

# Infinium® Global Screening Array-24 v1.0

集団規模の遺伝学的研究のためのパワフルかつ高品質で経済的なアレイ

## 特長

- **包括的なコンテンツ**  
多民族のゲノムワイドなカバレッジ、専門家によりデザインされた臨床研究分野のバリエント、品質管理 (QC) マーカーおよびベースコンテンツにカスタムAdd-Onできるオプションなど
- **幅広い臨床研究アプリケーション**  
幅広い範囲のアプリケーション（複雑な疾患の研究、薬理ゲノミクス研究、ライフスタイルと健康の特性化など）に対応するジェノタイピングが可能
- **高スループットワークフロー**  
集団規模の研究に対して1週間あたり数千サンプルの高スループットな処理を支援
- **堅牢で高品質なアッセイ**  
イルミナジェノタイピングアレイによる > 99% のコールレートと > 99.9% の再現性でデータの高品質を維持

## はじめに

Infinium Global Screening Array-24 v1.0 (GSA) BeadChipは、集団規模の遺伝学的研究、バリエントスクリーニングおよびprecision medicine研究用の経済的なソリューションを提供する先進のジェノタイピングアレイです。高密度な24サンプル BeadChip (図1) は、実績のあるiScan® システム、統合解析ソフトウェアおよびInfinium high-throughput screening (HTS) アッセイを用いて、幅広いアプリケーションに対して最適化したコンテンツを提供し、イルミナジェノタイピングアレイが10年以上にわたって提供してきた高品質で再現性のあるデータをお届けします (表1)。GSA Kitは、BeadChipsおよび試薬を含む便利なパッケージで、高スループットで効率的なInfinium ワークフローを用いて、増幅、フラグメント化、ハイブリダイズ化、標識化および遺伝子バリエントの検出を行います。

## 幅広く採用

BeadChipコンソーシアムバージョンのInfinium Global Screening Arrayは、ヒト疾患研究者コミュニティ、ヘルスケアネットワーク、消費者ゲノミクス企業およびゲノムサービス提供企業によって開発されました。このコンソーシアムバージョンは、コラボレーションとデータ共有による探索力向上を促すユーザーネットワークを作り出すグローバルコミュニティにより550万サンプル以上が採用されました。

## 最適化された包括的なコンテンツ

このBeadChipは、高度に最適化された多民族のゲノムワイドコンテンツ、キュレートされた臨床研究用バリエントおよび、QCマーカーを搭載しており、幅広い臨床研究アプリケーションとバリエントスクリーニング用アプリケーションに最適です。これらのアプリケーションには、疾患関連研究および疾患リスクプロファイル研究、薬理ゲノミクス研究、疾患の特性化、ライフスタイルと健康の特性化、および複雑な疾患の研究におけるマーカー探索などが含まれます (図2)。

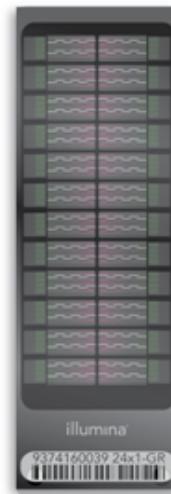


図1：BeadChip – BeadChipは、信頼できる24サンプルInfinium HTSプラットフォームに基づいています。

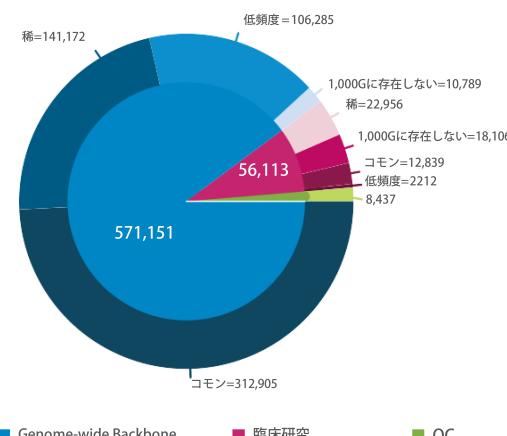


図2：BeadChipに関するコンテンツの概要 – ゲノムワイドなコンテンツによって、臨床研究アプリケーションと遺伝子バリエントスクリーニング用アプリケーションを幅広く行うことが可能になります。円グラフ内側のプロットはそれぞれ、ゲノムワイドカバレッジ（青）、臨床研究（ピンク）およびQC（緑）用プローブの割合を示しています。外側は、1,000人ゲノムプロジェクト（1,000G）に存在するバリエントについて、算出した参照アリル頻度を示します。<sup>1</sup> 1,000Gに存在しないバリエントも示しています。

表1：製品情報

特長	説明
種	ヒト
マーカー総数	642,824
最大カスタムビーズタイプ数	50,000
BeadChipあたりのサンプル数	24
DNAスタート量	200 ng
アッセイケミストリー	Infinium HTS
システム互換性	iScanシステム、HiScan <sup>®</sup> システム
サンプルスループット <sup>a</sup>	最大2,304サンプル/週
サンプルあたりのスキャン時間	iScan System 2.5分 HiScanシステム 2.0分
a. サンプルスループットは、iScanシステム1台、AutoLoader 1台、Tecanロボット2台を、1週間あたり5日間稼働させた場合の予測値。	

表2：高い価値のあるコンテンツ

コンテンツ	マーカーの数	研究アプリケーションまたは注記
ADME Core and Extended Genes	5,816	薬物代謝および薬物排泄
ADME Core and Extended Genes +/- 10 kb	7,246	薬物代謝および薬物排泄（制御領域も含む）
APOE	17	心血管疾患、アルツハイマー病、免疫制御機構、および認知症
Blood Phenotype Genes	1,984	血液表現型
COSMIC Genes	276,149	がんの体細胞変異
GO CVS Genes	82,984	心血管疾患の病態
Database of Genomic Variants	494,268	ゲノムの構造バリエーション
eQTLs	2,680	mRNA発現レベルを制御するゲノム座位
Fingerprint SNPs	385	個人識別
HLA Genes	439	疾患防御、移植拒絶、および自己免疫疾患
Extended MHC <sup>a</sup>	8,608	疾患防御、移植拒絶、および自己免疫疾患
KIR Genes	27	自己免疫疾患および疾患防御
Neanderthal SNPs	765	ネアンデルタール系およびヒト集団の移動
NHGRI GWAS Catalog	6,988	ゲノムワイド関連解析で論文発表されたマーカー
RefSeq 3' UTRs	10,808	既知遺伝子の3' 非翻訳領域
RefSeq 5' UTRs	5,268	既知遺伝子の5' 非翻訳領域
RefSeq All UTR	15,614	既知遺伝子の全非翻訳領域
RefSeq	310,926	すべての既知遺伝子
RefSeq +/- 10 kb	367,210	既知遺伝子と制御領域
RefSeq Promoter	13,567	すべての既知遺伝子の、プロモーター領域を含む2kb上流の領域
RefSeq Splice Region	1,714	すべての既知遺伝子のスプライス部位でのバリエント

a. Extended MHCは8Mb領域までのコンテンツです。

略語 : ADME : 吸収、分布、代謝、排泄、APOE : アポリポ蛋白E、COSMIC : catalog of somatic mutations in cancer、GO CVS : 心血管系の遺伝子オントロジー注記、eQTL : 発現定量的形質遺伝子座、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 : 主要組織適合性抗原、NHGRI : national human genome research institute、GWAS : ゲノムワイド関連解析、UTR : 非翻訳領域、RefSeq : リファレンスシーケンス

## 幅広い臨床研究アプリケーション

BeadChip臨床研究用コンテンツは、医学ゲノム分野の専門家と共同でデザインし、臨床研究アプリケーションに対して有益で経済的なパネルを作り出すために、複数のアノテーションデータベース<sup>2-5</sup>を用いました（表2と3）。

### 専門家により選択されたコンテンツ

アレイに含まれるバリアントは、ClinVar、<sup>2</sup> Pharmacogenomics Knowledgebase (PharmGKB)、<sup>3</sup> およびNational Human Genome Research Institute (NHGRI) データベース<sup>4</sup>に基づいた既知の疾患関連マーカーで構成されています（図3）。疾患関連マーカーに加え、GSAにはExome Aggregation Consortium (ExAC) データベース<sup>5</sup>から、HLAアリルおよび推定上の機能的なコンテンツに対するインピュテーションに基づいたtag SNPを含んでいます。

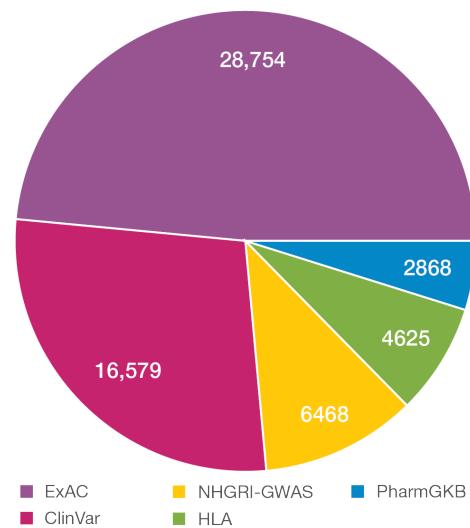


図3 : BeadChip臨床研究用コンテンツ - 臨床研究用コンテンツは、科学的に認められたデータベースから専門的に選択し、臨床研究アプリケーションに対する高い情報性のあるアレイです。

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 <sup>a</sup>	66,199
イントロンマーカー <sup>a</sup>	256,673
ナンセンスマーカー <sup>b</sup>	3,232
ミスセンスマーカー <sup>b</sup>	43,342
同義マーカー <sup>b</sup>	5,109
ミトコンドリアマーカー <sup>c</sup>	137
Indel <sup>c</sup>	3,836
性染色体 <sup>c</sup>	X 16,927 Y 1,456 PAR/Homologous 576

a. リファレンスシーケンス - NCBI Reference Sequence Database<sup>6</sup>  
b. University of California, Santa Cruz (UCSC) Genome Browser<sup>7</sup>との比較  
c. NCBI Genome Reference Consortium、バージョンGRCh37<sup>8</sup>

略語 : PAR : 偏常染色体領域

**幅広い薬理ゲノミクスマーカーおよびエクソンコンテンツ**  
 このBeadChipは、PharmGKB<sup>3</sup> およびClinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) ガイドライン<sup>9</sup>に基づいた吸収、分布、代謝、排出 (ADME) の表現型に関連する薬理ゲノミクスマーカーを備えています（図4）。また、ExACデータベース<sup>5</sup>からの多様なエクソンコンテンツを含んでおり、機能性またはADMEとの関連に強いエビデンスのいずれかがある、人種集団間および人種集団特異的なマーカー（図5）を含んでいます。

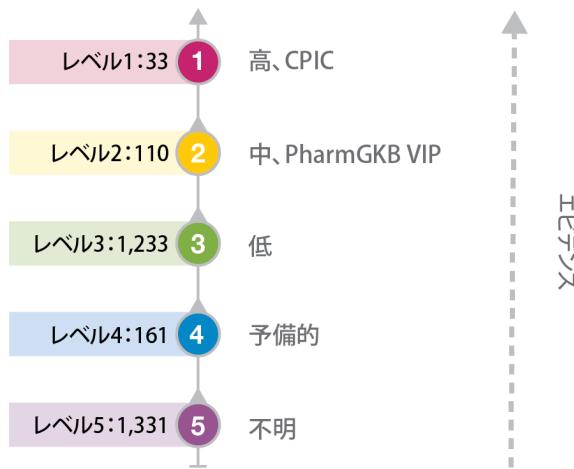


図4：薬理ゲノミクスマーカーの幅広い領域 - 臨床研究用コンテンツは、CPIC ガイドラインおよびPharmGKBデータベース<sup>10</sup>に基づいて選択された薬理ゲノミクスマーカーの広範囲なリストを備えています。マーカーはPharmGKBデータベースによって定義されたエビデンスレベルに基づいて並べられています。  
 VIP : 最重要薬理学的遺伝子

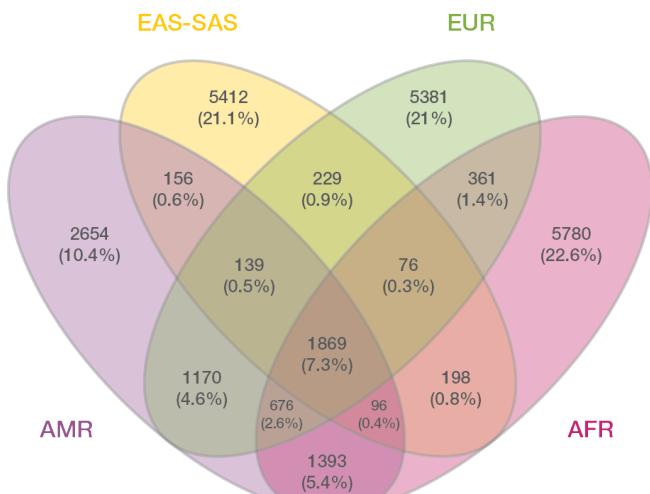
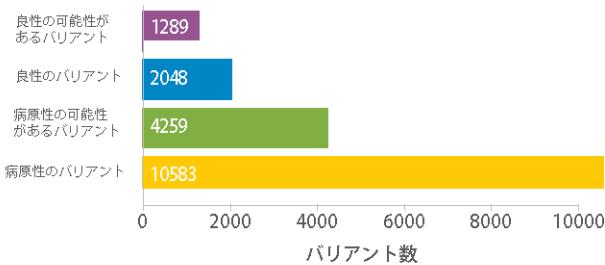


図5：人種集団間で共通および人種集団特異的なグローバルなエクソンコンテンツ - BeadChipに含まれるエクソンコンテンツはさまざまな人種集団間および人種集団特異的に存在するコンテンツを含んでいます。ベン図では、特定の人種集団に対して重なりあうまたは特異的なコンテンツの割合を示しています。略語 : EAS : 東アジア系、SAS : 南アジア系、AMR : アメリカ系混合、AFR : アフリカ系、EUR : ヨーロッパ系

#### 広範囲な疾患カテゴリーを網羅

ClinVarデータベース<sup>2</sup>に基づいて臨床的関連が確立されている18,000以上のバリアントを含んでいるため、BeadChipの臨床研究用のコンテンツを用いて、疾患関連の検証、リスクプロファイリング、予防的なスクリーニング研究および薬理ゲノミクス研究が可能になります。バリアントの選択は、ClinVarのAmerican College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) のアノテーションに基づいた病理学的分類領域を含めています（図6A）。<sup>11</sup> ClinVarデータベースに基づいた疾患と形質との7,000以上の関連（図6B）と、NHGRI-GWASカタログ<sup>4</sup>から選択された7,000以上のバリアント（図7）があり、幅広い表現型と疾患分類の領域を表しています。

A



B

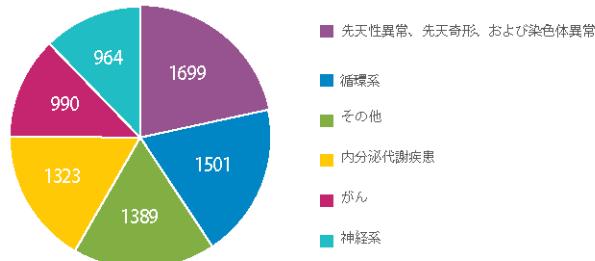


図6：疾患カテゴリーを幅広く網羅 - (A) ClinVarのAmerican College of Medical Genetics (ACMG) アノテーションより病理学的分類の領域によって分類されたバリアント。 (B) BeadChip臨床研究用コンテンツは、ClinVarデータベースに基づいた7,000以上のマーカーを備えています。

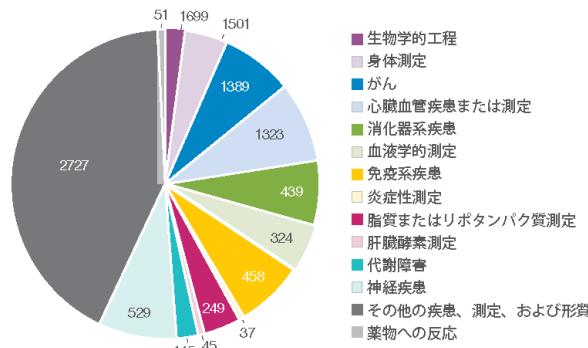


図7：NHGRI疾患カテゴリー - BeadChip臨床研究用コンテンツは、NHGRIデータベースに基づいた20の疾患カテゴリー中の7,000以上のマーカーを備えています。

### サンプルの同定、トラッキングおよび層別化のためのQCマーカー

BeadChipは、大規模研究のためのQCマーカーおよび高価値マーカーを含んでおり、サンプルの同定、トラッキング、祖先決定、層別化を行うことが可能です。（図8）。

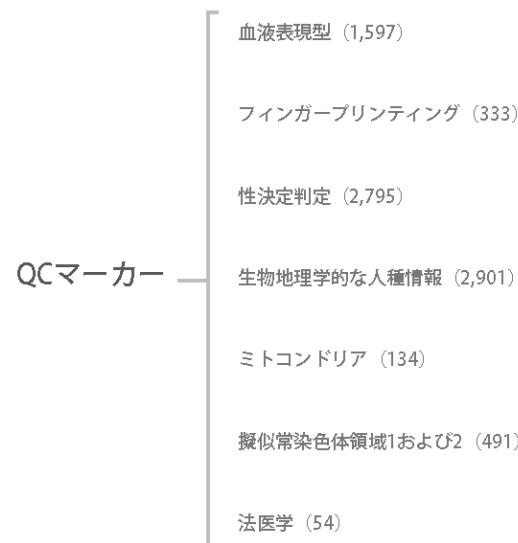


図8：QCマーカー - BeadChip上のQCバリエントによって、性別判定、祖先調査および科学捜査などのサンプルトラッキングが可能になります。

### 柔軟なコンテンツオプション

BeadChipには50,000までのカスタムビーズタイプまたは、あらかじめデザインされたコンテンツパネルを組み込むためにカスタマイズが可能です（表4）。

表4：柔軟なコンテンツオプション

オプションが可能なコンテンツ	マーカー数	説明
カスタムコンテンツ	≤ 50,000ビーズタイプ	DesignStudio™ Microarray Assay Designer <sup>a</sup> によって実質的にどのターゲット（SNP、CNV、Indelなど）に対してもカスタムな設計が可能
Infinium Global Screening Array Multi-Ethnic Disease Drop-In Panel	50,00までのマーカー	以下の形質に重点を置いた表現型特異的なコンソーシアムのエクソームシーケンスおよびメタ解析から得られた精巧にマッピングされたコンテンツ：精神医学、神経学、がん、心血管代謝、自己免疫、身体計測
Infinium PsychArray-24 v1.0 Focused Content Panel	30,00までのマーカー	一般的な精神医学的疾患（統合失調症、双極性障害、自閉症スペクトラム障害、注意欠陥過活動性障害、大鬱病性障害、強迫性障害、拒食症、トウレット syndromeなど）に関連した Infinium PsychArray-24 v1.1 BeadChip <sup>b</sup> からのマーカーを含む。

a. [www.illumina.com/designstudio.html](http://www.illumina.com/designstudio.html).

b. [www.illumina.com/products/by-type/microarray-kits/infinium-psycharray.html](http://www.illumina.com/products/by-type/microarray-kits/infinium-psycharray.html).

略語：SNP：一塩基多型、CNV：コピー数バリエーション、Indel：挿入／欠失

## 高スループットワークフロー

BeadChipは、大規模集団研究およびバリアントスクリーニング用に、1週間あたり数千のサンプルを高スループットに処理するために、高い拡張性のある24サンプルInfinium HTSフォーマットを使用します。Infinium HTSフォーマットによって、3日間という短期間のワークフローも実現し、ジェノタイピングサービス企業および臨床研究者がデータを集め、素早く次の研究へ進むことができます（図9）。

ワークフローにIllumina Laboratory Information Management System (LIMS) のオプションを統合して、自動化機能、工程の追跡およびQCデータの追跡が行えるため、高いラボ効率が実現します。Illumina ArrayLab Consulting Serviceでは、高効率化および全体的な操作性能の向上を望む、高スループットジェノタイピングを行うラボに対して、カスタマイズしたソリューションを提供します。

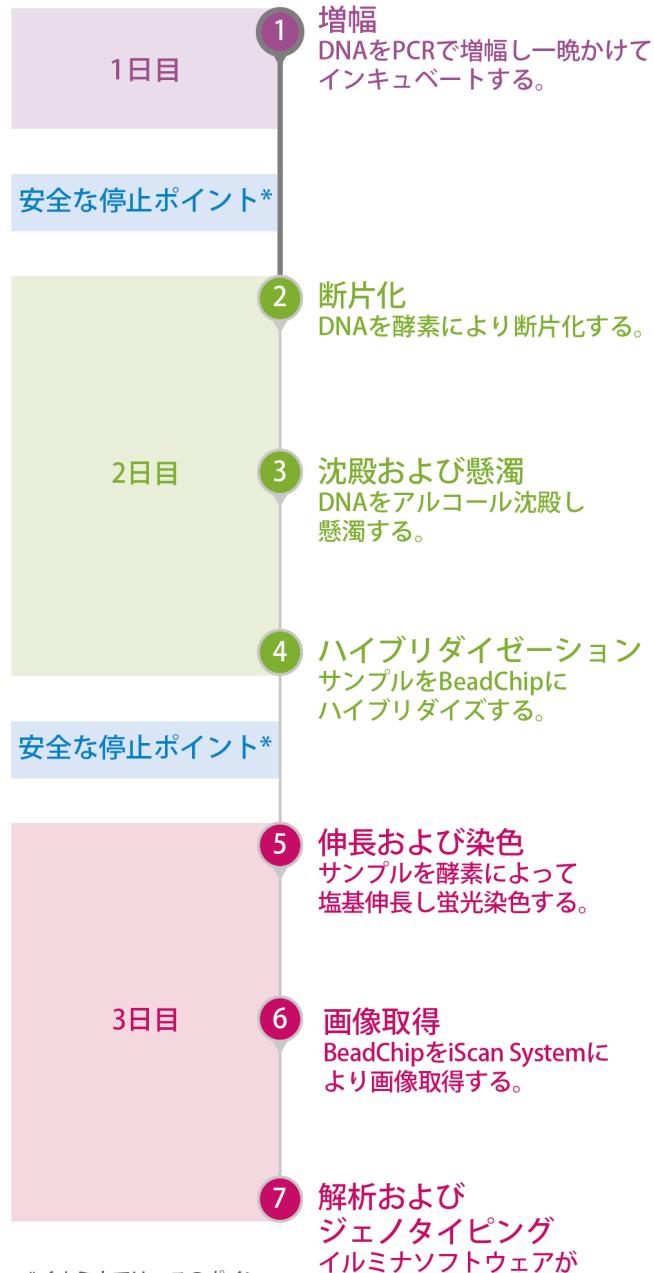
### 堅牢で高品質なアッセイ

BeadChipは、実証されたInfiniumアッセイケミストリーを使用し、イルミナジェノタイピングアレイが10年以上にわたって提供してきた高品質で再現性のあるデータをお届けします（表5）。Infinium製品ラインによって、さまざまなサンプル種（唾液、血液、固体腫瘍、新鮮凍結、頬側スワブなど）に対する高いコールレートと再現性を提供します。Infinium FFPE QC and DNA Restoration Kits<sup>12</sup>と組み合わせることでホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）サンプルのジェノタイピングが可能となります。また、Infiniumアッセイからの個々のジェノタイピングコールの高いシグナル対ノイズ比によって、4.59 Kbまでの平均プローブスペーシングでゲノムワイドなコピー数バリエント（CNV）をコールすることが可能になります。

表5：データ品質の評価項目とスペーシング

データ品質の評価項目	数値 <sup>b</sup>	製品仕様
コールレート	99.9%	> 99%平均
再現性	99.9%	> 99.9%
Log R偏差	0.10	< 0.30 <sup>b</sup>
スペーシング		
スペーシング (kb)	平均値 4.59	中央値 2.53
		90パーセンタ イル <sup>b</sup> 10.84

a. 308のHapMapレファレンスサンプルのジェノタイピングで得られた数値。  
b. 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。腫瘍サンプルおよびイルミナの標準プロトコル以外の手法により調製したサンプルを除く。



\*イルミナでは、このポイントで停止し、必要に応じて翌日ワークフローを再開することを推奨しています。

図9：Infinium HTSワークフロー – Infinium HTSフォーマットによって、最小限の操作時間で3日間という短期間のワークフローが実現します。

## グローバルな人種集団に対する高精度のインピュテーション

1,000人ゲノムプロジェクト<sup>1</sup>の第3フェーズにおける26以上のグローバルな人種集団から利用できる全ゲノムリファレンスデータを活用し、BeadChip上のゲノムワイドコンテンツは、低頻度バリエントおよびコモンバリエント（マイナー/アリル頻度（MAF）>1%）に対して高精度のインピュテーションを可能とするために選択されました。（表6～10）。高精度のインピュテーションは増強した検出力を提供することによって、人種集団規模の疾患研究および人種集団に特異的な病因バリエント検出をサポートします。

表6：さまざまなMAF閾値での1,000G<sup>a</sup>データベースから得たインピュテーション精度

人種集団 <sup>b</sup>	インピュテーション精度		
	MAF ≥ 5%	MAF ≥ 1%	MAF 1～5%
AFR	0.91	0.86	0.79
AMR	0.95	0.92	0.85
EAS	0.94	0.89	0.77
EUR	0.95	0.93	0.87
SAS	0.94	0.89	0.78

a. 1,000人ゲノムプロジェクト（1,000G）の第3フェーズ、バージョン5との比較。www.1000genomes.org。2016年7月にアクセス

b. www.1000genomes.org/category/frequently-asked-questions/population

略語：MAF：マイナー/アリル頻度

表7：1,000G<sup>a</sup>データベースから得た $r^2 \geq 0.80$ でインピュテーションされたマーカーの数

人種集団 <sup>b</sup>	$r^2 \geq 0.80$ でインピュテーションされたマーカー数		
	MAF ≥ 5%	MAF ≥ 1%	MAF 1～5%
AFR	6.5M (76%)	11.1M (70%)	4.6M (63%)
AMR	5.6M (89%)	12.0M (90%)	6.4M (91%)
EAS	4.8M (86%)	8.6M (86%)	3.8M (85%)
EUR	5.5M (90%)	9.7M (89%)	4.2M (87%)
SAS	5.4M (87%)	9.6M (85%)	4.3M (82%)

a. 1,000人ゲノムプロジェクト（1,000G）の第3フェーズ、バージョン5との比較。www.1000genomes.org。2016年7月にアクセス

b. www.1000genomes.org/category/frequently-asked-questions/population

表8：複数のMAF閾値で1,000G<sup>a</sup>データベースから得たLD  $r^2 \geq 0.80$ を示すマーカーの数

1,000G人種集団 <sup>b</sup>	LDカバレッジ ( $r^2 \geq 0.80$ )		
	MAF ≥ 5%	MAF ≥ 1%	MAF 1～5%
AFR	1.8M (22%)	2.2M (14%)	279K (4%)
AMR	2.9M (47%)	3.7M (38%)	750K (21%)
EAS	3.2M (59%)	4.0M (53%)	818K (39%)
EUR	3.1M (52%)	4.3M (50%)	1.3M (47%)
SAS	3.1M (51%)	3.8M (43%)	660K (24%)

a. 1,000人ゲノムプロジェクト（1,000G）の第3フェーズ、バージョン5との比較。www.1000genomes.org。2016年7月にアクセス

b. www.1000genomes.org/category/frequently-asked-questions/population

略語：LD：連鎖不均衡

表9：さまざまなMAF閾値での1,000G<sup>a</sup>データベースから得たLD平均 $r^2$

人種集団 <sup>b</sup>	LDカバレッジ (平均 $r^2$ )		
	MAF ≥ 5%	MAF ≥ 1%	MAF 1～5%
AFR	0.44	0.30	0.11
AMR	0.69	0.58	0.35
EAS	0.75	0.68	0.49
EUR	0.71	0.68	0.58
SAS	0.71	0.61	0.35

a. 1,000人ゲノムプロジェクト（1,000G）の第3フェーズ、バージョン5との比較。www.1000genomes.org。2016年7月にアクセス

b. 詳細については、www.1000genomes.org/category/frequently-asked-questions/populationをご覧ください。

## まとめ

BeadChipは、集団規模の遺伝学的研究、バリエントスクリーニングおよびprecision medicine研究のための経済的なソリューションを提供します。Infinium Global Screening Arrayのコンソーシアムバージョンは550万サンプル分以上のBeadChipsが世界中から受注され広く採用されています。実績のあるiScan System、Infinium HTS Assayおよび統合的な解析ソフトウェアを用いることで、高密度24サンプルBeadChipは幅広い臨床研究アプリケーションに対する最適化したコンテンツを提供します。

## 製品情報

Infinium Global Screening Array-24 v1.0 Kit	カタログ番号
48サンプル	20005132
288サンプル	20005133
1,152サンプル	20005134
Infinium Global Screening Array-24+ v1.0 Kit*	カタログ番号
48サンプル	20005135
288サンプル	20005136
1,152サンプル	20005137

\*追加のカスタムコンテンツに対応

## 詳細はこちらから

BeadChip、他のイルミナジェノタイピング製品およびサービスの詳細については、

<https://jp.illumina.com/techniques/microarrays/human-genotyping.html>をご覧ください。

## 参考文献

1. The 1000 Genomes Project. www.1000genomes.org. Accessed July 16, 2016.
2. ClinVar Database. www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar. Accessed October 2016.
3. PharmGKB, The Pharmacogenomics Knowledgebase. www.pharmgkb.org. Accessed January 2017.
4. National Human Genome Research Institute. www.genome.gov/. Accessed January 2017.
5. Exome Aggregation Consortium (ExAC) Browser.exac.broadinstitute.org. Accessed October 2016.
6. RefSeq - NCBI Reference Sequence Database. www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq. Accessed September 2016.

7. University of California, Santa Cruz (UCSC) Genome Browser.genome.ucsc.edu.Accessed July 2016.
8. NCBI Genome Reference Consortium.Version GRCh37. www.ncbi.nlm.nih.gov/grc/human.Accessed July 2016.
9. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC).cpicpgx.org.Accessed October 2016
10. PharmGKB, Clinical Annotation Levels of Evidence. www.pharmgkb.org/page/clinAnnLevels.Accessed January 2017.
11. ACMG Recommendations for Reporting of Incidental Findings in Clinical Exome and Genome Sequencing. www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/docs/acmg/.Accessed January 2017.
12. Infinium FFPE QC and DNA Restoration Kit. www.illumina.com/content/dam/illumina-marketing/documents/products/datasheets/datasheet\_FFPE\_DNA\_restoration.pdf.

## 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](http://jp.illumina.com)

 [www.facebook.com/illuminakk](http://www.facebook.com/illuminakk)

### 代理店

本製品の使用目的は研究に限定されます。販売条件：[jp.illumina.com/tc](http://jp.illumina.com/tc)

© 2017 Illumina, Inc. All rights reserved.

Illumina, BaseSpace, BeadArray, BeadXpress, cBot, CSPro, DASL, Design Studio, GAIIx, Genetic Energy, Genome Analyzer, GenomeStudio, GoldenGate, HiScan, HiSeq, Innuim, iSelect, MiSeq, NextSeq, NovaSeq, NuPCR, SeqMonitor, Solexa, TruSeq, TruSight, VeraCode, the pumpkin orange color, the Genetic Energy streaming bases design は、Illumina, Inc. の商標または登録商標です。

その他の会社名や商品名は、各社の商標または登録商標です。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。

Pub.No. 370-2016-016-19APR2017-JPN

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。

