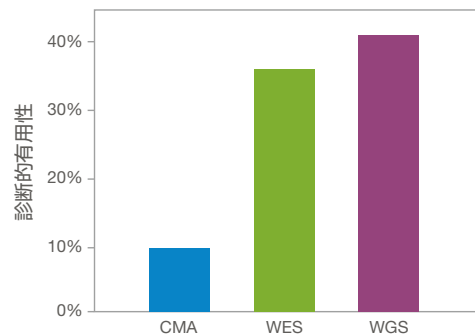


TruSight™ Software Suite

希少疾患の症例管理、バリエーション解析、および解釈に効率性と高い信頼性を提供

特長

- 包括的なゲノム評価**
 小さなバリエーション、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、および SMN1/SMN2 バリエーションの解析、視覚化、解釈
- 既存の環境を活用した統合ワークフロー**
 次世代シーケンスの利点を最適化するために、既存の環境を活用して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) および全エクソームシーケンス (WES) は、遺伝性疾患に関連するバリエーション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)、WES および WGS の3種類の検査アプローチの診断的有用性をレビューしました。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

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。

WGS および WES 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ーションを発見できます。ただし、これらの手法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、TruSight Software Suite を提供しています。この Software as a service (SaaS) は、BaseSpace™ Sequence Hub およびイルミナシーケンスシステムと統合し、ランのモニタリング、ランメトリクス、およびおよびシーケンスデータの自動アップロードにアクセスします。これにより、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)。

TruSight Software Suite におけるバリエーション解析

二次解析には次が含まれます:

- 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ーションコール

三次解析には次が含まれます:

- バリエーションアノテーション
- バリエーションフィルタリングおよびトリージ
- 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
- バリエーション解釈およびカスタマイズしたレポート作成

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、

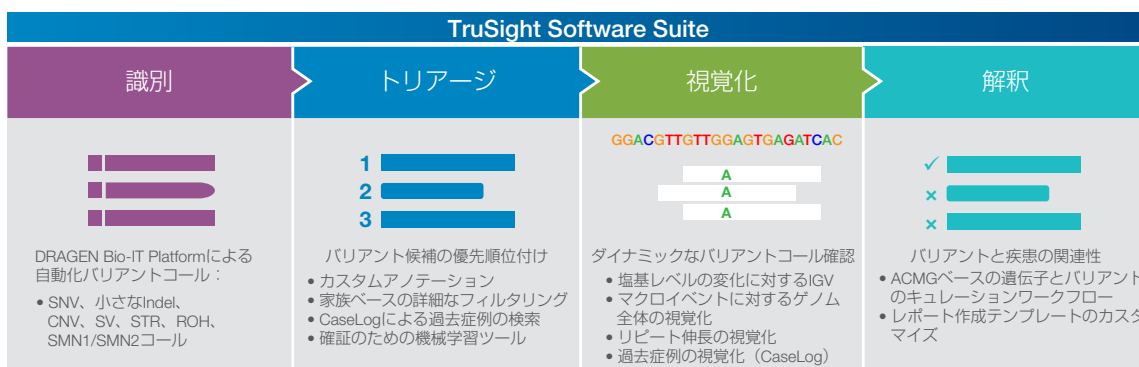


図2: TruSight Software Suite でのバリエーション解析: TruSight Software Suite のバリエーション解析は、DRAGEN プラットフォームが自動的なアライメントとバリエーションコールを開始し (カバレッジ深度が30xのトリージ解析には約3時間必要)、その後バリエーションのトリージ、視覚化、および解釈が続きます。

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コールには、1塩基変異 (SNV)、挿入/欠失 (Indel)、コピー数バリエーション (CNV)、構造多型 (SV)、ショートタンDEMリピート (STR)、リピート伸長、ホモ接合性領域 (ROH)、SMN1/SMN2 コールなどが含まれます (図 3)。TruSight Software Suite は WGS および WES 出力両方に互換性がありますが、DRAGEN プラットフォームは全ゲノムサンプルを用いたリピート伸長コールおよび SMN1/SMN2 コールにのみ対応します。その他の詳細情報は TruSight Software Suite のユーザーガイドをご覧ください。

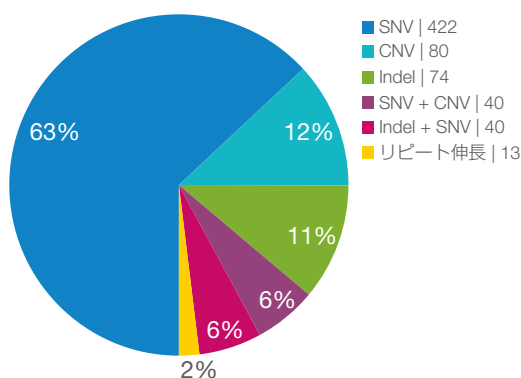


図 3: TruSight Software Suite で同定されたバリエーションタイプ: さまざまなバリエーションタイプの検出で得られた WGS データ解析の結果であり、割合 (%) は、合計 669 のバリエーションのうち各バリエーションタイプの割合を示しています。

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、WGS および WES 解析を自動で行うために BaseSpace Sequence Hub を経由して、NovaSeq™ 6000、NextSeq™ 2000 またはその他の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、DNA 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。アプリケーションプログラミングインターフェース (API) との互換性があるため、施設のその他のラボ情報システム (LIMS) と統合することが可能です。TruSight Software は、完全なデータ保管構造があり、コスト効率のよい、安全な方法で FASTQ、VCF、BAM ファイルなどを短期間および長期間保管します。

簡単にカスタマイズ可能な症例管理

TruSight Software Suite には、ユーザーが新しい症例の作成、データファイルのインポート、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る Case Management Portal 機能があります。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使用し、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アージ

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、遺伝形式、ClinVar 病原性などのフィルタリングが含まれます。

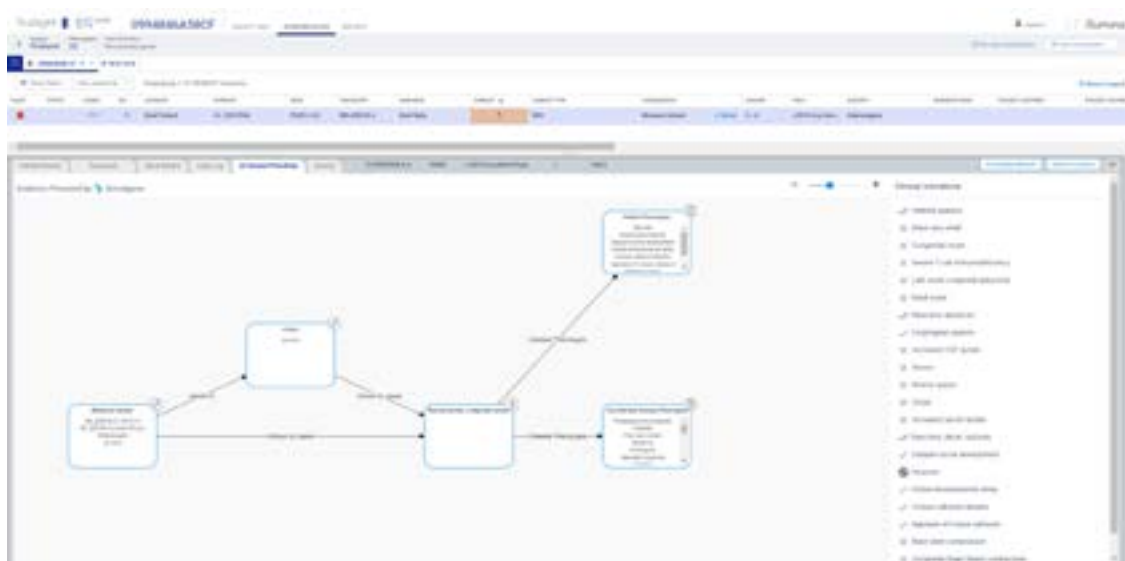


図 4: バリエーションのフィルタリングと優先順位付け: 家族ベースのバリエーションフィルタリングを行うことで、遺伝的バリエーションと de novo バリエーションを同定できます。各ユーザーがカスタマイズできるバリエーショングリッドには、バリエーションのカテゴリ、染色体の位置、影響を受ける遺伝子、重複 (バリエーションの重複する表現型の数)、バリエーションの結果、バリエーションの集団内頻度 (既知の場合) などに関する情報が表示されます。

機械学習によるバリエーション解析

TruSight Software Suite は、Emedgene を活用したゲノミクス人工知能 (AI) エンジンを搭載しており、バリエーションの順位付けを行い、可能性が最も高い候補を強調します。このエンジンは、さまざまなデータソースへの自然言語処理 (NLP) を行うアプリケーションによって生成されるナレッジグラフを生成し、疾患と遺伝子の関係性などのバリエーションの優先順位付けを裏付けするエビデンスを示します (図 4)。

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 解析ツールを開発しました。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。優先順位付けを自動で行うこれらのツールを用いて、ユーザーは解析に深度を追加し、数百万の無関係なバリエーションを迅速に除外し、視覚化と解釈のために対象となる上位の候補バリエーションに焦点を当てることができます。

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のアライメントやバリエーション、B アリル頻度、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からのデータを [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 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 5)。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

既知の疾患関連性を持つバリエーションを特定し、キュレーションを行った時点で解釈が完了します。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 6)。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。



図 5 : 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 6 : 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。

安全で基準に準拠した環境

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。

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 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.

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

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

© 2021 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。

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ご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	サンプル数	カタログ番号
TruSight Software Suite	48 WGS/96 WES	20041943
TruSight Software Suite	96 WGS/192 WES	20041944
TruSight Software Suite	288 WGS/576 WES	20041945
TruSight Software Suite	480 WGS/960 WES	20041946
TruSight Software Suite	960 WGS/1920 WES	20041947
TruSight Software Suite	2400 WGS/4800 WES	20041948
TruSight Software Suite	4800 WGS/9600 WES	20041949
TruSight Software Suite	9600 WGS/19,200 WES	20042010
TruSight Software Suite 30 day, 15 sample free trial		20042019
TruSight Software Suite Training at customer site (1 day)		20042020
TruSight Software Suite Training at Illumina Solutions Center (1 day)		20042021

販売店