

東京慈恵会医科大学はイルミナの Emedgene™ を用いて 遺伝性希少疾患ゲノム研究の質を 向上させています

同大学小児科学講座の大石公彦教授が Emedgene について語ります。



大石 公彦 先生
東京慈恵会医科大学小児科学講座
講座担当教授

はじめに

大石公彦先生は、東京慈恵会医科大学小児科学講座の講座担当教授を務める小児科医です。同講座は「子どもたちの健康を守ることへの貢献：成育医療から先進医療まで」をミッションに掲げ、目まぐるしく変化する小児医療を取り巻く環境への適応を進めています。医療スタッフの緊密なコミュニケーションを通じて、あらゆる疾患に包括的に対応できる小児医療を目指しています。今回、最新の AI を用いたゲノム解析・解釈ツールである Emedgene を評価した大石先生に、遺伝性疾患が疑われる未解決 70 症例を含む全 94 症例の全ゲノムデータを用いた Emedgene の使用経験について伺いました。

東京慈恵医科大学付属病院は、「病気を診ずして病人を診よ」の精神のもと 1882 年に設立されました。現在までに、特定機能病院として高度医療や急性期医療に対応するため、がん診療連携拠点病院をはじめ多くの拠点病院を担い、2020 年には、複雑化・高度化する小児周産期医療に対応できる東京都の総合周産期母子医療センターに指定されました。2021 年度時点で外来受診者数は 1 日平均 2,600 人、入院患者数は 1 日平均 760 人、手術件数は年間約 11,400 件と日本でも有数の診療実績を誇る大学病院です。

Emedgene

Emedgene は、説明可能な AI (XAI) とワークフローの自動化により、疾患の原因となる可能性のあるバリエーションを効率的かつ信頼性高く優先順位付けを行う解釈のための研究用ソフトウェアです。このソフトウェアはイルミナのライブラリー調製からデータ解析までの包括的な遺伝性疾患研究ソリューションの三次解析（解釈）を担う研究用途のツールです。

Emedgene による解析は FASTQ もしくは VCF ファイルから実行することができ、FASTQ から行う場合は Emedgene クラウド上にある二次解析ソフトウェア DRAGEN™ によって VCF に変換されます。これら一連の解析は国内クラウド環境で完結できるため被験者データが国外に持ち出される心配がありません。

Emedgene は解決済み症例の 91.7% で病原性バリエントを特定できました。

質問：全ゲノム解析の解釈を行うにあたり、Emedgene を用いた結果は満足いくものでしたか？

回答：XAI によって提案された結果は、満足のいくものでした。

解決済み 24 症例を用いた評価では、22 症例 (91.7%) で真の病原性コーディングバリエントを特定しました。特定できなかった 2 症例はディーポイントロンのバリエントおよび複雑な表現型を有する家系でした。それらに対応した知見の蓄積が少なく、AI には難しいものでした。特定できた 22 症例のうち 21 症例のバリエントは、Emedgene がもっとも疾患原因として疑わしいバリエント候補 (Most Likely Candidates) に分類することができていました。評価対象にはシングルトンやデュオの解析も含まれましたが、バリエント次第ではこれらの病原性バリエントも検出可能であり、ノンコーディング領域のバリエントやさまざまなサイズ (0.79 Kb ~ 14.3 Mb) の CNV も検出可能であった点も評価できます。

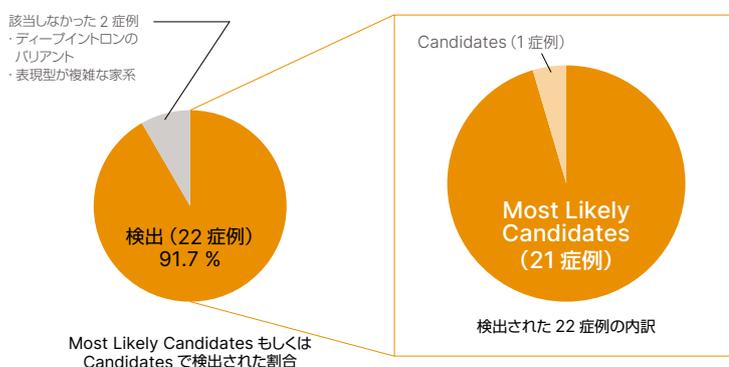


図 1 解決済み 24 症例を用いた評価結果

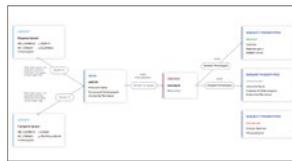
質問：Emedgene により、FASTQ から解釈まで全体的なデータ分析ワークフローが改善されましたか？また、どのような点にメリットを感じましたか？

回答：FASTQ のアップロードと各症例に対する表現型情報を簡単なクリック操作を行うだけで、疾患の原因となる可能性のあるバリエントの優先順位付けが実行されるためワークフローの効率性の向上に役立ちました。

解釈面では、ジェノタイピングの標本からどのくらいバリエント共有されているかによって親子判定ができる点、遺伝子ごとのカバレッジ情報やアノテーション情報 (gnomAD, pLI, pRec など) がスムーズに参照できる点にメリットを感じました。例えば、カバレッジが薄い箇所はすぐに Illumina Genome Viewer で確認することが可能であり、示唆されるバリエントの妥当性を評価するのに役立ちました。



優先順位付けした関連する洞察の正確性97%で、AIは通常、数時間の手動レビューを必要とする複雑なデータセットのバリエーションを提案できます。



明瞭なロジック。AIが提示する仮説はすべて、文献とデータベースの情報源に裏付けられています。



1塩基変異 (SNV)、Indel、コピー数バリエーション (CNV)、SV 欠失 / 重複バリエーションを ACMG 分類に従い自動的に分類して時間を節約。



お客様の組織でキュレーションした知識を最大限に活用し、再利用します。接続されたラボのプライベートネットワークを通じて共有できます。

図 2 Emedgene 各種画面表示例とその特徴

質問：他の市販または貴施設の三次解析ソフトウェアと比較した Emedgene の利点は何ですか？

回答：プラットフォームの取り扱いが簡単で初心者にも優しい点です。

また、すでに確立した候補遺伝子リストや、外しておきたい二次的所見（がん関連遺伝子など）を事前にフィルターとしてセットするなど、運用する施設に合わせたカスタマイズをイルミナの専門のチームが親身になってサポートしてくださいました。実際、先の解決済み症例を用いた一次的な評価で拾い上げることができなかったバリエーションも、ディープイントロンのバリエーション用のフィルターを設定することで、病的なディープイントロンのバリエーションを結果的に拾うことができました。そのため、これまでの知見を活かしつつ、さらに XAI の力で解決率の向上が期待されます。最後に、参照データベースに関しては継続的に拡充が図られており最近では jMorp のデータベースが Emedgene 内に統合されると聞いています。現場のニーズに応えられるように改良を続けている点も重要な点と考えています。

質問：Emedgene は今後の臨床研究に対してどのような貢献をもたらすでしょうか？

回答：Emedgene がもたらす貢献は大きいのではないかと思います。

実際に Emedgene は未解決症例に新たな洞察を与えてくれ、ときに患者還元につながりました。一番興味深かった事例は、浸透率の低い疾患のバリエーションも候補として提示していたことです。これによって、家系内で表現型の分離 (Segregation) が合わないケースであっても、解決に導くことができることがわかりました。また一部では、スプライシングに影響が出るような新規バリエーションや機能性ノンコーディング RNA のバリエーションの抽出も可能でした。私たちが解釈を行う際には、患者や家族の表現型、そこから予測される遺伝形式を優先的に考えますが、Emedgene ではバリエーションの病原性に優先度が高く置かれているように感じました。別の視点による結果を診断の参考として提供してくれることも Emedgene を用いる強みと考えられます。実際に新たに得られた洞察から、疑っていたものとは異なる病態メカニズムによって疾患が発症していることへの理解につながり、将来的な合併症の対策プランが改善された例、さらに正しい診断がついたことで保因者であるご両親においても医療的なアドバイスが可能となった例など、着実に実臨床へ応用できる可能性があると考えます。

Emedgene による解決を通じて患者還元につながった症例をいくつも目の当たりにしました。XAI が新たな洞察を与えてくれました。

Emedgene は臨床ワークフローを改善し、将来の臨床ゲノム検査を下支えする可能性を秘めています。

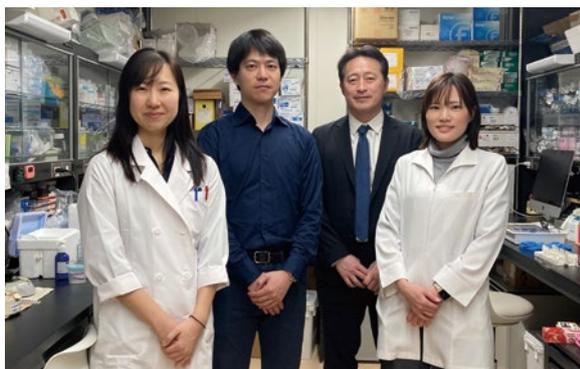
質問：Emedgene は臨床ゲノムの推進に寄与すると思いますか？

回答：臨床ワークフローの効率を向上させる可能性を感じました。

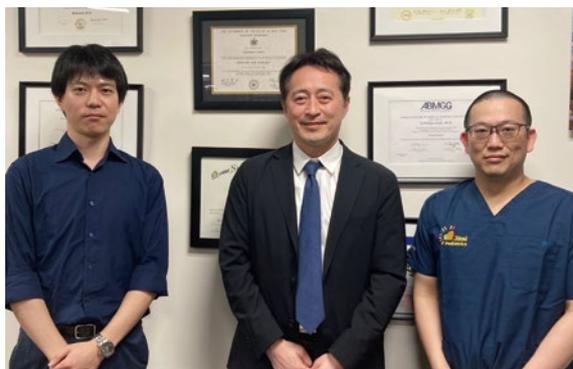
現在私たちは、臨床ではなく研究ベースでの全ゲノム解析に取り組んでいます。近い将来、日本での全エクソームや全ゲノムの臨床検査としての利用が、推進された際には Emedgene の導入も視野に入れたいと思います。一方で、Emedgene を含めたバリエーション解析のためのツールの開発とは別に、解釈をするためのフローを効率的に運用するために解決しなければならない課題が、現在の日本の医療システムにはあると感じます。適切な資金、人員配置、時間、そして医師への教育などが、その課題として挙げられます。Emedgene は素晴らしいツールです。しかし、それを最大限に活用するための環境整備も必要であると考えています。

この事例の研究で示された製品の詳細はこちら

Emedgene : <https://jp.illumina.com/products/by-type/informatics-products/emedgene.html>



大石先生と小児科学講座の先生方
左から今川英里先生、佐古周平先生、大石公彦先生、西田ひかる先生



角皆季樹先生 (左から 3 番目)

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

Pub. No. APJ-5023-240515-01-JP M-JP-00284

© 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。

