

ポリジェニックリスク スコアソフトウェア： Predict モジュール

PRS 研究用のパワフルな データ解析ソリューション

- ジェノタイピングからリスク評価までを担う効率的なソリューションにより幅広い疾患を網羅
- 使いやすいインターフェースがデータ解析と遺伝子リスクスコアのレポート作成を簡略化
- 遺伝的祖先情報に基づく遺伝子リスクスコアから非常に正確な疾患リスク予測を提示



はじめに

2型糖尿病、乳がん、前立腺がん、高血圧、冠動脈疾患、アルツハイマー病などの多遺伝子疾患は数百から数千の感受性遺伝子が組み合わされた影響によって引き起こされます。これらの一般的な疾患関連バリアントのそれぞれは、環境因子によっても影響を受ける可能性がある疾患リスク全体に関与し、疾患感受性の予測を困難にしています。ポリジェニックリスクスコア (PRS) または遺伝子リスクスコア (GRS) は、個人が特定の疾患を発症するリスクを高める遺伝子バリアントの総数を表します。この有望なプレジジョンメディシンツールを使って、個人の疾患発症確率を推測し、疾患リスクに従って集団を層別化し、詳細なモニタリングまたは予防措置による恩恵があると考えられる人を同定することができます。^{1,2}しかし、PRSは新たに登場した分野であり、成熟するまでにさらに多くの研究が必要です。

PRS研究は、複雑な多遺伝子疾患を発症するリスクが遺伝学的に高い個人を同定する能力を持つことが立証されています (図1)。³⁻⁷

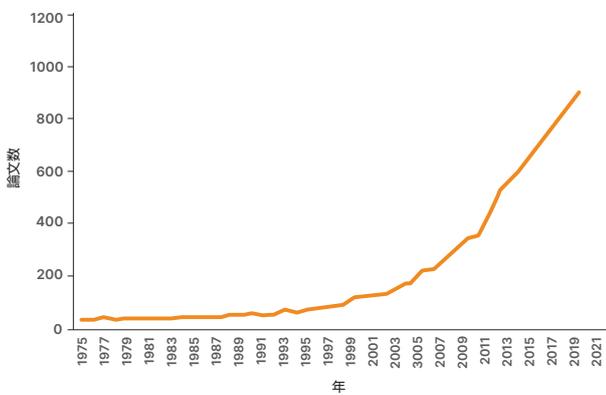


図1: ポリジェニックリスクスコアを含む論文数: PubMedデータベースの論文の「PRS」または「GRS」に対するキーワード検索では、疾患リスクを特定するためにこのツールを用いた研究が顕著に増加していることが示されています。2022年2月時点。

研究者は全ゲノム関連解析 (GWAS) のデータを活用してPRSを計算できます。PRSは疾患関連バリアントの中のアリル数の加重和として定義されます (図2)。⁸しかし、大規模な遺伝的集団の研究では非常に多くのバリアントが同定されるため、個人ごとのPRSの構築には高いコンピューターリソースを必要とします。PRSパイプラインを実行するには、ゲノムデータのインピュテーションから品質管理とレポート作成まで、バイオインフォマティクスの深い知識が必要であることが、臨床研究におけるPRSの使用の拡大を制限しています。

イルミナのPredictモジュールは、Allelicaと共同で開発され、PRS計算、解析、レポート作成の工程を使いやすいインターフェースで簡単に行うことができ、スケーラブルで個別化したPRSを生成できます。Predictモジュールは、Infinium™ Global Diversity Array with Polygenic Risk Score Content-8 v1.0 BeadChipを含む包括的なツールキットの一部として使用することが可能であり、ジェノタイプリングからリスク予測までを効率的に担うソリューションであるため、PRS評価という新しい分野の研究の拡大に役立ちます。

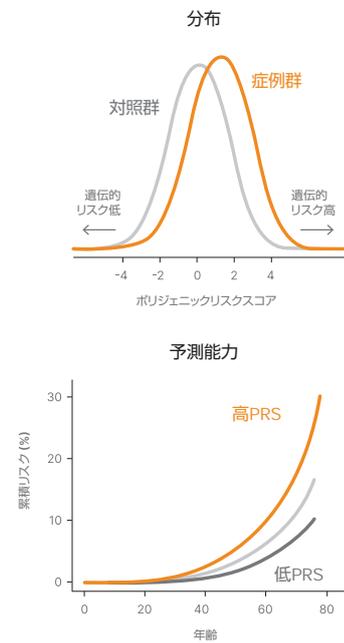


図2: PRSを用いた疾患リスク予測の代表的な結果: 上のパネルは症例群 (橙色線) と対照群 (灰色線) に対するPRSの分布を示しています。下のパネルは、ある個人のサンプルについてのPRSの予測能力を示しており、PRSパーセンタイルが低いまたは平均の対照サンプルよりも早期に疾患を発症するリスクが高いことを示しています。

表現型に基づくPRS分布による正確なリスク評価

Predictモジュールは個人のPRSスコアを計算し、対照集団と比較した疾患リスクをレポートします。数的なPRSと遺伝型データのある集団分布を比較することにより、対照コホートと比べたパーセントイルリスクスコアが得られますが、絶対的な疾患リスクの情報が得られるわけではありません。PRSを実際の疾患リスクと結びつけるために、Predictモジュールで使用するすべての集団分布には、遺伝型データの他に表現型データが含まれています。Predictモジュールのスコアには、Polygenic Score (PGS) CatalogのスコアとAllelica社が開発したリスクスコアが含まれます。高い予測性能を維持するために、Predictモジュールには各PRSに特異的な品質管理措置が組み込まれています。

遺伝的祖先の情報に基づく疾患リスクの計算

多遺伝子疾患の遺伝性は多様な集団の中で変動することが多く、正確なPRSの特定には遺伝的祖先の情報に基づくリスク評価が極めて重要です。⁹ Predictモジュールは研究目的のみに利用でき、PGS Catalogに含まれるPRSすべてを対象としており、大陸特有の5系統の遺伝的祖先のそれぞれに対して20以上の形質と80以上のPRSで構成された、事前にコンパイルされた約1,000のリスクモデルを組み込んでいます。そのため、本ソフトウェアは疾患リスクに関する潜在的な病原性バリエーションを包括的に捉えます。このツールは、約80万の個人サンプルのデータを調和した主成分分析 (PCA) スペースを活用することで、詳細な遺伝的祖先に基づくキャリブレーションを行います。また、Predictモジュールは、遺伝的祖先特異的リスク予測を含むPRSレポートを自動で生成でき、腫瘍学や心血管疾患などの疾患および一般的な健康状態を幅広く捉えます。

シンプルなデータ解析ワークフロー

Predictモジュールはマイクロアレイまたは全ゲノムシーケンスシステムで生成された入力データに対応します。イルミナのシーケンスシステムから出力されたデータファイルは、イルミナクラウドプラットフォームに送信され、Predictモジュールに含まれる2,600以上のスコアまたはラボが作成したカスタムPRSのどちらからも関心のあるスコアを選択でき、各サンプルに対して個別化されたPRSを計算します (図3)。Predictモジュールはスコアを計算した後、正確なリスク予測のために、性別や民族性などのその他の変数を含む包括的なリスク評価を有する個別化されたレポートを生成します。

カバレッジが低いシーケンスデータに対しては、Predictモジュールのインプテーションオプションを使用して、データセット中に存在する遺伝子バリエーションの数を増やすことができます。インプテーションエンジンを用いた場合、約1万のサンプルを3時間未満で計算でき、その精度は99%を超え、Infinium Global Screening Arrayと高い一致を示します。

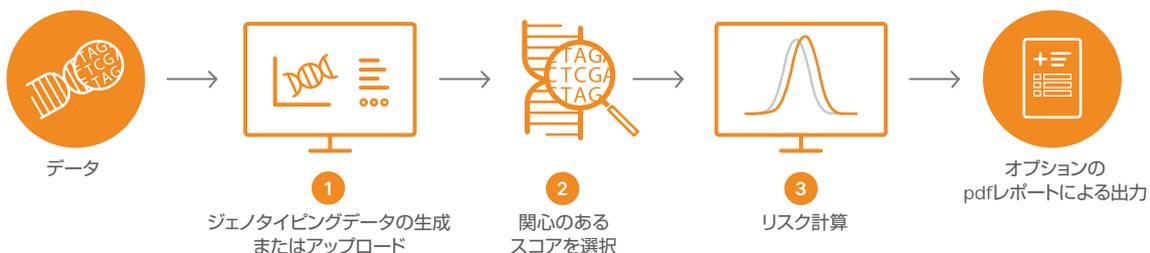


図3: PRSを特定するためのPredictモジュールを用いたシンプルなワークフロー: Predictモジュールは、大規模なバイオインフォマティクスリソースを必要とすることなく、迅速かつ正確に疾患リスク評価を行うための包括的なリスク予測ソリューションを提供します。

使いやすいインターフェース

イルミナシーケンスシステムからの遺伝型の生データは統合された直感的なBaseSpace™ Sequence Hubインターフェースを用いて、簡単にポイントアンドクリック解析とPRS計算が行えます。Predictモジュールを用いることで、最大24のPRSを15分で計算することができます。標準化されたPRSレポートはすべてのサンプルに対して生成されます。この包括的なレポートには、遺伝的祖先の情報に基づく数的なポリジェニックスコアと相対的な生涯の疾患リスクが含まれ、PRS解釈のための重要な背景情報を提供します (図4)。

安全なクラウドベースのデータ解析プラットフォーム

Predictモジュールは、品質と性能について最適化されたクラウドベースのインフラストラクチャーである、Illumina Connected Analytics (ICA)に内蔵されています。ICAは、スケーラブルかつ安全なプラットフォームであることに加えて、遺伝的祖先の情報に基づいて迅速かつ正確にPRSを特定するために、1回の解析で最大1,152のサンプルを同時に計算して評価できます。Predictモジュールで生成されたデータは、ICAにホストされている、ファーマコゲノミクスやジェノタイピング解析パイプラインなどのその他のツールとも統合できます。

ジェノタイピングからリスク予測までを担う包括的なソリューション

Predictモジュールは、Infinium Global Diversity Array with Polygenic Risk Score Content-8 v1.0 BeadChipを含む高性能なPRSツールキットの一部として使用でき、非常に正確なリスク予測と標準化されたレポート作成を行うことができます。このBeadChipは、Allelica社と共同で開発され、約16万の新しいPRSマーカを含む最新のコンテンツを搭載し、Infinium Global Diversity Arrayの幅広いゲノムワイドなバックボーンに追加しました。包括的なBeadChipのコンテンツは注意深く選択されたものであり、1型および2型糖尿病、乳がん、結腸がん、前立腺がん、冠動脈疾患、アルツハイマー病を含む主要な多遺伝子疾患を幅広く捉えます。iScan™システム、Infinium LCG Assayテクノロジーおよび統合型のPredictモジュールが一体となって、ジェノタイピングからリスク予測までを担う包括的かつ高性能なソリューションを作り上げ、PRS研究をサポートします (図5)。

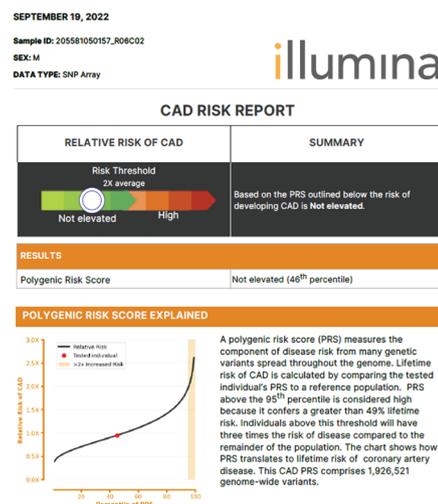
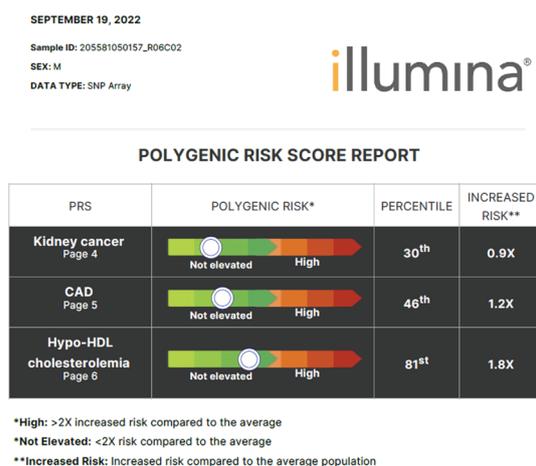


図4：リスク予測レポートの例: Predictモジュールは個別化されたレポートを作成し、視覚化しやすい形式で各サンプルに対する相対的なリスクのパーセンタイルとリスク計算に用いたPRSに関する情報を示します。



図5： PRS研究のための完全なツールキット：PredictモジュールはInfinium Global Diversity Array with Polygenic Risk Score Content-8 v1.0 BeadChipに統合された、ジェノタイピングからリスク予測までを担う効率的なソリューションであり、非常に正確なPRS評価と標準化されたレポート作成を行います。

まとめ

Predictモジュールは、Allelica社と共同で開発した強力な解析アルゴリズムとバイオインフォマティクスパイプラインを使用し、PRS評価とレポート作成をシンプルに行うことができます。BaseSpace Sequence Hubの使いやすいユーザーインターフェースは、幅広い多遺伝子疾患を網羅しつつ、迅速かつ正確に、遺伝的祖先の情報に基づくPRSを特定します。PredictモジュールはPGS Catalogの広範囲なデータを活用し、相対的なリスクスコアを計算します。このソフトウェアモジュールは、Infinium Global Diversity Array with Polygenic Risk Score Content-8 v1.0 BeadChipを含む包括的なツールキットの一部として使用することが可能であり、プレジジョンメディシン研究のためにジェノタイピングからリスク予測までを効率的に担うソリューションとして使用できます。

詳細はこちら

ポリジェニックリスクスコア：jp.illumina.com/areas-of-interest/complex-disease-genomics/polygenic-risk-scores

Illumina Connected Analytics：jp.illumina.com/products/by-type/informatics-products/connected-analytics

参考文献

1. Dudbridge F. [Power and predictive accuracy of polygenic risk scores.](#) *PLoS Genet.* 2013;9(3):e1003348. doi:10.1371/journal.pgen.1003348
2. Lewis CM, Vassos E. [Polygenic risk scores: from research tools to clinical instruments.](#) *Genome Med.* 2020;12(1):44. doi:10.1186/s13073-020-00742-5
3. Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, et al. [Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations.](#) *Nat Genet.* 2018;50(9):1219-1224. doi:10.1038/s41588-018-0183-z
4. Mavaddat N, Michailidou K, Dennis J, et al. [Polygenic risk scores for prediction of breast cancer and breast cancer subtypes.](#) *Am J Hum Genet.* 2019;104(1):21-34. doi:10.1016/j.ajhg.2018.11.002
5. Huynh-Le MP, Fan CC, Karunamuni R, et al. [Polygenic hazard score is associated with prostate cancer in multi-ethnic populations.](#) *Nat Commun.* 2021;12(1):1236. doi:10.1038/s41467-021-21287-0
6. Elliott J, Bodinier B, Bond TA, et al. [Predictive Accuracy of a Polygenic Risk Score-Enhanced Prediction Model vs a Clinical Risk Score for Coronary Artery Disease.](#) *JAMA.* 2020;323(7):636-645. doi:10.1001/jama.2019.22241
7. Ge T, Irvin MR, Patki A, et al. [Development and validation of a trans-ancestry polygenic risk score for type 2 diabetes in diverse populations.](#) *Genome Med.* 2022;14(1):70. doi:10.1186/s13073-022-01074-2

- Collister JA, Liu X, Clifton L. Calculating polygenic risk scores (PRS) in UK Biobank: A practical guide for epidemiologists. *Front Genet.* 2022;13:818574. doi:10.3389/fgene.2022.818574.
- Duncan L, Shen H, Gelaye B, et al. Analysis of polygenic risk score usage and performance in diverse human populations. *Nat Commun.* 2019;10(1):3328. doi:10.1038/s41467-019-11112-0

製品情報

製品名	カタログ番号
Predict module	20086666
Infinium Global Diversity Array with Polygenic Risk Score Content-8 v1.0 BeadChip (16 samples)	20090683
Infinium Global Diversity Array with Polygenic Risk Score Content-8 v1.0 BeadChip (48 samples)	20090684
Infinium Global Diversity Array with Polygenic Risk Score Content-8 v1.0 BeadChip (96 samples)	20090685
Infinium Global Diversity Array with Polygenic Risk Score Content-8 v1.0 BeadChip (384 samples)	20090686

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

© 2023 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。

