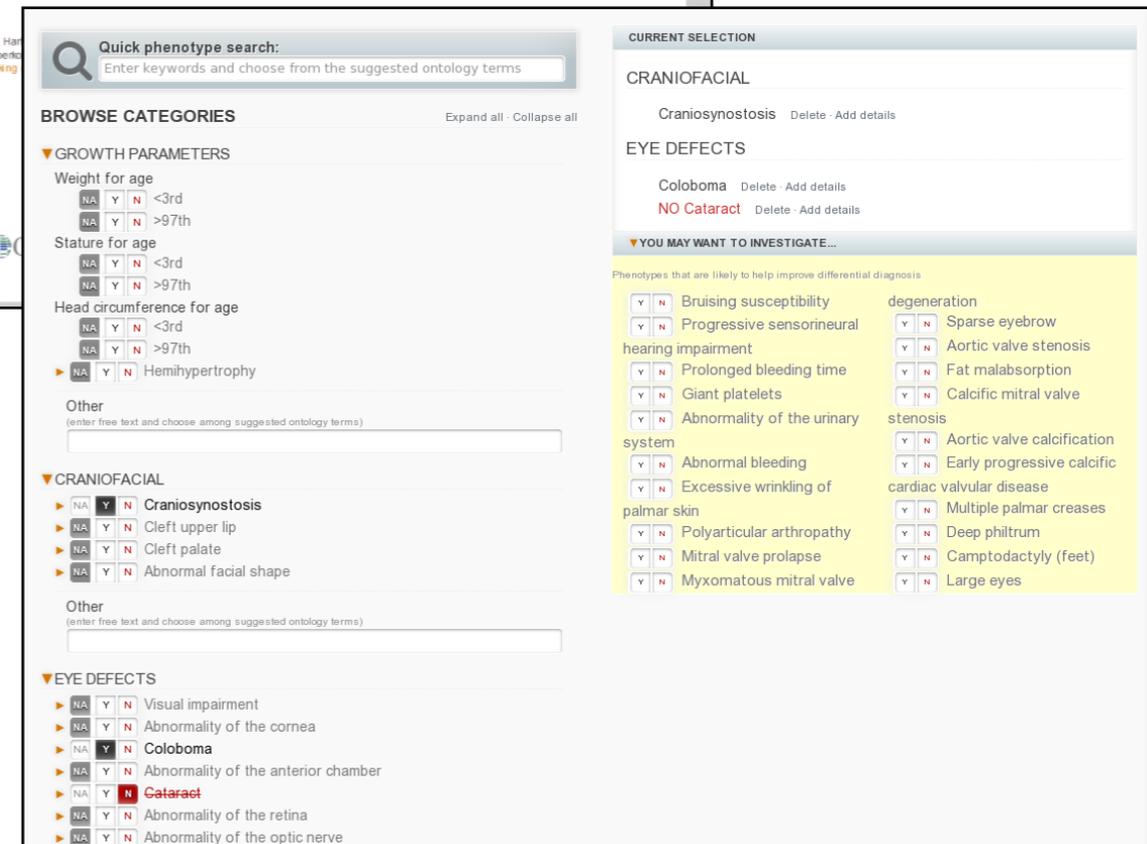
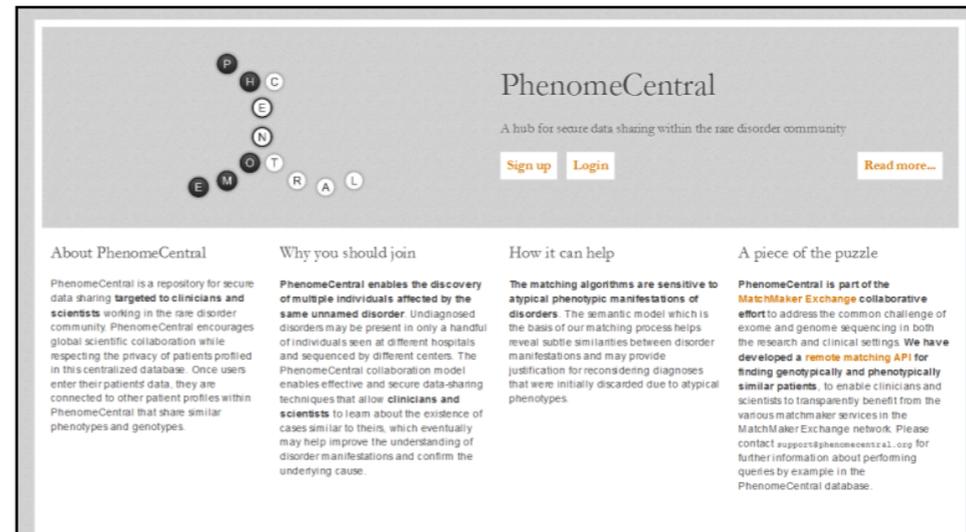
表現型

Ontology version: <http://purl.obolibrary.org/obo/hp/releases/2017-01-23/hp.owl>
Copyright 2015 - The Human Phenotype Ontology Project
[Question, Comments, Feedback: sebastian.koehler@charite.de](mailto:sebastian.koehler@charite.de)

<http://compbio.charite.de/hpweb/showterm?gene=7403>

症例データベースでのHPO活用例： PhenomeCentral

- 医師が未診断疾患患者を登録し、システムユーザー間で共有する患者レポジトリ(制限公開)
- 症例の記述にHPOを利用
- HPOの構造を利用した統計情報量 (Information Content) を元に、症例間の類似度を算出し、類似症例を提示可能



症例データベースでのHPO活用例： DECIPHER



- Wellcome Trust Sanger Instituteが運用する各症例の持つ表現型と遺伝子型の情報を公開したデータベース（公共データベース）
- 各症例の表現型をHPOで記述



Patient: 257811



Patient phenotypes

Phenotype	Observation	Code
Abnormal facial shape	present	HP:0001999
Abnormality of the mouth	present	HP:0000153
Muscular hypotonia	present	HP:0001252
Recurrent respiratory infections	present	HP:0002205
Slow-growing hair	present	HP:0002217
Weak cry	present	HP:0001612
Widely spaced primary teeth	present	HP:0006313

例:

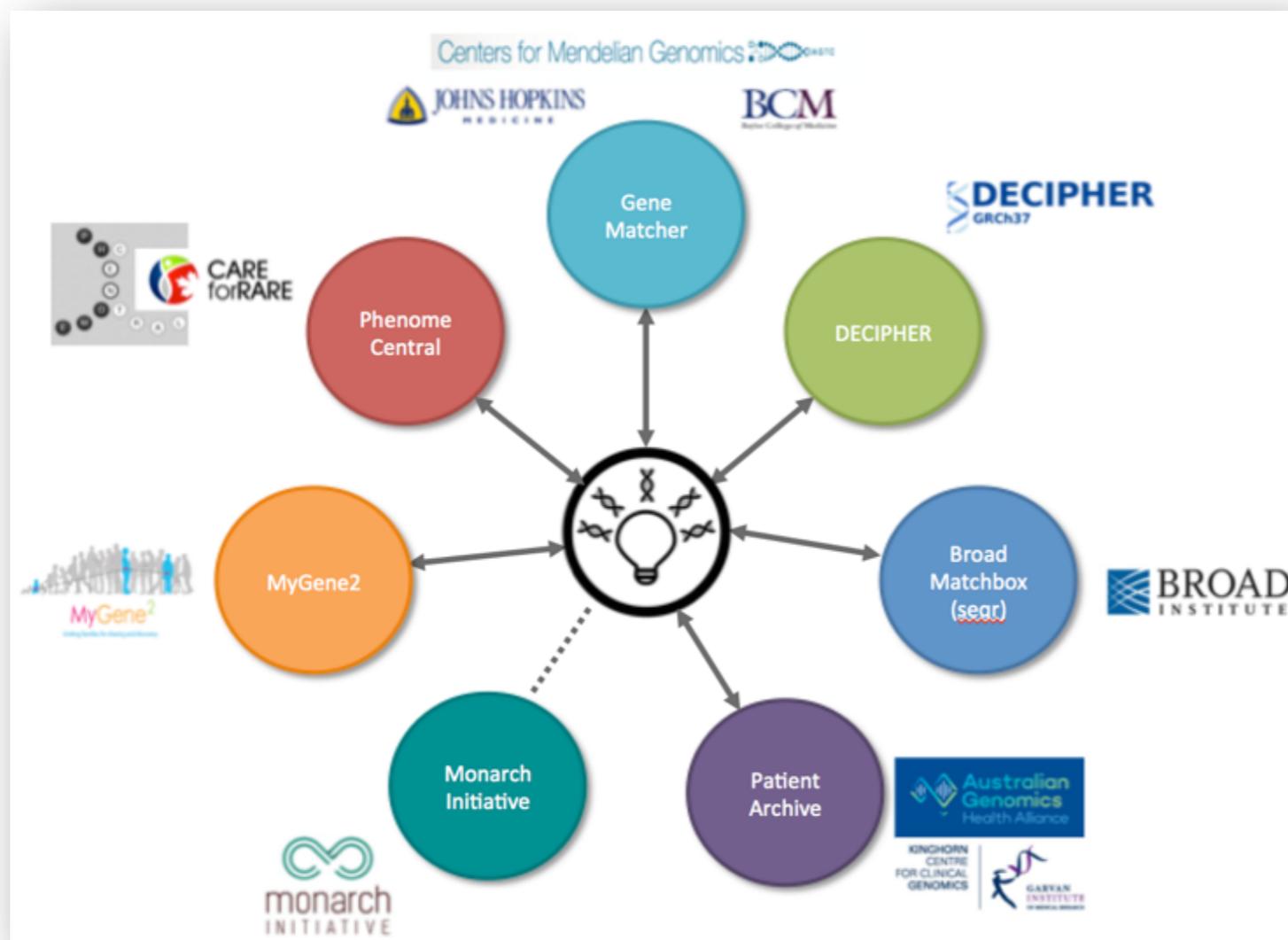
Patient:257811について
表現型を7つのHPOターム
で記述

IRDiRC Recommended

- IRDiRC Recommended
 - IRDiRCが認証したプラットフォーム/ツール/標準/ガイドライン
 - 現在、8つのリソースについて認証済み
- IRDiRC Recommendedの要件概要
 - IRDiRCのミッションとの適合
 - 国際的に使用されている
 - ユーザーの利用のしやすさ(ドキュメントの整備、ライセンスの明示、科学的検証済みか等)
 - 持続可能な体制(開発、クオリティコントロール、資金等)
 - 普及活動
- IRDiRC Recommendedの標準オントロジー
 - 症例記述の標準(Standard)として、[Human Phenotype Ontology \(HPO\)](#) が認証されている

表現型の記述はHuman Phenotype Ontologyが標準として使われ、データ共有に利用されている。

GA4GH Matchmaker Exchange



- 国際的に希少疾患患者の遺伝子型や表現型情報をMatchMaker Exchangeの定める標準(オントロジー、WebAPI等)を用いた共有を目指す。
- 表現型記述はHPOで行う
- DECIPHER、PhenomeCentral、GeneMatcherの各プロジェクトで収集したデータに類似症例の有無を問い合わせる
- IRUD Exchangeも参加対応可能

IRUD Exchange での症例間マッチング

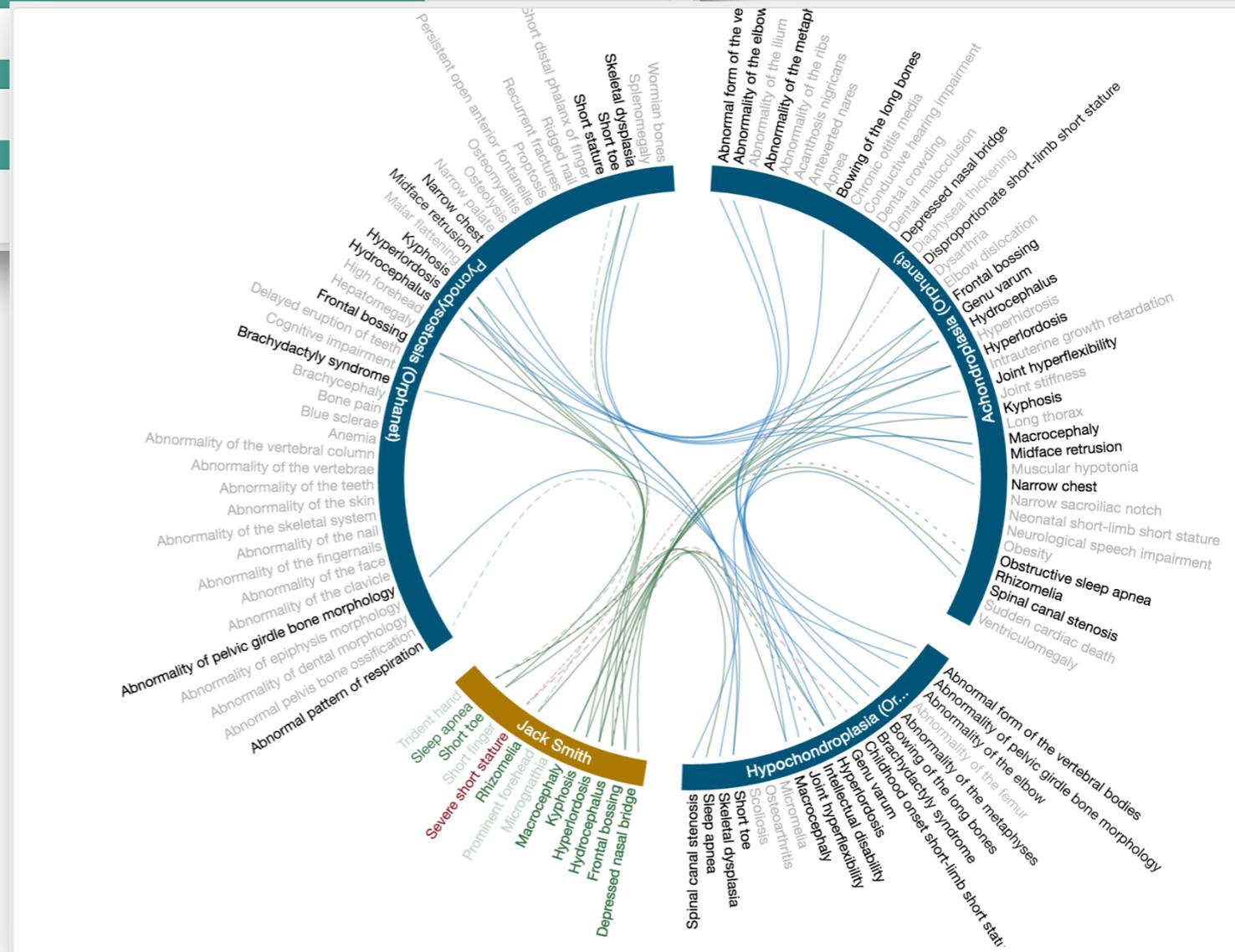
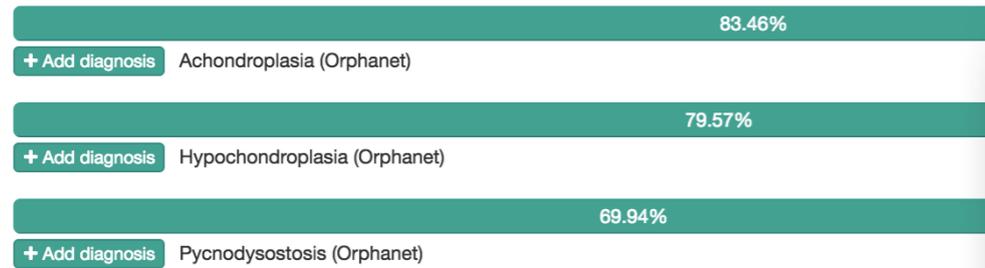
Explore Disorders

Search and add to list (Maximum three entries)

Achondroplasia (Orphanet) × Hypochondroplasia (Orphanet) × Pycnodysostosis (Orphanet) ×

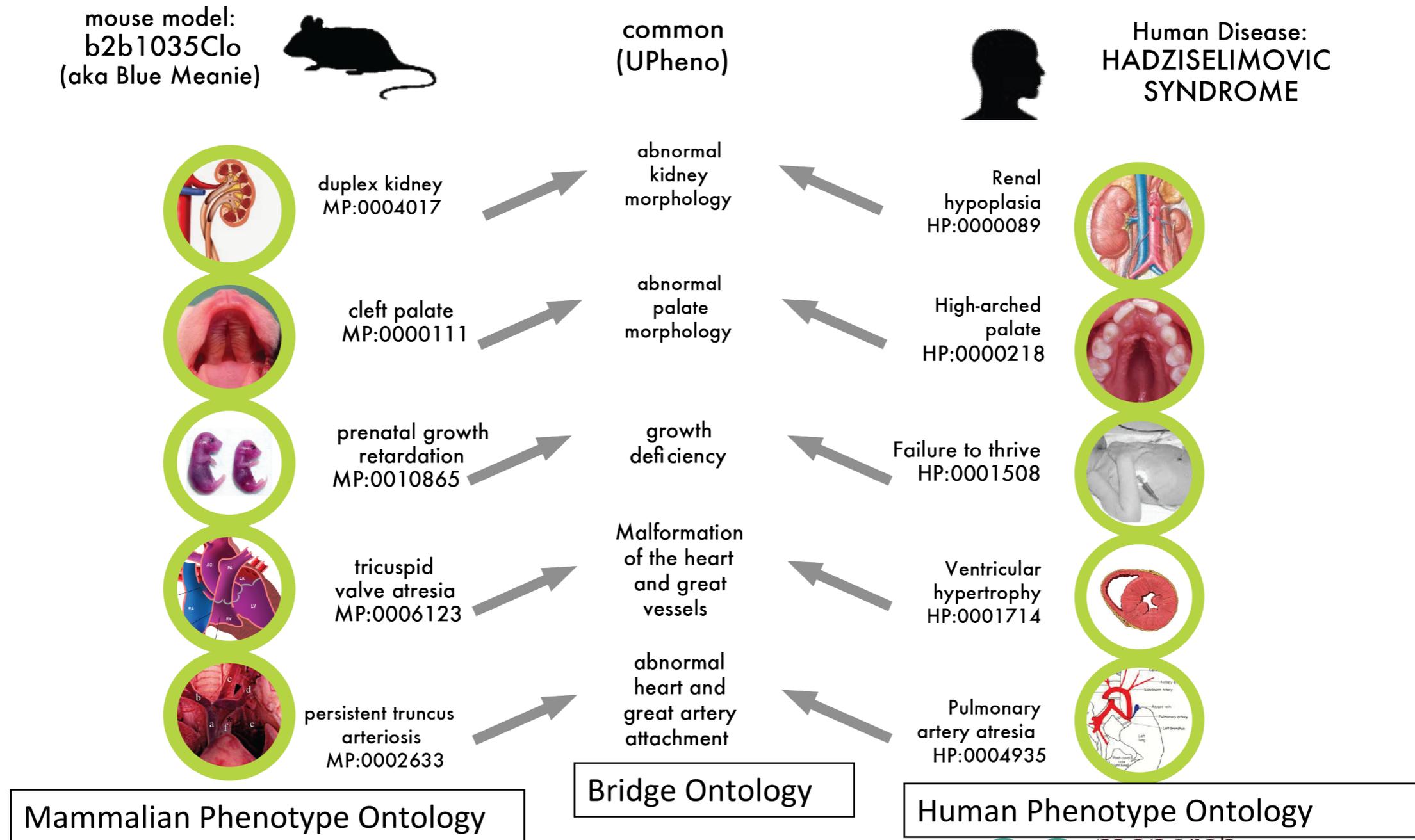
🔍 Top 3 similar 🔍 Next 3 similar

Similarity



Cross-species matching

データ間の意味的なつながりから、ヒトの疾患の症状（表現型）と類似する表現型を有するモデル動物系統を検索する



まとめ

- 表現型(症状)データ共有オントロジーとしてHPOは、国際的に広く利用されている
- HPOをベースとしたデータベース、ツール開発が進んでいる
- HPOの構造的特長や意味論的特長を利用して解析も可能で、鑑別診断、症例間マッチング、他種生物とのマッチング等に活用されている