

TruSight™ Software Suite

希少疾患の症例管理、バリエント解析、および解釈に効率性と高い信頼性をもたらします。

特長

- 包括的なゲノム評価**
 小さなバリエント、構造多型、ミトコンドリアバリエント、リピート伸長、ホモ接合性領域、およびSMN1/SMN2バリエントの解析、視覚化、解釈
- 事前設定された統合ワークフロー**
 WGSの利点を迅速に採用し実現するために、既存の環境と多様な解析ツールを簡単に統合することで、進化するテクノロジーに対応

はじめに

次世代シーケンス(NGS)テクノロジーを使用した全ゲノムシーケンス(WGS)は、遺伝性疾患に関連するバリエントを調査するための強力な手法です。2011年1月から2017年8月までの文献のメタ解析では、20,068名の小児を含む37件の研究が、染色体マイクロアレイ(CMA)、全エクソームシーケンス(WES)およびWGSの3種類の検査アプローチの診断的有用性に関するレビューを盛り込んでいました。結果より、NGS法ではCMAと比べて、8.3倍高い確率が示されました(図1)。¹

WGSは、ゲノム全体を高解像度で偏りなく見渡し、希少疾患に関連する原因となるバリエントを発見できます。ただし、WGSによって生成される膨大な量のデータは、重要なボトルネックとなっており、生のシーケンスデータを意味のある解釈可能な結果に効率的に変換できる包括的なデータ解析ツールが必要です。この課題に対処するために、イルミナでは、NovaSeq™ 6000システムと統合するSoftware as a service(SaaS)解析ソリューションである、TruSight Software Suiteを提供しています。

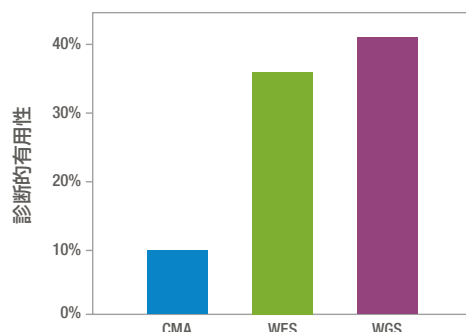


図1: WGSおよびWESは、CMAよりも高い診断的有用性があります: 20,068名の小児を含む37件の研究の量的解析から、第一選択されるゲノム検査の診断的有用性は、CMAの10%と比べて、WESおよびWGSではそれぞれ36%および41%の有用性を示しました。95%信頼区間(CI):4.7-14.9、P < 0.0001。

TruSight Software Suite は、DRAGEN™ Bio-IT Platformにクラウドベースでアクセスでき、NGSの包括的かつ合理化された二次解析および三次解析ワークフローを可能にします(図2)。バリエント解析は以下の内容からなります:

二次解析:

- DRAGENプラットフォームを使用したアライメントおよびバリエントコール

三次解析:

- バリエントアノテーション
- バリエントフィルタリングおよびトリアージ
- バリエントの視覚化
- バリエントキュレーション
- バリエント解釈およびカスタマイズしたレポート作成

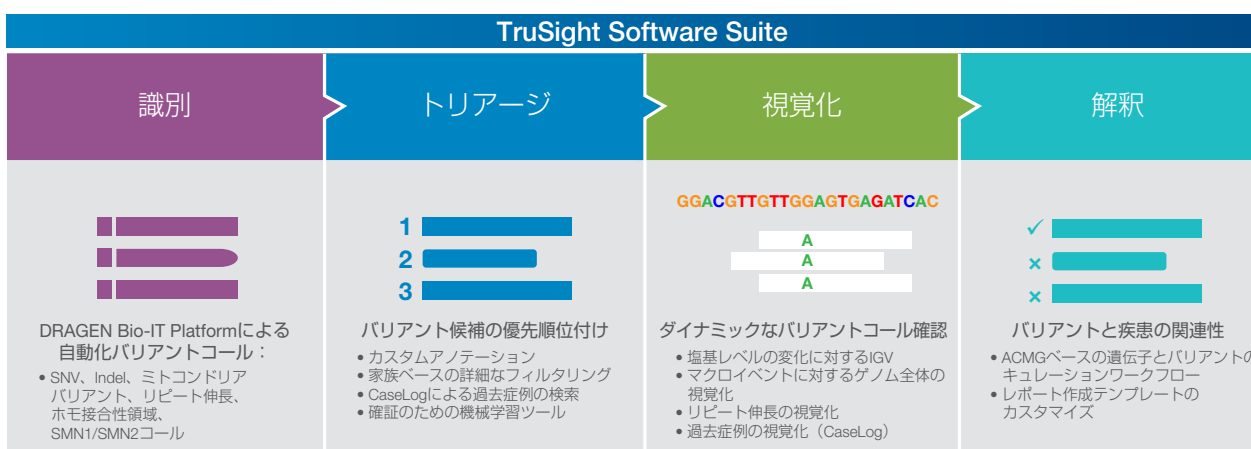


図2: TruSight Software Suiteでのバリエント解析: TruSight Software Suiteのバリエント解析は、DRAGENプラットフォームが自動的なアライメントとバリエントコールを開始し、その後バリエントのトリアージ、視覚化、および解釈が続きます。

DRAGENプラットフォームの活用

TruSight Software Suiteは、DRAGEN(Dynamic Read Analysis for GENomics)Bio-IT Platformを活用することで、ゲノムデータの二次解析を行います。DRAGENプラットフォームの基本的機能は、演算時間の長さや膨大な量のデータなど、ゲノム解析でよく見られる課題に対処します。DRAGENプラットフォームは、精度を損なうことなく、迅速で、柔軟性があり、コスト効率のよさを実現しているため、すべての規模と分野のラボが、自身のゲノムデータでより多くの解析を行えます。包括的なバリエーションには、挿入/欠失(Indel)、1塩基変異(SNV)、コピー数バリエーション(CNV)、構造多型、ミトコンドリアバリエーション、リピート伸長、ホモ接合性領域などが含まれます。

その他のプラットフォームとシステムとの統合

多くのラボでは、新しいゲノムテクノロジー、装置および手法を統合するための取り組みが行われています。TruSight Software Suiteは、プロセスを簡単にし、イルミナのシーケンスシステムにシームレスに統合するようにデザインされています。さらに、TruSight Software Suiteは、Illumina DNA PCR-Free Prep, TagmentationおよびNovaSeq 6000システムを含む、サンプルからレポートまでを統合したWGSソリューションの希少疾患ワークフローの最後の部分にあたります。TruSight Software Suiteは、施設のその他のラボ情報システム(LIMS)と統合するためのアプリケーションプログラミングインターフェース(API)への互換性があります。TruSight Software Suiteは、完全なデータ保管構造があり、短期間および長期間の保管ニーズに対処します。FASTQ、VCF、BAMなど、症例を処理するために使用するファイルはコスト効率のよい、安全な方法で保管することができます。

簡単にカスタマイズ可能な症例管理

レポート、シーケンスデータファイルの各症例への関連付けを行うことができます。あるいは、これらの情報は、APIを介して簡単にインポートすることもできます。ユーザーは、家族構造、発端者の性別、発端者の表現型の特徴(オプション)、影響を受けている家族の状態など、各症例に関する家族関係情報(最大5人)を入力し、バリエーションフィルタリングおよび優先順位付けを改善します。

症例は、ラボ内の特別な役割または機能に割り当て、効率を向上させることができます。症例のステータスがリアルタイムで更新されてTruSight Software Suiteのダッシュボードに表示されるため、ラボ全体の取扱数を一目で監視できます。これにより、管理者およびその他の職員は解析ワークフロー全体で進行状況を監視できます。

直感的で強力な解釈

TruSight Software Suiteは、重要なデータ集約、バリエーションの視覚化、バリエーションキュレーション、および機械学習ツールを表示し、効率よく情報に基づく解釈を促進させます。

バリエーショントリージ

TruSight Software Suiteの[Interpretation]タブを使用すれば、カスタム計画や事前に作成されたフィルター計画に従ってバリエーションをフィルタリングできます。TruSight Software Suiteの家族ベースのフィルタリングを使用すると、発端者と他の家族を比較できます。追加のオプションには、Genome Aggregation Database (gnomAD)などのソースからの集団内頻度、バリエーションの結果、サンプルパラメーター、ClinVar病原性などのフィルタリングが含まれます(図3)。

イルミナは、スタンフォード大学、カリフォルニア大学サンフランシスコ校、フロリダ大学、シカゴ大学、およびBroad研究所の共同研究者と共に、SpliceAIおよびPrimateAIを開発しました。これらの最先端のディープニューラルネットワークは、疾患の原因となる変異を発見するために機械学習を活用しています。SpliceAIおよびPrimateAIは、mRNAスプライスサイトとミスセンスバリエーションをそれぞれ偏りなく高精度で分類します¹⁻³。トリージにより、数百万の無関係なバリエーションを除外し、視覚化と解釈では、対象となる上位のバリエーションに焦点を当てます。

バリエーションの視覚化

TruSight Software Suiteは、Integrative Genomics Viewer(IGV)などの組み込み視覚化ツールの機能があり、症例内の全被験者のリードレベルのアライメントやペアエンドリード、Bアリル頻度、ノーマライズされたカバレッジトラックなどのゲノムデータを詳細に調べます。IGVは、バリエーションレベルの視覚化だけでなく、染色体全体またはゲノム全体を表示し、大きな異常を確認することができます。バリエーションを確認したら、解釈を進行することができます。

バリエーションの解釈とキュレーション

TruSight Software Suiteは、現在の症例に関連する優先バリエーションの判断を助けるさまざまな機能があり、発端者のものに類似した重複する表現型の特徴と、遺伝子とバリエーションの関連性を調査できます。TruSight Software Suiteは、Online Mendelian Inheritance in Man(ヒトにおけるオンラインメンデル遺伝学、OMIM)カタログや、ClinVarなどの必要な外部データベースを[Variant Details]タブに集約統合します。集約されたデータを表示することで、バリエーションに関する貴重な洞察を得ることができ、別々のデータベースで何度もオンライン検索する必要がなくなります。またTruSight Software Suite

Variant ID	Position	Frequency	Clinical Significance
rs112191322	11:107424000	0.0004	Missense Variant
rs112191322	11:107424000	0.0004	Optic Nerve Variant
rs112191322	11:107424000	0.0004	Missense Variant
rs112191322	11:107424000	0.0004	Optic Nerve Variant

図3: バリエーションのフィルタリングと優先順位付け: 家族ベースのバリエーションフィルタリングを行うことで、遺伝的バリエーションとde novoバリエーションを同定できます。各ユーザーがカスタマイズできるバリエーショングリッドには、バリエーションのカテゴリ、染色体の位置、影響を受ける遺伝子、重複(バリエーションの重複する表現型の数)、バリエーションの結果、バリエーションの集団内頻度(既知の場合)などに関する情報が表示されます。

には、American College of Medical Genetics(ACMG)が作成したバリエーション分類の標準的な用語が統合されているため、バリエーションの詳細や関係性の記録に役立ちます。これにより、遺伝子レベルの情報(機能喪失バリエーションに対する耐性など)や、遺伝子と疾患の関係性の特徴に(必要な外部データベースを介して)アクセス・保存することができます。転写産物レベルの情報は、各バリエーションについても表示され、標準的な転写産物と非標準的な転写産物の両方についても解釈のために選択することができます。[Note]フィールドなどの機能を使用して、特定のバリエーションに関連する症例固有のメモを追加できます。[Comments]フィールドを使用して、バリエーションや遺伝子に関する症例に依存しない情報を記録することもできるため、今後の症例で参照する際に役立つ場合があります。

CaseLog: ユーザー固有のデータベース

CaseLogは、各症例の遺伝子、バリエーション、表現型情報を、非公開データセットと公開データセットの両方で表示・集約するために使用されます(図4)。このインタラクティブなデータベースは、希少疾患の公開データセット、およびラボでこれまでに確認された症例を保管し、科学界での新しい発見に基づいて対象の遺伝子やバリエーションのキュレーション、解釈、およびレポート作成を通知します。

結果とカスタムレポート作成

解釈が完了後、既知の疾患関連性を持つバリエーションを特定し、キュレーションします。ユーザーは、TruSight Software Suiteにあるテンプレートを使用し、症例に関連する遺伝子やバリエーションの関連性についてレポートをカスタマイズできます(図5)。レポートを送信すると、ソフトウェア内で追加のレビューと承認を行えます。データ共有を容易にするために、レポートはPDF形式またはJSON形式でダウンロードできます。

厳重に保護された準拠環境

TruSight Software Suiteは、ISO-27001およびISO-13485認証を取得しており、医療保険の携行性と責任に関する法律(HIPAA)(サードパーティーによる監査)および一般データ保護規則(GDPR)に準拠しています。TruSight Software Suiteは、ラボのシングルサインオンポリシーおよびその他のセキュリティ設定と統合するためのオプションも提供しています。



図4: CaseLog: TruSight Software SuiteのCaseLog機能により、対象バリエーションと対象遺伝子の両方で、集約データを視覚化できます。

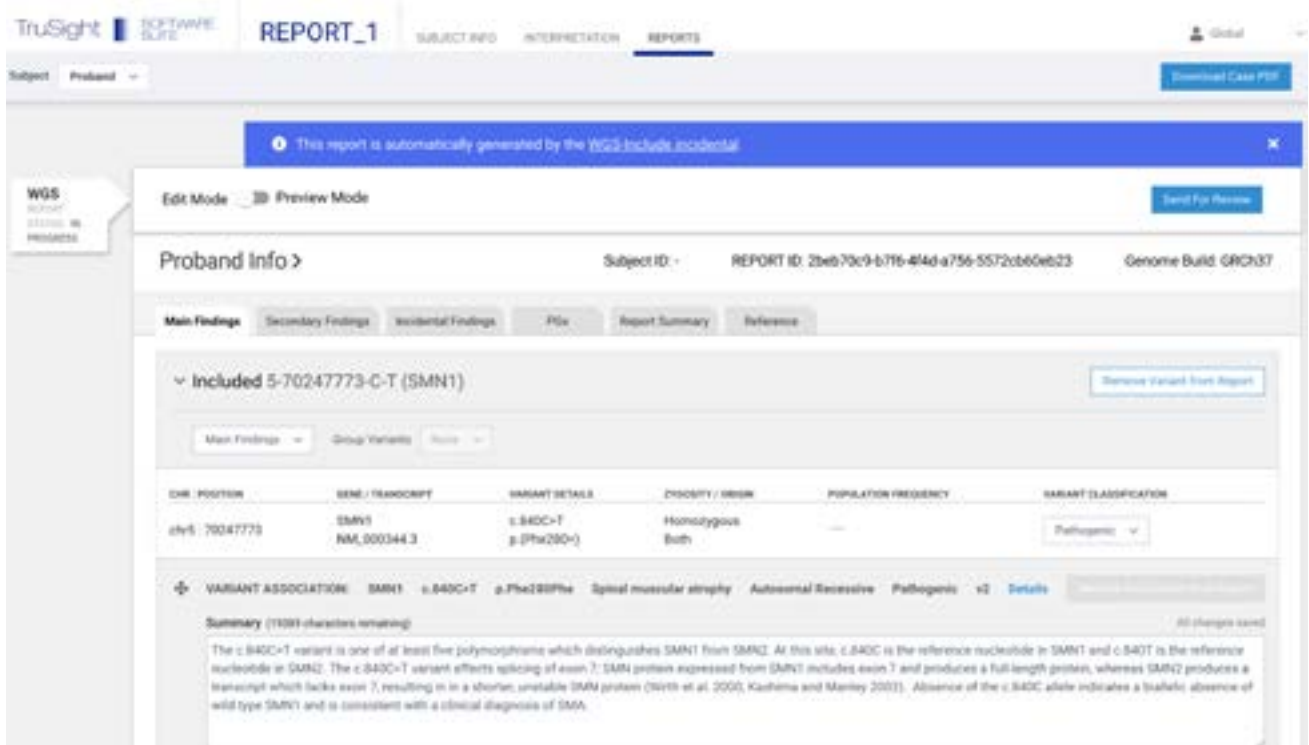


図5: カスタマイズ可能なレポート作成: TruSight Software Suiteではテンプレートを提供しており、症例に関連する遺伝子とバリエーションの関連性についてのレポートをカスタマイズできます。

まとめ

TruSight Software Suiteは、直感的で包括的な希少疾患の解析と解釈のソリューションを提供します。TruSight Software Suiteは、イルミナのシーケンスシステムと統合し、超高速なバリエーションコールを行うためのDRAGEN Bio-IT Platformを搭載し、遺伝性疾患に関連するバリエーションを視覚化、トリアージ、解釈するためのツールを備えています。結果は、カスタマイズ可能なテンプレートを使用して、ユーザー固有のレポートに出力できます。

詳細はこちら

TruSight Software Suiteについての詳細は、www.illumina.com/trusight-software-suite.htmlをご覧ください。

参考文献

1. Clark MM, Stark Z, Farnaes L, et al. *Meta-analysis of the diagnostic and clinical utility of genome and exome sequencing and chromosomal microarray in children with suspected diseases.* NPJ Genom Med. 2018;3:16.
2. Jaganathan K, Kyriazopoulou Panagiotopoulou S, McRae JF, et al. *Predicting splicing from primary sequence with deep learning.* Cell. 2019;176(3):535-548.
3. Sundaram L, Gao H, Padigepati SR, et al. *Predicting the clinical impact of human mutation with deep neural networks.* Nat Genet. 2018;50(8):1161-1170.

製品情報

イルミナは30日間の無料試用版を提供しています。これを用いて、お客様はTruSight Software Suiteで使用可能な症例を試したり、本ソフトウェア内で自身の症例のアップロードや評価を行ったりすることができます。

製品名	カタログ番号
TruSight Software Suite, 48 samples	20041943
TruSight Software Suite, 96 samples	20041944
TruSight Software Suite, 288 samples	20041945
TruSight Software Suite, 480 samples	20041946
TruSight Software Suite, 960 samples	20041947
TruSight Software Suite, 2,400 samples	20041948
TruSight Software Suite, 4,800 samples	20041949
TruSight Software Suite, 9,600 samples	20042010
TruSight Software Suite Training at customer site (1 day)	20042020
TruSight Software Suite Training at Illumina Solutions Center (1 day)	20042021

イルミナ株式会社

〒108-0014 東京都港区芝 5-36-7 三田ベルジュビル 22 階
Tel (03) 4578-2800 Fax (03) 4578-2810
jp.illumina.com

www.facebook.com/illuminakk

販売店

本製品の使用目的は研究に限定されます。診断での使用はできません。 販売条件: jp.illumina.com/tc

© 2020 Illumina, Inc. All rights reserved.

すべての商標および登録商標は、Illumina, Inc または各所有者に帰属します。
商標および登録商標の詳細は jp.illumina.com/company/legal.html をご覧ください。
予告なしに仕様および希望販売価格を変更する場合があります。
970-2020-007-A-JPN QB10063 31JUL2020