

Infinium™ Global Screening Array-48 v4.0

集団遺伝学およびプレシジョン
メディシン研究のための
ハイスループットの
ジェノタイピングソリューション

- 公的研究データベースからの650,000を超える注釈付きバリエントを包括的に網羅
- 高度な高密度ビーズタイプは、1つのBeadChipで48サンプルを処理でき、さらなる高スループットに対応
- ハイスループットで拡張性のあるワークフロー、高性能EXケミストリー

illumina®

はじめに

Infinium Global Screening Array-48 v4.0は、集団研究、バリアントスクリーニング、プレジジョンメディシン研究用のハイスループットBeadChipです (図1)。BeadChipは、約650,000の臨床研究マーカー、サンプルの追跡と分類のための品質管理 (QC) マーカーを含む多民族のゲノム規模のバックボーンを備え、最大50,000のカスタムマーカーにも対応します。BeadChipは、Infinium EXケミストリーを採用、3日以内に結果をもたらす正確な高密度アッセイを実現します (表1)。コンテンツには、ClinVar、NHGRI、PharmGKB、ExACなどの主要なデータベースから選択された、確立された疾患関連バリエーションが含まれます (図2、表2)。¹⁻⁴

表1: 製品情報

特長	説明
種	ヒト
マーカー総数 ^a	650,321
BeadChipあたりのサンプル数	48
DNAインプット必要量	100 ng
アッセイケミストリー	Infinium EX
システム互換性 ^a	iScanシステム Infinium Amplification System Infinium Automated Pipetting System with ILASS ^b
最大のiScanシステムサンプルスループット	~11,520サンプル/週
BeadChipあたりのスキャン時間 ^c	~30分

a. Infinium EXケミストリーワークフローでは、Infinium自動化ソリューションの使用を指定します。
 b. ILASS: Illumina Lab Automation Software Solution
 c. おおよその値、スキャン時間、最大スループットは、ラボやシステム構成によって異なります。

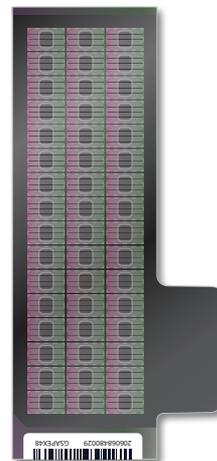


図1: Infinium Global Screening Array-48 v4.0: 多用途のBeadChipは、650,321個の臨床関連マーカーを備えた多民族のバックボーンを特徴としています。高密度Infinium EXケミストリーは、迅速なハイスループット解析に対応します。

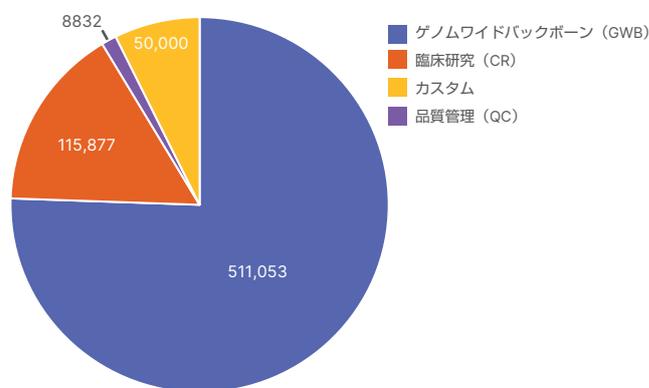


図2: アノテーション付きの研究データベースコンテンツの概要: ゲノム全体を網羅し、臨床研究や品質管理 (QC) に対応する固有マーカーおよびカスタムマーカー候補からなるコンテンツの分布。

表2: 主要な研究データベースからの高価値コンテンツ

コンテンツ	マーカー数 ^a	研究アプリケーション/注記	コンテンツ	マーカー数	研究アプリケーション/注記
ACMG ⁵ 59 2016 gene coverage	18,446	臨床WGSおよびWESサンプルから同定された既知の臨床的優位性を持つバリエーション	GO ¹¹ CVS genes	99,142	心血管疾患の病態
ACMG 59 all annotations	4,436		Database of Genomic Variants ¹²	492,527	ゲノムの構造多型
ACMG 59 pathogenic	2,588		eQTLs ¹³	2,648	mRNA発現レベルを制御するゲノム座位
ACMG 59 likely pathogenic	1,111		Fingerprint SNPs ¹⁴	429	個人識別
ACMG 59 benign	145		gnomAD ¹⁵ exome	73,179	さまざまな研究による無関係な個人からのWESおよびWGSの結果
ACMG 59 likely benign	203		HLA遺伝子 ¹⁶	446	疾患防御、移植拒絶、および自己免疫疾患
ACMG 59 VUS	488		Extended MHC ^{16,c}	8,156	疾患防御、移植拒絶、および自己免疫疾患
ADME ⁶ core and extended + CPIC genes	15,906	薬物の吸収、分布、代謝、排泄	KIR genes ⁷	24	自己免疫疾患および疾患防御
ADME core and extended + CPIC genes +/- 10 kb	18,366	制御領域を含む	Neanderthal SNPs ¹⁷	1,498	ネアンデルタール系およびヒト集団の移動
AIMs ^b	2,794	祖先情報提供マーカー	Newborn/carrier screening gene coverage	24,051	TruSight™ Inherited Disease Sequencing Panel ¹⁸ に含まれる小児疾患に関連する遺伝子
APOE ⁷	11	心血管疾患、アルツハイマー病、および認知症	NHGRI-EBI GWAS catalog ²	30,999	GWASから公開されたマーカー
Blood phenotype genes ⁸	1,786	血液表現型	PharmGKB ^{3,19} all	4,684	薬物応答に関連するヒトの遺伝的バリエーション
ClinVar ¹ variants	20,059	バリエーション、表現型、ヒトの健康との関係	PharmGKB level 1A	218	
ClinVar pathogenic	3,032		PharmGKB level 1B	7	
ClinVar likely pathogenic	1,351		PharmGKB level 2A	33	
ClinVar benign	8,072		PharmGKB level 2B	44	
ClinVar likely benign	2,820		PharmGKB level 3	1,720	
ClinVar VUS	4,199		PharmGKB level 4	406	
COSMIC ⁹ genes	290,137		がんの体細胞変異	RefSeq ²⁰ 3' UTR	13,249
CPIC ¹⁰ all	480	薬物療法を最適化するためのガイドライン候補を含むバリエーション	RefSeq 5' UTRs	6,000	5' 非翻訳領域 ^d
CPIC-A	331		RefSeq All UTR	18,677	非翻訳領域 ^d
CPIC-A/B	3		RefSeq +/- 10 kb	378,074	制御領域 ^d
CPIC-B	17		RefSeq Promoters	14,181	プロモーター領域を含む2kbの上流 ^d
CPIC-C	42		RefSeq Splice Regions	3,178	スプライス部位でのバリエーション ^d
CPIC-C/D	1				
CPIC-D	58				

- a. 各カテゴリのマーカーの数は、社内計算に基づいて変更される場合があります。
- b. Extended MHCは8 Mb領域までのコンテンツです。
- c. すべての既知の遺伝子。

略語: ACMG: American College of Medical Genetics, ADME: 吸収、分布、代謝、排泄, AIM: 祖先情報提供マーカー, APOE: アポリポタンパク質E, COSMIC: catalog of somatic mutations in cancer, CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, EBI: European Bioinformatics Institute, eQTL: 発現量的形質遺伝子座, gnomAD: Genome Aggregation Database, GO CVS: 心血管系の遺伝子オントロジーアノテーション, GWAS: ゲノムワイド関連解析, HLA: ヒト白血球抗原, KIR: キラー細胞免疫グロブリン様受容体, MHC: 主要組織適合性複合体, NHGRI: National Human Genome Research Institute, PharmGKB: Pharmacogenomics Knowledge Base, RefSeq: NCBI Reference Sequence Database, UTR: 非翻訳領域, VUS: 意義不明変異, WES: 全エクソームシーケンス, WGS: 全ゲノムシーケンス

Infinium EXケミストリーワークフロー

Infinium Global Screening Array-48 v4.0 BeadChipは、最新のInfinium EXケミストリーを使用して、迅速かつ正確なアクセシワークフローを実現します。Infinium EXケミストリーワークフローは自動化向けに最適化されており、Infinium Amplification System およびInfinium Automated Pipetting System with ILASSが対応しています。自動化ワークフローにより、拡張性が大幅に向上し、ハンズオンタイムが短縮され、人的エラーの可能性が減少します。また、Infinium EXワークフローも高速で、2~3日で結果が得られます。

エクソンカバレッジが向上した多様なバックボーン

Infinium Global Screening Array-48 v4.0 BeadChipは、集団間のインピュテーションカバレッジ向けに最適化された高密度SNPバックボーンの上に構築されています。アップデートされたゲノムワイドなコンテンツにより、エクソン領域でのタグ性能や、ゲノムワイド関連解析 (GWAS) からの既知疾患または形質関連座位のカバレッジが向上しました (図2、表3)。

表3: マーカー情報

マーカー区分	マーカー数		
エクソンマーカー ^a	81,168		
イントロンマーカー ^a	257,722		
ナンセンスマーカー ^b	5,269		
ミスセンスマーカー ^b	45,829		
同義マーカー ^b	8,476		
ミトコンドリアマーカー ^b	1,089		
Indel ^c	8,471		
性染色体 ^c	X	Y	PAR/類似体
	27,036	3,887	823

a. RefSeq-NCBI Reference Sequence Database.¹⁹

b. UCSC Genome Browserとの比較。⁶

c. NCBI Genome Reference Consortium、バージョンGRCh37。²¹

73,000を超えるエクソームマーカーは、アフリカ系アメリカ人、ヒスパニック、太平洋諸島民、東アジア人、ヨーロッパ人、混血の個人など、多様な民族的背景を代表する個人から選択されました。このアレイには、ExACデータベース内の集団からのエクソンコンテンツも含まれています。これには、機能性アノテーションや関連性に対する強力なエビデンスを備えた集団間および集団固有のマーカーが含まれます (表4)。⁴ 包括的な設計により、ポリジェニックリスクスコアリング、ニュートリゲノミクス研究、既知バリエーションに基づく臨床バリデーション試験など、複数のアプリケーションが可能になります。

表4: 集団全体にわたるエクソンのカバレッジ

集団 ^{a,b}	マーカー数
NFE	27,941
EAS	32,336
AMR	46,554
AFR	43,304
SAS	41,270
NFE/EAS/AMR/AFR/SAS	22,769

a. www.internationalgenome.org/category/population

b. gnomADに基づく。 gnomad.broadinstitute.org/

略語: NFE: フィンランド系以外のヨーロッパ人、EAS: 東アジア系、AMR: アメリカ系混合、AFR: アフリカ系、SAS: 南アジア系。

既知の疾患関連バリエーションを幅広く網羅

Infinium Global Screening Array-48 v4.0のコンテンツは、価値の高い臨床研究アプリケーション向けに設計されています。本コンテンツは、広範囲な表現型と疾患分類を表すNational Human Genome Research Instituteのゲノムワイド関連解析 (NHGRI-GWAS) カタログ² から選択されたバリエーションを網羅しています。マーカーの選択は、多様な集団の研究に興味のある研究者に幅広い機会を提供します。

BeadChipの臨床研究コンテンツにより、以前に同定された疾患の関連性の検証、リスクプロファイリング、予測スクリーニング研究、およびファーマコゲノミクス研究が可能になります。

選択されたバリエントは、ClinVarおよびNHGRI-GWASカタログに基づいた広範な表現型および疾患分類を表します (図3)。^{1,2} このコンテンツでは、病原性、病原性の可能性のある表現型、意義不明変異 (VUS)、良性バリエントなどのさまざまな表現型を含むACMGおよびClinVarデータベースのバリエントも網羅しています (図4)。

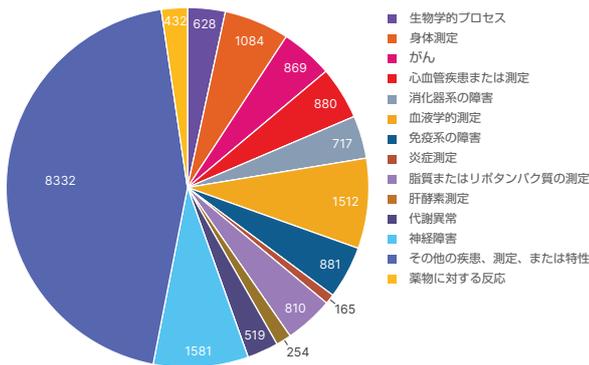


図3: 多様な集団を網羅する疾患研究コンテンツ: Infinium Global Screening Array-48 v4.0は、NHGRI-GWASデータベースカテゴリーに基づいた表現型と疾患分類を広範囲に網羅しています。

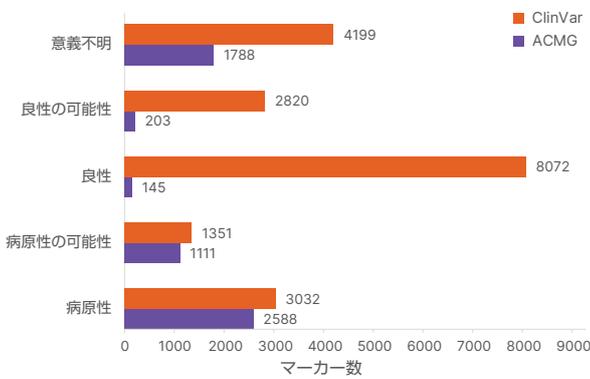


図4: ClinVarおよびACMGアノテーションによるバリエントの病理分類の分布: これらのバリエントは、病原性および非病原性からなるさまざまなエビデンスを網羅しています。

コンテンツの更新と研究用コンテンツ

ClinVarなどのデータベースは、新しいバリエントの追加によって常に進化しており、バリエントの指定は「病原性」または「病原性の可能性」のカテゴリーに変更されます。Infinium Global Screening Array-48 v4.0は、これらのアノテーションされたデータベース内に含まれる多くの高価値バリエントの更新情報を提供します。アレイに含まれるバリエントは、ClinVar、PharmGKB、およびNHGRI-EBIデータベースから選択された既知の疾患関連マーカーで構成されます。¹⁻³ 本BeadChipは、HLAアレル、Extended MHC領域、KIR遺伝子、およびgnomADデータベースからのエクソンコンテンツに対するインピュテーションベースのタグSNPも提供します (表2、図5)。^{7,15,16}

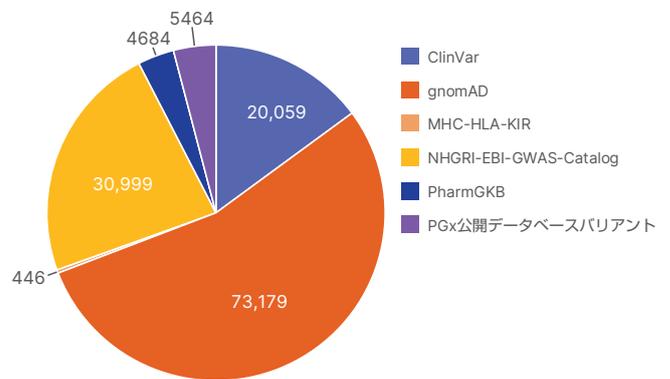


図5: 臨床研究コンテンツ: 主要なデータベースから専門的に選択された臨床研究コンテンツは、幅広いアプリケーションに対応します。

QCマーカー

Infinium Global Screening Array-48 v4.0には、約8.8Kの品質管理 (QC) マーカーが含まれています。BeadChip上のQCマーカーは、ハイスループット研究を促進し、祖先決定や層別化などのサンプル追跡機能を可能にするために選択されています (図6)。

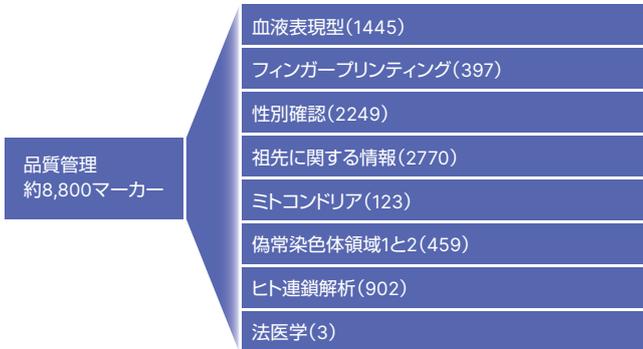


図6: カテゴリー別のQCコンテンツ: BeadChipには、性決定、大陸系祖先、ヒト連鎖解析などのさまざまなサンプル追跡機能を可能にする約8,800個のマーカーが含まれています。

高性能アッセイ

Infinium Global Screening Array-48 v4.0 BeadChipは、信頼できるInfiniumアッセイケミストリーを使用した、高性能で正確なジェノタイピングソリューションです (表5)。

表5: データパフォーマンスとスペーシング

データパフォーマンス	観測値	製品仕様 ^b	
コールレート	99.6%	平均99.0%以上	
再現性	99.99%	99.90%以上	
Log R偏差	0.11 ^c	平均0.30以下 ^d	
	平均値	中央値	90パーセンタイル ^e
プローブスペーシング	4.6 kb	2.4 kb	11.0

a. 女性サンプルのY染色体マーカーは除外されます。
 b. GenTrainサンプルセットの結果に基づいています。
 c. 一般的なプロジェクトでイルミナの標準プロトコルを実施した場合の予測値。

Infinium EXケミストリー

Infinium EXケミストリーは自動化向けに最適化されており、Infinium Amplification SystemおよびInfinium Automated Pipetting Systemが対応しています。自動化ワークフローは、Infinium Global Screening Array-48 v4.0 BeadChipを使用する際のハンズオンタイムと人的エラーの可能性を大幅に削減します。Infinium EXワークフローは、わずか2日で結果を提供します (図7)。



*必要に応じて、ユーザーはこの時点で停止し、翌日ワークフローを再開できます。

図7: Infinium EX 48サンプルワークフロー: Infinium EX 48サンプルワークフローは、最小限のハンズオンタイムで2日または3日間のワークフローをオプションで提供します。

パワフルかつ正確な二次解析ソフトウェアオプション

イルミナは、大小のラボのニーズを満たすアレイ解析用の複数のソリューションを提供しています。DRAGEN™ Array解析ソフトウェアは、Infiniumマイクロアレイデータの正確かつ包括的で効率的な二次解析を提供します。本ソフトウェアは2つの環境で利用できます。直感的なインターフェースを備えたローカルコマンドラインパッケージにより、パワーユーザーは簡単にきめ細かな操作を行うことができ、大規模なマイクロアレイゲノム研究に対応する柔軟性が得られます。DRAGEN Arrayは、ユーザーが使いやすいBaseSpace™ Sequence Hubインターフェース経由でクラウド製品としても利用できます。どちらのバージョンも、効率的なジェノタイピング性能と高いデータ精度を提供します。結果は、下流解析と互換性のあるVCF形式で出力できます。

GenomeStudio™ Softwareは、イルミナのアレイベースのジェノタイピングアッセイすべてのデータ解析のための統合プラットフォームを提供します。データ解析から生成された結果のグラフィック表示により、広範囲なゲノム全体の画像からきめ細かい単一塩基画像までマルチモーダルな検証を行えるため、イルミナのジェノタイピングアッセイによって生成された大規模なデータセットを完全に理解することができます。GenomeStudio Softwareは、高解像度のゲノム全体のデータを効果的に検証できるように、あらゆるスケールで結果を表示します。

まとめ

Infinium Global Screening Array-48 v4.0は、ミッドスループットからハイスループットのアプリケーションに最適な高密度ジェノタイピングアッセイです。約650,000個のマーカ―は、集団研究や臨床研究などのさまざまなアプリケーションに対応するために慎重に選択されています。Infinium EXケミストリーは、高精度、解析が困難なターゲットの検出、および迅速なターンアラウンドタイムを実現します。Infinium Automated Pipetting System with ILASSとInfinium Amplification Systemを組み合わせることで、BeadChipは、限られたハンズオン処理で大量のサンプルを処理したいラボに対するハイスループット可能なオプションを提供します。

詳細はこちら

[Infinium Global Screening Array-48 v4.0](#)

[DRAGEN Arrayソフトウェア](#)

[GenomeStudio Software](#)

製品情報

Infinium Global Screening Array-48 v4.0 kit	Catalog no.
48 samples	20065217
96 samples	20068344
1152 samples	20068345
Infinium Global Screening Array-48+ v4.0 kit	Catalog no. ^a
48 samples	20068360
96 samples	20068361
1152 samples	20068362

a. Catalog no. 20068360, 20068361, and 20068362 support the addition of custom marker content.

参考文献

- Landrum MJ, Lee JM, Riley GR, et al. [ClinVar: public archive of relationships among sequence variation and human phenotype](#). *Nucleic Acids Res.* 2014;42(Database issue):D980-D985. doi:10.1093/nar/gkt1113
- National Human Genome Research Institute. [genome.gov](#). Accessed April 25, 2023.
- Whirl-Carrillo M, Huddart R, Gong L, et al. [An Evidence-Based Framework for Evaluating Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine](#). *Clin Pharmacol Ther.* 2021;110(3):563-572. doi:10.1002/cpt.2350
- Karczewski KJ, Weisburd B, Thomas B, et al. [The ExAC browser: displaying reference data information from over 60 000 exomes](#). *Nucleic Acids Res.* 2017;45(D1):D840-D845. doi:10.1093/nar/gkw971
- Green RC, Berg JS, Grody WW, et al. [ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing](#) [published correction appears in *Genet Med.* 2017 May;19(5):606]. *Genet Med.* 2013;15(7):565-574. doi:10.1038/gim.2013.73
- PharmaADME Gene List. [pharmaadme.org](#). Accessed December 15, 2020.
- Kent WJ, Sugnet CW, Furey TS, et al. [The human genome browser at UCSC](#). *Genome Res.* 2002;12(6):996-1006. doi:10.1101/gr.229102
- Patnaik SK, Helmsberg W, Blumenfeld OO. [BGMUT Database of Allelic Variants of Genes Encoding Human Blood Group Antigens](#). *Transfus Med Hemother.* 2014;41(5):346-351. doi:10.1159/000366108.
- Forbes SA, Bhamra G, Bamford S, et al. [The Catalogue of Somatic Mutations in Cancer \(COSMIC\)](#). *Curr Protoc Hum Genet.* 2008;Chapter 10: Unit-10.11. doi:10.1002/0471142905.hg1011s57
- Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). [cpicpgx.org](#). Accessed April 25, 2023.
- Ashburner M, Ball CA, Blake JA, et al. [Gene ontology: tool for the unification of biology](#). *The Gene Ontology Consortium. Nat Genet.* 2000;25(1):25-29. doi:10.1038/75556
- MacDonald JR, Ziman R, Yuen RK, Feuk L, Scherer SW. [The Database of Genomic Variants: a curated collection of structural variation in the human genome](#). *Nucleic Acids Res.* 2014;42(Database issue): D986-D992. doi:10.1093/nar/gkt958
- Wong KM, Langlais K, Tobias GS, et al. [The dbGaP data browser: a new tool for browsing dbGaP controlled-access genomic data](#). *Nucleic Acids Res.* 2017;45(D1):D819-D826. doi:10.1093/nar/gkw1139
- Osier MV, Cheung KH, Kidd JR, Pakstis AJ, Miller PL, Kidd KK. [ALFRED: an allele frequency database for diverse populations and DNA polymorphisms--an update](#). *Nucleic Acids Res.* 2001;29(1):317-319. doi:10.1093/nar/29.1.317
- gnomAD, Genome Aggregation Database. [gnomad.broadinstitute.org](#). Accessed April 25, 2023.
- de Bakker PI, McVean G, Sabeti PC, et al. [A high-resolution HLA and SNP haplotype map for disease association studies in the extended human MHC](#). *Nat Genet.* 2006;38(10):1166-1172. doi:10.1038/ng1885
- Green RE, Krause J, Briggs AW, et al. [A draft sequence of the Neandertal genome](#). *Science.* 2010;328(5979):710-722. doi:10.1126/science.1188021
- Illumina (2017). [TruSight Inherited Disease Sequencing Panel Data Sheet](#). [support.illumina.com/content/dam/illumina-marketing/apac/china/documents/datasheet_trusight_inherited_disease.pdf](#). Accessed April 25, 2023.
- Gaedigk A, Casey ST, Whirl-Carrillo M, Miller NA, Klein TE. [Pharmacogene Variation Consortium: A Global Resource and Repository for Pharmacogene Variation](#). *Clin Pharmacol Ther.* 2021;110(3):542-545. doi:10.1002/cpt.2321
- NCBI. RefSeq - NCBI Reference Sequence Database. [ncbi.nlm.nih.gov/refseq](#). Accessed April 25, 2023.
- NCBI. Genome assembly GRCh37. [ncbi.nlm.nih.gov/datasets/genome/GCF_000001405.13/](#). Accessed April 25, 2023

イルミナ株式会社

〒108-0014 東京都港区芝 5-36-7 三田ベルジュビル 22階
Tel (03) 4578-2800 Fax (03) 4578-2810
[jp.illumina.com](#)

 [www.facebook.com/illuminakk](#)

販売店

本製品の使用目的は研究に限定されます。診断での使用はできません。 販売条件 : [jp.illumina.com/tc](#)

© 2024 Illumina, Inc. All rights reserved.

すべての商標および登録商標は、Illumina, Inc. または各所有者に帰属します。
商標および登録商標の詳細は [jp.illumina.com/company/legal.html](#) をご覧ください。
予告なしに仕様および希望販売価格を変更する場合があります。