

# Infinium™ Methylation Screening Array

집단 후성유전체학  
연구를 위한  
대용량 메틸화 분석

- 일반적인 인간의 형질, 질병의 표현형, 노출, 노화 등과 연관성이 있는 27만 개의 고유한 메틸화 부위에 초점을 맞춘 커버리지 제공
- 48개의 샘플을 처리할 수 있는 BeadChip으로 한 대의 iScan™ 시스템을 이용해 연간 60만 개의 샘플까지 최대 처리량 확장 가능
- > 98%의 샘플 간 재현성을 지원하는 신뢰할 수 있는 메틸화 데이터 생성

illumina®

## 메틸화 연구를 위한 대용량 어레이

정확성과 확장성을 모두 갖춘 Infinium Methylation BeadChip은 지난 10년간 전장 후성유전체 연관성 연구(epigenome-wide association study, EWAS)를 가능케 하고, 후성유전학적 메커니즘이 인간의 건강 및 질병에 어떠한 역할을 하는지를 밝혀낸 획기적인 발견에 기여했습니다.<sup>1</sup>

최근 Generation Scotland<sup>2,3</sup>와 Million Veterans Program(MVP)<sup>4,5</sup>과 같은 대규모 집단 유전체학(population genomics) 이니셔티브는 방대한 메틸화(methylation) 데이터 세트를 생성함으로써 인구집단 건강(population health) 및 건강 결정 요인(determinant)에 대한 통찰을 제공했습니다. EWAS 분야가 발전함에 따라 과학자들은 더 큰 규모의 메틸화 연구 프로젝트를 수행하기 위해 규모 확장을 지원하는 도구를 필요로 하고 있습니다.

Infinium Methylation Screening Array는 알려진 후성유전학적 연관성과 예측된 후성유전학적 연관성을 모두 커버하는 전문가가 엄선한 콘텐츠를 이용해 인구집단 규모의 코호트를 대상으로 한

대규모 후성유전학적 분석을 지원할 수 있도록 설계되었습니다. Infinium 메틸레이션 어레이 중 가장 확장성이 뛰어나고 가격이 합리적인 옵션을 제공하기 위해 48개의 샘플을 처리하는 EX Methylation 플랫폼을 기반으로 하는 Infinium Methylation Screening Array는 신뢰할 수 있는 정확한 메틸화 데이터와 간소화된 분석을 제공합니다(표 1 및 그림 1).

## 인구집단 건강 EWAS를 위한 전문가 엄선 콘텐츠

Infinium Methylation Screening Array는 세포의 정체성(identity), 비약성 질환의 표현형(phenotype), 환경 노출 등 다양한 세포 및 유기체의 일반적인 형질과 연관성이 있는 CpG 영역에 중점을 둔 27만 개의 메틸화 부위를 측정합니다. BeadChip의 콘텐츠로는 여러 Infinium 메틸화 연구, 기능 유전체학(functional genomics) 시퀀싱 연구 및 업데이트된 유전체 데이터베이스를 합쳐 발표된 강력한 형질 연관성이 있는 콘텐츠가 선택되었습니다. Infinium Methylation Screening

표 1: Infinium 메틸레이션 어레이의 사양

	Infinium Methylation Screening Array 인구집단 건강 연구를 위한 표적 메틸화 스크리닝	Infinium MethylationEPIC v2.0 전장 유전체 커버리지를 제공하는 광범위한 백본
관장 애플리케이션	<ul style="list-style-type: none"> <li>일반적인 질병 연구(암 이외)</li> <li>환경 역학 연구</li> <li>집단 유전체학 연구</li> <li>소비자 유전체학 연구</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>암 연구</li> <li>희귀 질환 연구</li> </ul>
콘텐츠의 초점	<ul style="list-style-type: none"> <li>알려진 일반적인 질병 형질 연관성</li> <li>알려진 환경 노출 연관성</li> <li>세포 유형 특이적 메틸화</li> <li>중간 수준 메틸화</li> <li>높은 MAF의 SNP를 측정하는 멀티오믹스 연구 역량</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>전장 메틸롬 커버리지(RefSeq 유전자의 &gt; 99%)</li> <li>CNV 검출</li> <li>포괄적인 MGMT 유전자 커버리지</li> <li>발표된 암 분류기와 호환성</li> <li>발표된 희귀 질환 분류기와 호환성</li> <li>암 유발 돌연변이</li> </ul>
고유한 메틸화 부위의 수	27만 개	93만 개
BeadChip당 처리 샘플 수	48개	8개
요구되는 DNA 사용량	50 ng	250 ng
Assay chemistry	Infinium EX Methylation	Infinium HD Methylation
호환 기기 시스템	iScan 시스템	iScan 시스템 NextSeq™ 550 시스템
iScan 시스템의 최대 샘플 처리량 <sup>a</sup>	주당 16,128개의 샘플	주당 3,024개의 샘플
리워드 핸들링 자동화	Infinium Automated Pipetting System with ILASS(필수)	Infinium Automated Pipetting System with IAC(필수 아닌 권장 사항)

a. 근삿값, 스캔 소요 시간과 최대 처리량은 랩과 시스템 구성에 따라 상이함. 명시된 샘플 처리량은 AutoLoader 2.x 자동 어레이 로딩 통합 시 달성 가능함.  
IAC = Illumina Automation Control, ILASS = Illumina Lab Automation Software Solution, MAF = minor-allele frequency(소수 대립유전자 빈도), SNP = single nucleotide polymorphism(단일 염기 다형성)



그림 1: Infinium Methylation Screening Array — BeadChip당 48개의 샘플에서 전문가가 엄선한 27만 개의 메틸화 부위에 대한 효율적이고 정확한 분석을 지원함.

Array의 중점적인 디자인과 더 높아진 샘플 처리량은 연구자가 대규모 인구집단 건강 연구 프로젝트에 DNA 메틸화 스크리닝을 적용하여 질병 표적을 발견할 수 있도록 해 줍니다.

### Infinium 메틸레이션 어레이를 통해 알려진 연관성

Infinium Methylation Screening Array의 유전자좌 중 약 50%는 CpG 메틸화와 다양한 형질 또는 질병 간의 연관성을 찾기 위해 발표된 데이터, 과학 논문 및 Infinium 메틸레이션 어레이의 분석에서 확인되었습니다(그림 2 및 표 2). 1,000건 이상의 EWAS 연구에 샘플 사이즈, 통계적 강인성(robustness), 과학적 영향력을 기준으로 큐레이션과 필터링을 적용했습니다. 통계적 유의성과 영향의 규모가 가장 큰 프로브(probe)를 우선순위로 하고, 선택된 프로브는 형질과 질병에 걸쳐 표현을 극대화할 수 있도록 균형을 맞췄습니다. 선택된 콘텐츠는 심혈관, 대사, 신경퇴행성/정신, 자가면역, 호흡기, 생식, 신장, 노화, 유전, 환경 노출, 감염 관련 형질 및 질병 등 광범위한 생물학적 범주와 연관성이 있습니다. 또한 여러 EWAS 연구를 통해 잘 정립된 세포 유형 추정 및 표현형 예측의 예측 인자들과의 하위 호환을 지원하기 위한 과거 및 현재 Infinium BeadChip 플랫폼의 후성유전학적 시계(epigenetic clock)와 세포 디콘볼루션(cell deconvolution) 패널도 포함되어 있습니다(표 3 및 그림 3).

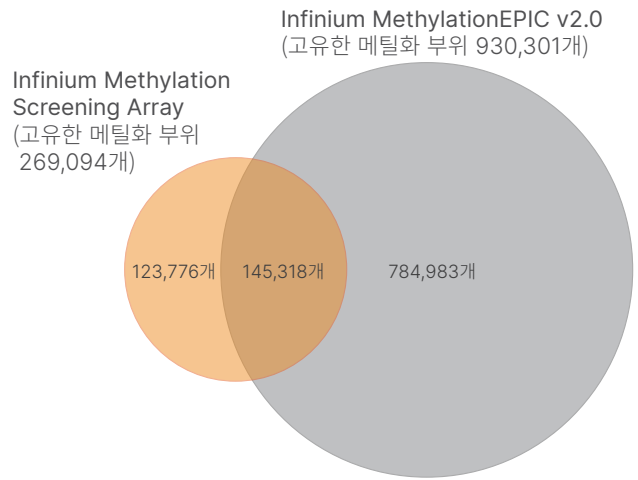


그림 2: Infinium Methylation Screening Array와 Infinium MethylationEPIC v2.0 BeadChip 간 중첩되는 고유한 메틸화 부위

표 2: Infinium Methylation Screening Array 및 Infinium MethylationEPIC v2.0 BeadChip 콘텐츠의 상위 레벨 비교

	Infinium Methylation Screening Array	Infinium MethylationEPIC v2.0
고유한 부위의 수	269,094개	930,301개
CpG	262,470개	926,849개
Infinium 메틸레이션 어레이	161,598개	-
시퀀싱 연구 및 데이터베이스	100,872개	-
CpH	2,776개	2,914개
Infinium 메틸레이션 어레이	308개	-
시퀀싱 연구 및 데이터베이스	2,468개	-
SNP rsID	3,848개	538개
Infinium 메틸레이션 어레이	64개	-
시퀀싱 연구 및 데이터베이스	3,784개	-

표 3: Infinium Methylation Screening Array로 이미 검증된 형질 관련 콘텐츠

형질 범주	형질 연관성을 표적으로 하는 프로브의 수
발달/노화	102,533개
환경 노출	44,043개
염증/자가면역 질환	41,894개
조상	31,843개
성별	23,806개
감염성 질환	14,844개
대사 질환	13,739개
희귀 유전 질환	13,429개
신경/신경발달 질환	8,874개
신체 특징(신체 형태)	8,109개
정신 질환	7,280개
심혈관 질환	7,007개
생식 생물학/보건	6,999개
신경퇴행성 질환	4,733개
폐/호흡기 질환	1,748개
신장 질환	982개

WGBS를 통해 생성된 새로운 콘텐츠

Infinium Methylation Screening Array 백본에는 공공 벌크(bulk) 및 단일세포(single-cell) 전장 유전체 바이설파이트 시퀀싱(whole-genome bisulfite sequencing, WGBS) 데이터 세트<sup>6</sup>의 포괄적인 분석을 통해 업선된 콘텐츠가 포함되어 있으며, 이러한 데이터 세트로는 15,000개 이상의 세포로 구성된 뇌 단일세포 메틸롬 지도(brain single-cell methylome atlas)<sup>7,8</sup>와 분류된 인간 세포 유형의 범조직 메틸롬 지도(pan-tissue methylome atlas)<sup>9</sup> 등이 있습니다. 이렇듯 전문적으로 디자인된 프로브는 DNA 메틸화와 세포 유형, 유전자 발현(gene expression), 크로마틴 접근성(chromatin accessibility), 단일 대립유전자 메틸화(monoallelic methylation) 및 개체 간 메틸화 차이(interindividual methylation variation)와의 연관성이 보고된 유전자좌를 표적으로 합니다. 또한 ENCODE<sup>10</sup> 후보의 시스 조절 인자(cis regulatory element) 주석(annotation) 및 부분적으로 메틸화된 도메인(partially methylated



그림 3: 다양한 형질 종류에 걸쳐 알려져 있는 형질과 관련된 CpG에서 매우 풍부한 Infinium Methylation Screening Array(MSA)의 마커 — MSA의 마커(marker)는 형질 연관성을 근거로 선택됨. Infinium MethylationEPIC v2.0(EPICv2)의 형질 인리치먼트(trait enrichment)를 비교한 결과를 나타냄.

domain)에서 얻은 유전체 특성도 표적으로 했습니다. 조절 및 세포 특이적 크로마틴 상태에서 상대적으로 풍부한 새로운 CpG의 메틸화를 프로파일링하기 위해 모두 합쳐 약 10만 개의 새로운 프로브가 생성되었습니다.

CpG 메틸화를 넘어 멀티오믹스 연구까지

Infinium Methylation Screening Array는 CpG 메틸화 연구뿐만 아니라 멀티오믹스(multiomics) 연구에도 활용이 가능합니다. 표 2는 2,776개의 비CpG 메틸화 부위(예: 메틸화된 CpH 부위; H는 A, T 또는 C를 의미함)에 대한 커버리지를 보여줍니다. CpH 메틸화 프로브는 CpH 메틸화가 전사(transcription) 조절 및 발달에 관여하는 것으로 알려진 유전자 몸체(gene body)에서 매우 풍부합니다.<sup>11</sup>

또한 Infinium Methylation Screening Array는 유전자 데이터베이스에서 선택한 높은 MAF의 SNP 3,848개에 대한 분석을 포함하고 있어, 다양한 인구집단에 걸쳐 질병 메커니즘에 대한 특별한 멀티오믹스 정보를 제공합니다. 또한 획기적으로 Type I CpG 프로브를 사용해 높은 MAF의 SNP를 10,000개 이상 간접적으로 표적화합니다. 이러한 듀얼 메틸화-SNP 프로브는 메틸화 수치와 유전자 변이를 모두 살펴보는 데 활용할 수 있으므로 잠재적인 메틸화 양적 형질 유전자좌(methylation quantitative trait locus, meQTL)와 같은 메틸화 수치의 원활한 발견과 유전적 결정(genetic determination)을 가능케 합니다.\* SNP를 직접 또는 간접적으로 표적화하는 프로브에 관한 자세한 정보는 [제품 지원 페이지](#)에서 확인하실 수 있습니다.

## 신뢰할 수 있는 메틸화 데이터

Infinium 어레이의 chemistry는 수천 개의 프로브가 부착된 비드(bead)를 각각 대량으로 복제하여, 이를 분석하려는 각각의 CpG 영역에 적용합니다. 따라서 Infinium 메틸레이션 assay는 균일한 > 100× 시퀀싱 데프스(depth) 커버리지 수준의 매우 정밀한 메틸화 측정 성능을 제공할 수 있습니다.<sup>13</sup> Infinium Methylation Screening Array의 내부 테스트에서도 Coriell 샘플과 혈액 샘플을 사용한 반복 실험(technical replicate) 시 > 98%의 재현성(reproducibility)을 보이며 이를 뒷받침했습니다(표 4 및 그림 4).

또한 Infinium Methylation Screening Array와 Infinium MethylationEPIC v2.0 BeadChip 간 중첩되는 프로브는 > 96%의 샘플 간 재현성을 보여, EX Methylation assay의 강력한 성능을 확인할 수 있었습니다.

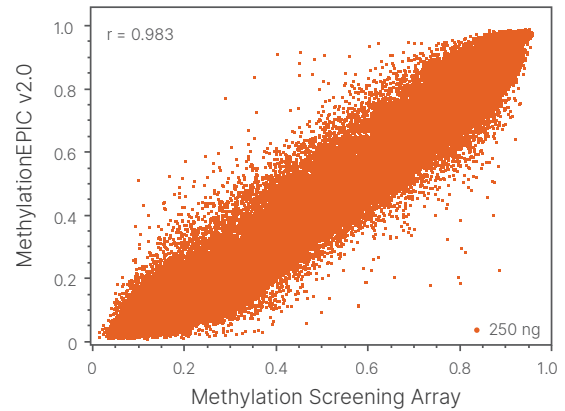
표 4: 성능 및 재현성 사양<sup>a</sup>

	사양	
DNA 사용량	50 ng	250 ng
샘플 간 재현성	$r \geq 0.98$	$r \geq 0.98$
검출된 영역의 수	> 96%	> 96%

a. GenomeStudio Methylation Module 사용.  
연구 전용이며, 본 사양은 임상/진단 용도로 승인되지 않음.

\* [Bioconductor SeSAMe](#) 도구는 듀얼 메틸화-SNP 프로브를 포함하는 Infinium Methylation Array 분석에 활용할 수 있음.

### A. MethylationEPIC v2.0과 Methylation Screening Array의 비교



### B. Methylation Screening Array 반복 실험

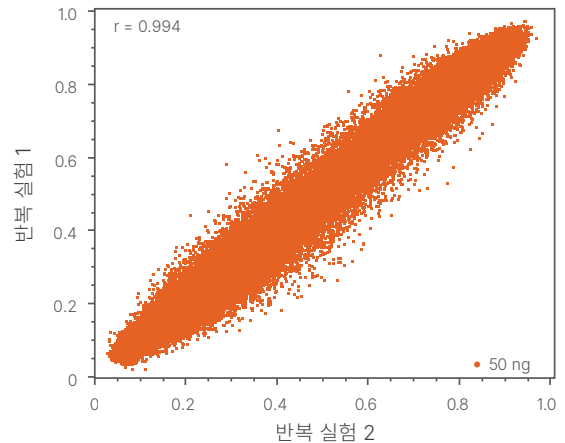


그림 4: 재현성이 높은 메틸화 분석 결과 — (A) 메틸화 분석 결과를 보면, Infinium Methylation Screening Array와 Infinium MethylationEPIC v2.0 BeadChip 간 높은 상관관계를 확인할 수 있음. (B) 메틸화 분석 결과를 보면, Infinium Methylation Screening Array로 분석한 반복 실험 샘플 간의 우수한 재현성을 확인할 수 있음.

## EX Methylation 워크플로우로 향상되는 확장성

EX Methylation 기반의 Infinium Methylation Screening Array는 Illumina의 메틸레이션 assay 중 처리량이 가장 높습니다. 48개의 샘플을 처리하는 BeadChip 구성과 자동 리퀴드 핸들링(liquid handling)으로 샘플당 처리 비용이 절감되며, 인구집단 규모의 메틸화 연구 프로젝트 시 다른 플랫폼보다 뛰어난 확장성을 제공합니다. 3일 안에 완료되는 Infinium EX Methylation 워크플로우는 신속한 바이설파이트 전환(bisulfite conversion), 자동화된 BeadChip 처리 단계,

대용량 스캐닝을 포함합니다(그림 5). 또 Infinium Methylation Screening Array는 고급 워크플로우를 지원하므로 다른 어레이 형식 및 기술보다 대규모 메틸화 연구에 더 적합합니다(그림 6).

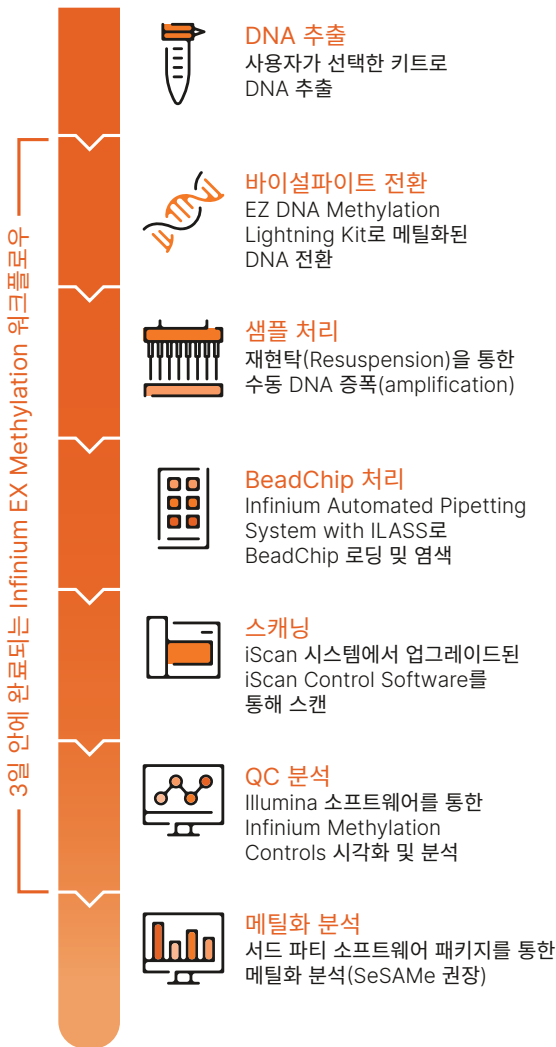


그림 5: Infinium Methylation Screening Array 워크플로우 — 샘플 준비부터 메틸화 데이터 분석까지 3일이 소요되는 워크플로우

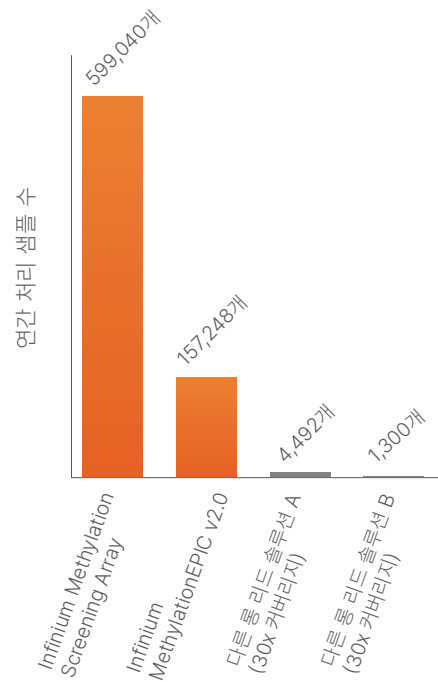


그림 6: 일반적인 방법으로 메틸화 분석 진행 시 연간 샘플 처리량 비교 — 다른 Infinium BeadChip 구성 및 메틸화 시퀀싱 방법에 비해 우수한 샘플 처리량을 지원할 수 있는 Infinium Methylation Screening Array<sup>14</sup>

## 간편한 QC 및 데이터 분석

Illumina는 Infinium 메틸레이션 BeadChip의 품질 관리(quality control, QC) 분석을 위한 소프트웨어 도구를 제공하고 있습니다. 이 소프트웨어는 Infinium 메틸레이션 assay의 일부로 내장된 controls를 이용해 통과 또는 탈락 상태를 시각화하고 간편하게 결정해 줍니다. 자세한 정보는 [메틸레이션 어레이 데이터 분석 페이지](#)를 확인하시기 바랍니다.

Illumina는 후속 메틸화 데이터 분석에 사용자 친화적인 서드 파티 Bioconductor 패키지의 사용을 권장하고 있습니다. 예를 들어, [SeSAMe](#)는 신호 전처리(signal preprocessing), 검출(detection calling), QC, 차등 메틸화 모델링(differential methylation modeling), 시각화, 추론(inference), 기능적 인리치먼트 분석(functional enrichment analysis), 저사용량 데이터 분석(low-input data analysis), 인구집단 특이적 분석(population-specific analysis)을 지원합니다. 또한 SeSAMe를 사용하면 Infinium Methylation Screening Array의 새로운 듀얼 메틸화-SNP 프로브도 해석할 수 있습니다.

## 요약

Infinium Methylation Screening Array는 일반적인 질병, 노출, 노화, 세포 유형, SNP 등의 메틸화 연관성에 확장성이 뛰어난 분석 옵션을 제공하기 위해 이러한 연관성이 있는 메틸화 부위에 초점을 맞춘 콘텐츠를 제공합니다. 전문가가 엄선한 콘텐츠와 EX Methylation 플랫폼을 통해 향상된 샘플 처리 기능을 결합한 Infinium Methylation Screening Array는 비용 대비 효과적이며 집단 후성유전학 연구에 새로운 물결을 불러 일으킬 수 있는 도구입니다.

## 상세 정보

[Infinium Methylation Screening Array](#)

[Infinium Methylation Screening Array 지원 리소스](#)

[메틸레이션 어레이 데이터 분석 팁](#)

## 제품 목록

제품명	카탈로그 번호
Infinium Methylation Screening Array-48 Kit (48 samples)	20112611
Infinium Methylation Screening Array-48 Kit (96 samples)	20112612
Infinium Methylation Screening Array-48 Kit (1152 samples)	20112613

**illumina**<sup>®</sup>

무료 전화(한국) 080-234-5300

techsupport@illumina.com | www.illumina.com

© 2024 Illumina, Inc. All rights reserved.

모든 상표는 Illumina, Inc. 또는 각 소유주의 자산입니다.

특정 상표 정보는 [www.illumina.com/company/legal.html](http://www.illumina.com/company/legal.html)을 참조하십시오.

M-KR-00240 KOR

## 참고 문헌

- Wei S, Tao J, Xu J, et al. [Ten Years of EWAS](#). *Adv Sci (Weinh)*. 2021;8(20):e2100727. doi:10.1002/advs.202100727
- Smith BH, Campbell A, Linksted P, et al. [Cohort Profile: Generation Scotland: Scottish Family Health Study \(GS:SFHS\). The study, its participants and their potential for genetic research on health and illness](#). *Int J Epidemiol*. 2013;42(3):689-700. doi:10.1093/ije/dys084
- Seeboth A, McCartney DL, Wang Y, et al. [DNA methylation outlier burden, health, and ageing in Generation Scotland and the Lothian Birth Cohorts of 1921 and 1936](#). *Clin Epigenetics*. 2020;12(1):49. Published 2020 Mar 26. doi:10.1186/s13148-020-00838-0
- US Department of Veterans Affairs. Million Veterans Program. <https://www.mvp.va.gov/pwa/>. Published January 31, 2024. Accessed January 31, 2024.
- Hunter-Zinck H, Shi Y, Li M, et al. [Genotyping Array Design and Data Quality Control in the Million Veteran Program](#). *Am J Hum Genet*. 2020;106(4):535-548. doi:10.1016/j.ajhg.2020.03.004
- Lee DS, Luo C, Zhou J, et al. [Simultaneous profiling of 3D genome structure and DNA methylation in single human cells](#). *Nat Methods*. 2019;16(10):999-1006. doi:10.1038/s41592-019-0547-z
- Luo C, Keown CL, Kurihara L, et al. [Single-cell methylomes identify neuronal subtypes and regulatory elements in mammalian cortex](#). *Science*. 2017;357(6351):600-604. doi:10.1126/science.aan3351
- Luo C, Liu H, Xie F, et al. [Single nucleus multi-omics identifies human cortical cell regulatory genome diversity](#). *Cell Genom*. 2022;2(3):100107. doi:10.1016/j.xgen.2022.100107
- Martens JH, Stunnenberg HG. [BLUEPRINT: mapping human blood cell epigenomes](#). *Haematologica*. 2013;98(10):1487-1489. doi:10.3324/haematol.2013.094243
- ENCODE Project Consortium. [An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome](#). *Nature*. 2012;489(7414):57-74. doi:10.1038/nature11247
- Jeong H, Mendizabal I, Berto S, et al. [Evolution of DNA methylation in the human brain](#). *Nat Commun*. 2021;12(1):2021. Published 2021 Apr 1. doi:10.1038/s41467-021-21917-7
- Nestor CE, Ottaviano R, Reddington J, et al. [Tissue type is a major modifier of the 5-hydroxymethylcytosine content of human genes](#). *Genome Res*. 2012;22(3):467-477. doi:10.1101/gr.126417.111
- Zhou L, Ng HK, Drautz-Moses DI, et al. [Systematic evaluation of library preparation methods and sequencing platforms for high-throughput whole genome bisulfite sequencing](#). *Sci Rep*. 2019;9(1):10383. Published 2019 Jul 17. doi:10.1038/s41598-019-46875-5w
- Data on file. Illumina, Inc. 2024