



# One test. Endless insights.

---

全ゲノムシーケンスが何千もの  
希少疾患を明らかにします

Sabrina Malone Jenkins, MD  
新生児科医  
University of Utah Health

illumina®

# 診断に至るまでの長い道のりを短縮



疾患の遺伝的原因を検証するためには多くの方法があり、さまざまな結果を生み出します。現在の標準治療は次のようなことが生じる可能性があります。



複数の検査を実施



平均8人、または最大8人の医師が関与<sup>1,2</sup>



5~7年を要する<sup>1,2</sup>



2~3件の誤診が発生<sup>1</sup>

この期間、患者とその家族は正しい診断を得るまで長い間、高額のコストを支払いながら、不安な気持ちで過ごすことになるかもしれません。

An iceberg floating in the ocean, with a small tip above the water and a much larger, jagged mass submerged below. The background is a clear, light blue sky and sea.

up to

---

**80%**

約80%の希少疾患が遺伝性  
もしくは遺伝子に基づく  
サブタイプがある<sup>1,3-5</sup>



# 現在の検査に足りないものは？

遺伝子解析のための従来の方法では、検出できるバリエーションの種類や提供するゲノムカバレッジの量に限界があるため、潜在的な有用性が低下します。



## 単一遺伝子検査

たった1遺伝子だけのデータを提供し、診断のための情報が得られる場合とそうでない場合があります



## 複数遺伝子のパネル

既知の臨床的関連がある遺伝子の最小限の範囲に集中するため、新しいターゲットの検証ができません



## 染色体マイクロアレイ (CMA)

解析するのはゲノムの0.01%未満であり、疾患の根本的な遺伝的原因を見つけ出す機会を逃す可能性があります<sup>6</sup>



## 全エクソームシーケンス (WES)

ゲノムの約2%を占めるタンパク質コード領域の遺伝子をシーケンスしますが、残りの98%は検証されません

繰り返しの検査は、既に負荷がかかっている医療保険制度にさらに負担となり、患者の複数の検体を必要とし、検査依頼が複雑になるのに加え、診断までの費用と時間が増加します。

# 全ゲノムシーケンス(WGS)は すべての臨床的な遺伝子検査方法において 最も包括的なゲノムバリエント解析を提供します<sup>7-9</sup>

WGSが、希少疾患における診断に至るまでの長い道のりの終結に大きく寄与していることは明らかです。ゲノムシーケンスについて、第一選択として使用を推奨するガイドラインがあること<sup>10</sup>、医療保険制度に含まれている国があること<sup>11</sup>、第一選択検査として使用した時の経済的価値に関するエビデンスが増加していること<sup>12</sup>から、ゲノムシーケンスは標準治療への道を実際に進んでいます。

	サンガー法*	ターゲットNGS*	PCR*	CMA*	WES*	WGS*
1塩基変異(SNV)	✓	✓	✓		✓	✓
挿入と欠失(Indel)	✓	✓	✓	✓	✓	✓
コピー数バリエント(CNV)		✓	✓	✓	✓	✓
リピート伸長			✓			✓
構造多型(SV)				✓	✓	✓
ミトコンドリア	✓	✓			✓	✓
パラログ	✓		✓			✓

✓ 一部可能

✓ 可能

\*バリエント検出は、ラボと検査の依頼内容に応じて異なることがあります。

NGS = 次世代シーケンス、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応



# 診断の可能性を最大に

「のんびりと待てない状況では、こういった症例に対して全力を尽くし、できるだけ早く答えを得ることが道徳的に求められていることであり、義務であると考えています。」

Luca Brunelli, MD, PhD  
新生児科医  
University of Utah Health



WGSはヒトゲノムを最も広範囲にカバーし、その他の方法ではターゲット化されていない領域を含みます。<sup>13,14</sup> 大規模な無作為対照試験では、WGSが希少疾患の診断を見つけ出すことに大きな成功を収めたことが示されました。<sup>15</sup>

## WGSの利点:



より低いコストで、より早く診断を得ることができます<sup>16,17</sup>



結果が陰性であっても実用的な答えを見つけ出します<sup>18</sup>



その他の遺伝子検査よりもさらに個別化した治療管理を実現します<sup>15</sup>



コーディング領域とノンコーディング領域を含むゲノム全体の包括的な見解が得られます<sup>16</sup>



1回のアッセイで広域のバリエントを検出します<sup>16,19-26</sup>

さらに、WGSデータは保存でき、新しい遺伝性疾患との関連が発見された時に再解析が可能です。

すべての遺伝子検査方法のうち、全ゲノムシーケンスは診断を見つけ出す確率が最も高くなる可能性があります。<sup>27</sup>


```

T G A C T A C T T G T C T A      G C T T A A      C T G A T C      T C T A C T T A G C T A C T T G T      C T A G C T A G C T A C T T      A G C T A C T T G T
G C T T A A C T A T C T T A C      T T A G C T A A      C T T G C T A G      C T T A A C T G A T C T C T A C T      C T G C T A C T T G T C T A      G C T A G C T A C T T A
C T A C T T G T C T A G C T      T T A A C T G A C T      T T G T C      T T G T C T A G C T A      T A C T      G A T C C      G C T T G      A T G A T      G C T T G
A C T G A      T G C T A C T T      G C T C A      G C A T G      A T G C T      T G A T C      T G A C      T G A G A      G A G C A      T T A C      T T A G C T
A G C T A      C T T G      T C T A      G C T A G      C T A C T      A C T G A      T A G C T      T A G C T      A C T T G      T C T A G      G C T A G A      G A G C A      T T A C      T T A G C T
T G T C T      A G C T      T A A C      T G A T C T      T A G C T      T A G C T      A C T T G C T A G C T T A      T C T T A      G C T A      C T T A      G C T A      T T A G      C T A C      T T A G      C T A G      C T A C
C A T G A T G C T T G A T C      T G G G      A G A G      C A G C T A C T      T A G C T      A G C T A      A G C T A      G A T C T G G G A G A G C      T T A A C      T G A T C T T      A A C T      G A T C      T A G C T T A A C T G A T C      T A G C T A      C T T A      G C T A      T T A G      C T A G      C T A C
A A C T G A T C T T A A C T      G A T C      T T C T T      T T A G C T A      A G C T A      C T T G T      C T A B C      A C T T A      G C T A C      T T G T C      T C T A G      C T T A      G C T A      T T G T C      T C T A G      C T T A      G C T A      T T G T C T
T C T A G      C T A G      C T A C      C T A C T G T G A C C T      T A A C T G      A T C T T      A C T T A      G C T A C      T T G T C      T C T A G      C T T A      G C T A      T T G T C      T C T A G      C T T A      G C T A      T T G T C T
C T T A G      C T A C T G T G C T A G C C T      T A A C T G      A T C T T      A C T T A      G C T A C      T T G T C      T C T A G      C T T A      G C T A      T T G T C      T C T A G      C T T A      G C T A      T T G T C T
A T C T G      A A C T G A T C T T A G      C T A C T      A G C T A      T A G C T      T A G C T      T A G C T      A C T T A      G C T A C      T T G T C      T C T A G      C T T A      G C T A      T T G T C T
T A G C T      T A A C T G A T C T A C T T      A G C T A      A G C T A      T T G T C      T A G C T      T A G C T      A C T T A      G C T A C      T T G T C      T C T A G      C T T A      G C T A      T T G T C T
T A C T T      G T C T      A G C T T      A A C T G      A T C T T      T T G T C      T A G C T      T A G C T      A C T T A      G C T A C      T T G T C      T C T A G      C T T A      G C T A      T T G T C T
C T G A T      C T T C T      T A G C T      A C T T A      G C T A C      T T G T C      T A G C T      T A G C T      A C T T A      G C T A C      T T G T C      T C T A G      C T T A      G C T A      T T G T C T
T T A G C      T A C T T      G T C T A      G C T A G C T A C A T G      A T G C T      T G A T C G G G A G C A T      G A T G C      T T G A T      T T G T C      T A G C T      T T A G      C T T A      G C T A      T T G T C T
C T T G A      C T T G G      G A G A      C A G C T A C T T A      C T G A T C      G C T A C      T T G T C      T A G C T      T A G C T      A C T T A      G C T A C      T T G T C      T C T A G      C T T A      G C T A      T T G T C T
A C T T G      T C T A G      C T T A A      C T T A A      C T G A T C      C T G A T C      T T A G      C T A G      C T T A      G C T A C      T T G T C      T C T A G      C T T A      G C T A      T T G T C T

```

# 遺伝子検査の進歩がかつてないほど 早く答えを導き出します。

- 1回の包括的なWGS検査はより多くの情報を提供でき、  
複数回の繰り返し検査よりも迅速に行えます<sup>28</sup>
- WGSは標準的な遺伝子検査と比べて診断までの時間を  
数年節約できます<sup>29,30</sup>



WGSは未熟な表現型を有する患者や  
不均一な症状を有する患者により早く  
答えを提供する力になります。<sup>31</sup>

## WGSは標準検査よりも早く答えを提供できます\*

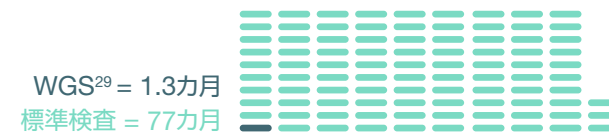
### 急性疾患のNICU乳幼児：

NICUでWGSと標準遺伝子検査を使用した診断までの時間



### 小児患者：

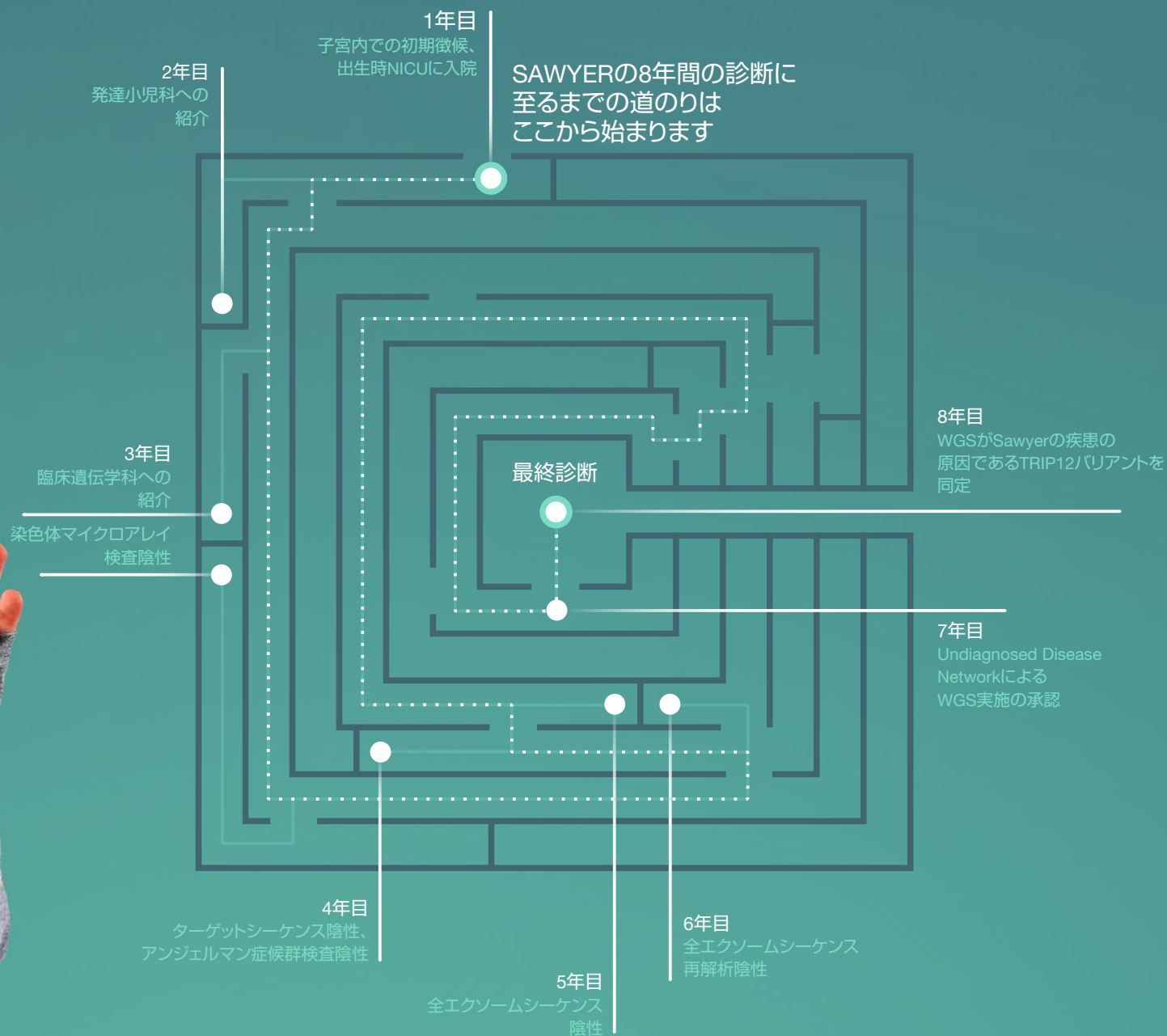
小児患者にWGSと標準遺伝子検査を使用した診断までの平均時間



\* 標準検査には、CMA、蛍光in situハイブリダイゼーション(FISH)、核型分析、ターゲット遺伝子パネル、メチル化試験、遺伝子検出アッセイ、遺伝子重複アッセイなどがあります。



Sawyerは、家族がWGSで答えを見つけ出すまで、  
8年間、正しい診断を探し続けていました。<sup>32</sup>



# 高まる実用性

WGSは臨床管理に影響を及ぼすことが示されています

研究	WGSによって診断された遺伝性疾患に基づく臨床管理の影響	管理の変更率
Dimmock (2021) <sup>12</sup>	外科手技、治療薬、食事、入院期間の変更	61%
Lee (2021) <sup>33</sup>	WGS実施後の治療方針の迅速な変更	23%
Krantz (2021) <sup>15</sup>	治療と処置の変更を含む臨床管理の修正	75%
Wang (2021) <sup>34</sup>	移植、食事、治療薬変更などを含む治療方針の変更	48%
Sandford (2019) <sup>35</sup>	ゲノム情報に基づく薬物療法の変更と緩和ケアへの移行	76%
French (2019) <sup>17</sup>	治療と処置の道筋の修正や緩和ケアの決定に関する通知	70%
Scocchia (2019) <sup>36</sup>	専門医への紹介、侵襲的な筋生検の回避、追加の臨床検査、遺伝子カウンセリングおよび緩和ケアを含む臨床管理の修正	49%
Mestek-Boukhibar (2018) <sup>37</sup>	予後に関するカウンセリング、不必要な検査の回避、再発リスクの通知が可能	30%
Petrikin (2018) <sup>29</sup>	重病の患者に合わせた緊急の精密な介入の検討が可能	95%
Farnaes (2018) <sup>19</sup>	侵襲的な検査や移植を回避し、\$800,000～\$2,000,000まで患者コストを削減	72%
Bick (2017) <sup>3</sup>	治療決定や医療サーベイランスを支援	75%
van Diemen (2018) <sup>38</sup>	集中治療の中止	71%
Stravopoulos (2016) <sup>39</sup>	WGSの診断率上昇により、遺伝カウンセリングによる効果的な臨床ケアと管理への大幅な影響	79%

> 20%

> 40%

> 60%

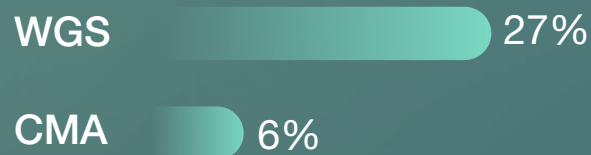
> 70%

# 診断は人生を変えることができます

WGSが診断手順の中で早期に実施される場合、患者やその家族に人生を変えるオプションを提示できる可能性があります。疾患関連のバリエーションを同定することにより、治療管理や未来の家族計画を伝えられる診断につながる可能性があります。

## WGSとCMAを用いた場合での管理変更率の差<sup>27</sup>

管理の変更がある患者の割合はCMAよりもWGSの方が高くなります\*



## 方針の変更には、次のようなものがあります



薬物療法



専門医への紹介



不必要な処置や治療の回避



プレジジョンメディシンに基づくアプローチへのアクセス



生殖リスクを伝え、両親や家族のためにカウンセリングを実施

\*95% CI:0.17~0.40 P<0.0001



# すべての人に未来を約束




WGSとWESはいくつかの新生児集中治療室(NICU)で既に使用され、良好な結果を示しており<sup>15,40</sup>、第一または第二選択検査としてACMGから推奨されています。

WGSは診断性能が向上しており、答えを得るまでの時間がより短期間であるため、患者やその家族の力になる可能性を秘めており、診断に至るまでの長い道りを終結させる、または長い道りを経ることなく、治療管理に集中することができます。

→ 患者がWGSからどのような利点を  
得られるかについては、[ここをクリックして](#)  
ご確認ください。

患者のために  
WGSを検討してください

A portrait of Anxhela Gustafson, PhD, a woman with long, wavy brown hair, wearing a white lab coat over a pink patterned top. She is looking slightly to the right of the camera with a neutral expression.

Anxhela Gustafson, PhD  
サイエンティスト  
Genomics Institute at Shriners Children's



ACMGから推奨されています

2021年、American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)は、1歳未満の1つ以上の先天性異常のある患者、または18歳未満の知的障害/発達遅延のある患者に第一または第二選択検査としてWESまたはWGSの使用を推奨するガイダンスを発表しました。<sup>18</sup>

# 参考文献

1. Shire. Rare Disease Impact Report: Insights from patients and the medical community. Global Genes website. [globalgenes.org/wp-content/uploads/2013/04/ShireReport-1.pdf](https://globalgenes.org/wp-content/uploads/2013/04/ShireReport-1.pdf). Published 2013. Accessed March 17, 2022.
2. Global Commission on Rare Disease. Global commission to end the diagnostic odyssey for children with a rare disease. [globalrare-disease.com/](https://globalrare-disease.com/). Accessed March 17, 2022.
3. Bick D, Jones M, Taylor SL, Taft RJ, Belmont J. Case for genome sequencing in infants and children with rare, undiagnosed or genetic diseases. *J Med Genet*. 2019;56(12):783-791. doi:10.1136/jmedgenet-2019-106111
4. Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet*. 2020;28:165-173. doi:10.1038/s41431-019-0508-0
5. Ferreira CR. The burden of rare diseases. *Am J Med Genet A*. 2019;179(6):885-892. doi:10.1002/ajmg.a.61124
6. Illumina. Data on file. March 2022.
7. Lionel AC, Costain G, Monfared N, et al. Improved diagnostic yield compared with targeted gene sequencing panels suggests a role for whole-genome sequencing as a first-tier genetic test. *Genet Med*. 2018;20(4):435-443. doi:10.1038/gim.2017.119
8. Dolzhenko E, van Vugt JJFA, Shaw RJ, et al. Detection of long repeat expansions from PCR-free whole-genome sequence data. *Genome Res*. 2017;27(11):1895-1903. doi:10.1101/gr.225672.117
9. Chen X, Schulz-Trieglaff O, Shaw R, et al. Manta: rapid detection of structural variants and indels for germline and cancer sequencing applications. *Bioinformatics*. 2016;32(8):1220-1222. doi:10.1093/bioinformatics/btv710
10. Malinowski J, Miller DT, Demmer L, et al. Systematic evidence-based review: outcomes from exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability. *Genet Med*. 2020;22(6):986-1004. doi:10.1038/s41436-020-0771-z
11. 100,000 Genomes Project Pilot Investigators, Smedley D, Smith KR, et al. 100,000 Genomes Pilot on Rare-Disease Diagnosis in Health Care - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2021;385(20):1868-1880. doi:10.1056/NEJMoa2035790
12. Dimmock D, Caylor S, Waldman B, et al. Project Baby Bear: Rapid precision care incorporating rWGS in 5 California children's hospitals demonstrates improved clinical outcomes and reduced costs of care. *Am J Hum Genet*. 2021 May 29;S0002-9297(21)00192-0. doi: 10.1016/j.ajhg.2021.05.008
13. Meienberg J, Bruggmann R, Oexle K, Matyas G. Clinical sequencing: is WGS the better WES?. *Hum Genet*. 2016;135(3):359-362. doi:10.1007/s00439-015-1631-9
14. Belkadi A, Bolze A, Itan Y, et al. Whole-genome sequencing is more powerful than whole-exome sequencing for detecting exome variants. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(17):5473-5478. doi:10.1073/pnas.1418631112
15. NICUSeq Study Group, Krantz ID, Medne L, et al. Effect of Whole-Genome Sequencing on the Clinical Management of Acutely Ill Infants With Suspected Genetic Disease: A Randomized Clinical Trial. *AMA Pediatr*. 2021;e213496. doi:10.1001/jamapediatrics.2021.3496
16. Lionel AC, Costain G, Monfared N, et al. Improved diagnostic yield compared with targeted gene sequencing panels suggests a role for whole-genome sequencing as a first-tier genetic test. *Genet Med*. 2018;20(4):435-443. doi:10.1038/gim.2017.119
17. French CE, Delon I, Dolling H, et al. Whole genome sequencing reveals that genetic conditions are frequent in intensively ill children. *Intensive Care Med*. 2019;45(5):627-636. doi:10.1007/s00134-019-05552-x
18. Manickam K, McClain MR, Demmer LA, et al. Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: an evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2021;10.1038/s41436-021-01242-6. doi:10.1038/s41436-021-01242-6
19. Farnaes L, Hildreth A, Sweeney NM, et al. Rapid whole-genome sequencing decreases infant morbidity and cost of hospitalization. *NPJ Genom Med*. 2018;3:10. doi:10.1038/s41525-018-0049-4
20. Lindstrand A, Eisfeldt J, Pettersson M, et al. From cytogenetics to cytogenomics: whole-genome sequencing as a first-line test comprehensively captures the diverse spectrum of disease-causing genetic variation underlying intellectual disability. *Genome Med*. 2019;11(1):68. doi:10.1186/s13073-019-0675-1
21. Sanghvi RV, Buhay CJ, Powell BC, et al. Characterizing reduced coverage regions through comparison of exome and genome sequencing data across 10 centers. *Genet Med*. 2018;20(8):855-866. doi:10.1038/gim.2017.192
22. Dolzhenko E, van Vugt JJFA, Shaw RJ, et al. Detection of long repeat expansions from PCR-free whole-genome sequence data. *Genome Res*. 2017;27(11):1895-1903. doi:10.1101/gr.225672.117



23. Gross AM, Ajay SS, Rajan V, et al. Copy-number variants in clinical genome sequencing: deployment and interpretation for rare and undiagnosed disease. *Genet Med*. 2019;21(5):1121-1130. doi:10.1038/s41436-018-0295-y
24. Chen X, Sanchis-Juan A, French CE, et al. Spinal muscular atrophy diagnosis and carrier screening from genome sequencing data. *Genet Med*. 2020;22(5):945-953. doi:10.1038/s41436-020-0754-0
25. Alfares A, Aloraini T, Subaie LA, et al. Whole-genome sequencing offers additional but limited clinical utility compared with reanalysis of whole-exome sequencing. *Genet Med*. 2018;20(11):1328-1333. doi:10.1038/gim.2018.41
26. Chen X, Schulz-Trieglaff O, Shaw R, et al. Manta: rapid detection of structural variants and indels for germline and cancer sequencing applications. *Bioinformatics*. 2016;32(8):1220-1222. doi:10.1093/bioinformatics/btv710
27. Clark MM, Stark Z, Farnaes L, et al. Meta-analysis of the diagnostic and clinical utility of genome and exome sequencing and chromosomal microarray in children with suspected genetic diseases. *NPJ Genomic Med*. 2018;3:16. doi.org/10.1038/s41525-018-0053-8
28. Sun F, Oristaglio J, Levy SE, et al. *Genetic Testing for Developmental Disabilities, Intellectual Disability, and Autism Spectrum Disorder* [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2015 Jun. (Technical Briefs, No. 23.) Available from: [ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304462/](https://ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304462/)
29. Petrikin JE, Cakici JA, Clark MM, et al. The NSIGHT1- randomized controlled trial: rapid whole-genome sequencing for accelerated etiologic diagnosis in critically ill infants. *NPJ Genom Med*. 2018;3:6. doi:10.1038/s41525-018-0045-8
30. Soden SE, Saunders CJ, Willig LK, et al. Effectiveness of exome and genome sequencing guided by acuity of illness for diagnosis of neurodevelopmental disorders. *Sci Transl Med*. 2014;6(265):265ra168. doi:10.1126/scitranslmed.3010076
31. Orphanet. Prevalence of rare diseases: Bibliographic data, Orphanet Report Series, Rare Diseases collection, January 2022, Number 1: Diseases listed in alphabetical order. [orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_alphabetical\\_list.pdf](https://orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf). Accessed March 17, 2022.
32. Sawyer's Journey. [facebook.com/sawyersjourneyTRIP12/](https://facebook.com/sawyersjourneyTRIP12/). Created March 13, 2014. Accessed December 15, 2021.
33. Lee HF, Chi CS, Tsai CR. Diagnostic yield and treatment impact of whole-genome sequencing in paediatric neurological disorders. *Dev Med Child Neurol*. 2021 Aug;63(8):934-938. doi: 10.1111/dmcn.14722
34. Wang H, Lu Y, Dong X, et al. Optimized trio genome sequencing (OTGS) as a first-tier genetic test in critically ill infants: practice in China. *Hum Genet*. 2020;139(4):473-482. doi:10.1007/s00439-019-02103-8
35. Sanford EF, Clark MM, Farnaes L, et al. Rapid Whole Genome Sequencing Has Clinical Utility in Children in the PICU. *Pediatr Crit Care Med*. 2019;20(11):1007-1020. doi:10.1097/PCC.0000000000002056
36. Scocchia A, Wigby KM, Masser-Frye D, et al. Clinical whole genome sequencing as a first-tier test at a resource-limited dysmorphology clinic in Mexico. *NPJ Genom Med*. 2019;4:5. doi:10.1038/s41525-018-0076-1
37. Mestek-Boukhibar L, Clement E, Jones WD, et al. Rapid Paediatric Sequencing (RaPS): comprehensive real-life workflow for rapid diagnosis of critically ill children. *J Med Genet*. 2018;55(11):721-728. doi:10.1136/jmedgenet-2018-105396
38. van Diemen CC, Kerstjens-Frederikse WS, Bergman KA, et al. Rapid Targeted Genomics in Critically Ill Newborns. *Pediatrics*. 2017;140(4):e20162854. doi:10.1542/peds.2016-2854
39. Stavropoulos DJ, Merico D, Jobling R, et al. Whole Genome Sequencing Expands Diagnostic Utility and Improves Clinical Management in Pediatric Medicine. *NPJ Genom Med*. 2016;1:15012-. doi:10.1038/npjgenmed.2015.12
40. Global Disease Commission. Ending the diagnostic odyssey for children with a rare disease. [globalrareiseasecommission.com/Report](https://globalrareiseasecommission.com/Report). Published 2019. Accessed March 17, 2022.

illumina®  
あらゆる希少疾患を明らかにします

詳細はこちら：[jp.illumina.com](https://jp.illumina.com)