

Infinium™ Global Clinical Research Array-24 v1.0

臨床研究のための
強力でコスト効率の高い
ジェノタイピングソリューション

- 公開研究データベースからの120万を超える注釈付きバリエーションを包括的に網羅
- さまざまな表現型にわたる低頻度のコモンバリエーションを検出するためのゲノムワイドなスキャフォールド
- 幅広いアプリケーションをサポートする自動化Infinium EXケミストリーワークフロー

illumina®

はじめに

Infinium Global Clinical Research Array-24 v1.0は、お客様の臨床研究における探索力の拡張、ターンアラウンドタイムの短縮を実現する高密度BeadChipです (図1、表1)。このBeadChipは、Infinium EXワークフローに支えられた、自動化および半自動化ワークフローをサポートするスケーラブルでコスト効率の高いソリューションです。

Global Clinical Research Array-24 v1.0 BeadChipには、研究および探索アプリケーション向けに厳選された約120万個の一塩基多型 (SNP) マーカーが含まれています。ゲノムワイドコンテンツにより、1000人ゲノムプロジェクト (1KGP) の全集団において、マイナーアレル頻度が1%を超えるバリエーションに対し、高いインピュテーション精度が実現されます。¹ 臨床研究コンテンツには、疾患との関連が確立されたバリエーションと、関連するファーマコゲノミクス (PGx) 情報が含まれます。コンテンツは主要な臨床および研究データベースから取得されています (図2、表2)。

表1: 製品仕様

仕様	説明
種	ヒト
マーカー総数 ^a	1,157,992
BeadChipあたりのサンプル数	24
DNAインプット必要量	100 ng
最大カスタムビーズタイプ数	50,000
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 Automated Pipetting System 2.0 with ILASS Infinium Amplification System
iScanシステム最大サンプルスループット	約5,760サンプル/週
BeadChipあたりのスキャン時間 ^b	約31分
<p>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ています。</p> <p>b. 概算値、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。</p>	
ILASS, Illumina Lab Automation Software Solution	

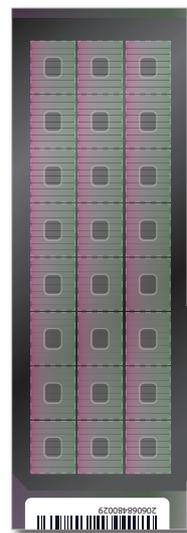


図1: Infinium Global Clinical Research Array-24 v1.0—約120万の臨床的関連のあるマーカーを備えた多民族のバックボーンが特徴です。このBeadChipは、柔軟で高速なワークフローを実現するInfinium EXケミストリーを採用しています。

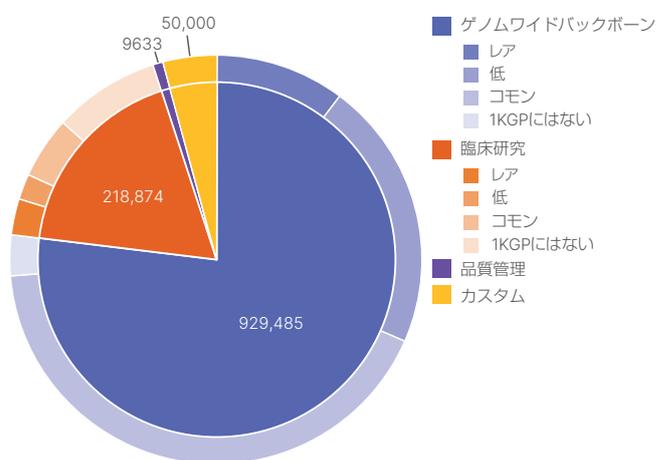


図2: コンテンツの概要—内側の円グラフには、ゲノムワイドバックボーン (ゲノム全体のカバレッジ)、臨床研究、品質管理 (QC) のために選択されたコンテンツのアレイ内の割合がプロットされています。外側のリングは、1KGPに存在する固有の変異体の加重参照グローバルアレル頻度を要約したものです。¹ 1KGPに含まれないバリエーションにはラベルが付けられません。カウントは固有のバリエーション数です。

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 ² 59 2016 gene coverage	31,382		GO ⁷ CVS genes	191,340	心血管疾患の病態
ACMG 59 all annotations	52,114		Database of Genomic Variants ⁸	902,621	ゲノムの構造多型
ACMG 59 pathogenic	13,042	臨床WGSおよびWESサンプルから 同定された既知の臨床的意義を持つ バリエーション	eQTLs ⁹	4,732	mRNA発現レベルを制御するゲノム座位
ACMG 59 likely pathogenic	5,185		Fingerprint SNPs ¹⁰	433	個人識別
ACMG 59 benign	3,829		gnomAD exome ¹¹	427,536	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	10,812		HLA遺伝子 ¹²	657	疾患防御、移植拒絶、および自己免疫疾患
ACMG 59 VUS	13,641		Extended MHC ^{12,c}	12,146	疾患防御、移植拒絶、および自己免疫疾患
AIMs ^b	2,850	祖先情報提供マーカー	KIR genes ³	55	自己免疫疾患および疾患防御
APOE ³	19	心血管疾患、アルツハイマー病、 および認知症	Neanderthal SNPs ¹³	2,731	ネアンデルタール系およびヒト集団の移動
ClinVar ⁴ variants	130,114	バリエーション、表現型、ヒトの健康との 関係	Newborn/carrier screening gene coverage	46,152	TruSight™ Inherited Disease Sequencing Panel ¹⁴ に 含まれる小児疾患に関連する遺伝子
ClinVar pathogenic	37,292		PharmGKB ¹⁵ all	4,756	薬物応答に関連するヒトの遺伝的バリエーション
ClinVar likely pathogenic	17,166		PharmGKB level 1A	210	
ClinVar benign	26,494		PharmGKB level 1B	8	
ClinVar likely benign	18,963		PharmGKB level 2A	32	
ClinVar VUS	22,932		PharmGKB level 2B	43	
COSMIC ⁵ genes	533,547		がんの体細胞変異	PharmGKB level 3	
CPIC ⁶ all	474	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	PharmGKB level 4	413	
CPIC-A	327		RefSeq ¹⁶ 3' UTR	23,070	3' 非翻訳領域 ^d
CPIC-A/B	3		RefSeq 5' UTRs	11,199	5' 非翻訳領域 ^d
CPIC-B	18		RefSeq All UTR	33,296	非翻訳領域 ^d
CPIC-C	43		RefSeq +/- 10 kb	690,988	制御領域 ^d
CPIC-C/D	1		RefSeq Promoters	46,363	プロモーター領域を含む2kbの上流 ^d
CPIC-D	57		RefSeq Splice Regions	6,941	スプライス部位でのバリエーション ^d

- a. 各カテゴリのマーカーの数は、変更される場合があります。
- b. 当社内計算に基づきます。
- c. Extended MHCは8 Mb領域です。
- d. すべての既知の遺伝子。

ACMG、米国臨床遺伝学会。ADME、吸収・分布・代謝・排泄。AIM、祖先情報マーカー。APOE、アポリポタンパク質E。COSMIC、がんの体細胞変異カタログ。CPIC、臨床薬理遺伝学実装コンソーシアム。EBI、欧州バイオインフォマティクス研究所。eQTL、発現量的形質遺伝子座位。gnomAD、ゲノム集約データベース。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、主要組織適合遺伝子複合体。NHGRI、国立ヒトゲノム研究所。PharmGKB、ファーマコゲノミクス知識ベース。RefSeq、NCBIリファレンスシーケンスデータベース。UTR、非翻訳領域。VUS、意義不明のバリエーション。WES、全エクソームシーケンシング。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 Clinical Research Array-24 v1.0 BeadChipは、最新のInfinium EXケミストリーを使用して、迅速かつ正確なアッセイワークフローを提供します。Infinium EXケミストリーワークフローは、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、わずか2日でデータ生成を実現します(図3)。サンプル調製とBeadChip処理は、Infinium Automated Pipetting System with ILASSとInfinium Amplification Systemを使用して自動化されます。



*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3: Infinium EX 24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日間または3日間の柔軟なワークフローを提供します

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 Clinical Research Array-24 v1.0 BeadChipは、集団間のインピュテーションカバレッジに最適化されたグローバル高密度SNPバックボーン上に構築されています。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	157,821		
イントロンマーカー ^a	474,445		
ナンセンスマーカー ^b	9,986		
ミスセンスマーカー ^b	72,519		
同義マーカー ^b	18,196		
ミトコンドリアマーカー ^b	1,032		
Indel ^c	19,363		
性染色体 ^c	X	Y	PAR/類似体
	37,616	4,427	822

a. RefSeq-NCBI Reference Sequence Database.¹⁶

b. UCSC Genome Browserとの比較。³

c. NCBI Genome Reference Consortium、バージョンGRCh37。¹⁷

132,135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。¹¹ 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、機能的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)。¹⁸ 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エーション試験など、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	101,035
EAS	51,542
AMR	77,131
AFR	71,027
SAS	69,412
NFE/EAS/AMR/AFR/SAS	35,547

a. www.internationalgenome.org/category/population
 b. gnomADに基づく。 gnomad.broadinstitute.org/

NFE、非フィンランド系ヨーロッパ人。EAS、東アジア人。AMR、混血アメリカ人。AFR、アフリカ人。SAS、南アジア人

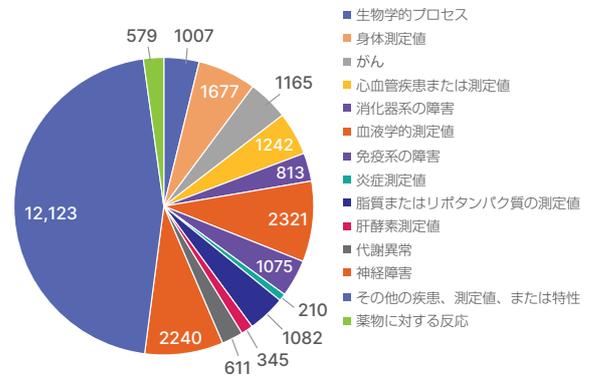


図4：多様な集団を網羅する疾患研究コンテンツ-Infinium Global Clinical Research Array-24 v1.0には、NHGRI GWASデータベースカテゴリーに基づく表現型と疾患分類の広範なカバレッジが含まれています。

既知の疾患関連バリエントを幅広く網羅

Infinium Global Clinical Research Array-24 v1.0のコンテンツは、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¹⁹ から選択されたバリエントを網羅しています。このコンテンツは、多様な集団の研究に興味を持つ研究者に幅広い機会を提供します。

BeadChipに搭載された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。バリエントの選択には、ClinVarおよびAmerican College of Medical Genetics (ACMG) のアノテーションに基づくさまざまな病理分類が含まれます。²⁻⁴ コンテンツは、ClinVarとNHGRI-GWASカタログ (図4) に基づく広範な表現型と疾患分類をカバーしています。¹⁹ マーカーは、病源性、病源性の可能性、意義不明の変異 (VUS)、および良性のバリエントなど、さまざまな表現型のACMGおよびClinVarデータベースバリエントをカバーしています (図5)。

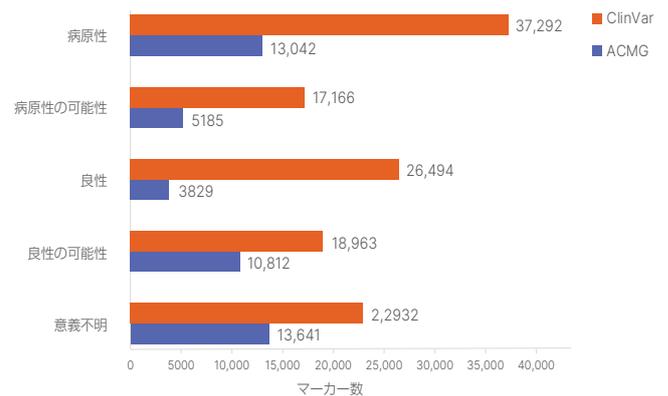


図5：ClinVarおよびACMGアノテーションによるバリエントの病理分類の分布—これらのバリエントは、病源性および非病源性からなるさまざまなエビデンスを網羅しています。

最新の研究用コンテンツ

ClinVarなどのデータベースは、新しいバリエントの追加や、バリエントの「病源性」または「病源性の可能性」のカテゴリ指定の変更などによって常に進化しています。Infinium Global Clinical Research Array-24 v1.0は、これらの注釈付きデータベースに含まれる多くの価値の高いバリエントの最新のカバレッジを提供します。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疾患との関連性が知られているマーカーで構成されています。BeadChipは、HLAアレル、拡張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6)。

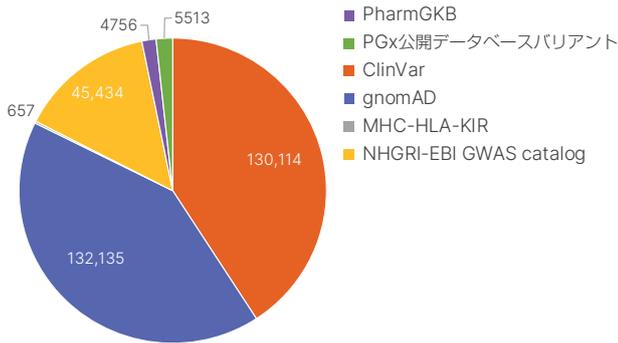


図6：臨床研究コンテンツ—主要なデータベースから専門家に選択された臨床研究コンテンツは、幅広いアプリケーションに対応します。

サンプル同定用のQCマーカー

Infinium Global Clinical Research Array-24 v1.0には、約10K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容易にし、サンプル追跡、祖先の決定、層別化などの重要なサンプル情報を提供するために選択されています(図7)。

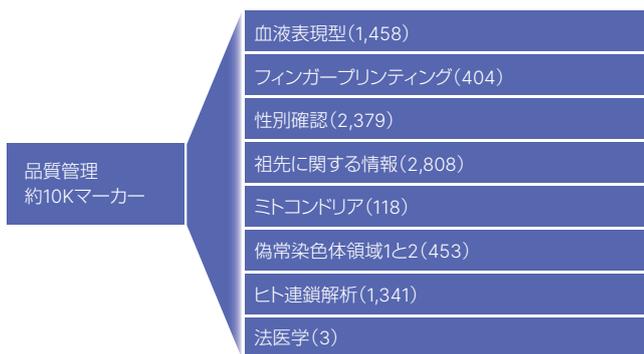


図7：カテゴリー別のQCコンテンツ—BeadChipには、サンプル追跡、性別判定、大陸祖先、ヒトの連鎖など、さまざまな情報を提供する約10,000個のQCマーカーが含まれています。

高性能アッセイ

Infinium Global Clinical Research Array-24 v1.0 BeadChipは、信頼性の高いInfiniumアッセイケミストリーを使用して、高性能で正確なジェノタイピングソリューションを提供します。さらに、アッセイからの個々のジェノタイピングコールの信号対雑音比が高いため、ゲノム全体のコピーCNVコールが可能になります(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 ^a	製品仕様 ^b	
コールレート	99.7%	平均99.0を超える	
再現性	99.99%	99.90を超える	
Log R偏差	0.12 ^c	平均0.30未満 ^d	
	平均値	中央値	90パーセンタイル ^c
プローブスペーシング	2.65 kb	1.30 kb	6.14

a. 女性サンプルのY染色体マーカーは除外された値。
 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ールを実施した場合の予測値。

まとめ

Infinium Global Clinical Research Array-24 v1.0は、さまざまな研究アプリケーション向けにコスト効率の高い高密度のジェノタイピングアッセイを提供します。BeadChipは、Infinium Automated Pipetting System with ILASSおよび Infinium Amplification Systemと組み合わせることで、限られた手作業で大量のサンプルを分析したい研究室に、高スループットのオプションを提供します。

詳細はこちら

[Infinium Global Clinical Research Array-24 v1.0](#)

[Infinium Amplification System](#)

[Infinium Automated Pipetting System with ILASS](#)

製品情報

Infinium Global Clinical Research Array-24 v1.0 kit	カタログ番号
24 samples	20065215
96 samples	20068337
1152 samples	20068338
Infinium Global Clinical Research Array-24+ v1.0 kit ^a	
24 samples	20068351
96 samples	20068352
1152 samples	20068353

a. カスタムBeadChipコンテンツを追加するときは、製品名に+の付いたキットを選択してください。

参考文献

- Fairley S, Lowy-Gallego E, Perry E, Flicek P. [The International Genome Sample Resource \(IGSR\) collection of open human genomic variation resources](#). *Nucleic Acids Res.* 2020;48(D1):D941-D947. doi:10.1093/nar/gkz836
- 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;19(5):606]. *Genet Med.* 2013;15(7):565-574.
- Navarro Gonzalez J, Zweig AS, Speir ML, et al. [The UCSC Genome Browser database: 2021 update](#). *Nucleic Acids Res.* 2021;49(D1):D1046-D1057. doi:10.1093/nar/gkaa1070
- ClinVar Database. ncbi.nlm.nih.gov/clinvar. Accessed November 13, 2023.
- Tate JG, Bamford S, Jubb HC, et al. [COSMIC: the Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer](#). *Nucleic Acids Res.* 2019;47(D1):D941-D947. doi:10.1093/nar/gky1015
- Relling MV, Klein TE. [CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network](#). *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(3):464-467. doi:10.1038/clpt.2010.279
- Gene Ontology Consortium, Aleksander SA, Balhoff J, et al. [The Gene Ontology knowledgebase in 2023](#). *Genetics.* 2023;224(1):iyad031. doi:10.1093/genetics/iyad031
- 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
- Rajeevan H, Osier MV, Cheung KH, et al. [ALFRED: the ALlele FREquency Database. Update](#). *Nucleic Acids Res.* 2003;31(1):270-271. doi:10.1093/nar/gkg043
- Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G, et al. [The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans](#) [published correction appears in *Nature.* 2021 Feb;590(7846):E53] [published correction appears in *Nature.* 2021 Sep;597(7874):E3-E4]. *Nature.* 2020;581(7809):434-443. doi:10.1038/s41586-020-2308-7
- 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
- Prüfer K, Racimo F, Patterson N, et al. [The complete genome sequence of a Neanderthal from the Altai Mountains](#). *Nature.* 2014;505(7481):43-49. doi:10.1038/nature12886
- Illumina. [TruSight Inherited Disease Sequencing Panel data sheet](#). Accessed November 13, 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
- NIH National Library of Medicine. RefSeq - NCBI Reference Sequence Database. ncbi.nlm.nih.gov/refseq. Accessed November 13, 2023.
- Genome Reference Consortium. Human Genome Overview Version GRCh37 website. <http://ncbi.nlm.nih.gov/grc/human>. Accessed November 9, 2023.
- 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.
- Sollis E, Mosaku A, Abid A, et al. [The NHGRI-EBI GWAS Catalog: knowledgebase and deposition resource](#). *Nucleic Acids Res.* 2023;51(D1):D977-D985. doi:10.1093/nar/gkac1010

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。

