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

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

免責事項

- 実際の診断に際しては、個々の臨床所見と検査報告書並びにデータベース・ソフトウェアの検索結果を相互的に検討し判断を行ってください。

- 本セミナーで紹介するデータベース・ソフトウェアの使用法の正確性、妥当性について、演者、演者所属組織、本コンソーシアム関係者は一切の責任を負いません。

- 本セミナーで紹介する各例はあくまでもデータベースの使用例を提示するために疑似的に作成された例であり、実際の臨床情報並びに検査結果に基づいた例ではありません。

- 各データベース・ソフトウェアの使用について、そのデータの正確性、臨床的妥当性は保証されておらず、各データベース・ソフトウェアの作成者・管理者・研究班は提示される結果について一切の法的責任を負っておりません。

解析例　＃2

chr20: 61830372-62298607（ロス）

ゲイン/ロス領域表
Gain/Loss Intervals Table

染色体 Chr	最小始点-終点(bp) 最大始点-終点(bp) Min Start-Stop(bp) Max Start-Stop(bp)	最小サイズ(kb) 最大サイズ(kb) Min Size(kb) Max Size(kb)	最小サイトバンド 最大サイトバンド Min Cytoband Max Cytoband	ゲイン/ロス Gain/Loss
chr20	61830372-62298607 61778582-62342175	468.235 563.595	q13.33 q13.33	−1.000

解析フロー：下記サイトを使用して検索します。

1. CASによる解析
2. DECIPHER
3. ClinGen Dosage Sensitivity

解析に有用なURL

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)

https://cmg.med.keio.ac.jp/arraryclassified/

DECIPHER

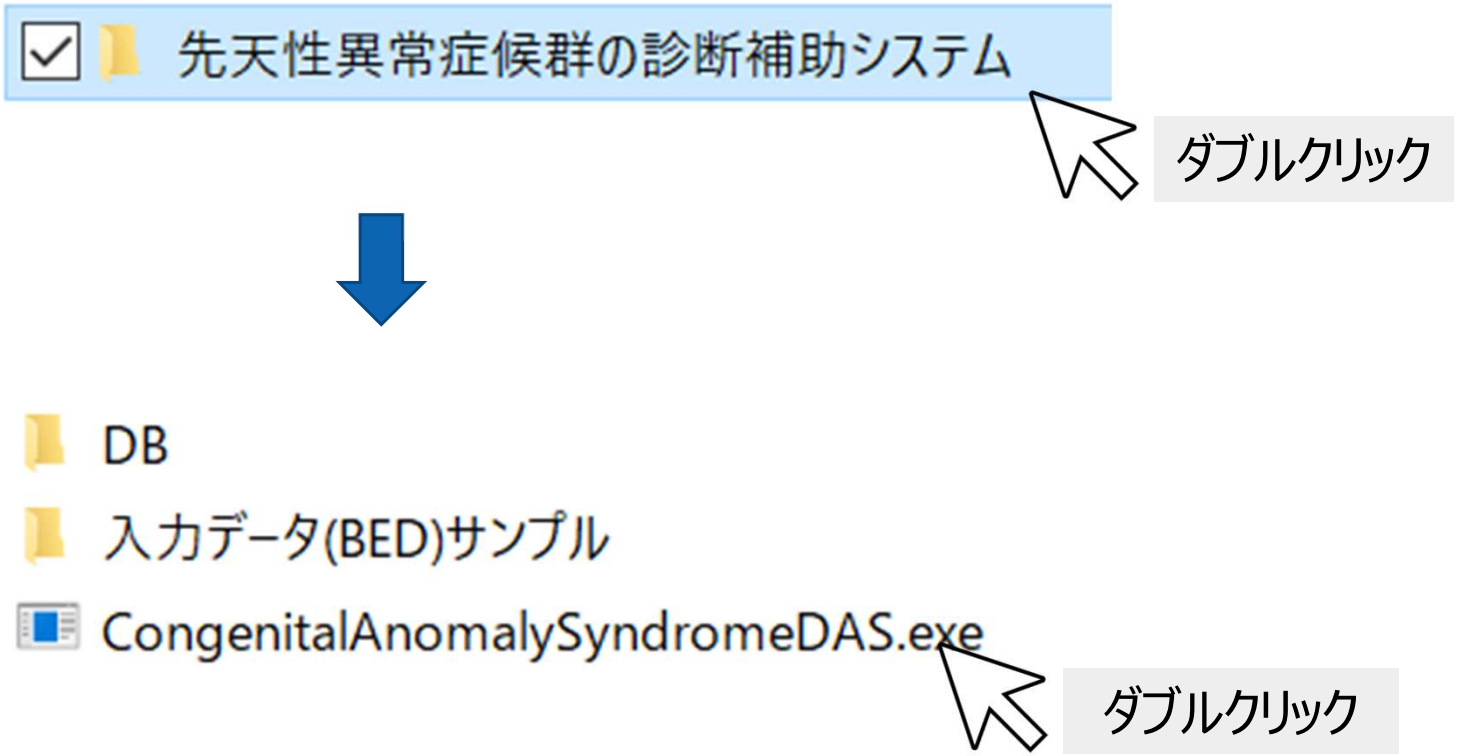
https://www.deciphergenomics.org/

ClinGen Dosage Sensitivity

https://www.clinicalgenome.org/

CASによる解析

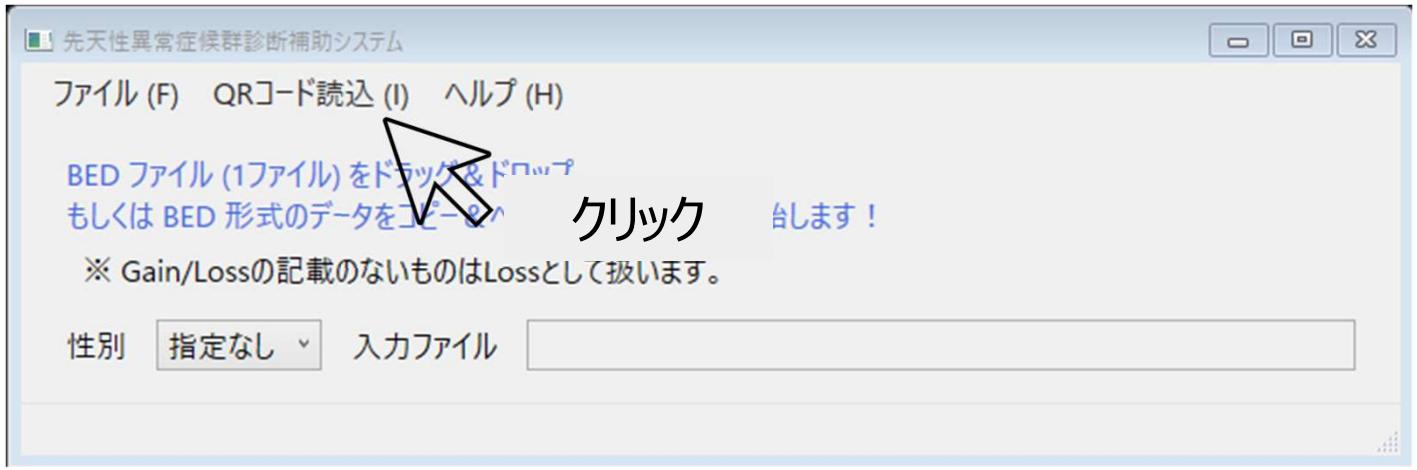
■ 「先天性異常症候群の診断補助システム」フォルダの中にある CongenitalAnomalySyndromeDAS.exeを起動します。

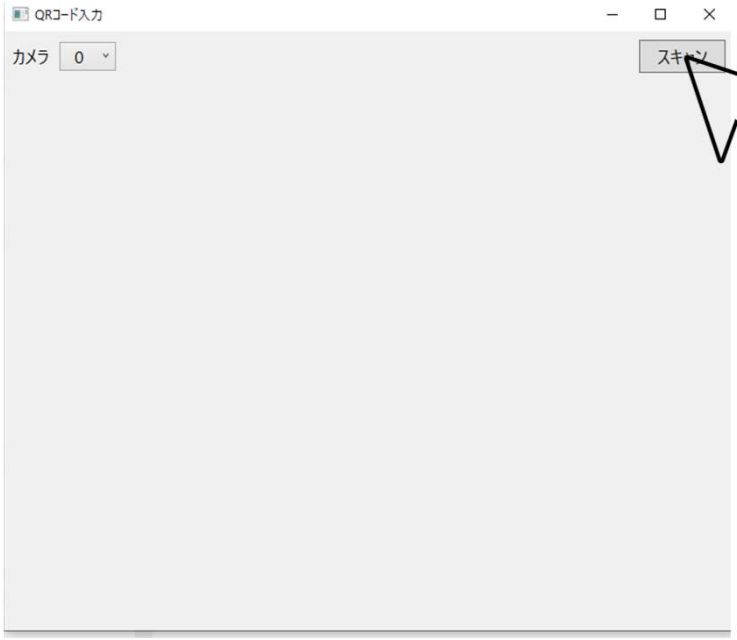


解析例2

CASによる解析（読み込み①）

■ 報告書に印字される二次元バーコードをスキャンします。





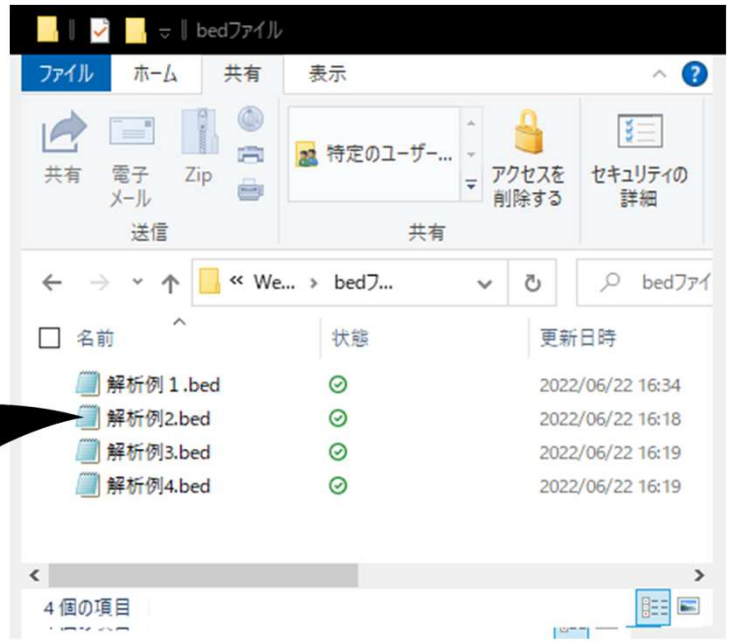
■ パソコンのカメラから報告書の二次元バーコードを読み込みます。

解析例2

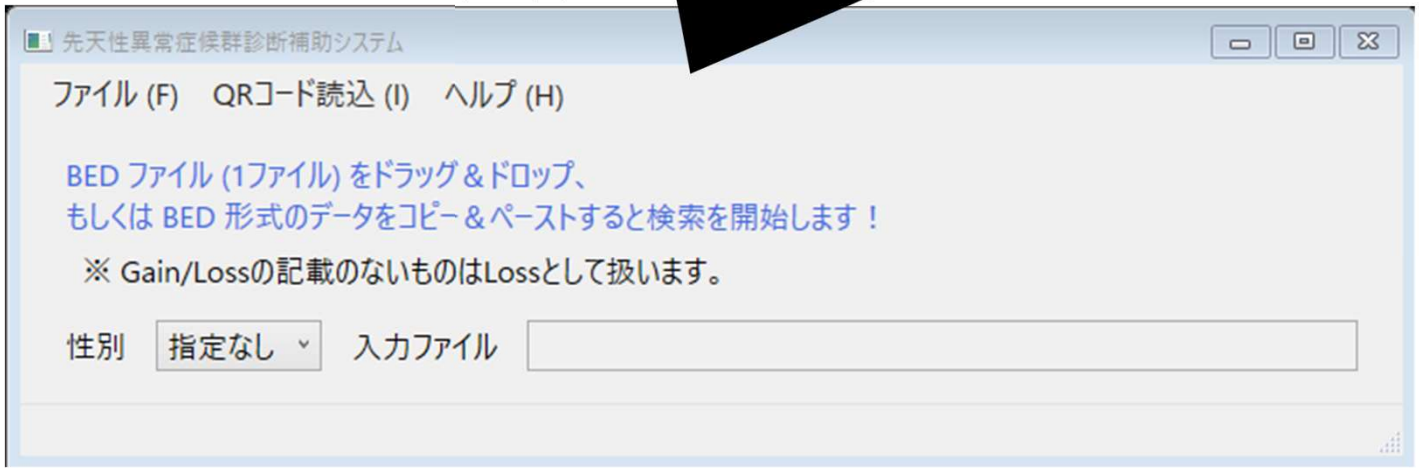
「慶應義塾大学医学部　臨床遺伝学センター　マイクロアレイ染色体検査の結果解釈の補助ソフトウェアツール」インターフェース画面より

CASによる解析（読み込み②）

■ BEDファイルをウィンドウ内にドラッグ＆ドロップし、検索を開始します。



ドラッグ＆ドロップ



解析例2

「慶應義塾大学医学部　臨床遺伝学センター　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」インターフェース画面より

CASによる解析（読み込み③）

■ BED形式のデータをコピー＆ペーストすることでも検索ができます。

解析例2

「慶應義塾大学医学部 臨床遺伝学センター 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」インターフェース画面より

CASの解析結果①

症候群は該当しませんでした。

ロスの領域と重複するpLIスコアが0.9以上の遺伝子として、*YTHDF1*、*KCNQ2*、*EEF1A2*、*GMEB2*が表示されました。（そのうち領域が100%オーバーラップするものは３遺伝子でした。）

先天性異常症候群検索結果

ファイル (F)　データ (D)　表示 (V)

No.	染色体	開始	終了	Decipher browser	検索結果	症候群	染色体	開始	終了	遺伝子名	OMIM	染色体	開始	終了	重複範囲	スコア (pLI)
1	20	61,830,372	62,298,607	ブラウザへのリンク	Match					YTHDF1	OMIM: 616529 (YTH N6-METHYLADENOSINE RNA-BINDING PROTEIN 1; YTHDF1)	20	61,826,781	61,847,586	82.7 %	0.994
2	20	61,830,372	62,298,607	ブラウザへのリンク	Match					KCNQ2	OMIM: 602235 (POTASSIUM CHANNEL, VOLTAGE-GATED, KQT-LIKE SUBFAMILY, MEMBER 2; KCNQ2)	20	62,037,542	62,103,993	100.0 %	1.000
3	20	61,830,372	62,298,607	ブラウザへのリンク	Match					EEF1A2	OMIM: 602959 (EUKARYOTIC TRANSLATION ELONGATION FACTOR 1, ALPHA-2; EEF1A2)	20	62,119,366	62,130,505	100.0 %	0.996
4	20	61,830,372	62,298,607	ブラウザへのリンク	Match					GMEB2	OMIM: 607451 (GLUCOCORTICOID MODULATORY ELEMENT-BINDING PROTEIN 2; GMEB2)	20	62,218,955	62,258,394	100.0 %	0.995

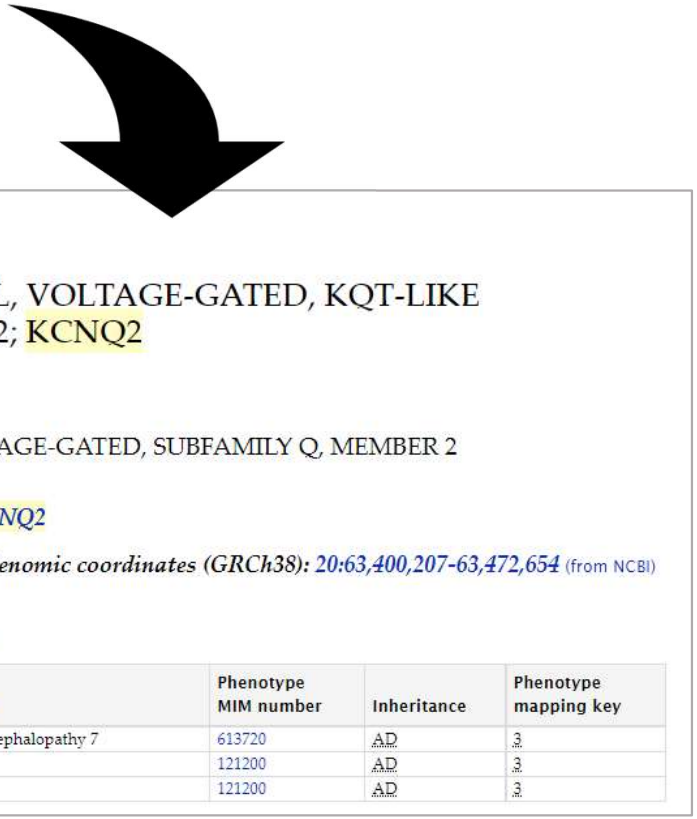
解析例2

「慶應義塾大学医学部　臨床遺伝学センター　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」
インターフェース画面より

CASの解析結果②

それぞれの検出された遺伝子には、OMIMページのリンクが表示されますので、
参照することができます。

遺伝子名	OMIM	染色体	開始	終了	重複範囲	スコア (pLI)
YTHDF1	OMIM: 616529 (YTH N6-METHYLADENOSINE RNA-BINDING PROTEIN 1; YTHDF1)	20	61,826,781	61,847,586	82.7 %	0.994
KCNQ2	OMIM: 602235 (POTASSIUM CHANNEL, VOLTAGE-GATED, KQT-LIKE SUBFAMILY, MEMBER 2; KCNQ2)	20	62,037,542	62,103,993	100.0 %	1.000
EEF1A2	OMIM: 602959 (EUKARYOTIC TRANSLATION ELONGATION FACTOR 1, ALPHA-2; EEF1A2)	20	62,119,366	62,130,505	100.0 %	0.996
GMEB2	OMIM: 607451 (GLUCOCORTICOID MODULATORY ELEMENT-BINDING PROTEIN 2; GMEB2)	20	62,218,955			



* 602235

POTASSIUM CHANNEL, VOLTAGE-GATED, KQT-LIKE SUBFAMILY, MEMBER 2; KCNQ2

Alternative titles; symbols

POTASSIUM CHANNEL, VOLTAGE-GATED, SUBFAMILY Q, MEMBER 2

HGNC Approved Gene Symbol: KCNQ2

Cytogenetic location: 20q13.33 *Genomic coordinates (GRCh38): 20:63,400,207-63,472,654* (from NCBI)

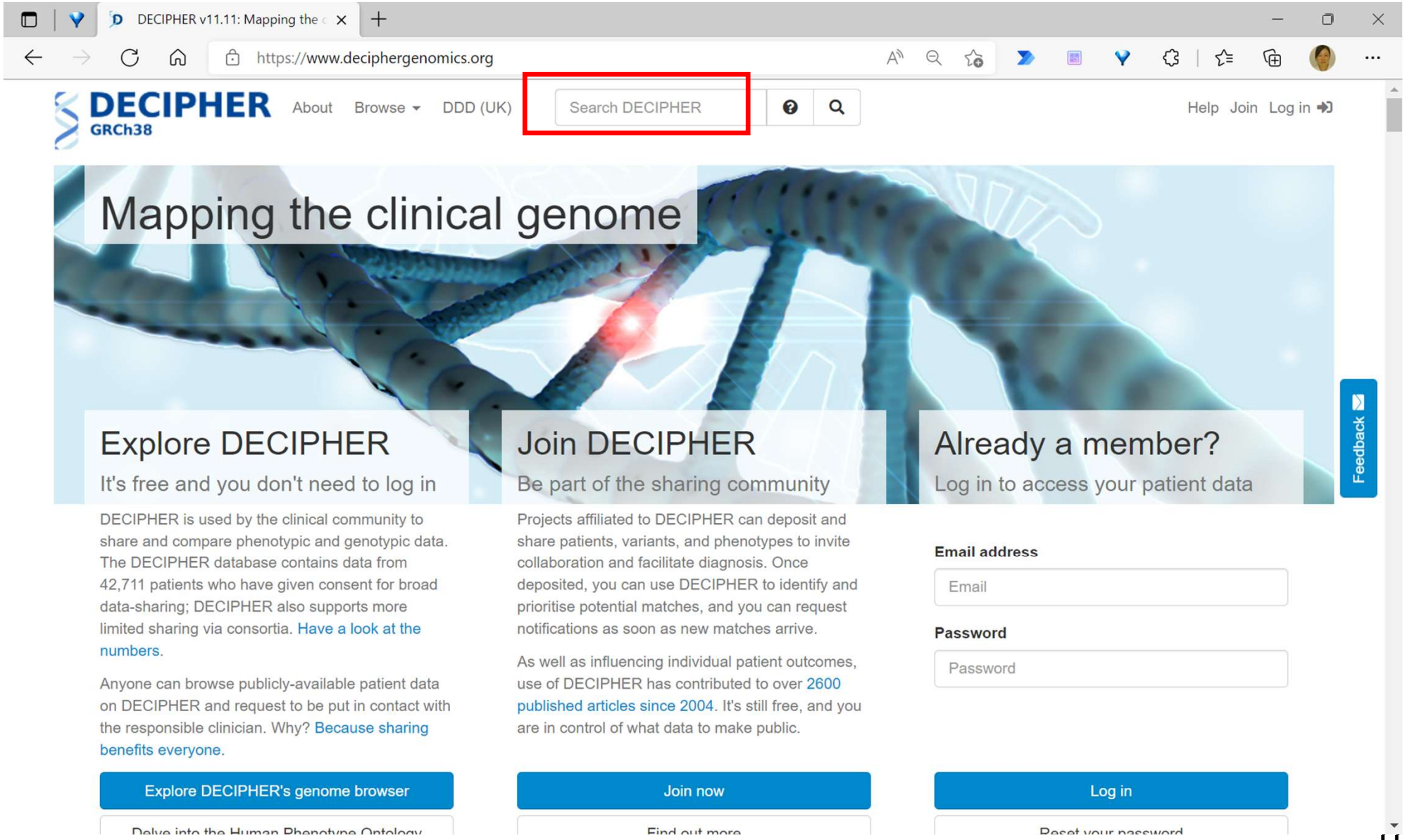
Gene-Phenotype Relationships

Location	Phenotype Clinical Synopses	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key
20q13.33	Developmental and epileptic encephalopathy 7	613720	AD	3
	Myokymia	121200	AD	3
	Seizures, benign neonatal, 1	121200	AD	3

「慶應義塾大学医学部　臨床遺伝学センター　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」
インターフェース画面、および
Online Mendelian Inheritance in Man (https://omim.org/) ウェブサイト画面より

DECIPHER

https://www.deciphergenomics.org/

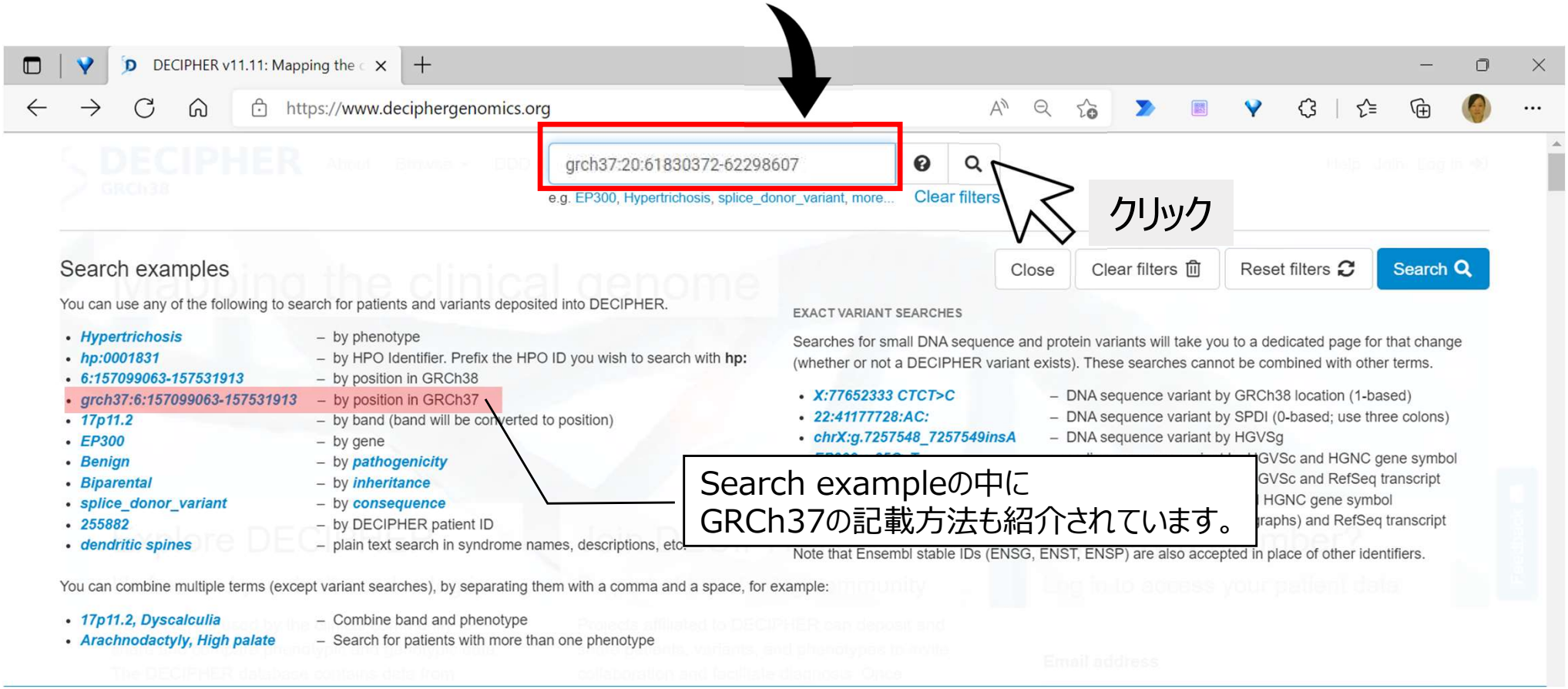


DECIPHER (https://www.deciphergenomics.org/) ウェブサイト画面より

DECIPHERの検索

DECIHPERのデフォルト座標はGRCh38です。本検査結果はGRCh37の座標で示されているので、明示的に示す必要があります。

例）grch37:20:61830372-62298607

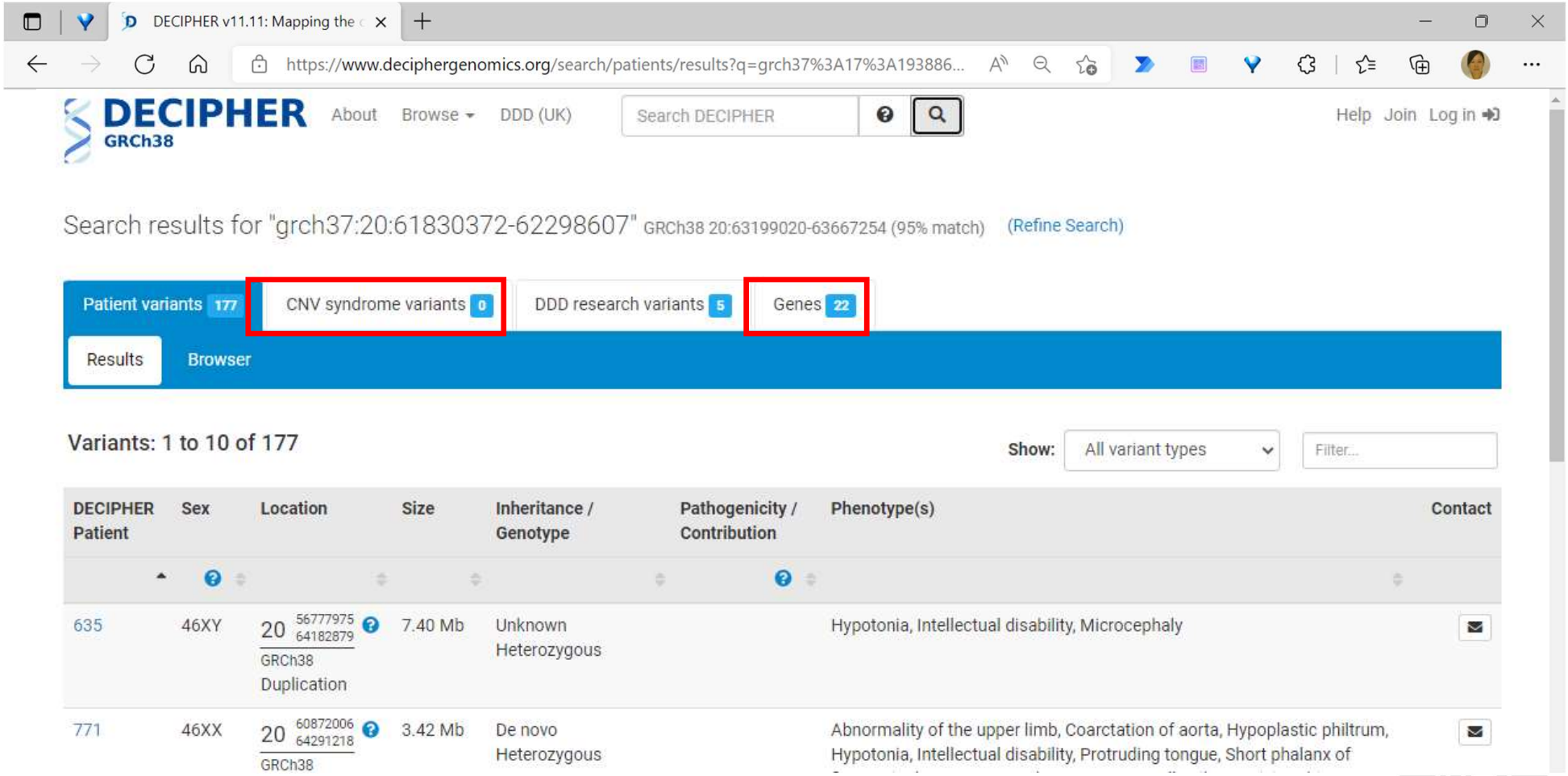


DECIPHER (https://www.deciphergenomics.org/) ウェブサイト画面より

DECIPHERの検索結果

CNV syndrome variants と Genesの結果を確認します。

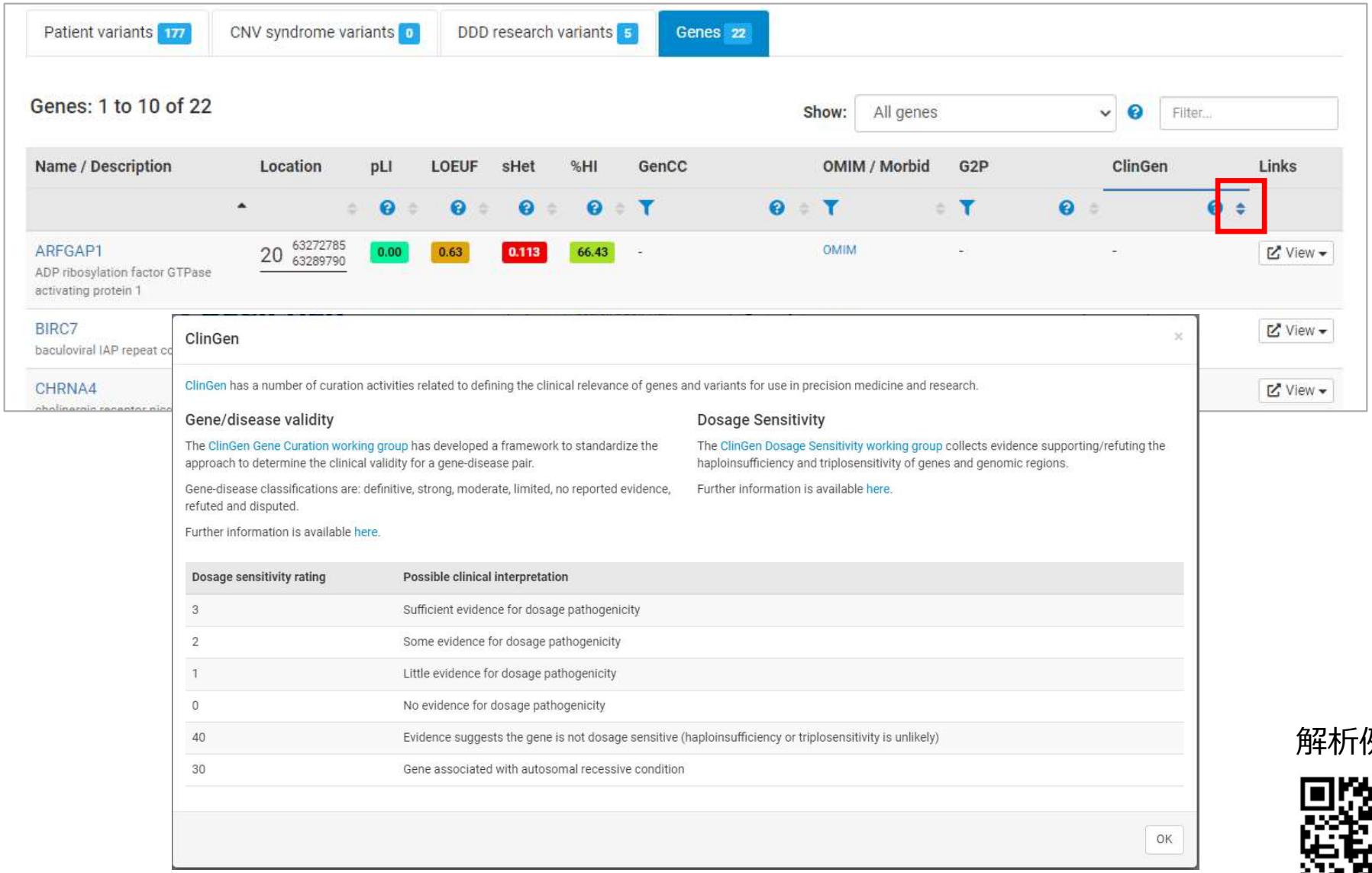
DECIPHER CNV syndrome variantsの結果は0ヒットでしたので、「確立されたCNVシンドロームなし」と考えられます。



DECIPHER (https://www.deciphergenomics.org/) ウェブサイト画面より

DECIPHER Genes の結果

ClinGenの項目の矢印をクリックし、ClinGenのcuration activitiesに関する数値で並び替えます。



解析例2

DECIPHER (https://www.deciphergenomics.org/) ウェブサイト画面より

DECIPHER　Genes の結果（ClinGenの項目で並び替え後）

ハプロ不全により発症するものとしてClinGenのcurationがなされている（ClinGen Haploinsufficiency：3）*KCNQ2*が検索されました。

その他にも、pLIの数値が高く、ハプロ不全が想定される遺伝子として*EEF1A2*も検索されました。%HIも併せて画面上で確認することができます。

Patient variants 177 | CNV syndrome variants 0 | DDD research variants 5 | Genes 22

Genes: 1 to 10 of 22

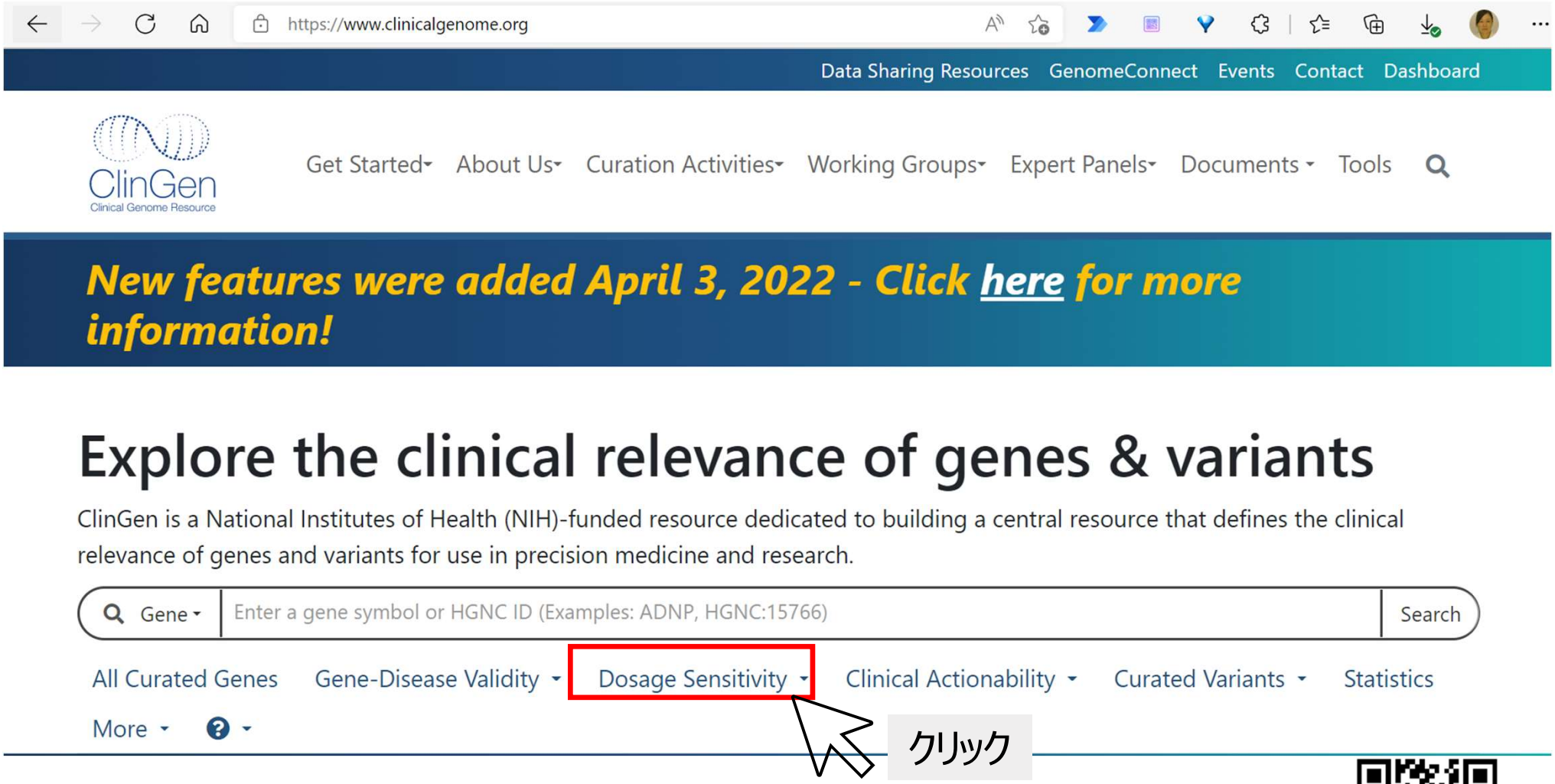
Show: All genes　Filter...

Name / Description	Location	pLI	LOEUF	sHet	%HI	GenCC	OMIM / Morbid	G2P	ClinGen	Links
CHRNA4 cholinergic receptor nicotinic alpha 4 subunit	20 63343223 63378401	0.00	0.82	0.008	40.98	Definitive: 2 Strong: 1 Supportive: 1	OMIM Morbid (2)	Definitive: Monoallelic	Definitive: AD	View
EEF1A2 eukaryotic translation elongation factor 1 alpha 2	20 63488013 63499239	1.00	0.19	0.174	36.28	Definitive: 1 Moderate: 1 Supportive: 2	OMIM Morbid (2)	Strong: Monoallelic	Definitive: AD	View
KCNQ2 potassium voltage-gated channel subfamily Q member 2	20 63400208 63472677	1.00	0.16	0.138	39.78	Definitive: 3 Supportive: 5	OMIM Morbid (2)	Definitive: Monoallelic	Haploinsufficiency: 3 Triplosensitivity: 0	View
YTHDF1 YTH N6-methyladenosine RNA binding protein 1	20 63195429 63216139	0.99	0.24	0.216	62.30	-	OMIM	-	-	View

DECIPHER (https://www.deciphergenomics.org/) ウェブサイト画面より

ClinGen Dosage Sensitivityを用いた検索

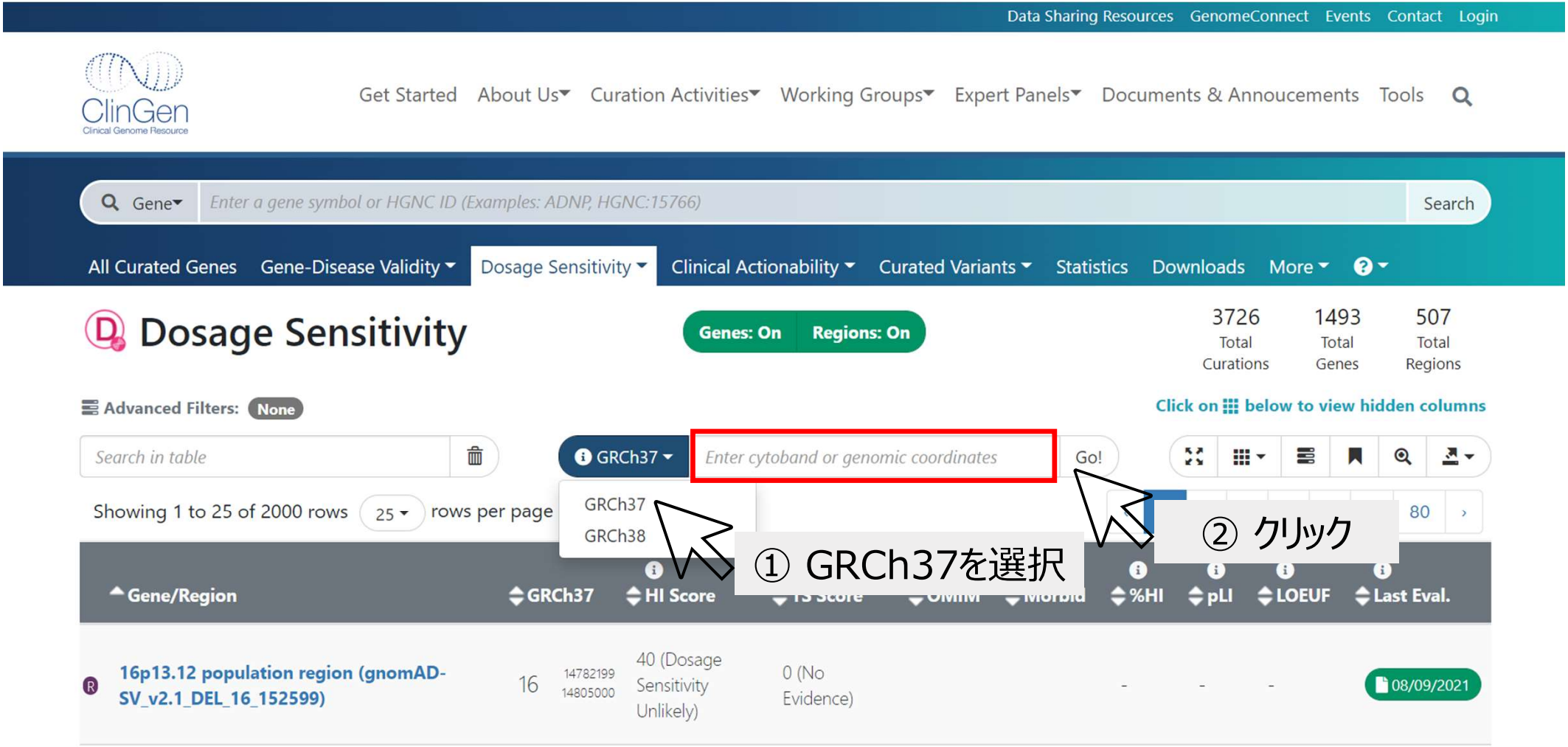
ClinGenのDosage Sensitivityでも同様に検索をします。



ClinGen (https://www.clinicalgenome.org/) ウェブサイト画面より

ClinGen Dosage Sensitivityの検索画面

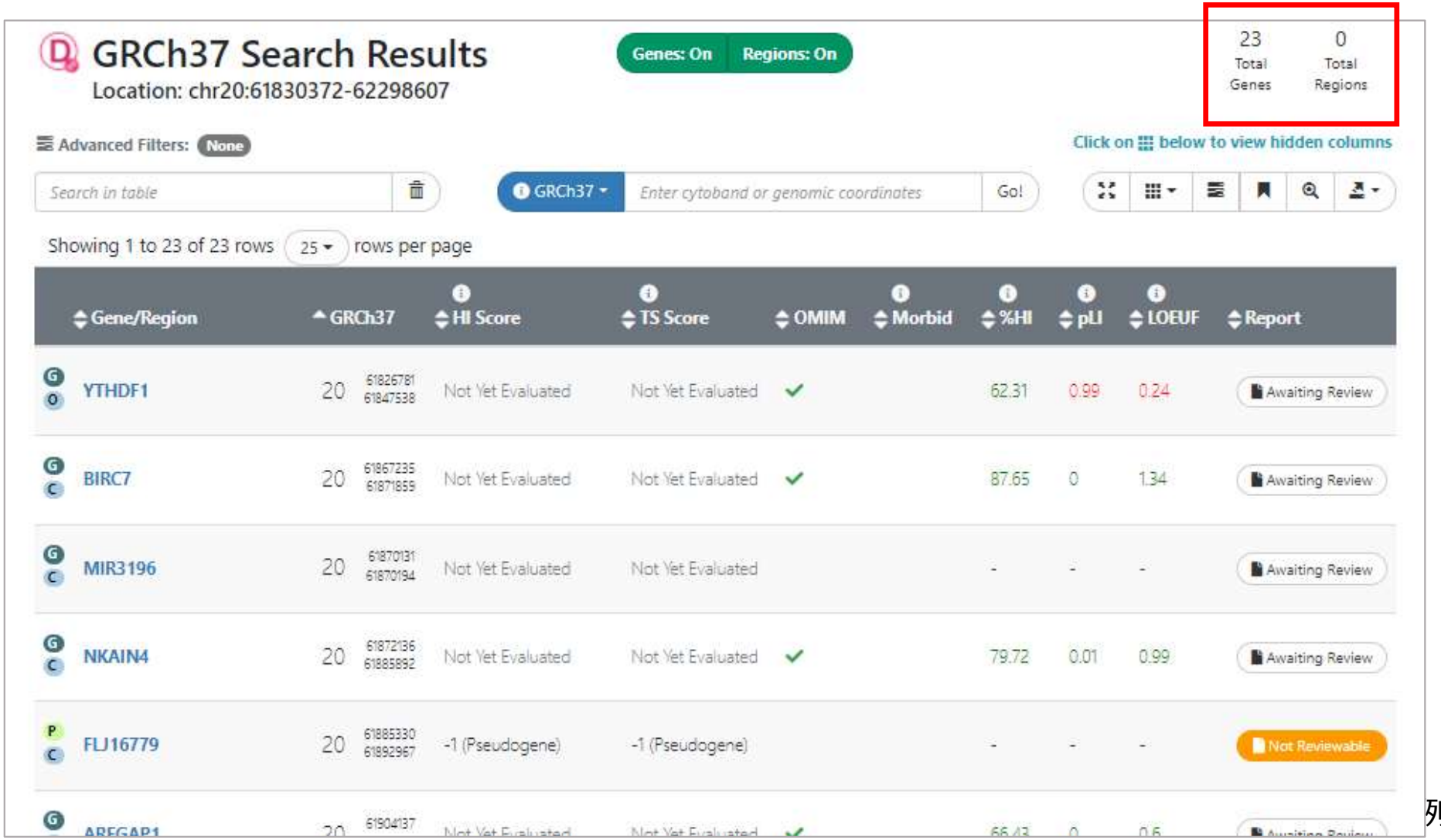
「chr20:61830372-62298607」と入力して、検索をします。



ClinGen (https://www.clinicalgenome.org/) ウェブサイト画面より

ClinGen Dosage Sensitivityの結果

下記のように、23遺伝子、0領域が検出されます。



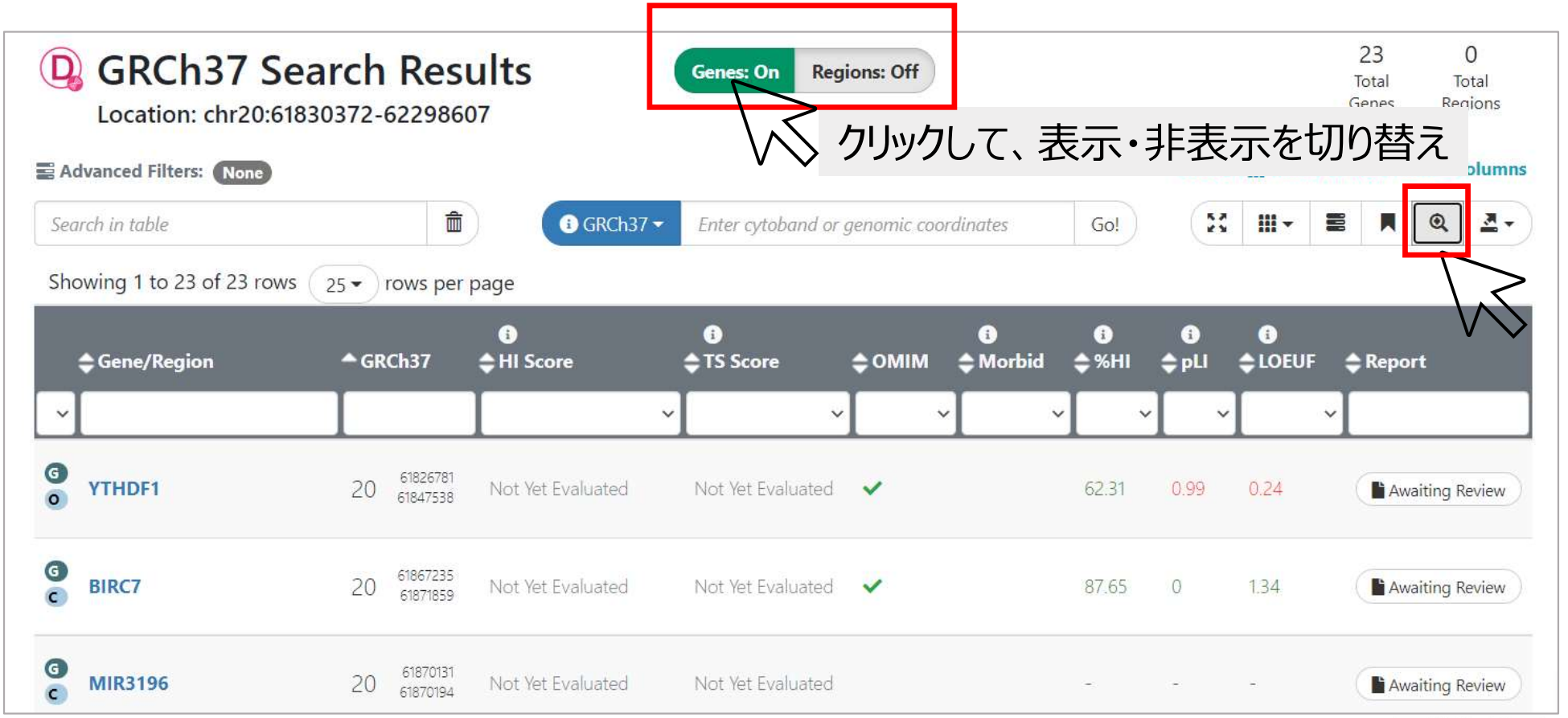
列2

ClinGen (https://www.clinicalgenome.org/) ウェブサイト画面より

ClinGen Dosage Sensitivity Genesの結果

遺伝子の情報をOn に、領域の表示をOffに設定します。

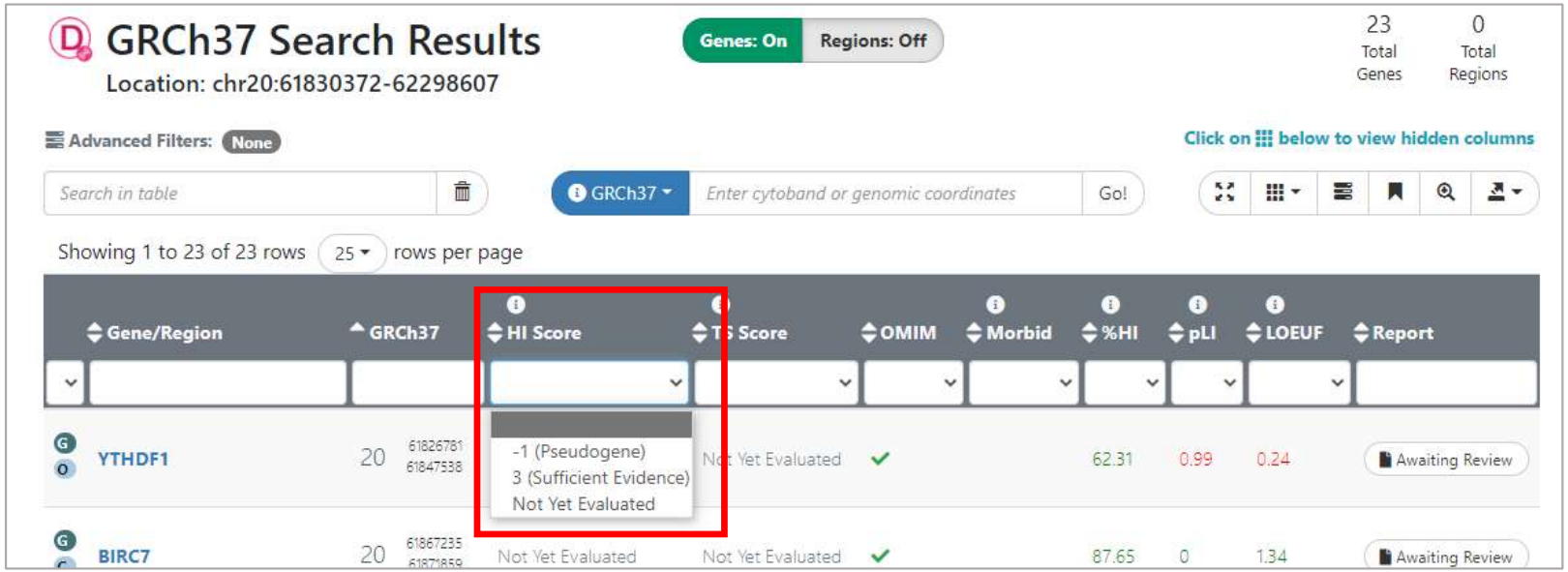
画面右上の  をクリックし Column Searchを表示させます。

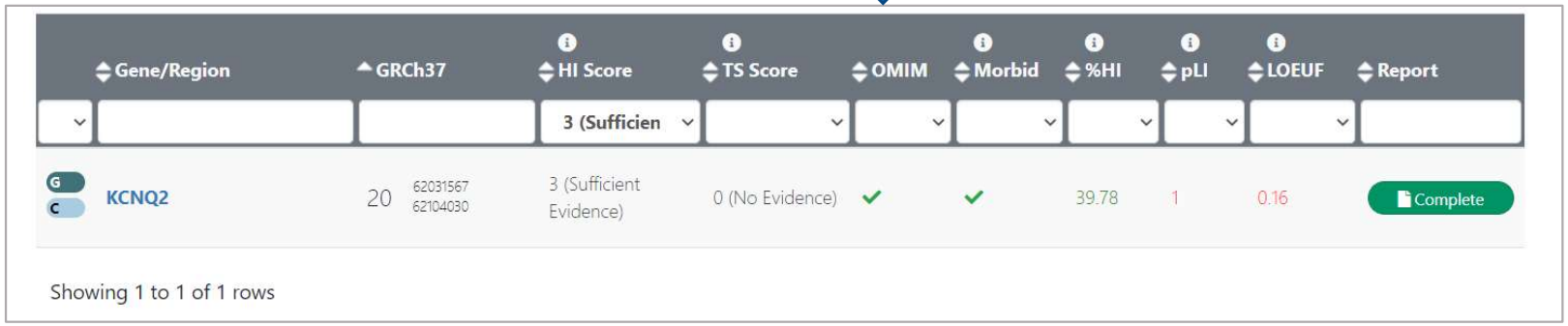


ClinGen (https://www.clinicalgenome.org/) ウェブサイト画面より

ClinGen Dosage Sensitivity Genesの結果（HI）

Haploinsufficiency Scoreの項目をクリックし、HI Score 3 (Sufficient Evidence) を選択すると、*KCNQ2*が検出されます。



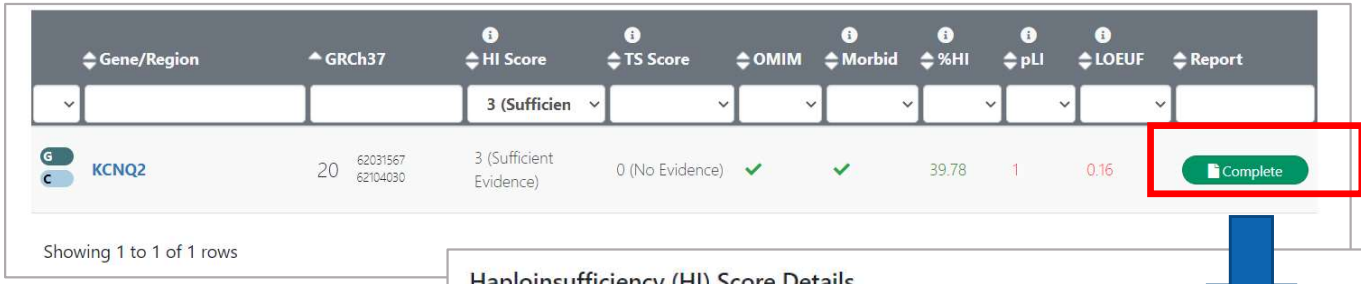


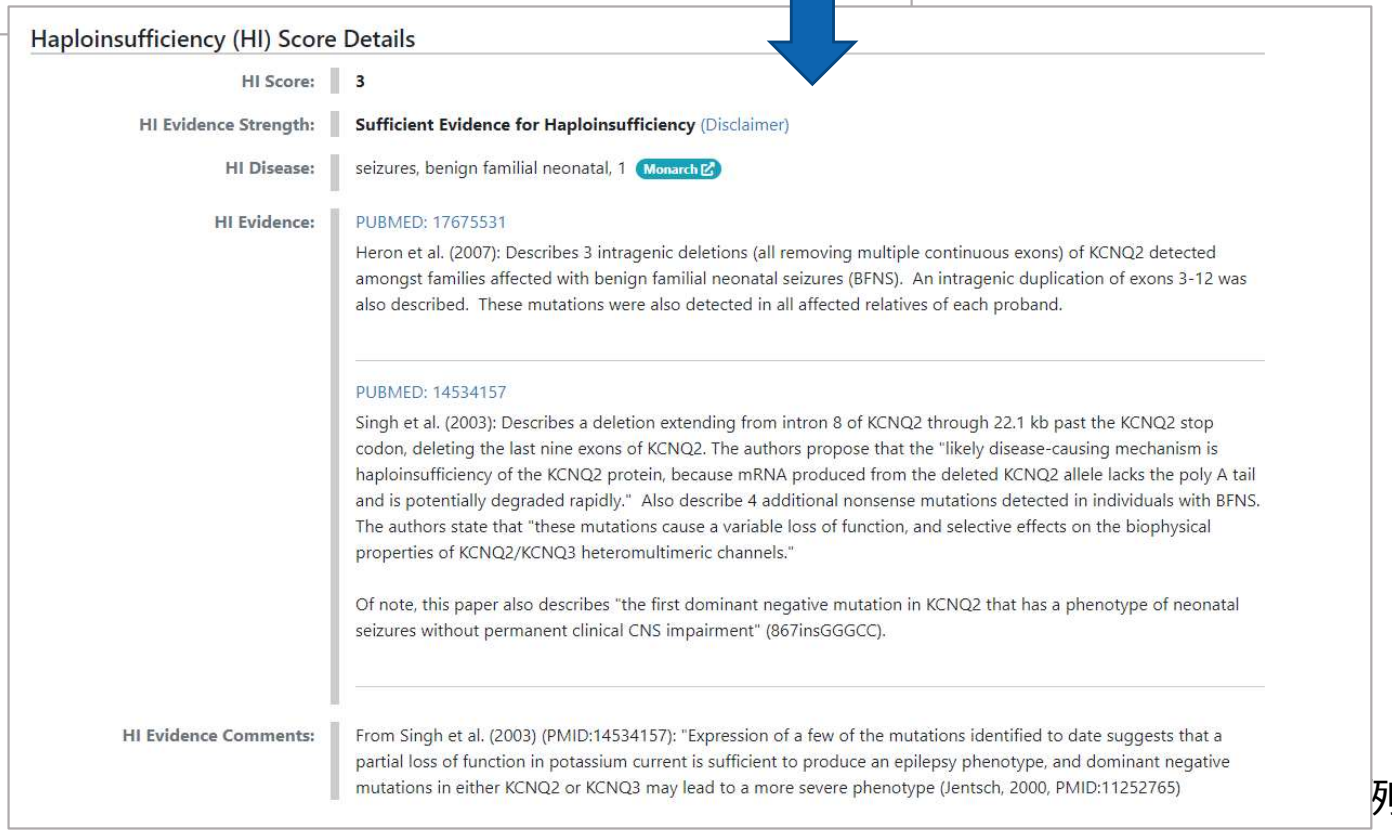
解析例2

ClinGen (https://www.clinicalgenome.org/) ウェブサイト画面より

ClinGen Dosage Sensitivity Genesの結果（Report）

Completeをクリックすると、Evidenceが表示されます。





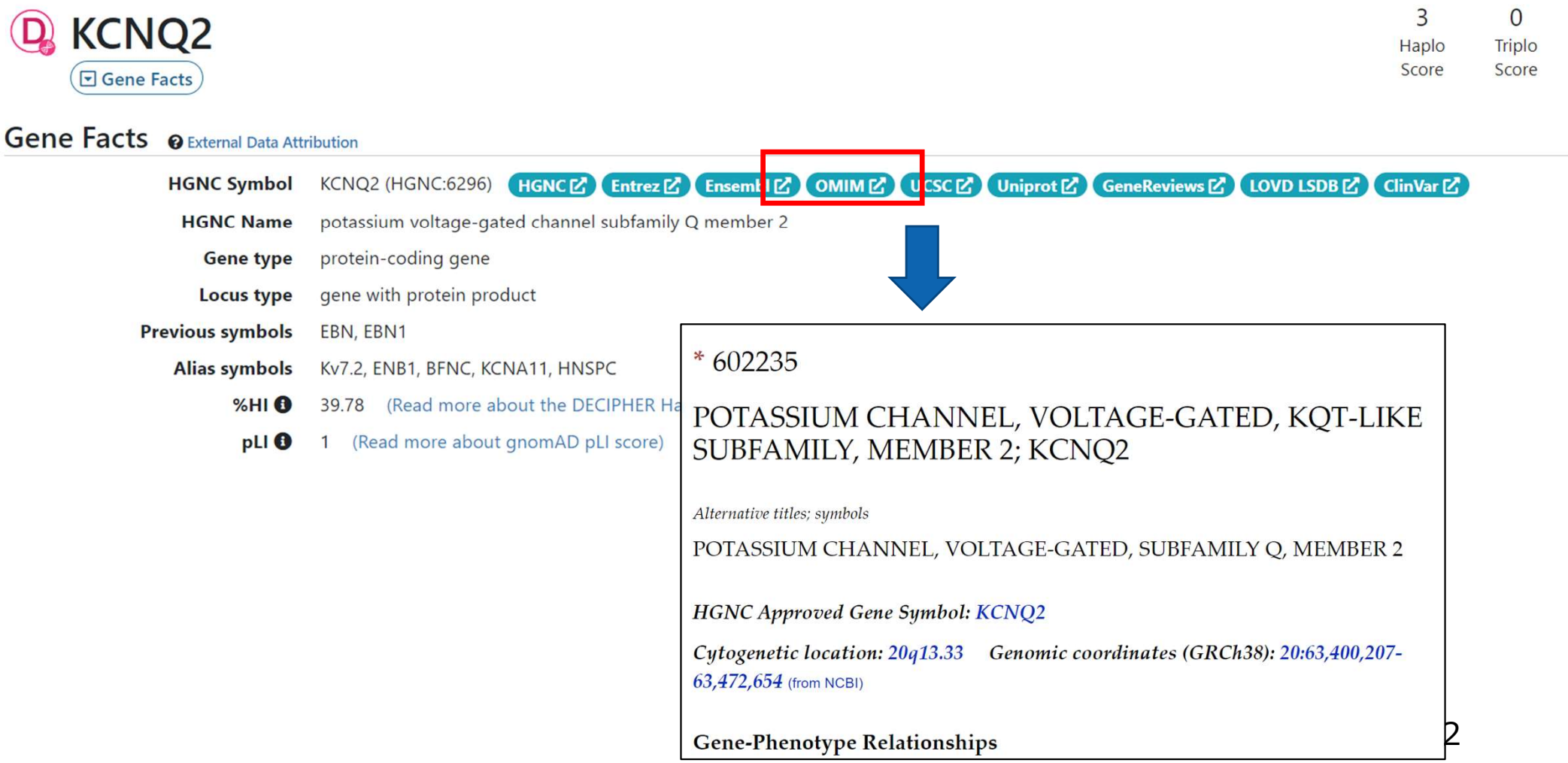
「家族性の
良性てんかんの
原因遺伝子」と
記載がありますが
個々の臨床所見
と合わせて
判断してください。

列2

ClinGen (https://www.clinicalgenome.org/) ウェブサイト画面より

ClinGen Dosage Sensitivity Genesの結果（OMIM）

OMIMをクリックすると、その登録内容を確認することができます。



個々の臨床所見と合わせて判断してください。

Online Mendelian Inheritance in Man (https://omim.org/) ウェブサイト画面より