

生殖細胞系列遺伝子変異解析セット(疾患原因遺伝子検査用)
PrismGuide™ IRDパネル システム

レポート活用ガイド

【監修】
掛川市・袋井市病院企業団立
中東遠総合医療センター 副院長
堀田 喜裕 先生

【制作協力】
神戸市立神戸アイセンター病院
前田 亜希子 先生
株式会社理研ジェネシス



IRDパネル^{※1}を用いた検査(本検査)にて返却されるレポート

※1 PrismGuide™ IRDパネルシステムを「IRDパネル」と省略する。

PrismGuide™ NETポータル機能^{※2}から①②の検査結果が返却されます。③はPrismGuide™ NETエキスパートパネル支援機能^{※3}を用いて取得します。

※2 PrismGuide™ NETポータル機能:本検査の出検(検査委託)先での検査進捗の取得と、出検先からの検査報告書の電子ファイル受け取り機能を提供するクラウドサービス。

※3 PrismGuide™ NETエキスパートパネル支援機能:エキスパートパネルの開催に向けて、開催スケジュール調整や資料の共有に利用可能なクラウドサービス。

ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) ガイドラインを基とした追加判定機能も搭載。

なお、PrismGuide™ NET (上記クラウドサービス含む)は業事承認範囲外です。

1

IRDパネルから自動生成されたレポート

サマリーレポート(⇒P.3)

解析結果をまとめたレポート。本検査で報告された全てのSNV/Indelのうち、PathogenicまたはLikely pathogenicに相当するバリエーション情報を記載。



シーケンシングレポート(⇒P.5)

解析結果の参考情報をまとめたレポート。SNV/Indel、コピー数異常(CNV)^{※4}の検出結果を記載。



※4 本検査において、コピー数異常(CNV)は参考情報。

2

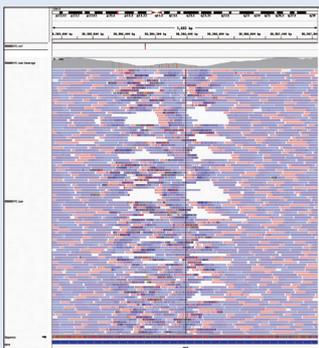
株式会社理研ジェネシス(RG)から提供される資料

RG QCレポート(参考情報)(⇒P.2)

検体及び検査結果の品質評価



RPGR 遺伝子 ORF15領域のIGV^{※5}画像(参考情報)(⇒P.9)



XMLファイル(参考情報)

本検査で報告された全てのバリエーションの解析結果を保存。

※5 IGV: Integrative Genomics Viewerの略。塩基配列のマッピングを視覚的に確認できるソフトウェア。

3

PrismGuide™ NETエキスパートパネル支援機能にて取得する資料

IRDパネルで解析したACMG判定結果を含むバリエーション一覧(参考情報)(⇒P.10)

本検査で報告された全てのバリエーションの情報

XMLファイルの情報を基に、PrismGuide™ NETエキスパートパネル支援機能にて作成されます。IRDパネルで解析したACMG判定結果が記載されます。家系情報などを用いた追加判定結果も出力可能です。

本検査の業事承認は「①IRDパネルから自動生成されたレポート」のみです。②および③の資料は参考情報として検査委託主の医療機関へ返却いたします。また、②のRPGR遺伝子 ORF15領域のIGV画像、XMLファイルおよび③のバリエーション一覧の使用・閲覧方法、データの解釈については、臨床検査会社、株式会社理研ジェネシス、ならびにシスメックス株式会社ではお答えできかねますのでご注意ください。

なお、株式会社理研ジェネシスへの検査結果のお問い合わせの際は、RG QCレポートに記載の「RG問合せ番号」をお伝えください。

レポートの注目ポイント

RG QCレポート (参考情報)

*本レポートは薬事承認対象外です。

検体および検査結果の品質について確認します。なお、RG QCレポートに記載された品質項目は、IRDパネルが定める基準に従い判定されています。

! ここだけは押さえよう! RG QCレポート確認ポイント

- 1 提出した検体より抽出されたDNAの量が分かります。
<検査可の基準値> DNA量 (μg): 1 μg 以上
- 2 すべての品質項目について、判定基準を満たしたかどうか分かります。
基準を満たしていない場合、その理由が記載され、検査が中止します。検査中止の場合は、RG QCレポートのみ発行されます。
検査中止時のコメント例:
「血液検体のDNA量が基準値を満たさなかったため、検査中止とさせていただきます。」

2023年9月作成サンプル

IRDパネル検査 RG QCレポート			
検査名	IRDパネル 検査	システム名	PrismGuide™ IRDパネル システム
QC結果			
検体種別	Qubit測定	ライブラリ調製	
	DNA量 (μg)	キャプチャーライブラリ濃度 ($\text{ng}/\mu\text{L}$)	
血液	2.12	2.57	
検体種別	シーケンスラン		
	Cluster Passing Filter (%)	Q30 score	
血液	80.10	91.86	
検体種別	バイオインフォマティクス解析		
	On Target Reads (%)	Evenness	
血液	75.31	85.20	
検体種別	バイオインフォマティクス解析		
	Mean Target Coverage	Low coverage ($\geq 100\times$)	
血液	473.34	98.53	
コメント:			
すべての品質項目について判定基準を満たしています。			
品質基準値及び判定基準			
抽出DNA:			
✓ DNA量 (μg): フルオロメーター (Qubit) にて測定した収量が 1 μg 以上であること			
ライブラリ調製:			
✓ キャプチャーライブラリ濃度 ($\text{ng}/\mu\text{L}$): キャプチャー後のライブラリが 0.9 $\text{ng}/\mu\text{L}$ per pool 以上であること			
シーケンスラン:			
✓ Cluster Passing Filter (%): シーケンスランの Cluster passing filter が 80 % 以上であること			
✓ Q30 score: シーケンスランの Q30 が 70 % 以上であること			
バイオインフォマティクス解析:			
✓ On Target Reads (%): Target領域にマッピングされたリードの割合が 60 % 以上であること			
✓ Evenness: Target領域のDepth均一性の指標 (Evenness) が 75 % 以上であること			
✓ Mean Target Coverage: Target領域の平均 Depth (Mean) が 240 以上であること			
✓ Low Coverage ($\geq 100\times$): Target領域のDepth 100以上のカバー率が 95 % 以上であること			

サマリーレポート

本検査で報告された病的 (PathogenicとLikely pathogenic) バリエントを確認します。

本検査におけるACMG判定結果は、ACMGガイドラインに沿ったIRDパネルの判定仕様に基づいており、「日本における遺伝性網膜ジストロフィのバリエント解釈基準」は現在参照しておりません。また、検出されたバリエント情報のみに基づく判定結果であり、臨床情報は加味されていないことをご留意ください。IRDパネルの判定仕様については、シーケンシングレポートのAppendix 2および3(本資料 P.7)をご参照ください。

！ここだけは押さえよう！ サマリーレポート確認ポイント

- 1 QCの判定結果 (Pass/Fail) ※6が分かります。
- 2 各遺伝子の遺伝形式 (Dominant/Recessive/X-linked) ※7が分かります。
- 3 検体における各バリエントのアレル頻度 (バリエントリード数/全リード数) と接合型 (Homozygous/Heterozygous/Hemizygous) ※8が分かります。
- 4 各バリエントの、ACMGガイドラインによる病原性判定結果 (Classification; Pathogenic/Likely pathogenic) と、判定の基となった基準 (labels) が分かります。(判定基準はP.7参照)
- 5 各バリエントの判定結果が分かります。
- 6 RGが定めるルール (P.14参照) に従い、必要な場合に各バリエントに対するコメントが記載されます。

2024年10月作成サンプル

PrismGuide IRD Panel Summary Report (Prioritized Variants)

QC Status: Pass ①

Order ID: posi_con

Sample Information

Clinical Sample ID: posi_

SNV/Indel Inheritance ② ③ ④

#	Gene Name	Mutant Allele Frequency		Mutation Content		Consequence		
		Inheritance Pattern	Frequency (Read)	Zygoty	IGVSc	HGVSp	ACMG Classification	ACMG labels
1	ABCA4	Recessive	53.29% (721/1353)	Heterozygous	c.5318C>T	p.Ala1773Val	Pathogenic	PS1,PS3,PM2,PP2,PP3
2	ABCA4	Recessive	53.70% (610/1136)	Heterozygous	c.1760+2T>G	-	Pathogenic	PVS1,PS3,PM2,PP3,PP5
3	RPE65	Recessive, Dominant	53.73% (663/1234)	Heterozygous	c.1154C>T	p.Thr385Met	Pathogenic	PS1,PS3,PM2,PP2,PP3
4	RPGR	X-linked	98.68% (149/151)	Hemizygous	c.2838_2839del	p.Glu947GlyfsTer131	Pathogenic	PVS1,PS3,PM2
5	CEP290	Recessive	24.35% (158/649)	Heterozygous	c.2991+1655A>G	-	Likely pathogenic	PS3,PM2

⑤ SNV/Indel Report:

1. ABCA4のAla1773Valはヘテロであり、潜性(劣性)の病的変異である。
2. ABCA4のc.1760+2T>Gはヘテロであり、潜性(劣性)の病的変異である。
3. RPE65のThr385Metはヘテロであり、潜性(劣性)または顕性(優性)の病的変異である。
4. RPGRのGlu947GlyfsTer131はヘミであり、X-linkedの病的変異である。
5. CEP290のc.2991+1655A>Gはヘテロであり、潜性(劣性)の病的変異の可能性がある。

⑥ SNV/Indel Notes:

Sample Notes:

※6 QCの詳細は、シーケンシングレポート1枚目の「Sequencing Analysis Information」に具体的な値を (P.5参照)、シーケンシングレポート後半にあるAppendix 6、7にその定義と閾値を記載する (P.8参照)。

※7 遺伝形式: 遺伝性網膜疾患に関連する遺伝子の情報が登録されたデータベース RetNet (Retinal Information Network) に基づく。シーケンシングレポートのAppendix 1に遺伝子と関連する疾患名とDominant (顕性(優性))、Recessive (潜性(劣性))、X-linked (X連鎖性) の遺伝形式情報の一覧を記載する。

※8 接合型: 同一の対立遺伝子の場合は「Homozygous」、異なる対立遺伝子の場合は「Heterozygous」、男性のX染色体の場合は「Hemizygous」と表示。

参考: サマリーレポートにおけるその他の情報

*レポート見本は2024年10月作成サンプルです。

サマリーレポートには以下の情報も掲載されます。

■ 本検査で使用されたデータベースの名称とバージョン情報

Databases/Software Used	
Database/Software	Version Used
PFAM	2024-04-02
Ensembl VEP cache 1000 Genomes	phase3
Ensembl VEP cache SIFT	6.2.1
Benign Variants from PMID:31213501	v1.0.0
Ensembl VEP cache dbSNP	156
Ensembl VEP cache RefSeq	GCF_000001405.40-RS_2023_03
freebayes	1.3.2-38-g71a3e1c-dirty
Custom Variant List	v1.0.0
GEMJ	2021-12-10
multiqc	1.8
ClinVar	2024-06-12

■ 本検査が対象とする遺伝子と、本検査で使用された転写物ID、タンパク質ID、HGNC^{※9} ID

Appendix 1. Targeted Genes			
Gene Symbol	Transcript	Protein	HGNC ID
ABCA4	NM_000350.3	NP_000341.2	34
ADGRV1	NM_032119.4	NP_115495.3	17416
AIPL1	NM_014336.5	NP_055151.3	359
BEST1	NM_004183.4	NP_004174.1	12703
C8orf37	NM_177965.4	NP_808880.1	27232
CA4	NM_000717.5	NP_000708.1	1375
CACNA1F	NM_005183.4	NP_005174.2	1393
CDH23	NM_022124.6	NP_071407.4	13733
CDHR1	NM_033100.4	NP_149091.1	14550
CEP290	NM_025114.4	NP_079390.3	29021

※9 HGNC: HUGO Gene Nomenclature Committeeの略。

コラム: 遺伝形式、接合型、バリエントアレル頻度の関係

下表に遺伝形式と接合型、バリエントのアレル頻度を示します。

遺伝形式	接合型	
	Homozygous (ホモ)	Heterozygous (ヘテロ)
Dominant (顕性 (優性))	表現型の原因となる可能性がある。 アレル頻度*: 100%近い	表現型の原因となる可能性がある。 アレル頻度*: 50%前後
Recessive (潜性 (劣性))	表現型の原因となる可能性がある。 アレル頻度*: 100%近い	表現型の原因となる可能性が低い。 アレル頻度*: 50%前後

遺伝形式	性別	
	男性	女性
X-linked** (X連鎖性)	Hemizygous (ヘミ) アレル頻度*: 100%近い	ホモ/ヘテロ アレル頻度*: ホモの場合、100%近い ヘテロの場合、50%前後

* 検体におけるバリエントのアレル頻度を示します。本アレル頻度は、症例やバリエントが検出された遺伝子領域によってばらつきが生じる場合があり、必ずしも50%や100%付近に収束するわけではありません。

** X-linked時の顕性、潜性はRetNetをご確認ください。

シーケンシングレポート

本検査で報告された全てのバリエントの詳細を確認します。

！ここだけは押さえよう！ シーケンシングレポート確認ポイント

- 1 全てのQC項目の結果が分かります。
- 2 各バリエント (SNV/Indel^{※10}) の詳細情報が分かります^{※11}。
- 3 コピー数異常 (CNV)^{※12}として報告されたバリエントの情報が分かります (参考情報)。Log Ratio^{※13}が-0.6以下のときにCNVとして報告されます。

2024年10月作成サンプル

PrismGuide IRD Panel Sequencing Report

Order ID: posi_con

1

Sample Information

Clinical Sample ID	posi_con
Customer-provided Sample Sex	Male

Sequencing Analysis Information

Panel	PrismGuide IRD Panel
Reagent	PrismGuide IRD Panel reagent kit
Analysis Execution Date	18 Oct 2024 10:58:02
Mapped Reads (%)	99.37
Mean Target Coverage	588.33

Data Analysis Information

Analysis Protocol	IRD Protocol v1
Pipeline Version	IRD Pipeline v2.4.4
Enable CNV Calling	Yes
Import SNV Results	Yes
CNV Calling Mode	Yes
Flanking Region (bp)	10
Allele Balance Priors Off	Yes
Minimum Alt Count	5
Minimum Base Quality	20
Minimum Total Read Cov	20

2

SNV/Indel Information

1	Variant (HGVS)	NM_000350.3:c.5318C>T
	Gene Symbol	ABCA4
	Variant Type	SNV
	Location	1:94014685-94014685
	Exon Numbers	38/50
	Ref	G
	Alt	A
	Frequency (Read)	0.53289 (721/1353)
	Zygosity	Heterozygous

3

CNV Information (as Reference)

1	Variant (ISCN)	seq[GRCh38] 4p15.32(15979817_15979967)x1
	Variant Type	Deletion
	Location	4:15979817-15979967
	Copy Number	1
	Log Ratio	-0.877
	Genes	PROM1 (exon 25/28)
	User Classification	Unclassified
2	Variant (ISCN)	seq[GRCh38] 5q14.3(90724940_90725233)x1
	Variant Type	Deletion
	Location	5:90724940-90725233

※10 SNV/Indel: 一塩基変異 (Single Nucleotide Variant)、挿入 (insertion)、欠失 (Deletion) を示す。

※11 本項目は、病原性の高い順 (Pathogenic (赤)、Likely Pathogenic (橙)、Uncertain Significance (黄)、Likely Benign (黄土)、Benign (緑)) に上位から記載する。病原性が同じ場合は、遺伝子名順およびLocationの昇順に並ぶ。

※12 コピー数異常: Copy Number Variation (CNV)。正常二倍体の場合を2とし、一方が欠失の場合は1、どちらも欠失の場合は0と報告する (P12参照)。

※13 Log Ratio: 検出されたバリエントのDepth値を分子とし、IRD解析プログラムに組み込まれた参照検体における当該位置のDepth値を分母として、Log₂ (分子/分母) を計算する。参照検体と同等のDepth値の場合は0、参照検体の半分のDepth値の場合は-1と報告される (1コピーの欠失)。

2 の項目情報

Variant (HGVS)	NM_152443.3:c.295C>A
Gene Symbol	RDH12
Variant Type	SNV
Location	14:67725206-67725206
Exon Numbers	5/9
Ref	C
Alt	A
Frequency (Read)	0.50069 (365/729)
Zygoty	Heterozygous
Amino Acid Change (HGVS)	NP_689656.2:p.Leu99Ile
ACMG Classification	Pathogenic
ACMG Labels	PS1(ClinVar,HGMD),PS3(HGMD,ClinVar),PM2(gnomAD)
Inheritance Pattern	Recessive, Dominant
Variant Function	missense_variant
Allele frequency in gnomAD - whole population	6.362E-5
Allele frequency in gnomAD - East Asian	0.0
1000 Genomes Minor Allele	A
1000 Genomes Minor Allele Frequency	4.0E-4
SIFT Prediction	deleterious
dbSNP ID	rs28940315
ClinVar ID	2055
ClinVar Pathogenicity	Pathogenic/Likely_pathogenic
HGMD	CM042465
GEM-J WGA Allele Frequency	-
Report Inclusion	Prioritized, Shortlisted

SNV/Indel情報の読み方(例)

- RDH12遺伝子にSNV(一塩基変異)が検出されました。
- 場所は14番染色体の67,725,206で、9個あるエクソンのうち5番目上に位置します。
- 塩基C(シトシン)のA(アデニン)への置換が50%の頻度で確認されましたので、Heterozygous(ヘテロ接合体)と判定されました。本変異によりRDH12タンパク質を構成するアミノ酸のうち99番目がLeu(ロイシン)からIle(イソロイシン)に変化しています。
- ACMG分類ではPathogenic(病的)バリエーションとされます。ACMG分類基準はPS1など記載の通りです。
- このバリエーションは、遺伝性網膜疾患ではRecessive(劣性)遺伝する場合とDominant(優性)遺伝する場合があります。また、missense(ミスセンス)バリエーションのため、本来のタンパク質とは異なる異常なタンパク質が生成されます。
- 「Allele frequency in gnomAD」から「SIFT Prediction」には、各データベースに登録された本バリエーションの頻度や情報が記載されています。
- dbSNP ID、ClinVar^{*14} ID、HGMD^{*15}は、各データベース上での登録IDを示します。

3 の項目情報

Variant (ISCN)	seq[GRCh38] 4p15.32(15979817_15979967)x1
Variant Type	Deletion
Location	4:15979817-15979967
Copy Number	1
Log Ratio	-0.877
Genes	PROM1 (exon 25/28)
User Classification	Unclassified

CNV情報の読み方(例)

- 4番染色体の短腕(p arm)の15.32バンド位置にあるゲノム座標範囲(15,979,817番から15,979,967番)において、1コピーのDeletion(欠失)が検出されました。
- CNVが検出された領域のLog Ratioは-0.877です。
- 本CNVは、PROM1遺伝子の28個あるエクソンのうち、25番目のエクソン領域に含まれます。

*14 ClinVar: 生殖細胞系列に関するバリエーションの臨床的意義が登録されている。公開されたデータベースとしては最も包括的であり、米国国立生物工学情報センター(NCB)によって作成・管理される。
 *15 HGMD: Human Gene Mutation Databaseの略。ヒトの遺伝子のバリエーション情報と関連する疾患を網羅的に登録しているデータベースである。Sequencing Report内のHGMDのIDは、HGMDの各バリエーションの詳細ページへのリンクとして利用できる。なお、HGMDのリンク先を参照するためには、HGMD Professional(有料版)を購入いただく必要がある。

参考：シーケンシングレポートにおけるその他の情報

*レポート見本は2024年10月作成サンプルです。

シーケンシングレポートには以下の情報も掲載されます。

■各遺伝子と関連する疾患名の情報

RetNetの情報に基づき、各遺伝子に関連する疾患名と遺伝形式(顕性(優性)、潜性(劣性)、X連鎖性)が記載されています。

Gene	Associated Diseases
ABCA4	Cone or cone-rod dystrophy, autosomal recessive; Macular degeneration, autosomal recessive; Retinitis pigmentosa, autosomal recessive
ADGRV1	Usher syndrome, autosomal recessive
AIP1	Cone or cone-rod dystrophy, autosomal dominant; Leber congenital amaurosis, autosomal recessive
BEST1	Macular degeneration, autosomal dominant; Retinitis pigmentosa, autosomal dominant; Retinitis pigmentosa, autosomal recessive; Other retinopathy, autosomal dominant; Other retinopathy, autosomal recessive
C8orf37	Bardet-Biedl syndrome, autosomal recessive; Cone or cone-rod dystrophy, autosomal recessive; Retinitis pigmentosa, autosomal recessive
CA4	Retinitis pigmentosa, autosomal dominant
CACNA1F	Cone or cone-rod dystrophy, X-linked; Congenital stationary night blindness, X-linked; Other retinopathy, X-linked
CDH23	Deafness alone or syndromic, autosomal recessive; Usher syndrome, autosomal recessive
CDHR1	Cone or cone-rod dystrophy, autosomal recessive
CEP290	Bardet-Biedl syndrome, autosomal recessive; Leber congenital amaurosis, autosomal recessive; Syndromic/systemic diseases with retinopathy, autosomal recessive
CERKL	Cone or cone-rod dystrophy, autosomal recessive; Retinitis pigmentosa, autosomal recessive
CFAP410	Cone or cone-rod dystrophy, autosomal recessive
CHM	Other retinopathy, X-linked
CLRN1	Retinitis pigmentosa, autosomal recessive; Usher syndrome

■本検査で用いているACMGガイドラインの項目^{*16}と判定基準の概要

ACMGガイドラインの判定基準と、プログラム内で使用しているデータベースの一覧です。

Appendix 2: Criteria for classifying pathogenic and benign variants based on ACMG guidelines	
Very strong evidence of pathogenicity	
PVS1	Null variant (nonsense, frameshift, canonical ± 1 or 2 splice sites, initiation codon) in a gene where loss of function (LOF) is a known mechanism of disease. SOURCE=VEP Impact
Strong evidence of pathogenicity	
PS1	Same amino acid change as a previously established pathogenic variant regardless of nucleotide change. SOURCE=ClinVar, HGMD, Custom Variant List
PS3	Well-established in vitro or in vivo functional studies supportive of a damaging effect on the gene or gene product. SOURCE= ClinVar, HGMD
Moderate evidence of pathogenicity	
PM1	Located in a mutational hot spot and/or critical and well-established functional domain without benign variation. SOURCE=ClinVar, PFAM
PM2	Absent from controls if dominant or with a frequency $\leq 0.5\%$ if recessive in gnomAD database. SOURCE=gnomAD Allele Frequency
PM4	Protein length changes due to in-frame deletions/insertions in a non-repeat region or stop-loss variants. SOURCE=VEP consequence, Repeat Masker
PM5	Novel missense change at an amino acid residue where a different missense change determined to be pathogenic and has been seen before. SOURCE= ClinVar, HGMD, Custom Variant List
Supporting evidence of pathogenicity	
PP2	Missense variant in a gene that has a low rate of benign missense variation and where missense variants are a common mechanism of disease. SOURCE=ClinVar
PP3	Multiple lines of computational evidence support a deleterious effect on the gene or gene product (conservation, evolutionary splicing impact, etc.). SOURCE= SIFT, BLOSUM62, dbSNP, CADD

*16 28項目の病原性判定基準のうち本解析プログラムにより自動判定可能なものは、18項目のみである。

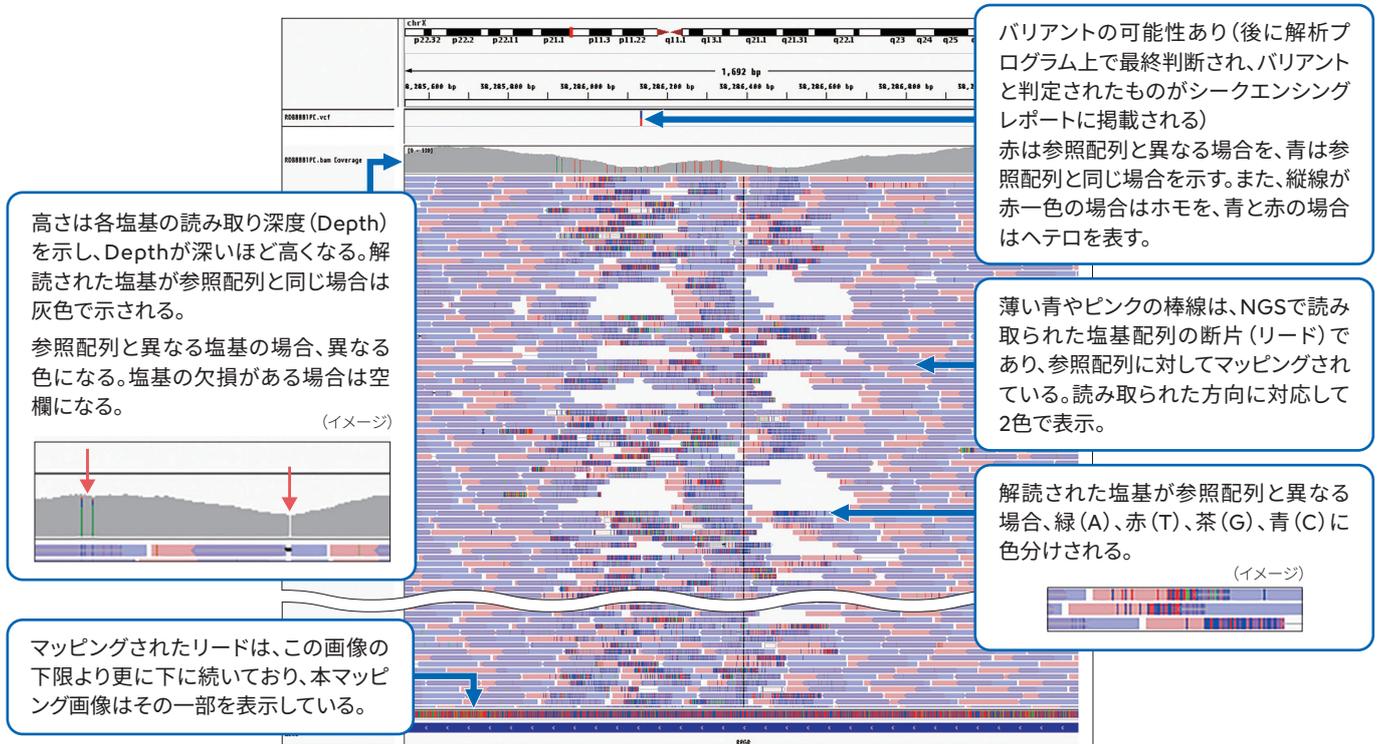
■ACMGガイドラインに基づく分類を組み合わせた病原性判定基準の情報

Appendix 3: Rules for combining criteria to classify variants based on ACMG guidelines	
<ul style="list-style-type: none"> • Pathogenic <ol style="list-style-type: none"> 1. 1 Very Strong (PVS1) AND <ol style="list-style-type: none"> 1. ≥ 1 Strong (PS1,PS3) OR 2. ≥ 2 Moderate (PM1,PM2,PM4,PM5) OR 3. 1 Moderate (PM1,PM2,PM4,PM5) and 1 Supporting (PP2,PP3,PP5) OR 4. ≥ 2 Supporting (PP2,PP3,PP5) 2. ≥ 2 Strong (PS1,PS3) OR 3. 1 Strong (PS1,PS3) AND <ol style="list-style-type: none"> 1. ≥ 3 Moderate (PM1,PM2,PM4,PM5) OR 2. 2 Moderate (PM1,PM2,PM4,PM5) AND ≥ 2 Supporting (PP2,PP3,PP5) OR 3. 1 Moderate (PM1,PM2,PM4,PM5) AND ≥ 3 Supporting (PP2,PP3,PP5) • Likely Pathogenic <ol style="list-style-type: none"> 1. 1 Very Strong (PVS1) AND 1 Moderate (PM1,PM2,PM4,PM5) OR 2. 1 Strong (PS1,PS3) AND 1-2 Moderate (PM1,PM2,PM4,PM5) OR 3. 1 Strong (PS1,PS3) AND ≥ 2 (PP2,PP3,PP5) OR 4. ≥ 3 Moderate (PM1,PM2,PM4,PM5) OR 5. 2 Moderate (PM1,PM2,PM4,PM5) AND ≥ 2 Supporting (PP2,PP3,PP5) OR 6. 1 Moderate (PM1,PM2,PM4,PM5) and ≥ 3 Supporting (PP2,PP3,PP5) • Benign <ol style="list-style-type: none"> 1. 1 Stand-Alone (BA1) OR 2. ≥ 2 Supporting (PP2,PP3,PP5) 	

RPGR遺伝子のORF15領域のマッピング状況

本資料は、サマリーレポートおよびシーケンシングレポートでは判断が難しいRPGR遺伝子のORF15難読領域のバリエーションについて、エキスパートパネルでの追加確認に用いられることを想定して、参考情報として提供されます。本検査で取得された複数のRPGR遺伝子断片が参照配列に対してマッピングされるため、参照配列との塩基の違いの有無を視覚的に確認できます。

【画像例】 画像形式:PNGファイル



■ IGV画像の活用事例 注意:表は、IGV画像の活用事例の一部です。必ずしも記載の通りに行う必要はありません。

#	事例	IGV画像の活用方法、他
1	当該領域からバリエーションが報告された。	当該難読領域は、リードのマッピングが困難な領域です。どのようにリードがマッピングされ、バリエーションが検出されたかをIGV画像にて視覚的にご確認ください。
2	男性症例において、当該領域から報告されたバリエーションのアレル頻度が50%前後、またはそれ以下であった。	男性症例の場合、アレル頻度は100%に近い値となることが通常ですが、難読領域のためリードが適切な箇所にマッピングされないなどの理由により、本来より低い頻度で報告されることがあります。IGV画像にて、当該領域内の報告された位置にバリエーションが存在することをご確認ください。また、別法での確認をご検討ください。
3	女性症例において、RPGR遺伝子内にheterozygosityかつPathogenic/Likely pathogenicのバリエーションが報告された。	Compound heterozygosity ^{※17} の可能性を考え、IGV画像にて、当該領域内で他にバリエーションと疑われる変化がないかご確認ください。バリエーションを疑う箇所がある場合は、別法での確認をご検討ください。
4	臨床所見から当該領域にバリエーションがあることを疑っていたが、バリエーションの報告がなかった。	IGV画像にて、当該領域内でバリエーションと疑われる変化がないかご確認ください。バリエーションを疑う箇所がある場合は、別法での確認をご検討ください。
5	IGV画像において、周辺よりDepthが低い範囲内に、参照配列とは異なる塩基を示す箇所があった。または空欄があった。Depthが低いため、偽陰性を疑った。	他にバリエーションの報告が全くないなど、臨床所見の原因となりうるバリエーションが特定されなかった場合、事例の箇所に変異がある可能性があるため、別法での確認をご検討ください。
6	82遺伝子のいずれにもバリエーションの報告がなかったため、当該領域内に本当にバリエーションがないか疑った。	本検査では当該領域にも十分なリードがマッピングされるようにシステムを最適化しています。IGV画像上にリードが十分にあれば (Depth ≥ 20)、当該領域が十分にシーケンシングされていたと推測することができ、この領域にバリエーションがなかったことが確認できます。

※17 Compound heterozygosity: 複合ヘテロ接合型。特定の遺伝子領域において2つ以上の異なる劣性対立遺伝子が存在し、ヘテロ接合状態で遺伝性疾患を引き起こす可能性がある。

ACMG判定結果を含むバリエント一覧 (参考情報)

*本資料は薬事承認対象外です。

本検査で報告された全てのバリエント情報がExcelファイル形式で提供されます。

XMLファイルの情報を基に、IRDパネルの判定仕様 (P.7参照) にて解析されたACMG判定結果が記載されます。加えて、PrismGuide™ NETエキスパートパネル支援機能上にて、日本網膜硝子体学会が公開する「遺伝子の変異 (バリエント) リスト」に基づいた再評価や家系情報などを用いた追加判定情報の付与を行い、各バリエントの最終判定結果を出力することも可能です。本資料は、エキスパートパネルでの審議の補助資料としてご利用いただくことを想定しています。

● 取得方法

PrismGuide™ NETポータル機能から返却されるXMLファイルを、医療機関様にてPrismGuide™ NETエキスパートパネル支援機能に登録することで作成され、取得できます。

【例】 資料形式: Excelファイル

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R
1			J-ACMG												PrismGuide-ACMG			
2	Matched Results	Variant index	gene	Classification	ACMG criteria	rs ID	chromosome number	location of the variant	Reference sequence	Alternative sequence	Nucleotide change	Amino acid change	transcripts	remarks	Clinical Sample ID	geneSymbol	variant notes	ACMG判定結果
3	●	1	ABCA4	Pathogenic	PM2, PM3_Very	rs760549861	1	94014685	G	A	c.5318C>T	p.Ala1773Val	NM_000350.3		20241125_VL	ABCA4		Pathogenic
4	●	2	EYS	Likely Pathogenic	PVS1_Moderate, PM2, PM3		6	63762576	AC	A	c.7955del	p.Cys2652Leu	NM_001292009.2		20241125_VL	EYS		Pathogenic
5	●	3	RPE65	Likely Pathogenic	PS3_moderate, f	rs759690120	1	68444794	C	T	c.335G>A	p.Cys112Tyr	NM_000329.3		20241125_VL	RPE65		Pathogenic
6	●	4	USH2A	Pathogenic	PVS1_VeryStrong, PM2, PP5		1	215844383	CATAG	C	c.9165_9168c	p.Ile3055Met	NM_206933.4		20241125_VL	USH2A		Pathogenic
7	●	5	BEST1	Likely Pathogenic	PM2+PP3+PP5		11	61955195	G	T	c.241G>T	p.Val81Leu	NM_004183.4		20241125_VL	BEST1		Likely Pathogenic
8	●	6	CHM	Pathogenic	PVS1, PM2, PP5		X	85963750	GT	G	c.616del	p.Thr206Pro	NM_000390.4		20241125_VL	CHM		Likely Pathogenic
9		7													20241125_VL	RP65		Pathogenic
10		8													20241125_VL	RPGR		Pathogenic
11		9													20241125_VL	CEP290		Likely Pathogenic
12		10													20241125_VL	CACNA1F		Uncertain Signi
13		11													20241125_VL	MERTK		Uncertain Signi
14		12													20241125_VL	RP1		Uncertain Signi
15		13													20241125_VL	CACNA1F		Likely Benign
16		14													20241125_VL	CACNA1F		Likely Benign
17		15													20241125_VL	MYO7A		Likely Benign
18		16													20241125_VL	RP1		Likely Benign
19		17													20241125_VL	RP1		Likely Benign
20		18													20241125_VL	RP1L1		Likely Benign
21		19													20241125_VL	RP1L1		Likely Benign
22		20													20241125_VL	RP1L1		Likely Benign
23		21													20241125_VL	RP1L1		Likely Benign
24		22													20241125_VL	SEMA4A		Likely Benign
25		23													20241125_VL	USH2A		Likely Benign
26		24													20241125_VL	ABCA4		Benign
27		25													20241125_VL	ABCA4		Benign
28		26													20241125_VL	ABCA4		Benign
29		27													20241125_VL	ABCA4		Benign
30		28													20241125_VL	ABCA4		Benign
31		29													20241125_VL	ABCA4		Benign
32		30													20241125_VL	ABCA4		Benign
33		31													20241125_VL	ABCA4		Benign

ご注意

検出されたバリエントの病原性評価はACMGガイドラインの分類プロセス・基準に基づき行われますが、一部の評価においては患者血縁者の情報等が必要となる場合があります。本検査による病的バリエント情報は、IRDパネルの分類プロセス・基準により判定された結果であることをふまえ、関連学会が提示する要件を満たしたエキスパートパネルが血縁者解析や臨床所見も考慮し、病原性総合判定を行ってください。

参考:バリエントタイプの詳細

以下はシーケンシングレポートに報告される各バリエントタイプ (Variant Type) の代表例です。

■ SNV/Indel Informationの場合

〈正常な塩基配列(例)〉

仮にコーディング領域が最も左のAから開始

A T G C G T T A T

- **SNV (Single Nucleotide Variant; 一塩基変異)**: 塩基配列が1個だけ別の塩基に置換する。

例) Variant (HGVS^{※18}): c.5G>A...コーディング領域の5番目の塩基 (G) がAに置換

A T G C G T T A T → A T G C A T T A T

- **Insertion (挿入)**: 別の塩基が挿入されている。重複 (duplication) も含む。

例1) Variant (HGVS): c.5_6insC...コーディング領域の5番目と6番目の塩基 (GT) の間にCが挿入

A T G C G T T A T → A T G C G C T T A T

例2) Variant (HGVS): c.5dup...コーディング領域の5番目の塩基 (G) に隣接して同じ塩基 (G) が挿入

A T G C G T T A T → A T G C G G T T A T

- **Deletion (欠失)**: 塩基が欠けている。

例) Variant (HGVS): c.5_6del...コーディング領域の5番目と6番目の塩基 (GT) が欠失

A T G C G T T A T → A T G C T A T

- **MNP (Multiple Nucleotide Polymorphism; マルチ塩基多型)**: 連続した複数塩基が同時に別の塩基に置換する。

例) Variant (HGVS): c.5_6delinsAA...コーディング領域の5番目と6番目の塩基 (GT) が欠失し、AAが挿入

A T G C G T T A T → A T G C A A T A T

- **Complex (複合)**: 同じ遺伝子領域内の近接した箇所では複数の塩基変化が発生する。

例) Variant (HGVS): c.4_6delinsAG...コーディング領域の4番目から6番目の塩基 (CGT) が欠失し、AGが挿入 (5番目のGは見かけ上変化がないが、一連の変化と表記される)

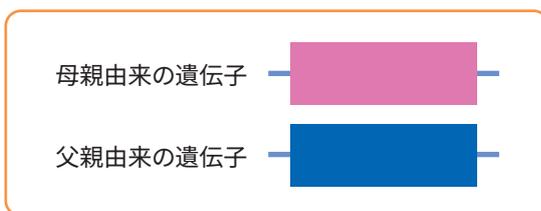
A T G C G T T A T → A T G A G T A T

※18 Human Genome Variation Society (HGVS) が定めたバリエントの表記法。HGVSclは、コーディングDNAレベルの変化を示し、接頭辞「c」、位置、変化の情報の順に表記する。「c」は、coding DNA reference sequenceの略である。

■ CNV Information (参考情報) の場合

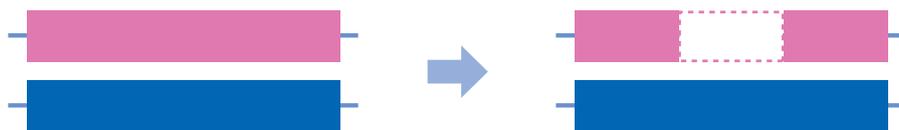
〈正常(例)〉

遺伝子は両親からそれぞれ1コピーずつ受け継ぎ、通常1体細胞当たり2コピー存在する。

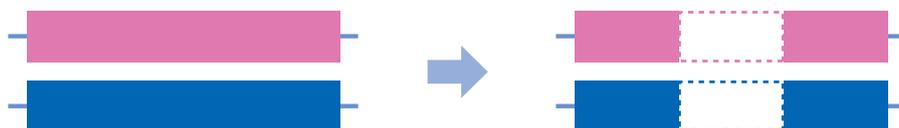


- **Deletion (欠失)**: 遺伝子の特定の領域が1コピーまたは2コピーとも欠けている。

例1) 特定の領域において、1コピーの欠失 (Copy Number=1)



例2) 特定の領域において、2コピーの欠失 (Copy Number=0)



参考：シーケンシングレポートのSNV/Indel情報およびCNV情報の項目説明

■ SNV/Indel情報の項目説明

項目	説明
Variant (HGVS)	参照された転写産物ID: 塩基変化 (HGVS表記) (P.11参照)
Gene Symbol	遺伝子名
Variant Type	バリエーションタイプ (P.11参照)
Location	ゲノム上のバリエーションの位置
Exon Numbers	検出されたバリエーションが位置するエクソンの番号 (バリエーションのエクソン番号/全エクソン数)
Ref	参照配列
Alt	検出されたバリエーションの配列
Frequency (Read)	検体におけるバリエーションの頻度 (バリエーションリード数/全リード数)
Zygoty	接合型 (Homozygous/Heterozygous/Hemizygous)
Amino Acid Change (HGVS ^{※19})	タンパク質の参照配列ID: アミノ酸変化 (HGVS表記)
ACMG Classification	ACMGガイドラインによる病原性判定結果
ACMG Labels	病原性判定の基となったACMGの判定基準、()内は参照データベースまたはツール
Inheritance Pattern	遺伝形式 (Dominant/Recessive/X-linked)
Variant Function	バリエーションがゲノム配列に及ぼす影響
Allele frequency in gnomAD – whole population	データベース「gnomAD」に登録された全集団内のアレル頻度
Allele frequency in gnomAD – East Asian	データベース「gnomAD」に登録された東アジア集団内のアレル頻度
1000 Genomes Minor Allele	データベース「1000ゲノム」に登録されたマイナーアレル
1000 Genomes Minor Allele Frequency	データベース「1000ゲノム」に登録されたマイナーアレル頻度
SIFT Prediction	データベース「SIFT」による評価
dbSNP ID	データベース「dbSNP」上の登録ID
ClinVar ID	データベース「ClinVar」上の登録ID
ClinVar Pathogenicity	データベース「ClinVar」上の病原性情報
HGMD	データベース「HGMD」上の登録ID
GEM-J WGA Allele Frequency	GEM Japan Whole Genome Aggregation (GEM-J WGA) パネルの日本人集団内のアレル頻度
Report Inclusion	バリエーションが報告されたレポート

■ CNV情報の項目説明

項目	説明
Variant (ISCN)	ISCN表記 ^{※20} によるCNVの詳細
Variant Type	CNVの種類 (P.12参照)
Location	ゲノム上のCNVの位置
Copy Number	染色体の特定領域のコピー数 (P.12参照)
Log Ratio	CNVが検出された領域のLog2比
Genes	遺伝子名 (CNVの検出領域を含むエクソン番号/全エクソン数)
User Classification	ユーザー分類

※19 HGVSは、タンパク質レベルの変化を示し、接頭辞「p」、元のアミノ酸、位置、変化後のアミノ酸の順に表記する。「p」は、protein reference sequenceの略である。

※20 染色体異常の表記は、International System for Human Cytogenomic Nomenclature (ISCN) が定めた国際規約に従う。ISCN表記は、参照ゲノム配列 (GRCh38)、染色体情報、ゲノム上の位置、コピー数で構成される。

参考: サマリーレポートのSample Notesへのコメント記載ルール

サマリーレポートのsample Notesのコメントについて、RGが独自に定める記載ルールは以下の通りです。

■ 検査の結果解釈に影響する可能性のあるバリエーションの情報

ACMG Classificationが「Uncertain Significance」と評価されたバリエーションのうち、次のような条件を満たすバリエーションが存在する場合にコメントが記載されます。

※ 以下、「Uncertain Significance」と評価されたバリエーションを「バリエーションA」としています。

1. ACMG Classificationが「Pathogenic」または「Likely pathogenic」と評価されたヘテロバリエーションと同一の遺伝子にバリエーションAが存在する場合

例) シークエンシングレポートにEYS:p.Cys2128Arg (No.100)がUncertain significance変異として報告されています。(EYS遺伝子にはPathogenicと判定されたEYS:c.1A>Cがヘテロ変異としてサマリーレポートに報告されています。)

2. 女性の症例で、ACMG Classificationが「Pathogenic」または「Likely pathogenic」と評価されたX染色体上のヘテロ変異と同一の遺伝子にバリエーションAが存在する場合

例) シークエンシングレポートにRPGR:p.Val1144Ile (No.101)がUncertain significance変異として報告されています。(Female症例のX染色体上のRPGR遺伝子にはLikely pathogenicと判定されたRPGR:c.1468delがヘテロ変異としてサマリーレポートに報告されています。)

3. バリエーションAがACMG LabelsにPVS1、PS1、PS3、PM1、PM2、PM4、PM5のうち2つ以上の項目を含む場合

例) シークエンシングレポートにEYS:p.Cys2128Arg (No.100)がUncertain significance変異として報告されています。(対象変異のACMG LabelsにはPM2、PM4、BP4が含まれています。)

4. 1つの遺伝子上に、2つ以上のUncertain significanceのバリエーションが存在する場合

例) シークエンシングレポートにEYS遺伝子のUncertain significance変異が複数報告されています。

-EYS: c.9300A>G (No.100)

-EYS: c.9310C>T (No.101)

ご注意:

Sample Notesに記載の内容は、RGにて検査結果への影響等を評価したのではなく、機械的に一定のルールに基づいて記載された内容です。そのため、上記内容は必ずエキスパートパネルでご評価のうえご利用ください。

弊社Webサイトのご案内

PrismGuide™ IRDパネル システムを正しくご理解、ご使用いただくため、医療関係者向け、患者さんおよびご家族の方向けのサイトをご用意しております。本サイトでは、本品に関する情報、診療サポート資料（患者さんおよびご家族の方説明用冊子、同意取得の手引き等）の情報をご案内しております。

医療関係者向けサイト

<https://products.systemex.co.jp/products/genetic/AY273548/index.html>

スマートフォンからご覧いただけます。



患者さんおよびご家族の方向けサイト

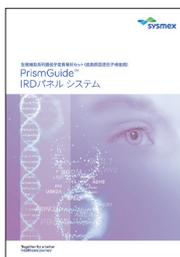
https://www.systemex.co.jp/patients/ird_panel/

スマートフォンからご覧いただけます。



弊社HPにて以下のコンテンツのダウンロードが可能です。

- カタログ
- レポート見本
- レポート活用ガイド
- 患者さんおよびご家族の方向け小冊子
- PrismGuide™ NET関連資料
など



PrismGuide™ IRDパネル システムのお問合せは

シスメックス株式会社 PrismGuide™ IRDパネル システム 専用窓口

 **0120-056-034**

受付時間：月曜日～金曜日 9:30～17:00（祝日・お盆・年末年始・その他休日は除く）

お問い合わせフォーム

https://www.systemex.co.jp/contact/ivd_gene/index.html



製造販売元

シスメックス株式会社
www.systemex.co.jp



注：活動及びサイトの適応範囲は規格により異なります。詳細は www.tuv.com の ID 0910589004 を参照。

2023年12月 初版 発行
2026年1月 第2版 発行
LS#IRDREPO_2601PHCB02