

# GALEAS™ Hereditary Plus

## 遺伝性腫瘍パネル

### 臨床的に重要な領域を強化

乳がん、前立腺がん、リンチ症候群、ウィルムス腫瘍など、遺伝性腫瘍に関連する146遺伝子の臨床的に重要な領域をキュレーションしてカバー

### 優れた精度と再現率

強化されたプローブ設計、包括的なカバレッジ、高いカバレッジと均一性により、SNV、INDELおよびCNVの正確かつ高感度な検出が可能

### GALEAS解析ソフトウェアがサポート

専用に最適化されたクラウドベースのバイオインフォマティクスパイプラインは、遺伝性腫瘍に関連するさまざまなバリエーションに対応し、正確な結果を提供

### パネル設計

遺伝性腫瘍に関連する146遺伝子をターゲットに設計されています。これらの遺伝子は、乳がんや前立腺がんなどの遺伝性腫瘍だけでなく、褐色細胞腫やウィルムス腫瘍などの小児がんといったまれな遺伝性腫瘍も対象としています。（表1）

また、臨床的に重要な領域がカバーされるよう慎重にキュレーションされており、BRCA1/2の5' UTRやAPCプロモーターなどの非コード領域も含まれています。

専用のGALEAS解析ソフトウェアと組み合わせることで、SNV、INDEL、CNVを高感度かつ高特異度で検出することが可能です。

表1：GALEAS Hereditary Plusに含まれる遺伝性腫瘍の主要ガイドラインで推奨される遺伝子

Cancer type	Recommended genes for screening included in GALEAS Hereditary Plus
Breast	ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, CDHI, CHEK2, NBN, NFI, PALB2, PTEN, STK11, TP53
Colon	TAPC, AXIN2, BMPR1A, CHEK2, EPCAM, GREM1, MLHI, MSH2, MSH6, PMS2, MSH3, MUTYH, NTLH1, POLD1, POLE, PTEN, RNF43, SMAD4, STK11, TP53
Renal	BAP1, FH, FLCN, MET, SDHB, VHL
Ovarian	ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, CDHI, CHEK2, NBN, NFI, PALB2, PTEN, STK11, TP53, RAD51C, RAD51D
Prostate	ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, MLHI, MSH2, MSH6, PALB2
Gastric/GIST	CDHI, KIT, PDGFRA, SDHC, SDHD, SDHA
Brain	APC, ATM, MLHI, MSH2, MSH6, PMS2, TP53
Sarcoma	EXT1, EXT2, MTAP, NFI, RECQL4, SQSTM1, TP53
Paediatric*	CDKN1C, CTR9, REST, TRIM28, WT1

### パネルの検証

優れた精度と再現率により、SNVおよびINDELを正確に検出します。市販の標準コントロールNA24385を使用し、437のSNPにおいて検証されました。（表2）

表2：GALEAS Hereditary PlusのSNVおよびインデルにおける再現率（標準コントロールNA24385の4つの複製での結果）

	Recall
SNV	99.78%
Indel	100%

### コピー数変異(CNV)の検出において高い信頼性を確保

CNVジェノタイプングの感度を評価するために、NIBSCリファレンスコントロールMLPA細胞株を使用して解析を行いました。すべてのCNVが100%の再現率と精度で検出されました。

（表3）

表3：GALEAS Hereditary Plusパネルを使用したNIBSCリファレンスコントロールにおけるコピー数変異(CNV)の再現率および精度

CNV	Genotypic sex	CNV type	Detected
Copy normal	Male	Copy neutral	Yes
MSH2 deletion exons 1-6, heterozygous	Male	Multi-exon deletion	Yes
MSH2 deletion exon 7, heterozygous	1 Male	Single exon deletion	Yes
MSH2 deletion exons 1-2, heterozygous	female	Multi-exon deletion	Yes
MSH2 deletion, exon 1, heterozygous	Male	Single exon deletion	Yes
MLH1 exon 13 amplification (3 or more copies)	Female	Multi-exon amplification	Yes

## パネルの性能

高いオンターゲット率、低い重複率、そしてより一貫した垂直カバレッジを提供し、ターゲットの99%が30x以上でカバーされています。(表4)

この優れた技術性能により、CNVを含む遺伝性がんに関連するより多くのバリエーションで高い再現率と精度を実現し、主要な競合他社と比較してもシーケンシングコストを大幅に増加させることなく優位性を発揮します。

表4 : GALEAS Hereditary Plusのシーケンシング指標

Key Quality Indicator	GALEAS Hereditary Plus	Company I
Number of genes	146	113
Capture panel size (kb)	809 kb	403 kb
GB required for mean 100x coverage	0.2 Gb	0.12 Gb
Percentage coverage >30x	99%	96%
Percentage on or near bait	81%	61.51%
Percent duplication	2.0%	8.99%
SNV recall	99.7%	98.1%
INDELs recall	100%	97.2%

## 臨床検証

臨床的有用性は、64例の患者の血液サンプルから得られたgDNAを含む、協力者のサンプルを使用して評価されました。

### SNVの再現率と精度

臨床サンプルにおけるSNVの再現率は100%であり、小さなものから大きなもの (>10 bpのINDEL) まで、さまざまな変異タイプにわたって確認されました。(表5)

表5 : GALEAS Hereditary Plusにおける臨床サンプルでのSNV再現率

ID	Gene	HGVS coding	HGVS protein	Genomic position
22	BRCA1	c.1175_1214del	p.Leu392fs*5	chr17:43094317
23	BRCA1	c.1175_1214del	p.Leu392fs*5	chr17:43094317
64	MSH2	c.942+3A>T	P.?	chr2:47414421
65	PMS2	c.736_741delins TGTGTGAAG	p.(Pro246Cysfs*3)	chr7:5997389
66	MLH1	c.1946dupC	p.(Leu650Phefs*14)	chr3:37048561
67	MSH2	c.1213_1217dup	p.(Leu407Thrfs*7)	chr2:47429877
68	MSH6	c.3562_3563del	1 p.(Ser1188Tyrfs*5)	chr2:47805623

## コピー数変異(CNV)

専門家が構築した CNV プローブ設計と最適化されたバイオインフォマティクスパイプラインの組み合わせにより、次のことが可能になります。

- 単一エクソンから遺伝子全体まで、幅広いCNVを検出
- APCやTSC2などの重要な遺伝子におけるモザイク型のコピー数変異 (図1EおよびF)
- PMS2におけるCNV (図1C)

## GALEAS解析ソフトウェア

最適化されたバイオインフォマティクスパイプラインのクラウドベースのセットで、単一エクソンから全遺伝子にわたるSNV、INDEL、および広範囲のCNVを正確にコールします。

### Panel of Normals

バックグラウンドノイズを最小限に抑え、CNVコールを改善するために、GALEAS解析ソフトウェアは組み込みの「Panel of Normals」を活用しています。このデータセットは、臨床的に正常な大規模なサンプルコホートを使用したCNVをコールするための基準値を提供し、CNVコールの精度を大幅に向上させます。

## まとめ

GALEAS Hereditary Plusは、遺伝性腫瘍に関連する遺伝子の解析に特化した、専門的にキュレーションされた製品です。強化されたプローブ設計、包括的なカバレッジ、高いカバレッジと均一性により、SNV、INDELおよびCNVの正確かつ高感度な検出が可能です。これにGALEAS解析ソフトウェアを組み合わせることで、シンプルで簡単なサンプルから解析までのワークフローを提供します。

## 出典

1. Ngeow J, Eng C. Precision medicine in heritable cancer: when somatic tumour testing and germline mutations meet. NPJ Genomic Medicine. 2016;(1):1-3.

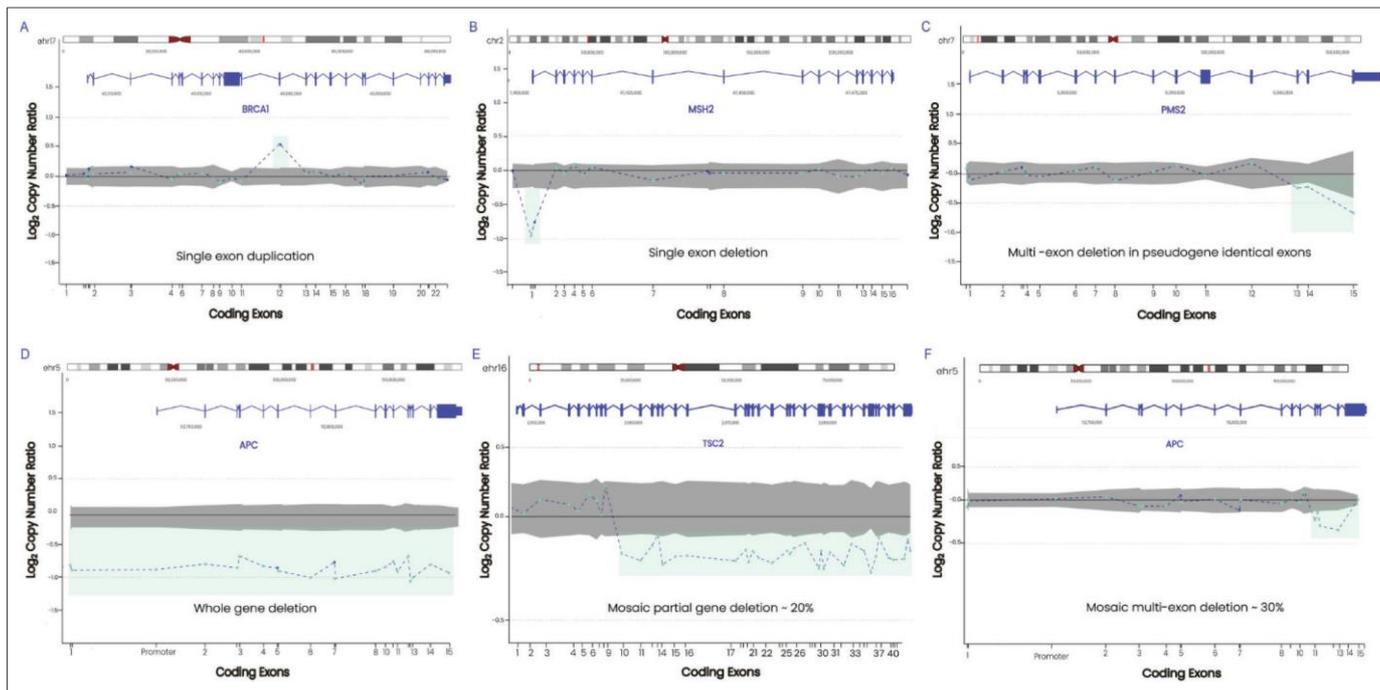


図1: GALEAS Hereditary Plusによって検出された CNV プロファイル。A) BRCA1 単一エクソン重複、B) MSH2 単一エクソン欠失、C) 偽遺伝子におけるPMS2 複数エクソン欠失、D) APC 全遺伝子欠失、E) TSC2 モザイク部分遺伝子 CNV -20%、F) APC モザイク部分遺伝子 CNV - 30%。

### パネルの仕様

Parameters	Specification
Enrichment method	Hybridization and Capture
Number of genes	146
Capture Panel size	809 Kb
Sequencing platform	Illumina
Targets	Genes associated with hereditary cancer
Variant types	SNVs, CNVs and INDELS
Input DNA requirements*	10-200 ng
Sample type	gDNA from blood or saliva
Multiplexing guidance for sequencing*	1 million reads per sample required to achieve 100x. This equates to 0.2 Gb per sample

# GALEAS Hereditary<sup>Plus</sup> 遺伝子リスト

AIP	CDKN1C	EXT2	HNFI1A	MSH6	POLE	SDHA	TMEM127
ALK	CDKN2A	EZH2	HOXB13	MTAP	POLH	SDHAF2	TP53
APC	CEBPA	FANCA	HRAS	MUTYH	POT1	SDHB	TRIM28
ATM	CHEK2	FANCB	KIF1B	NBN	PRKARIA	SDHC	TRIM37
AXIN2	CTNNA1	FANCC	KIT	NF1	PTCH1	SDHD	TRIP13
BAP1	CTR9	FANCD2	KRAS	NF2	PTEN	SEC23B	TSC1
BARD1	DDB2	FANCE	LZTR1	NHP2	PTPN11	SHOC2	TSC2
BLM	DICER1	FANCF	MAP2K1	NRAS	RAD50	SLC25A11	VHL
BMPR1A	DIS3L2	FANCG	MAP2K2	NSD1	RAD51C	SLX4	WRAP53
BRAF	DLST	FANCI	MAX	NTHL1	RAD51D	SMAD4	WRN
BRCA1	EGFR	FANCL	MDH2	PALB2	RAF1	SMARCA4	WT1
BRCA2	ELP1	FANCM	MEN1	PAX5	RBI	SMARCB1	XPA
BRIP1	EPCAM	FH	MET	PAX6	RECQL4	SMARCE1	XPC
BUB1B	ERCC1	FLCN	MITF	PDGFRA	REST	SOS1	XRCC2
CBL	ERCC2	GALNT12	MLH1	PDGFRB	RET	SQSTM1	
CDC73	ERCC3	GATA2	MRE11	PHOX2B	RHBDF2	STK11	
CDH1	ERCC4	GPC3	MEI1A	PMS1	RNF43	SUFU	
CDK4	ERCC5	GPR161	MSH2	PMS2	RTEL1	TERC	
CDKN1B	EXT1	GREM1	MSH3	POLD1	RUNX1	TERT	

For research use only. Not for use in diagnostic procedures.

代理店記入欄