

【論文概要】

遺伝性網膜ジストロフィの原因となるバリエントの同定及び病原性評価を目的とする 82 遺伝子包括的ゲノムプロファイリングパネルを用いた臨床的・分析的妥当性

(原題:) Clinical and analytical validation of an 82-gene comprehensive genome-profiling panel for identifying and interpreting variants responsible for inherited retinal dystrophies

発表者	Jacqueline Chan ¹ , Jolyon Holdstock ¹ , John Shovelton ¹ , James Reid ¹ , Graham Speight ¹ , Duarte Molha ¹ , Venu Pullabhatla ¹ , Stephanie Carpenter ¹ , Ezam Uddin ¹ , 鷲尾 尊則 ^{2,3} , 佐藤 寛子 ² , 泉 祐毅 ⁴ , 渡辺 玲子 ⁵ , 新納 隼人 ⁵ , 福島 義之 ⁵ , 蘆田 尚子 ⁵ , 廣瀬 隆 ⁵ , 前田 亜希子 ⁶ ¹ Oxford Gene Technology Operations Limited, Kidlington, Oxfordshire, United Kingdom, ² 株式会社社理研ジェネシス ライフイノベーションセンター ³ 北海道大学病院 がん遺伝子診断部 ⁴ シスメックス株式会社 テクノロジーイノベーション本部 ⁵ シスメックス株式会社 臨床戦略・学術本部 ⁶ 神戸市立神戸アイセンター病院 眼科
発表概要	遺伝性網膜ジストロフィは、300以上の異なる遺伝子のバリエントに起因する視機能障害を特徴とし、臨床的に複雑で不均一な疾患群である。原因遺伝子の同定及びバリエントの病原性評価を正確に実施することは、確定診断及び適切な治療法の選択に極めて重要である。従って、実臨床では、精度保証された遺伝学的検査が必要となる。本論文では、次世代シーケンサーを用いた遺伝子パネル検査、PrismGuide IRD Panel Systemの分析的及び臨床的妥当性について報告する。本検査システムにより、遺伝性網膜ジストロフィに関連する82遺伝子の包括的ゲノムプロファイリングが可能となる。PrismGuide IRD Panel Systemで検出された遺伝子の一塩基バリエント、数塩基挿入・欠失は、サンガーシーケンス法で検出されたバリエントと比較して100% (n=43)の一致率を示した。また検出されたバリエントの接合型は、両者で100%一致した。さらに、コピー数損失を持つ5症例を用いて検討したところ、4症例で同一のコピー数損失が検出された。精密性評価で

	<p>は、144 反復測定により検出された 2,160 のバリエーションを用いてバリエーション検出の再現性を検証したところ、一塩基バリエーション (n = 1,584) と数塩基挿入・欠損 (n = 576) において、100%の一致率が見られた。さらに、PrismGuide IRD Panel System は、RPGR 遺伝子に存在する、プリン塩基からなる高度な反復配列を持つ open-reading frame 15 領域内のバリエーション検出に必要な読み取り深度を達成した。実際、検証した領域内の 5 つのバリエーションは全て検出された。これらの結果は、PrismGuide IRD Panel System が一塩基バリエーションや数塩基挿入・欠損を正確かつ再現性高く検出できることを示している。これらの結果から、PrismGuide IRD Panel System は、遺伝子バリエーション検出と病原性評価に基づいて遺伝性網膜ジストロフィの原因遺伝子を同定することを目的とした、臨床応用可能な遺伝学的検査であり、正確な遺伝子診断と精密治療に貢献できる可能性がある。</p>
投稿雑誌	PLOS ONE https://doi.org/10.1371/journal.pone.0305422