

## シーケンス解析を用いた遺伝学的検査に関わる用語集（医療者用）

### はじめに

保険診療下での遺伝学的検査実施件数が増加する一方で、検査を委託する登録衛生検査所は、疾患ごとに様々であり、結果レポートの書式や用語の使用方法も統一されていない。本資料ではシーケンス解析を用いた遺伝学的検査に関わる事項を用語集としてまとめた。海外の検査会社に依頼した場合も想定し、用語には英語表記を併記している。また、Keywordに重要用語を列挙しているため、そこから逆引きすることも可能である。

### 目次

基本的な用語.....	2
バリエーションの表記.....	3
バリエーションの種類.....	4
アミノ酸の表記.....	5
アミノ酸の1文字表記.....	6
シーケンス解析の一例.....	6
検査結果の解釈.....	6
その他の検査結果（BRACAnalysis®の場合）.....	7
バリエーションの病的分類（病的意義の評価）.....	7
バリエーションの機能分類（機能の評価）.....	7
代表的なWeb機能予測ツール.....	8
参考資料やサイト.....	8
Keywords.....	9

## 基本的な用語

- **Variant (バリエント)**
  - ◇ 参照配列と異なる遺伝子の変化全般を示す。過去には、遺伝子の機能に影響し、疾患発症と関連するものを **mutation (変異)**、遺伝子に変化はあるが、個人差として分類できるものを **Polymorphism (多型)** と区別していた。⇔ **wild type (野生型)**
- **Germline pathogenic variant (GPV)**
  - ◇ 遺伝性疾患の発症に関わるバリエントを生まれつき持つ場合。**生殖細胞系列病的バリエント**。
- **Single nucleotide variant (SNV)**
  - ◇ ゲノム DNA の一塩基が他の塩基に変化したもの。以前は、**SNP (Single nucleotide polymorphism)** と呼ばれていた。
- **Copy number variation (CNV)**
  - ◇ 1細胞あたりの遺伝子のコピー数が個人間で異なるようなゲノム領域のこと。
  - ◇ 通常、ヒトの遺伝子は2コピー（父由来と母由来）であるが、個人差として3コピーや1コピーなどに変化する領域を持つことがある。
- **Reference sequence (リファレンス配列)**
  - ◇ バリエント表記などに用いる参照配列のこと。一般的に、ヒトゲノムの配列を表記する場合は、2003年のヒトゲノムプロジェクトで解読されたゲノム配列（**参照配列**、**リファレンス配列**と呼ぶ）を基準とする。有名なものとして、**GRCh38/hg38** や **GRCh37/hg19** などが知られている。
- **Accession number (アクセッションナンバー)**
  - ◇ 登録された塩基配やアミノ酸の配列データを区別するときに用いる番号。
  - ◇ 1つの遺伝子でも配列情報が異なれば、複数のアクセッションナンバーを持つ
- **Exon (エクソン)**
  - ◇ 遺伝情報がコードされている配列。**翻訳配列**。
- **Intron (イントロン)**
  - ◇ 遺伝情報がコードされていない配列。**介在配列**。**IVS (intervening sequences)** とも呼ぶ。
- **HGVS 表記**
  - ◇ Human Genome Variation Society が2000年に定めたバリエントの表記法。  
2020年5月に新しいバージョン (v20.05) がリリースされている (2022年1月現在)。
  - ◇ 詳細はこちら (<https://varnomen.hgvs.org/>)

参考：遺伝子診療よくわかるガイドマップ 中山智祥 著

## バリエントの表記

バリエントを表記する際は、ヒトゲノム配列上のどの位置に起きている変化であるかを特定するために、アクセッションナンバーやリファレンス配列の種類を宣言する必要がある

### ● アクセッションナンバーの種類

配列の種類	意味
NG_	ゲノム領域あるいはクラスター
NC_	染色体
NM_	メッセンジャーRNA (mRNA)
NP_	タンパク質
NT_	ゲノムコンティグ

### ● リファレンス配列の種類

配列の種類	意味
g.	ゲノム DNA (genomic DNA)
c.	コード DNA (coding DNA)
m.	ミトコンドリア (mitochondrial DNA)
n.	非コード DNA (Non-coding DNA)
r.	RNA (転写産物)
p.	タンパク質 (protein)

### ● バリエント表記の一例

例)  $\underbrace{\text{NM}_000059}_{\text{①}}.\overset{\text{②}}{4}:\overset{\text{③}}{\text{c.}}\underbrace{145\text{G}\>\text{T}}_{\text{④}}$

#### ◇ 表記の説明

① アクセッションナンバー	BRCA2 の mRNA 配列
② アクセッションナンバーのバージョン	第 4 版
③ リファレンス配列の種類	コード DNA
④ バリエントの位置と変化の詳細	145 番目の塩基が G から T に変化

参考：遺伝子診療よくわかるガイドマップ 中山智祥 著

## バリエーションの種類

種類	表記	定義（参照配列との比較）	具体例 (参照配列： 5'...TACGTC-3')
Substitution (置換)	>	1つの塩基が他の1つの塩基に変化する。	T <u>A</u> GGTC (c.103G>C)
Deletion (欠失)	del	1つ以上の塩基が除去される。	TAGTC (c.103del)
Duplication (重複)	dup	1つ以上の塩基のコピーがその配列の3'側に直接挿入される。	TAC <u>C</u> GTC (c.103dup)
Insertion (挿入)	ins	1つ以上の塩基が挿入される(5'側塩基のコピーでない)。	TAC <u>A</u> GTC (c.103_4insA)
Inversion (逆位)	inv	置き換わる1つ以上の塩基が元の配列の逆相補鎖になっている。	T <u>A</u> CGTC (c.102_5inv)
Deletion-insertion (欠失挿入)	delins	1つ以上の塩基が他の1つ以上の塩基に取り替えられる(置換, 逆位, 変換でない)。	TAA <u>A</u> GTC (c.103delinsAA)
Loss, duplication (大領域の欠失, 重複)		エクソン (Exon) やイントロン (Intron) を含むような塩基配列の欠失や重複。	

参考：遺伝子診療よくわかるガイドマップ 中山智祥 著  
一部引用：Sequence Variant Nomenclature v20.05 (<https://varnomen.hgvs.org/>)

## アミノ酸の表記

種類	記号	定義	記載例
<b>Nonsense</b> (ナンセンス)	<b>X</b> <b>Ter</b> *	あるアミノ酸をコードしていたコドンが終止コドンに変化することで、タンパク質の伸長が停止する。	p.Trp24X p.Trp24Ter p.Trp24*
<b>Nonsynonymous</b> (ノンシノニマス)		あるアミノ酸が別のアミノ酸に変化すること。以前は、ミスセンス変異と呼ばれていた。	p.Trp24Cys
<b>Synonymous</b> (シノニマス)	=	塩基は変化するが、コードするアミノ酸が変わらない。以前は、サイレント変異と呼ばれていた。	p.Cys188=
<b>Frameshift</b> (フレームシフト)	<b>fs*</b> <b>fs</b>	塩基の挿入や欠失などにより、コドンの読み枠が変更される。塩基の挿入や欠失が3の倍数でコドンの読み枠がずれないインフレームと、読み枠がずれるアウトフレームがある。	p.Gln151Thrfs*9 p.Q151Tfs
<b>Translation initiation codon</b> (翻訳開始コドン)		開始コドンとなるアミノ酸 (Met) が別のアミノ酸に変化し、「①タンパク質が生成されない、②予測不能、③新しい開始コドンが生成される」のいずれかの結果となる。	p.0 p.Met1?
<b>Splice site</b> (スプライスサイト)		スプライシングに影響を及ぼす塩基に変化が生じること。Exon スキッピングを伴う場合がある。Exon の前後±1,2 の領域に変化が起きる事が多い。	p.? (c.93+1G>T)

参考：遺伝子診療よくわかるガイドマップ 中山智祥 著

一部引用：Sequence Variant Nomenclature v20.05 (<https://varnomen.hgvs.org/>)

## アミノ酸の1文字表記

名称	3文字略語	1文字略語	名称	3文字略語	1文字略語
アラニン	Ala	A	ロイシン	Leu	L
アルギニン	Arg	R	リシン	Lys	K
アスパラギン	Asn	N	メチオニン	Met	M
アスパラギン酸	Asp	D	フェニルアラニン	Phe	F
システイン	Cys	C	プロリン	Pro	P
グルタミン	Gln	Q	セリン	Ser	S
グルタミン酸	Glu	E	トレオニン	Thr	T
グリシン	Gly	G	トリプトファン	Trp	W
ヒスチジン	His	H	チロシン	Tyr	Y
イソロイシン	Ile	I	バリン	Val	V

## シーケンス解析の一例

分類	目的	原理
次世代シーケンス法 (Next generation sequence: NGS)	全ゲノム解析 (Whole genome sequence: WGS)	キャプチャせずに全ゲノムを読む
	全エクソーム解析 (Whole exome sequence: WES)	標的領域をキャプチャする
	ターゲットシーケンス	PCRで増幅する (アンプリコン)
Sanger法	ターゲットシーケンス	

参考：遺伝子診療よくわかるガイドマップ 中山智祥 著

## 検査結果の解釈

- **Positive (陽性)**
  - ☆ 「遺伝性疾患に関わる病的バリエーションが見つかった」  
Point：遺伝性疾患の確定診断となるが、疾患によっては全員が発症するわけではない
- **Negative (陰性)**
  - ☆ 網羅的解析の場合  
「今回の検査では、遺伝性疾患に関わる病的バリエーションが見つからなかった」  
Point：対象疾患の可能性や遺伝の可能性が完全に否定されたわけではない
  - ☆ 既知のバリエーションを探索した場合  
「今回の検査では、特定の遺伝性疾患に罹患している発端者と同じ病的バリエーションを認めなかった」  
Point：将来的に発端者と同じバリエーションを原因とする遺伝性疾患の発症はない

● **VUS, Variant of Uncertain Significance (病的意義が不明なバリエント)**

◇ 「何らかのバリエントが見つかったが、遺伝性疾患に関わるか現時点では不明」

Point：将来的に結果の解釈が変更となる可能性がある。結果の解釈が変更された場合は、検査会社から追加レポートが発行される可能性があるため、検査対象者と再度連絡を取れる（リコンタクト）体制を整える必要がある。

その他の検査結果（BRACAnalysis®の場合）

● **Inconclusive**

◇ 「検査の技術的な限界などが原因で、検査結果や臨床的意義が判断できないバリエント」

Point：解釈は今後変更になる可能性がある。特定の治療薬選択の適応とはならない。

● **Special Interpretation**

◇ 「現在の分類基準（ACMGの評価基準など）では、判定が難しいバリエント」

タンパク質の機能には影響を及ぼすが、疾患発症率（浸透率）が低いものを示す。

Point：特定の治療薬選択の適応とはならない。

バリエントの病的分類（病的意義の評価）

分類	似た表現	意味
Pathogenic	Deleterious	病的
	Disease causing	
Likely Pathogenic	Suspected Deleterious	病的の可能性が高い
Variant of Uncertain Significance	Unknown	病的意義が未確定
Likely Benign	Favor Polymorphism	良性の可能性が高い
Benign	Polymorphism	良性
	Neutral	
	Tolerated	

バリエントの機能分類（機能の評価）

分類	意味
Affects function	機能に影響を及ぼす
Probably affects function	おそらく機能に影響を及ぼす
Unknown (Effect on function not known)	機能に影響を及ぼすか不明
Probably does not affect function	おそらく機能に影響していない
Does not affect function	機能に影響していない

参考：Sequence Variant Nomenclature v20.05 (<https://varnomen.hgvs.org/>)

## 代表的な Web 機能予測ツール

役割	名称
バリエーションデータベース	ClinVar, MGeND, dbSNP, HGMD, LOVD, InSiGHT, UMD, BRCA Exchange など
集団頻度データベース	jMorp, TogoVar, gnomAD など
機能予測ソフトウェア	SIFT, PolyPhen-2, PROVEAN, CADD, Align GVGD, PANTHER, Mutation Taster など

## 参考資料やサイト

### 【参考図書】

- 「遺伝子医学 通巻 39 号(復刊 14 号) ゲノム医療におけるデータベース-使い方とコツ」(2022)
- 「バリエーションデータ検索&活用 変異・多型情報を使いこなす達人レシピ」(2020) 坊農秀雅
- 「医療に役立つ 遺伝子関連 Web 情報検索 第 2 版 手とり足とり教えますガイド」(2020) 中山智祥
- 「遺伝子診療よくわかるガイドマップ 初診から検査そして結果報告まで」(2018) 中山智祥

### 【参考文献】

- 宮下俊之 (2018) 「遺伝子バリエーションの表記法 第 3 回」 18 巻 1 号 12-14 家族性腫瘍
- 宮下俊之 (2017) 「遺伝子バリエーションの表記法 第 2 回」 17 巻 2 号 44-45 家族性腫瘍
- 宮下俊之 (2017) 「遺伝子バリエーションの表記法 第 1 回」 17 巻 1 号 18-19 家族性腫瘍
- Den Dunnen et al. HGVS Recommendations for the Description of Sequence Variants: 2016 Update. Hum Mutat.2016;37(6):564-9 (PMID:26931183)
- Richards S et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015;17(5):405-424 (PMID:25741868)
- Den Dunnen et al. Mutation nomenclature extensions and suggestions to describe complex mutations: a discussion. Hum Mutat.2000;15(1):7-12 (PMID:10612815)

### 【参考サイト】

- Sequence Variant Nomenclature v20.05 (<https://varnomen.hgvs.org/>)
- 日本遺伝子診療学会ホームページ (<http://www.gene-dt.jp/>)

## Keywords

		fs	5
	<b>A</b>		
Accession number	2	<b>G</b>	
Affects function	7	g.	3
Align GVD	8	Germline pathogenic variant	2
	<b>B</b>	gnomAD	8
Benign	7	GPV	2
BRCA Exchange	8	GRCh37/hg19	2
	<b>C</b>	GRCh38/hg38	2
c.	3	<b>H</b>	
CADD	8	HGMD	8
ClinVar	8	HGVS 表記	2
CNV	2	<b>I</b>	
Copy number variation	2	Inconclusive	7
	<b>D</b>	ins	4
dbSNP	8	Insertion	4
del	4	InSiGHT	8
Deleterious	7	intervening sequences	2
Deletion	4	Intron	2
Deletion-insertion	4	inv	4
delins	4	Inversion	4
Disease causing	7	IVS	2
Does not affect function	7	<b>J</b>	
dup	4	jMorp	8
Duplication	4	<b>L</b>	
	<b>E</b>	Likely Benign	7
Effect on function not known	7	Likely Pathogenic	7
Exon	2	Loss	4
	<b>F</b>	LOVD	8
Favor Polymorphism	7	<b>M</b>	
Frameshift	5	m.	3

MGeND	8	SNV	2
mutation	2	Special Interpretation	7
Mutation Taster	8	Splice site	5
		Substitution	4
		Suspected Deleterious	7
		Synonymous	5
n.	3		
NC_	3		
Negative	6		T
Neutral	7	Ter	5
Next generation sequence	6	TogoVar	8
NG_	3	Tolerated	7
NGS	6	Translation initiation codon	5
NM_	3		
Nonsense	5		U
Nonsynonymous	5	UMD	8
NP_	3	Unknown	7
NT_	3		
			V
		Variant	2
p.	3	Variant of Uncertain Significance	7
PANTHER	8	VUS	7
Pathogenic	7		
Polymorphism	2, 7		W
PolyPhen-2	8	WES	6
Positive	6	WGS	6
Probably affects function	7	Whole exome sequence	6
Probably does not affect function	7	Whole genome sequence	6
PROVEAN	8	wild type	2
			あ
r.	3	アクセッションナンバー	2
Reference sequence	2	アンプリコン	6
			い
Sanger 法	6	イントロン	2
SIFT	8		
Single nucleotide polymorphism	2		え
Single nucleotide variant	2	エクソン	2

	か		多型		2
介在配列		2		ち	
	き		置換		4
逆位		4	重複		4
	け			な	
欠失		4	ナンセンス		5
欠失挿入		4		の	
	さ		ノンシノニマス		5
参照配列		2		は	
	し		バリエント		2
次世代シーケンス法		6		ふ	
シノニマス		5	フレームシフト		5
	す			へ	
スプライスサイト		5	変異		2
	せ			ほ	
生殖細胞系列病的バリエント		2	翻訳配列		2
全エクソーム解析		6	翻訳開始コドン		5
全ゲノム解析		6		や	
	そ		野生型		2
挿入		4		り	
	た		リコンタクト		7
ターゲットシーケンス		6	リファレンス配列		2
大領域の欠失		4			