

# 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

# Webinarの構成

---

- インTRODクシヨン
  - 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 #3

chr17: 16782546-20219464 (ゲイン)

### 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
chr17	16782546-20219464 16720931-20293978	3,436.918 3,573.047	p11.2 p11.2	0.585

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. ClinGen Dosage Sensitivity

解析例3



## 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  
<https://cmg.med.keio.ac.jp/arrayclassified/>

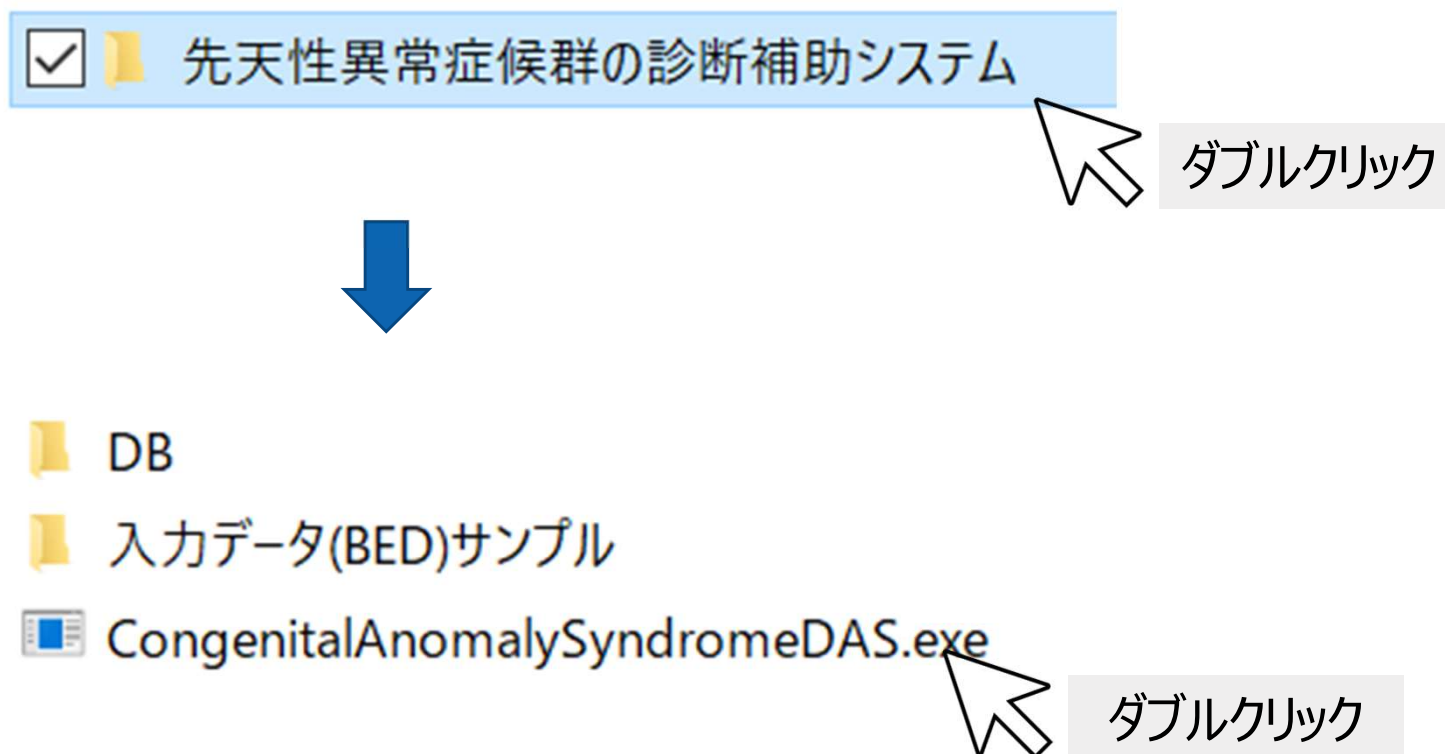
ClinGen

<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。

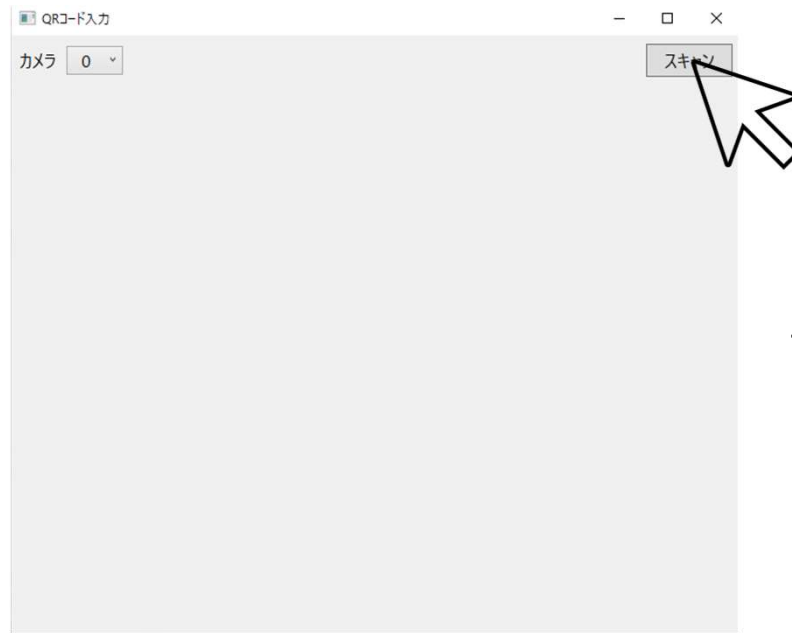


解析例3



# 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。



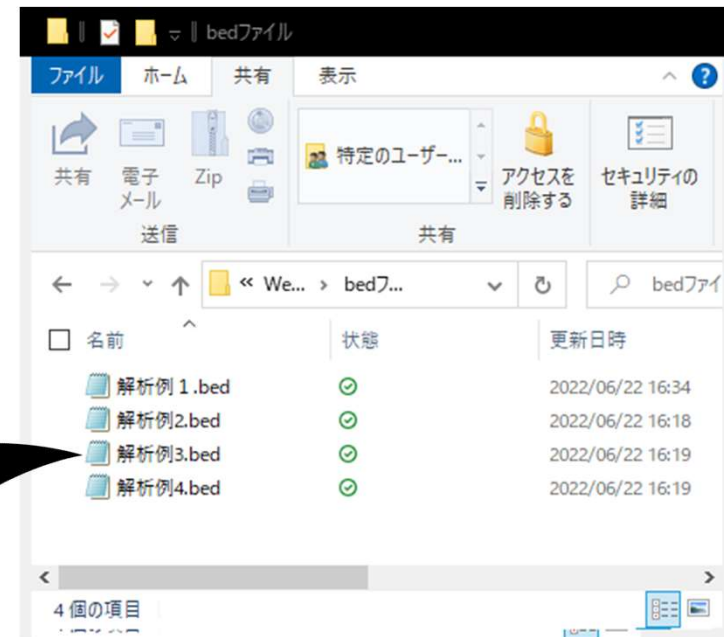
- パソコンのカメラから報告書の二次元バーコードを読み込みます。

解析例3

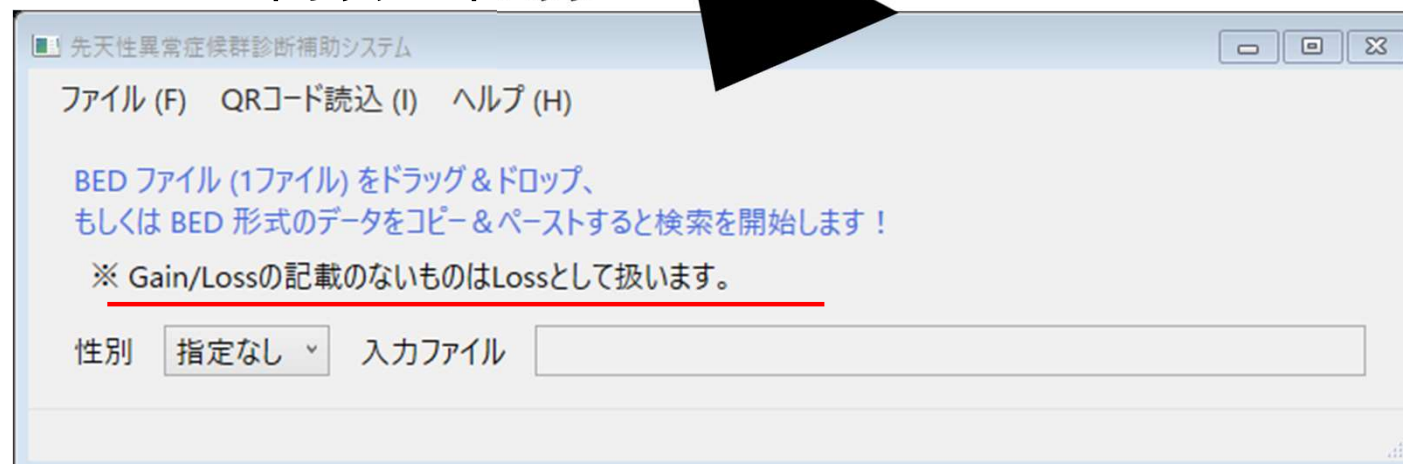


# CASによる解析（読み込み②）

- 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



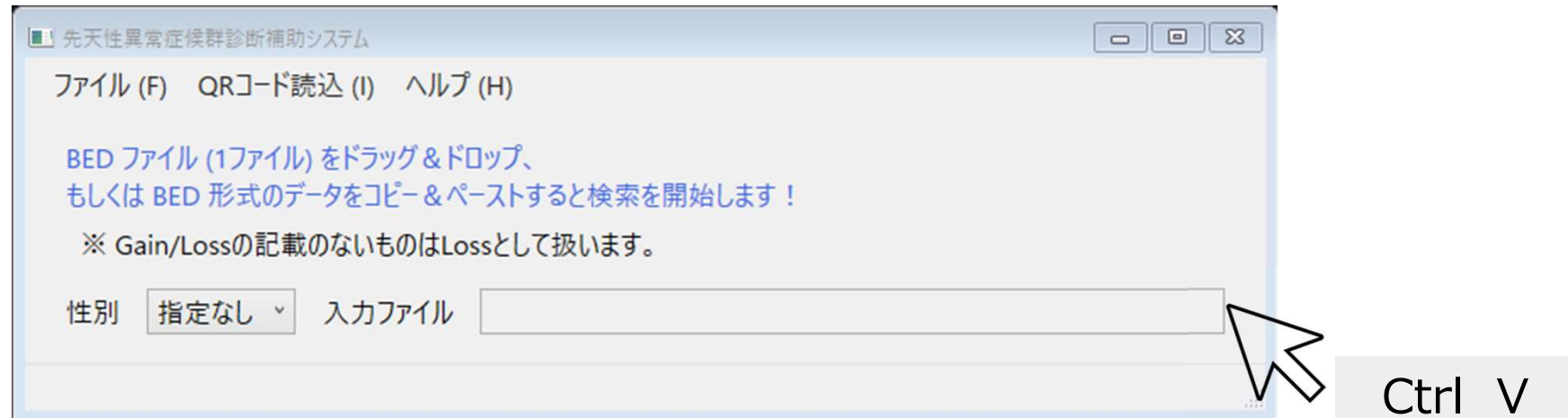
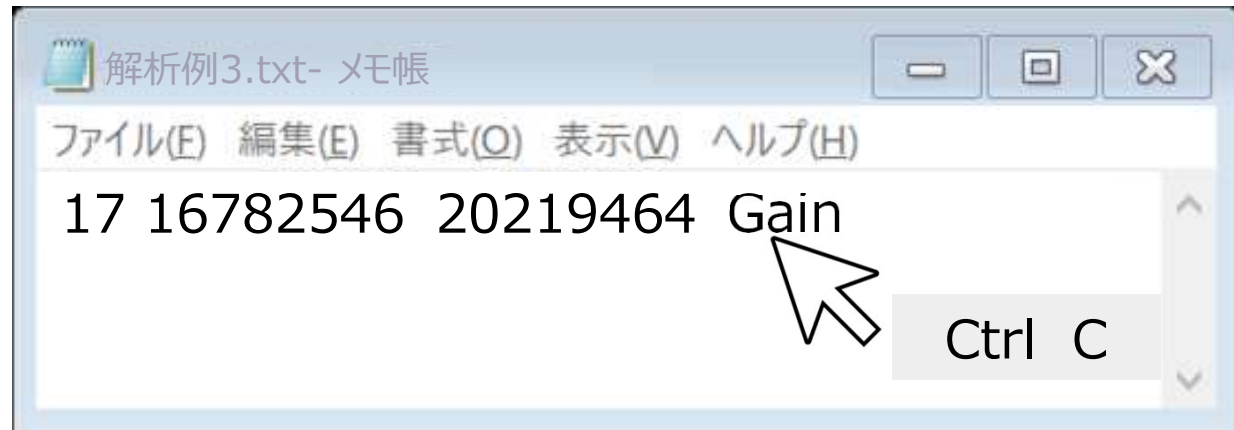
解析例3





# 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3



# CASの解析結果

Potocki-Lupski syndrome が候補として表示されます。

■ 先天性異常症候群検索結果

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
1	17	16,782,546	20,219,464	<a href="#">ブラウザへのリンク</a>	Match	Potocki-Lupski syndrome (17p11.2 duplication syndrome)	17	16,773,072	20,222,149		



BEDファイルにGainと入れていない場合は、ロスとして扱われてSmith-Magenis Syndromeが表示されます。

■ 先天性異常症候群検索結果

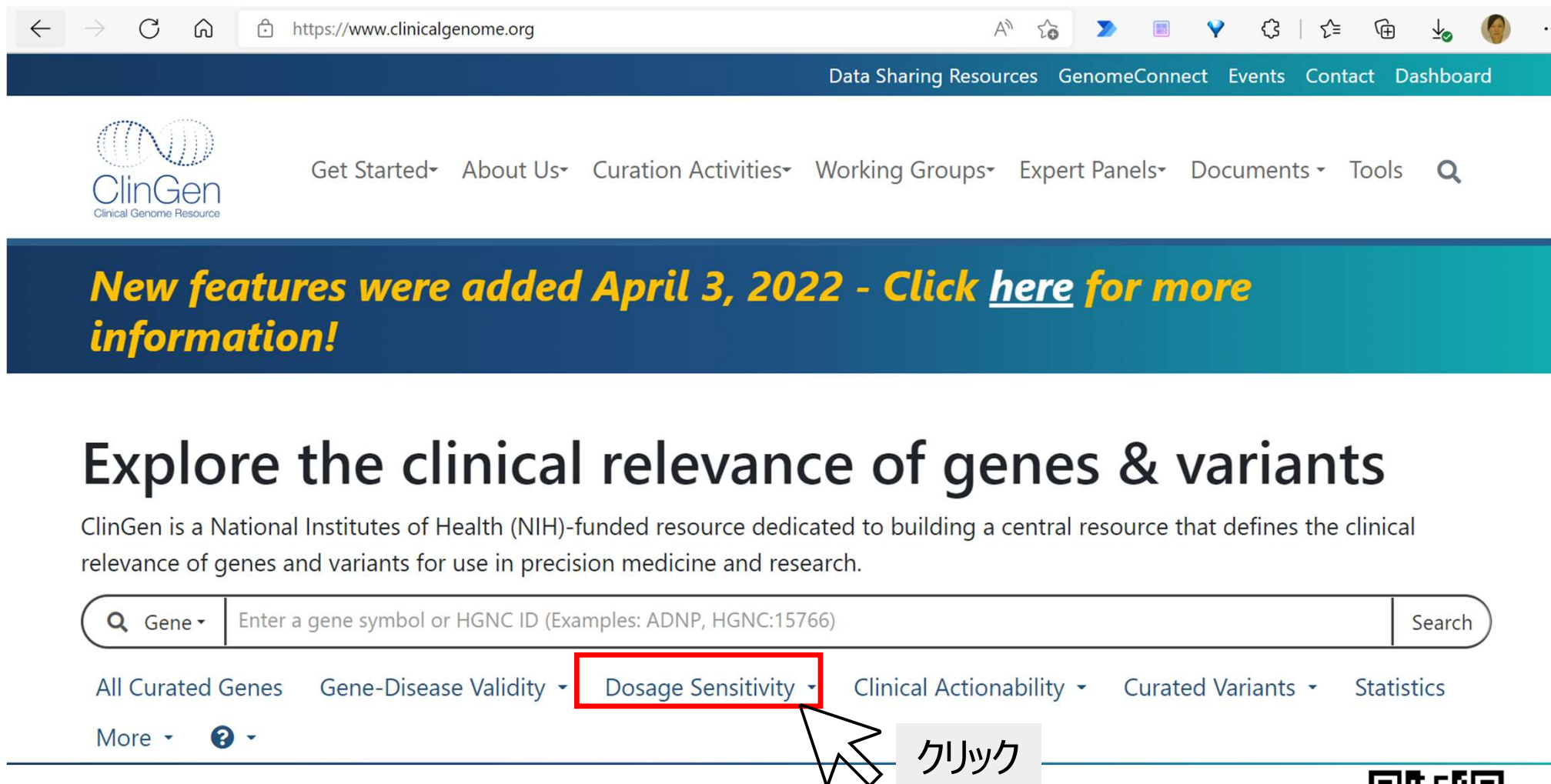
No.	染色体	開始	終了	Decipher browser	検索結果	症候群	染色体	開始	終了	遺伝子名	OMIM	染色体	開始	終了
1	17	16,782,546	20,219,464	<a href="#">ブラウザへのリンク</a>	Match	Smith-Magenis Syndrome	17	16,773,072	20,222,149	MPRIIP	<a href="#">OMIM: 612935 (MYOSIN PHOSPHATASE, RHO-INTERACTING PROTEIN; MPRIIP)</a>	17	16,945,859	17,120
2	17	16,782,546	20,219,464	<a href="#">ブラウザへのリンク</a>	Match	Smith-Magenis Syndrome	17	16,773,072	20,222,149	COPS3	<a href="#">OMIM: 604665 (COP9 SIGNALOSOME, SUBUNIT 3; COPS3)</a>	17	17,150,141	17,184
3	17	16,782,546	20,219,464	<a href="#">ブラウザへのリンク</a>	Match	Smith-Magenis Syndrome	17	16,773,072	20,222,149	RAI1	<a href="#">OMIM: 607642 (RETINOIC ACID-INDUCED GENE 1; RAI1)</a>	17	17,584,787	17,714
4	17	16,782,546	20,219,464	<a href="#">ブラウザへのリンク</a>	Match	Smith-Magenis Syndrome	17	16,773,072	20,222,149	GID4	<a href="#">OMIM: 617699 (GID COMPLEX, SUBUNIT 4; GID4)</a>	17	17,942,606	17,971
5	17	16,782,546	20,219,464	<a href="#">ブラウザへのリンク</a>	Match	Smith-Magenis Syndrome	17	16,773,072	20,222,149	ALKBH5	<a href="#">OMIM: 613303 (AlkB HOMOLOG 5, RNA DEMETHYLASE; ALKBH5)</a>	17	18,086,392	18,113

解析例3



# ClinGen Dosage Sensitivityによる検索・絞り込み

① ClinGenのDosage Sensitivityをクリックします。



The screenshot shows the ClinGen website interface. At the top, there is a navigation bar with links for "Data Sharing Resources", "GenomeConnect", "Events", "Contact", and "Dashboard". Below this is the ClinGen logo and a main navigation menu with items like "Get Started", "About Us", "Curation Activities", "Working Groups", "Expert Panels", "Documents", and "Tools". A prominent yellow banner reads: "New features were added April 3, 2022 - Click [here](#) for more information!". The main heading is "Explore the clinical relevance of genes & variants", followed by a descriptive paragraph. Below the text is a search bar with the placeholder "Enter a gene symbol or HGNC ID (Examples: ADNP, HGNC:15766)". Under the search bar is a horizontal menu with several items: "All Curated Genes", "Gene-Disease Validity", "Dosage Sensitivity", "Clinical Actionability", "Curated Variants", and "Statistics". The "Dosage Sensitivity" item is highlighted with a red rectangular box, and a mouse cursor is pointing at it. To the right of the cursor, the Japanese word "クリック" (click) is written in a grey box. There is also a "More" dropdown menu and a help icon.



# ClinGen Dosage Sensitivityによる検索・絞り込み

②表示されたDosage Sensitivityの画面に、報告された領域を入力しGoをクリックします。

- ・アッセイ報告書に合わせ、GRCh37を選択します。
- ・ chr17:16782546-20219464の形式で半角で入力します。

Gene▼ Enter a gene symbol or HGNC ID (Examples: ADNP, HGNC:15766) Search

All Curated Genes Gene-Disease Validity▼ Dosage Sensitivity▼ Clinical Actionability▼ Curated Variants▼ Statistics Downloads More▼ ?▼

**D** Dosage Sensitivity Genes: On Regions: On

3726 Total Curations 1493 Total Genes 507 Total Regions

Advanced Filters: None

Search in table

GRCh37▼ chr17:16782546-20219464 Go!

Click on below to view hidden columns

クリック

入力した領域には、115遺伝子・7領域が登録されていて、計122がリストとして表示されています。

**D** GRCh37 Search Results Genes: On Regions: On

Location: chr17:16782546-20219464

115 Total Genes 7 Total Regions

Advanced Filters: None

Search in table

GRCh37▼ Enter cytoband or genomic coordinates Go!

Click on below to view hidden columns


Showing 1 to 25 of 122 rows 25 rows per page

< 1 2 3 4 5 >

解析例3










# ClinGen Dosage Sensitivityによる検索・絞り込み

③ 115から絞り込みを行います。フィルター機能を使うため、画面右にある虫めがねのアイコン  をクリックすると、フィルターが表示されます。








**GRCh37 Search Results** Genes: On Regions: On 115 Total Genes 7 Total Regions

Location: chr17:16782546-20219464

Advanced Filters: **None** [Click on !\[\]\(6b630aeae0fb7557fd0bf6b9b0397925\_img.jpg\) below to view hidden columns](#)

Search in table  GRCh37 Enter cytoband or genomic coordinates Go!      

Showing 1 to 25 of 122 rows 25 rows per page < 1 2 3 4 5 >

Gene/Region	GRCh37	HI Score	TS Score	OMIM	Morbid	%HI	pLI	LOEUF	Report
									

解析例3





# ClinGen Dosage Sensitivityによる検索・絞り込み

④今回はゲインのCNVなので、TS Score (Triplosensitivity Score) から3 (Sufficient Evidence)を選択します。

Showing 1 to 25 of 122 rows (25 rows per page)

Gene/Region	GRCh37	HI Score	TS Score	OMIM	Morbid	%HI	pLI	LOEUF	Report
<b>TNFRSF13B</b>	17 16842398 16875402	Not Yet Evaluated	-1 (Pseudogene) 0 (No Evidence) <b>3 (Sufficient Evidence)</b> 40 (Dosage Sensitivity Unlikely) Not Yet Evaluated			85.28	0	1.96	Awaiting Review
<b>MPRIP</b>	17 16946074 17095962	Not Yet Evaluated				43.4	0.98	0.3	Awaiting Review

結果が1つに絞られました。

**GRCh37 Search Results**  
Location: chr17:16782546-20219464

Genes: On Regions: On

115 Total Genes  
7 Total Regions

Advanced Filters: None

Click on below to view hidden columns

Search in table Enter cytoband or genomic coordinates

Showing 1 to 1 of 1 rows

Gene/Region	GRCh37	HI Score	TS Score	OMIM	Morbid	%HI	pLI	LOEUF	Report
<b>17p11.2 recurrent (SMS/PLS) region (includes RA11)</b>	17 16810028 20213202	3 (Sufficient Evidence)	3 (Sufficient Evidence)			-	-	-	Complete

解析例3



# ClinGen Dosage Sensitivityによる検索・絞り込み

検索領域と結果領域がどのように重複しているか確認します。

**D** GRCh37 Search Results

Location: chr17:16782546-20219464

Genes: On Regions: On

115 Total Genes 7 Total Regions

Advanced Filters: None

Search in table

GRCh37 Enter cytoband or genomic coordinates Go!

Click on below to view hidden columns

Showing 1 to 1 of 1 rows

Gene/Region	GRCh37	HI Score	TS Score	OMIM	Morbid	%HI	pLI	LOEUF	Report
<b>R</b> <b>C</b> 17p11.2 recurrent (SMS/PLS) region (includes RAI1)	17 16810028-20213202	3 (Sufficient Evidence)	3 (Sufficient Evidence)			-	-	-	<b>Complete</b>

解析例3



# ClinGen Dosage Sensitivityによる検索・絞り込み

Completeボタンまたは領域名をクリックすると、詳細が表示されます。

The screenshot shows the ClinGen GRCh37 Search Results interface. At the top, it displays 'GRCh37 Search Results' with the location 'chr17:16782546-20219464'. There are buttons for 'Genes: On' and 'Regions: On', and statistics for 'Total Genes' (115) and 'Total Regions' (7). Below the search bar, there are advanced filters and a search input field. The main table shows one result for '17p11.2 recurrent (SMS/PLS) region (includes RAI1)'. The 'Complete' button in the 'Report' column is highlighted with an orange box and a mouse cursor, with the Japanese word 'クリック' (click) written below it. Another mouse cursor points to the region name in the first column, also with 'クリック' written below it.

Gene/Region	GRCh37	HI Score	TS Score	OMIM	Morbid	%HI	pLI	LOEUF	Report
17p11.2 recurrent (SMS/PLS) region (includes RAI1)	17 16810028 20213202	3 (Sufficient Evidence)	3 (Sufficient Evidence)			-	-	-	Complete

解析例3





# ClinGen Dosage Sensitivityによる検索・絞り込み

サマリーからも、Curationされた情報であることがわかります。  
今回はゲインなのでTriplosensitivityの詳細を確認します。

**D** 17p11.2 recurrent (SMS/PLS) region  
(includes RAI1)

3 Haplo  
Score

3 Triplo  
Score

Region Facts

## Dosage Sensitivity Summary (Region)

Dosage ID: **ISCA-37418**  
[View legacy report...](#)

Curation Status: **Complete**

Issue Type: **Dosage Curation - Region**

Description: **This review refers to the 17p11.2 recurrent (SMS/PLS) region (includes RAI1).**

**Note that genes used as landmarks are not necessarily causative of the phenotype(s) associated with the region.**

Haploinsufficiency: **Sufficient Evidence for Haploinsufficiency (3)**  
[Read full report...](#)

**Triplosensitivity: Sufficient Evidence for Triplosensitivity (3)**  
[Read full report...](#)

Related Links: **RAI1**



折例3

関連遺伝子情報も確認できる場合があります。



# ClinGen Dosage Sensitivityによる検索・絞り込み

この領域の重複は、Potocki-Lupski syndromeの疑いがあることがわかります。

## Triplosensitivity (TS) Score Details

TS Score:	3
TS Evidence Strength:	Sufficient Evidence for Triplosensitivity (Disclaimer)
TS Disease:	Potocki-Lupski syndrome <a href="#">Monarch</a>
TS Published Evidence:	<p><a href="#">PUBMED: 17357070</a></p> <p>Potocki et al. (2007) report 22 patients with a 17p11.2 duplication (reciprocal to the SMS deletion) who have similar clinical findings. They also report 13 patients with duplications of variable size. They named this condition Potocki-Lupski syndrome.</p> <hr/> <p><a href="#">PUBMED: 20188345</a></p> <p>Zhang et al. (2010) report 35 new patients with 17p11.2 duplications. The smallest region of overlap between 74 cases included the RAI1 gene.</p> <hr/>
TS Evidence Comments:	Duplications of this region cause Potocki-Lupski syndrome and are mediated by segmental duplications.

個々の臨床所見と合わせて判断してください。

解析例3

