

『マイクロアレイ染色体検査 第二弾』

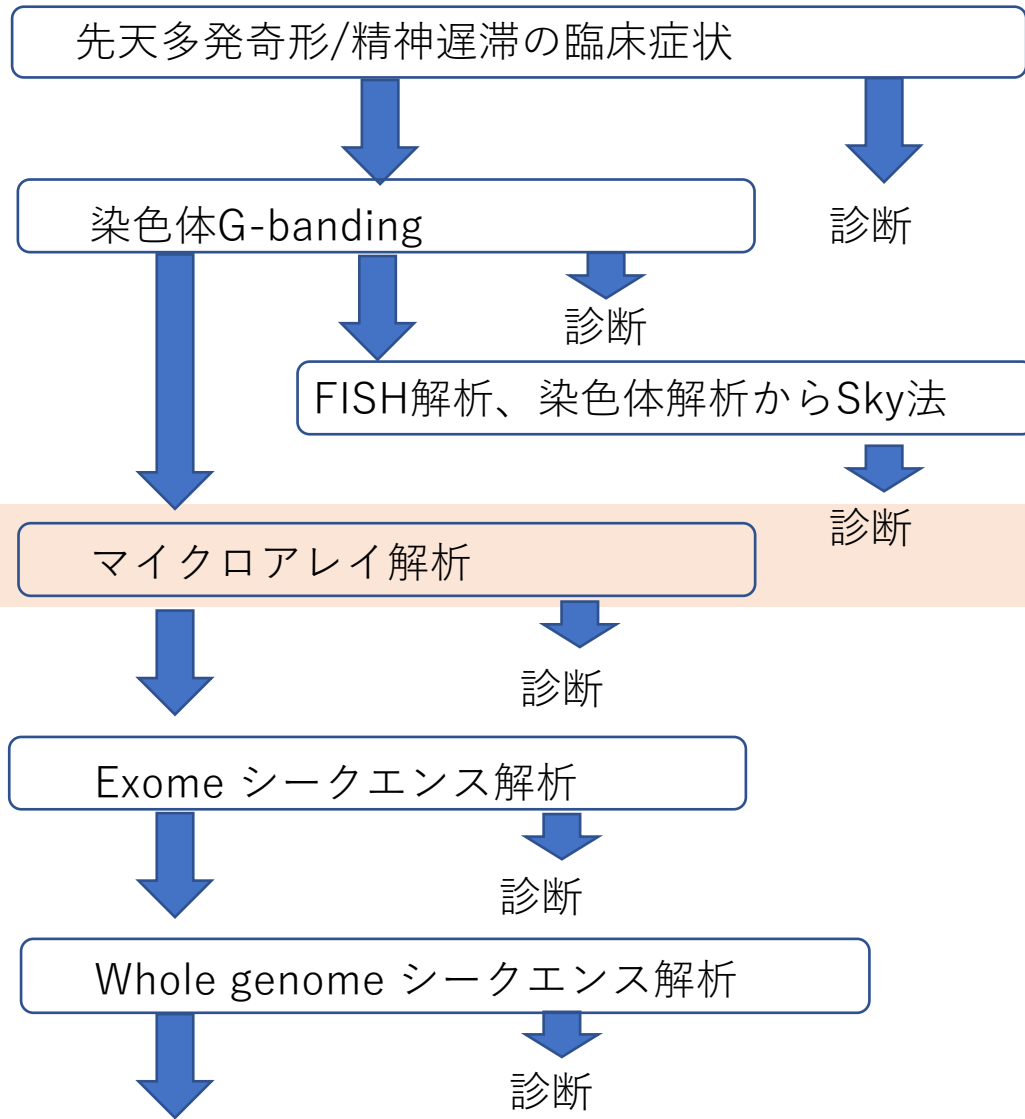
マイクロアレイ染色体検査をディープに
読み解く！

【太田・我流編】

太田 亨

北海道医療大学・先端研究推進センター

臨床



患者負担

保険収載

保険収載

保険収載

研究レベル → 保険収載

研究レベル
IRUD負担など

研究レベル
IRUD負担など

患者様には

保険でCGHマイクロアレイの検査をしました。
結果が返ってきました。

返ってくる結果は生データー

症状に関係のない多型、解析のノイズ、アーティファクト、本当の原因が含まれる。

マイクロアレイの検査結果から、〇〇と診断されました。

その根拠は----。

マイクロアレイの結果からでは、確定診断に至りませんでした。

その根拠は---

本日のお話は、その根拠への導き方

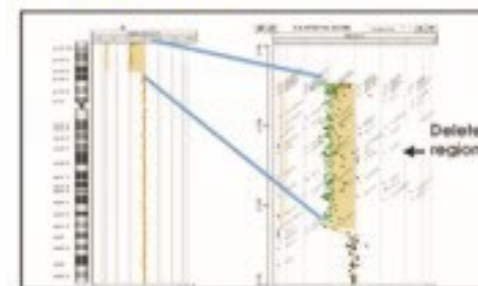
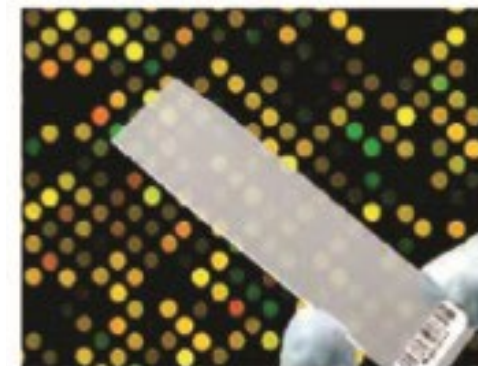
GenetiSure Dx Postnatal Assay 「アジレント」

販売名	決定区分	主な使用目的
GenetiSure Dx Postnatal Assay 「アジレント」	E3 (新項目)	全血から抽出したゲノム DNA のコピー数変化 (CNV) 及びコピー数変化のないヘテロ接合性の喪失 (cnLOH) の検出 (先天性疾患疑いのある患者の染色体変異関連疾患の診断補助に用いる)

○ 保険償還価格

測定項目	測定方法	保険点数	準用保険点数
染色体ゲノム DNA のコピー数変化及びヘテロ接合性の喪失	アレイ CGH 法	8,000 点	D006-4 遺伝学的検査「3」処理が極めて複雑なもの

【中医協総一 1】 臨床検査の保険適用についてから引用



アジレントホームページから引用



Affymetrix CytoScan®750k Array

私は、こちらの方が詳しい。

CNVサイズ別検出法

Method 1	Size of Deletion or Duplication (in bp, kb, or Mb)				
	1-10 bp	>10-1000 bp	>1-10 kb	>10-1000 kb	≥1 Mb
Sanger sequencing	Yes	Possible	No	No	No
NGS	Yes	Possible	Possible	Possible	Possible
MLPA	No	Yes	Possible	No	No
Long-range PCR	No	No	Possible	Possible	No
CMA (Chromosomal micro array)	No	No	Possible	Yes	Yes
FISH	No	No	No	Possible	Yes
Karyotype	No	No	No	No	Possible starting at ~3 Mb

本日のお話は、その根拠への導き方

マイクロアレイの進化と種類

Human genome projectとともに

結果解釈の基本：アーチファクト・正常バリエーション
アレイの原理・手技から
ゲノムDNAの構造から

病的異常の見分け方のコツ
データベースの利用

昔は、我流で。
やはりメンデル遺伝の理解
現在は、充実したデータ・ベースから

LOH の解釈の落とし穴

LOHは、あくまでもLOH

実際のアレイ解析例を含めて

マイクロアレイの進化と種類

Human genome projectとともに

結果解釈の基本：アーチファクト・正常バリエーション
アレイの原理・手技から
ゲノムDNAの構造から

病的異常の見分け方のコツ
データベースの利用

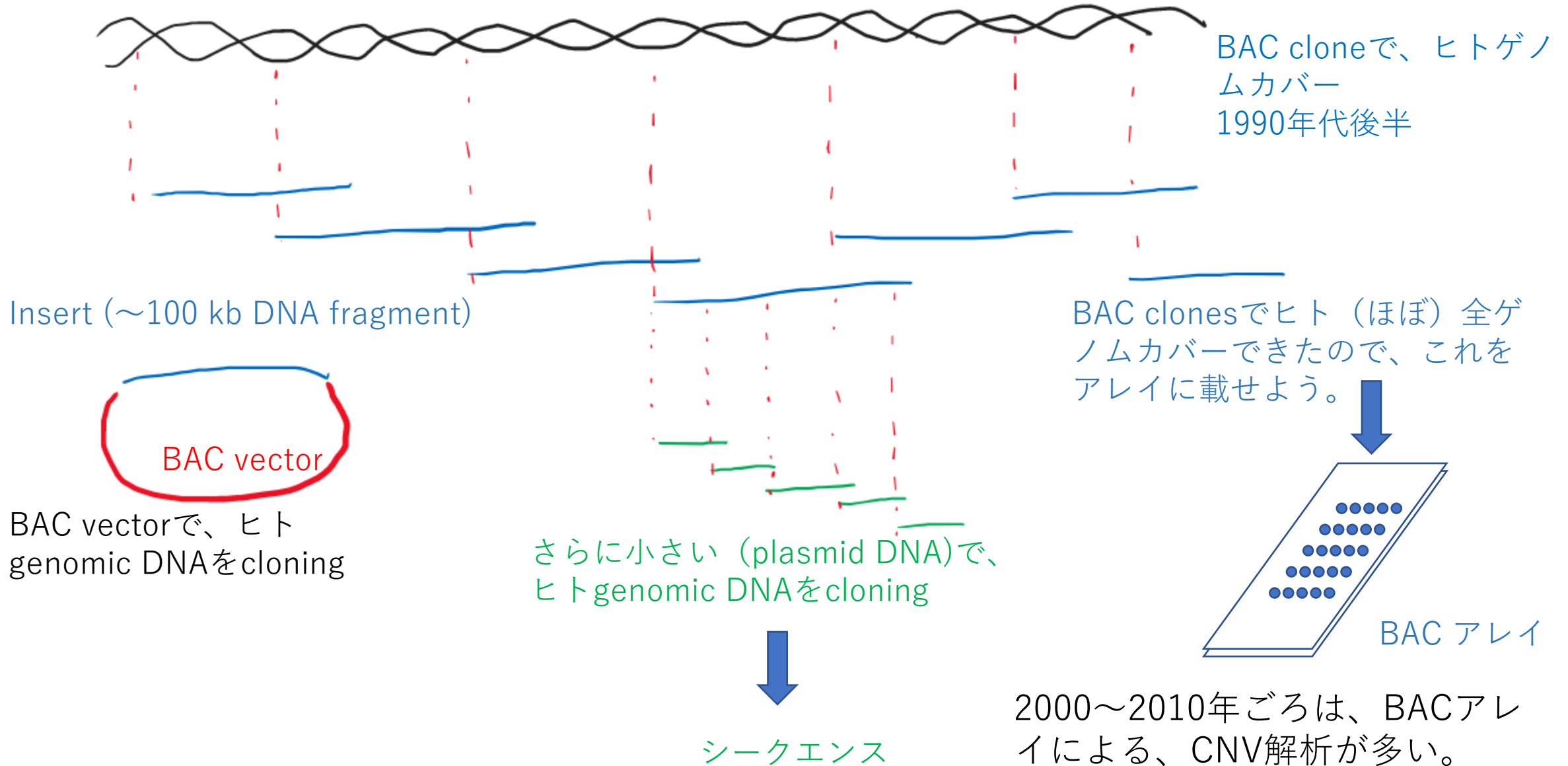
昔は、我流で。
やはりメンデル遺伝の理解
現在は、充実したデータ・ベースから

LOH の解釈の落とし穴

LOHは、あくまでもLOH

実際のアレイ解析例

Draft sequence 前(～2000年)
human genome project (NIH側)



SPECIES	UCSC VERSION	RELEASE DATE	RELEASE NAME	STATUS
MAMMALS				
Human	hg38	Dec. 2013	Genome Reference Consortium GRCh38	Available
	hg19	Feb. 2009	Genome Reference Consortium GRCh37	Available
	hg18	Mar. 2006	NCBI Build 36.1	Available
	hg17	May 2004	NCBI Build 35	Available
	hg16	Jul. 2003	NCBI Build 34	Available
	hg15	Apr. 2003	NCBI Build 33	Archived
	hg13	Nov. 2002	NCBI Build 31	Archived
	hg12	Jun. 2002	NCBI Build 30	Archived
	hg11	Apr. 2002	NCBI Build 29	Archived (data only)
	hg10	Dec. 2001	NCBI Build 28	Archived (data only)
	hg8	Aug. 2001	UCSC-assembled	Archived (data only)
	hg7	Apr. 2001	UCSC-assembled	Archived (data only)
	hg6	Dec. 2000	UCSC-assembled	Archived (data only)
	hg5	Oct. 2000	UCSC-assembled	Archived (data only)
	hg4	Sep. 2000	UCSC-assembled	Archived (data only)
	hg3	Jul. 2000	UCSC-assembled	Archived (data only)
	hg2	Jun. 2000	UCSC-assembled	Archived (data only)
	hg1	May 2000	UCSC-assembled	Archived (data only)

← この時期に作られた、ゲノム情報を使用

ヒトゲノム情報公開後は、塩基配列をもとにアレイ作成 (オリゴアレイ)

Initial sequencing and analysis of the human genome
International Human Genome Sequencing Consortium
15 February 2001 Nature 409, 860–921 (2001)

<https://genome.ucsc.edu/FAQ/FAQreleases.html#release1>
 UCSCサイトより。

ISCN表記

ISCN Nomenclature

arr[GRCh37]9p12p11.2(43315649x2,43469486_43841603x1~2,44059683x2)

arr[GRCh37]Xp22.33(2685675x1,2700316_2799420x0,2822156x1)

※ 検出されたすべてのCNV(ゲイン・ロス)・LOHに関するISCN(2016)表記であり、臨床的意義や病原性、およびコピー数は、検証されておりません。

ISCN

The International System for Human Cytogenomic Nomenclature (ISCN) is the central reference for the description of **karyotyping, FISH, and microarray results**, and provides **rules for describing cytogenetic and molecular cytogenetic findings** in laboratory reports.

現在、アレイも、NGSも、GRC37/hg19のデータをもとにしている。

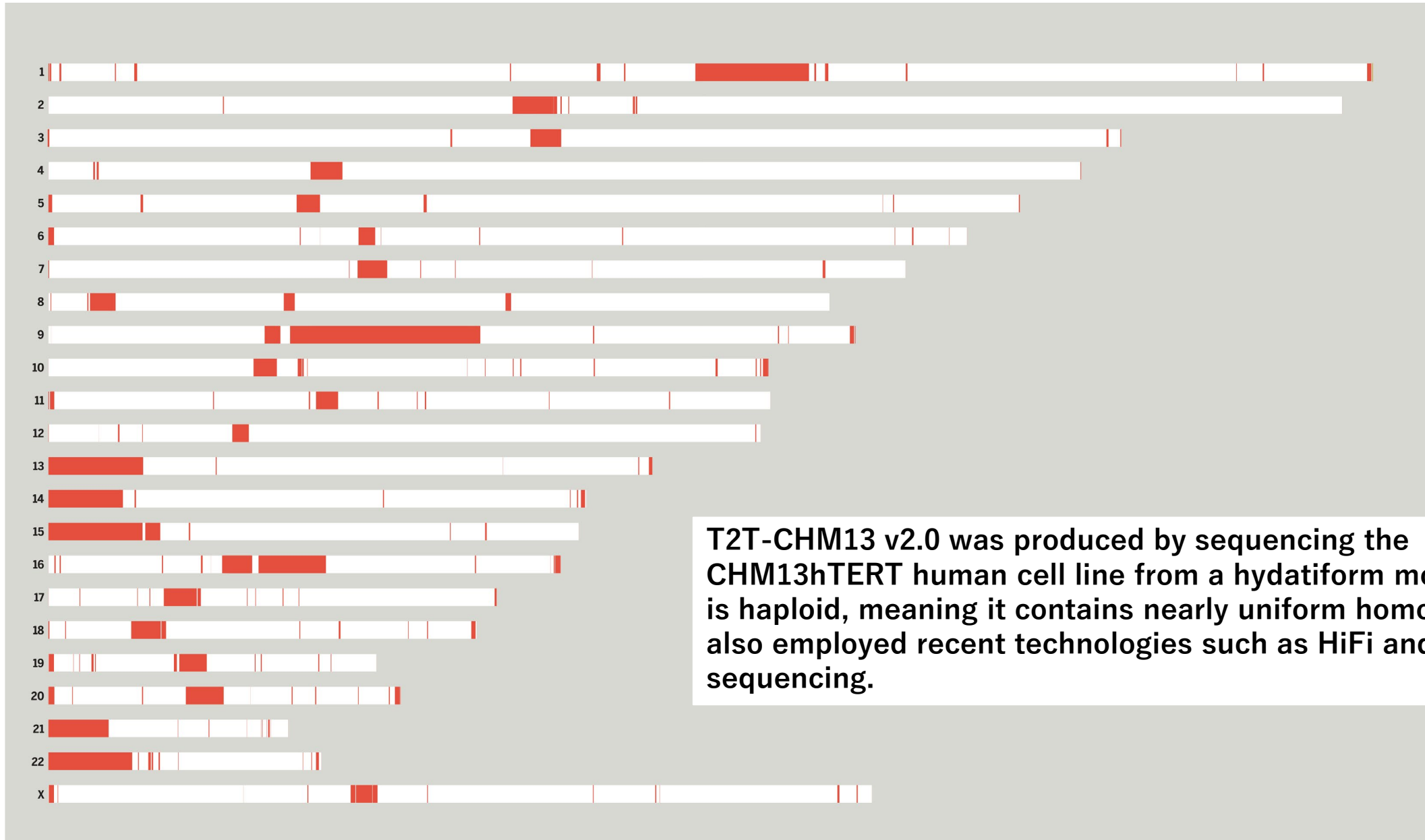
The screenshot shows the UCSC Genome Browser Gateway website. The 'Genomes' menu is open, listing various genome assemblies. Annotations with arrows point to specific items:

- A pink arrow points to 'Human GRCh38/hg38' with the text 'Dec. 2013 released'.
- A red arrow points to 'Human GRCh37/hg19' with the text 'Feb. 2009 released ★'.
- A green arrow points to 'Human T2T-CHM13' with the text 'Apr.12, 2022 T2T CHM13 v2.0 now available in the Genome Browser'.

The website header includes the University of California Santa Cruz Genomics Institute logo and the text 'Genome Browser Gateway'. The navigation bar contains links for Genomes, Genome Browser, Tools, Mirrors, Downloads, My Data, Projects, and Help. A green box on the right contains a message: 'You might want to navigate to your nearest mirror - genome-asia.u' followed by a list of links: 'User settings (sessions and custom tracks) will differ between sites.', 'Take me to genome-asia.ucsc.edu', and 'Let me stay here genome.ucsc.edu'.

すべての有用サイトを集約：UCSCサイト

T2T-CHM13 v2.0は、リピート配列の塩基配列を明らかにするため、独特の方法を取っている。

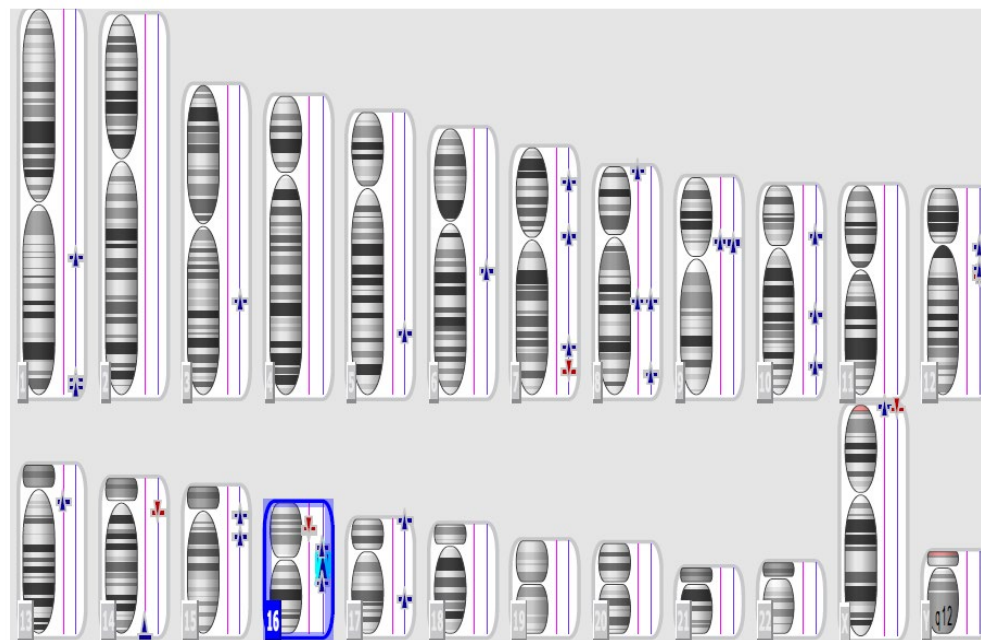
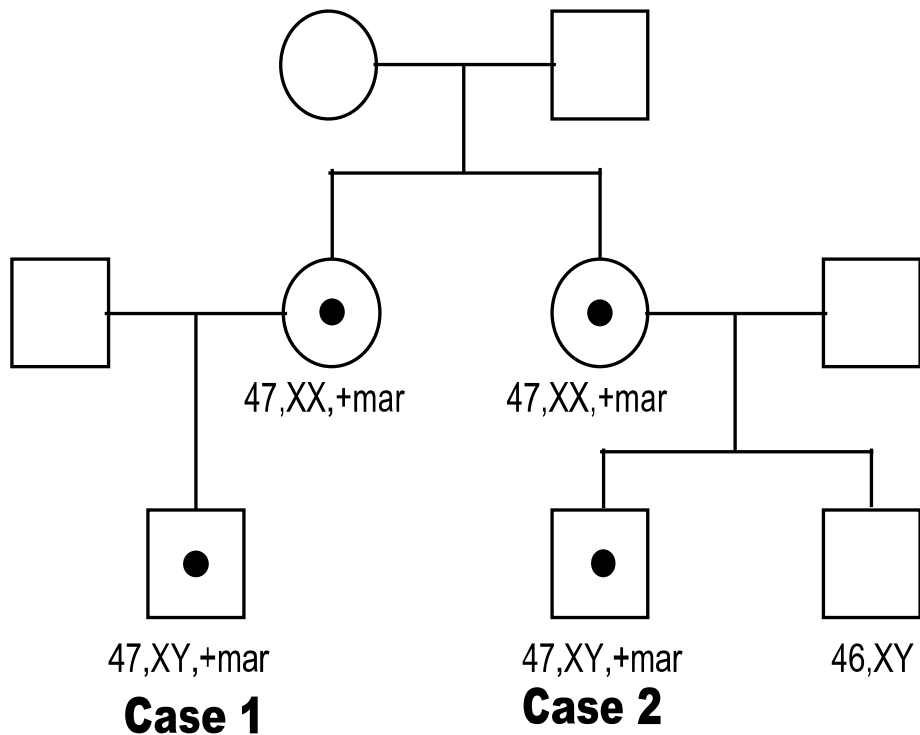


T2T-CHM13 v2.0 was produced by sequencing the CHM13hTERT human cell line from a hydatiform mole, which is haploid, meaning it contains nearly uniform homozygosity. It also employed recent technologies such as HiFi and nanopore sequencing.

例 1

GRC37/hg19のデータをもとにして作られたアレイでは、大きなマーカー染色体の由来が検出できなかった。

(この大きなmarker染色体は、ヘテロクロマチン由来だったためと思われる。)



マイクロアレイの進化と種類

Human genome projectとともに

結果解釈の基本：アーチファクト・正常バリエーション アレイの原理・手技から

ゲノムDNAの構造から

病的異常の見分け方のコツ

データベースの利用

昔は、我流で。

やはりメンデル遺伝の理解

現在は、充実したデータ・ベースから

LOH の解釈の落とし穴

LOHは、あくまでもLOH

実際のアレイ解析例

CNVを調べるには

MPS (massive parallel sequencing)

Next-generation sequencing (NGS) と同じ

SNP array

GWASゲノムワイド関連解析 (Genome Wide Association Study) とともに発展

CGH array

BAC cloneから、oligo arrayへ。

腫瘍・先天異常の網羅的染色体検査

新型出生前診断も染色体のCNVを検出するが-----

検査の別名（専門的な名称）

Non - invasive prenatal diagnosis (NIPD)

無侵襲的出生前遺伝学的検査

maternal blood cell-free fetal nucleic acid (cffNA) test

母体血細胞フリー胎児遺伝子検査

手技

MPS, massive parallel sequencing

原理は

Next-generation sequencing (NGS) と同じ

massively parallel genomic sequence (MPS)法による
無侵襲的出生前遺伝学的検査 (non-invasive prenatal genetic testing; NIPT) ,
あるいは母体血細胞フリー胎児遺伝子検査
(maternal blood cell-free fetal nucleic acid (cffNA) test)



massively parallel genomic sequence (MPS)法による
無侵襲的出生前遺伝学的検査 (non-invasive prenatal genetic testing; NIPT) ,
あるいは母体血細胞フリー胎児遺伝子検査
(maternal blood cell-free fetal nucleic acid (cffNA) test)



Ch21



Ch21

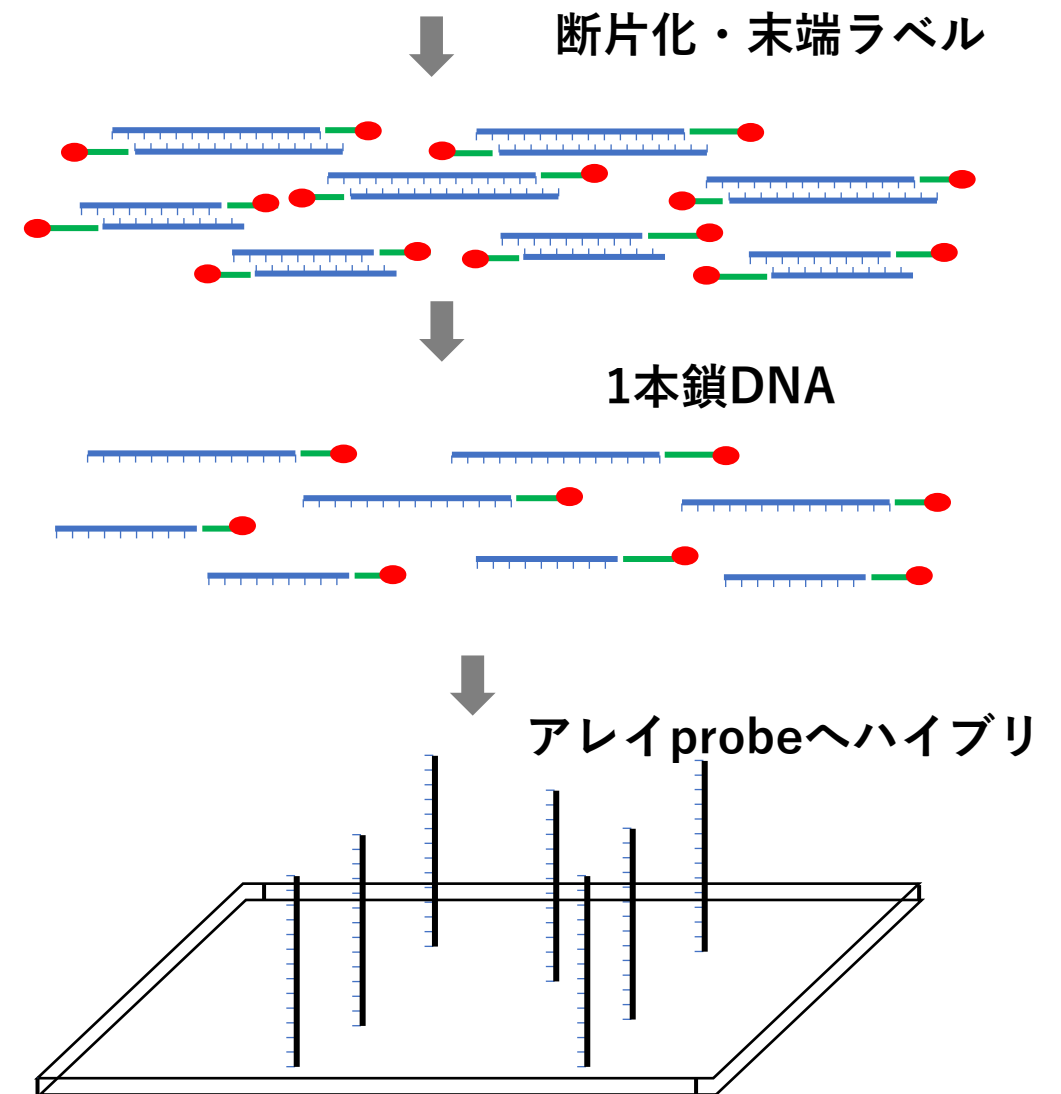
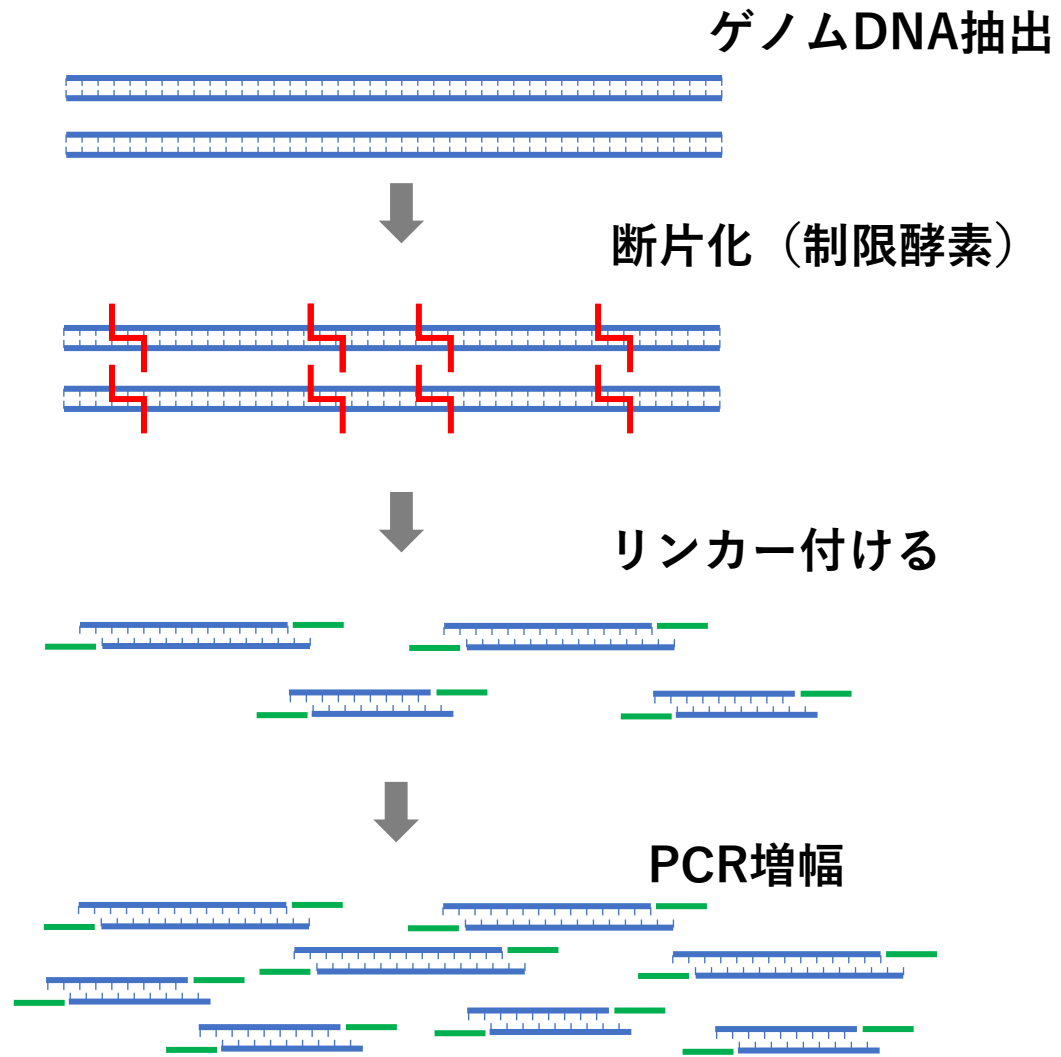
約1000万か所のDNA断片のシーケンス解析で、
1.3%か、1.5%かの差が検出できるようになっ
た。

(Sequenome社製の機器で)

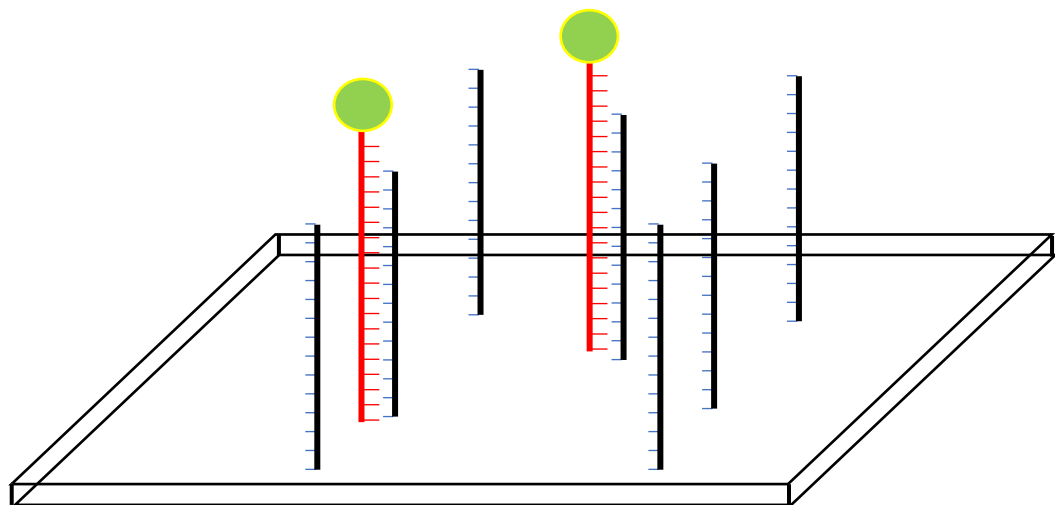
(引用先・日本産科婦人科学会雑誌第65巻第9号 関沢 明彦)

細胞DNAにも使えば、結果がデジタル的で
明確なうえ、低頻度モザイクでも検出でき
そうだが-----。

SNPs array (Affymetrics)の手技



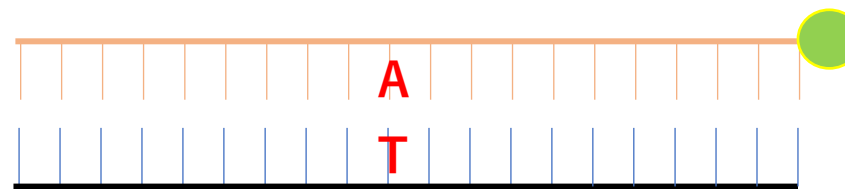
SNP array (Affymetrics)



蛍光の強さを検出

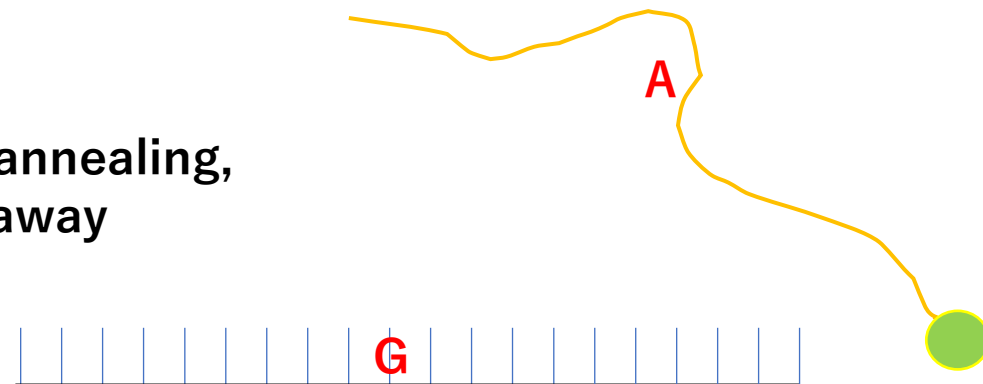
- 10-100万個レベルのSNP解析が可能---
GWASに使われる。
- 1色の蛍光強度の半定量
- CNVにも応用 (CytoScan array)
- ただし、臨床診断の認可は未 (研究使用)

tight annealing

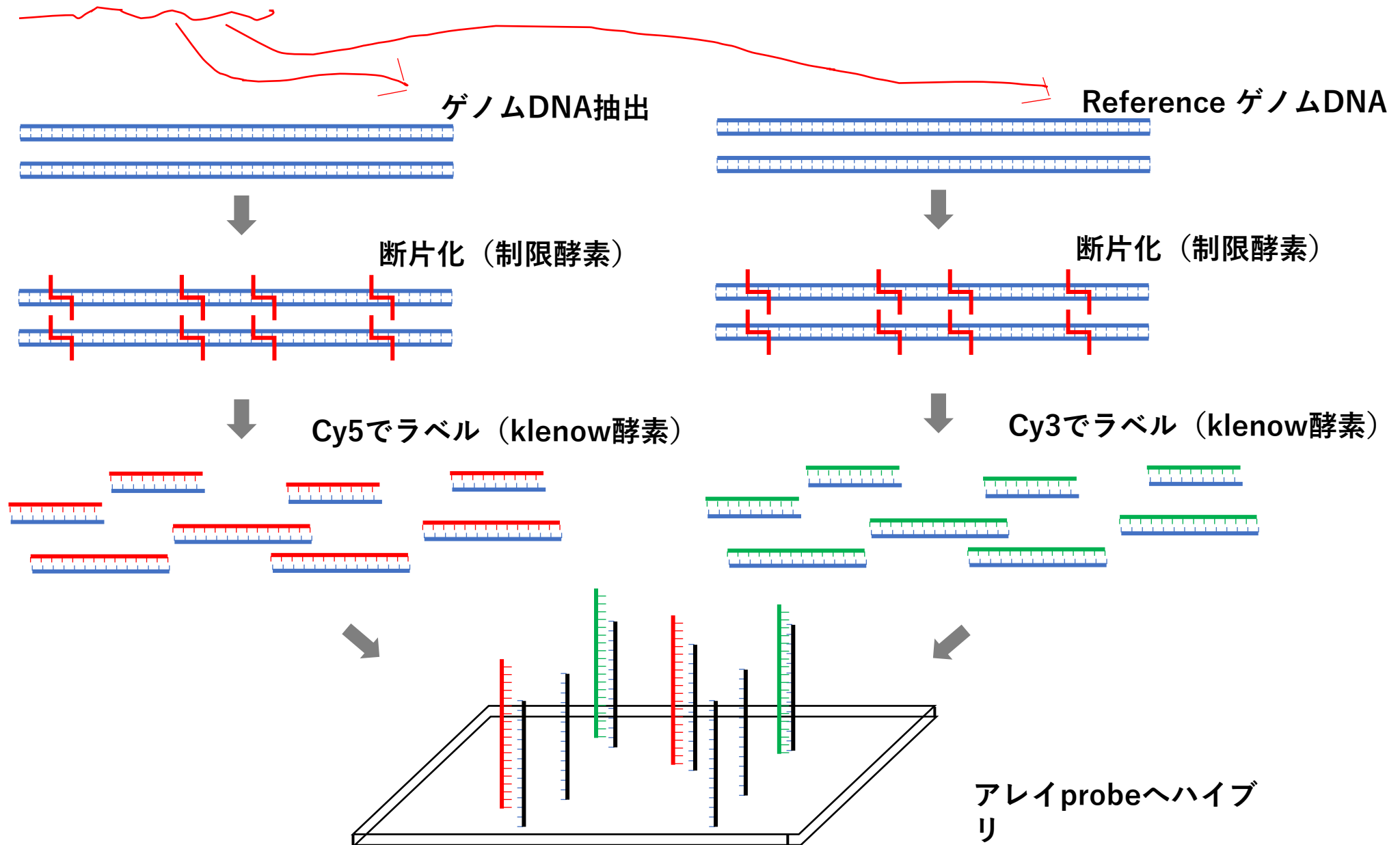


25bp oligo probe on array

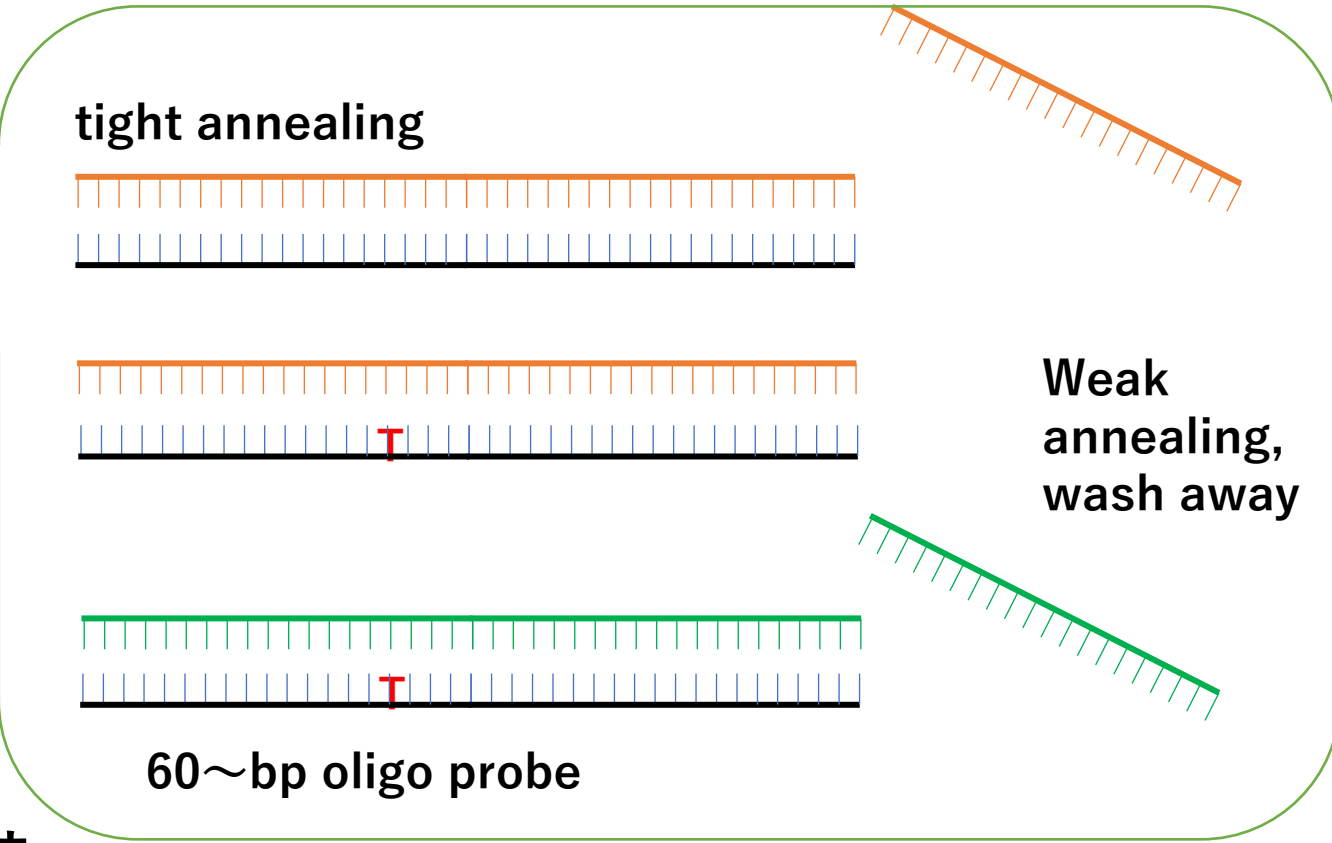
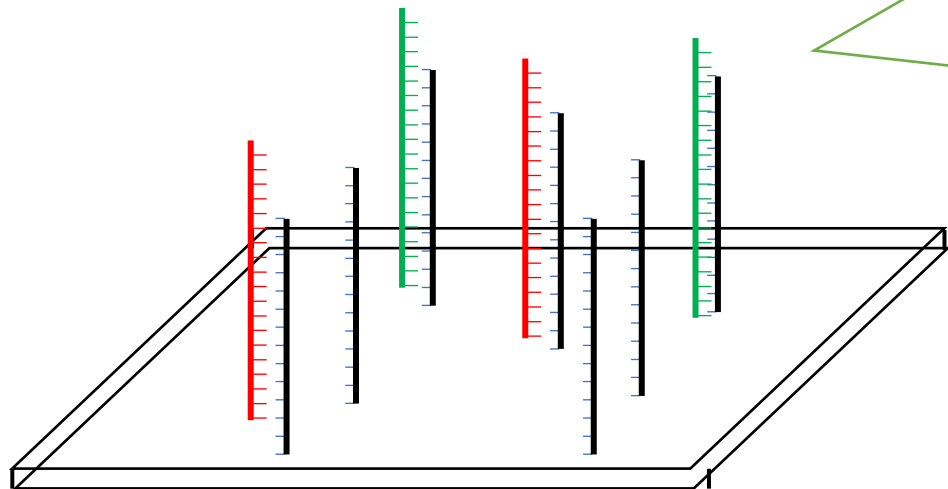
Weak annealing,
wash away



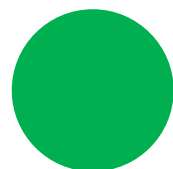
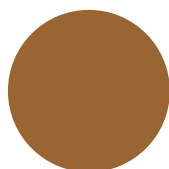
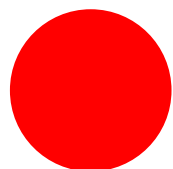
CGH (Comparative Genomic Hybridization) array (Agilent)の手技



CGH array (Agilent)



Cy5(赤) と Cy3 (緑) の蛍光の強さを比較



Cy5(赤) : Cy3(緑)

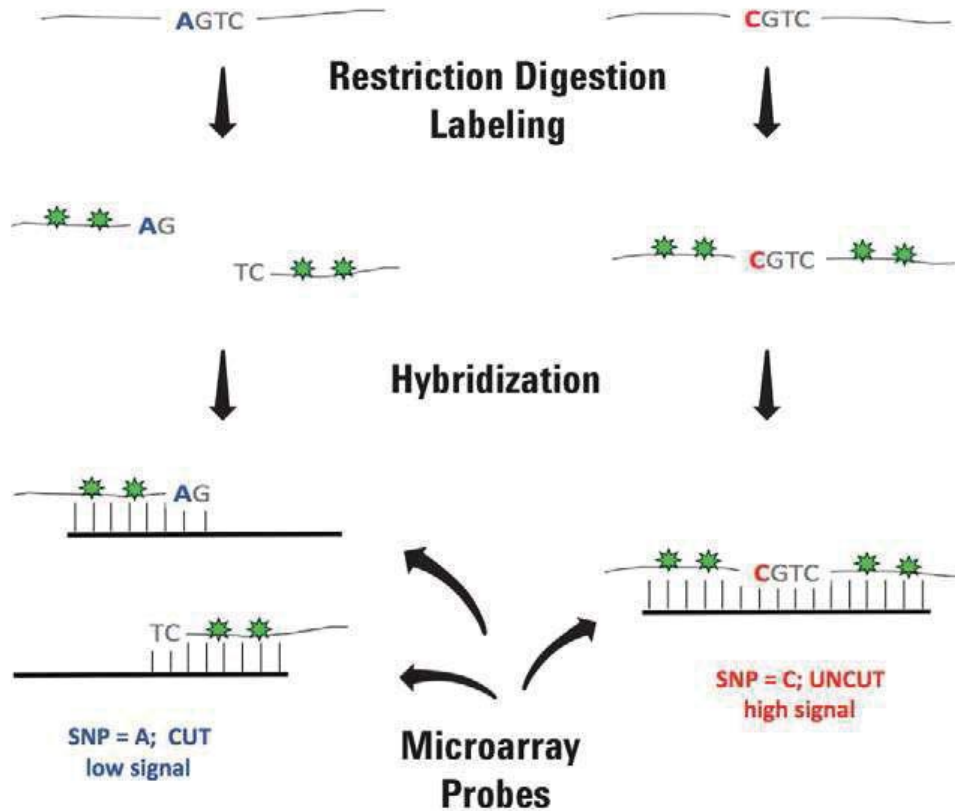
1 : 0

1 : 1

0 : 1

- 60bp あるので、SNPあってもハイブリする。(未知のSNPも無視できる。)
- 同時操作進行のreferenceなので、バイアスをあまり考えなくてよい。

CGH array + SNP (Agilent)で、SNPをどう検出するか

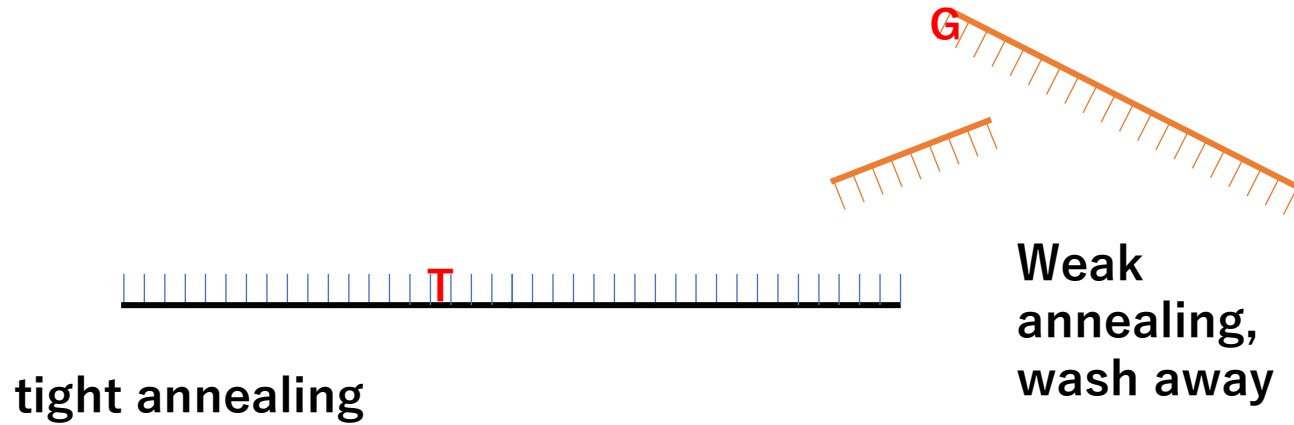


The SurePrint G3 CGH+SNP microarrays use the same Agilent CGH workflow as the SurePrint CGH-only arrays. Restriction digestion of genomic DNA allows genotyping of SNPs located in the enzymes' recognition sites.

Agilent's SurePrint G3 CGH+SNP Microarray Platform
Web サイトから。

CGH array + SNP (Agilent)

制限酵素(*Alu*/*Rsa*I)による切断により SNPs を検出

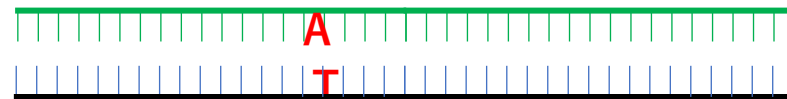
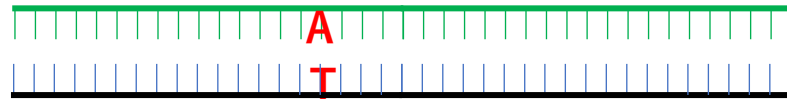
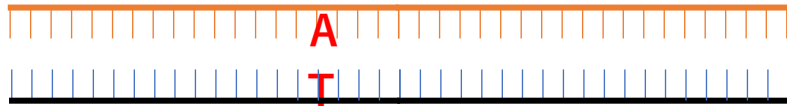


*Alu*I AG↓CT

*Rsa*I GT↓AC

tight annealing

Weak
annealing,
wash away

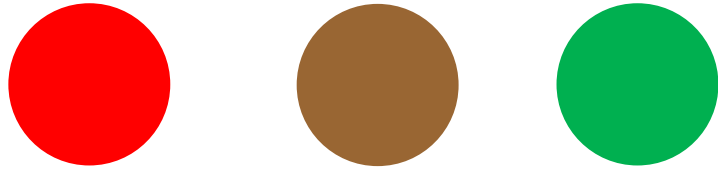


60~bp oligo probe on array

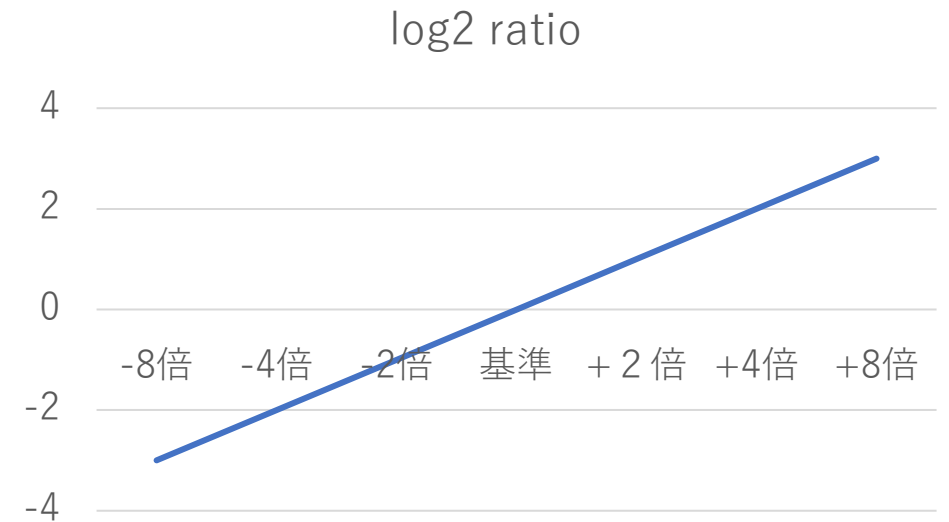
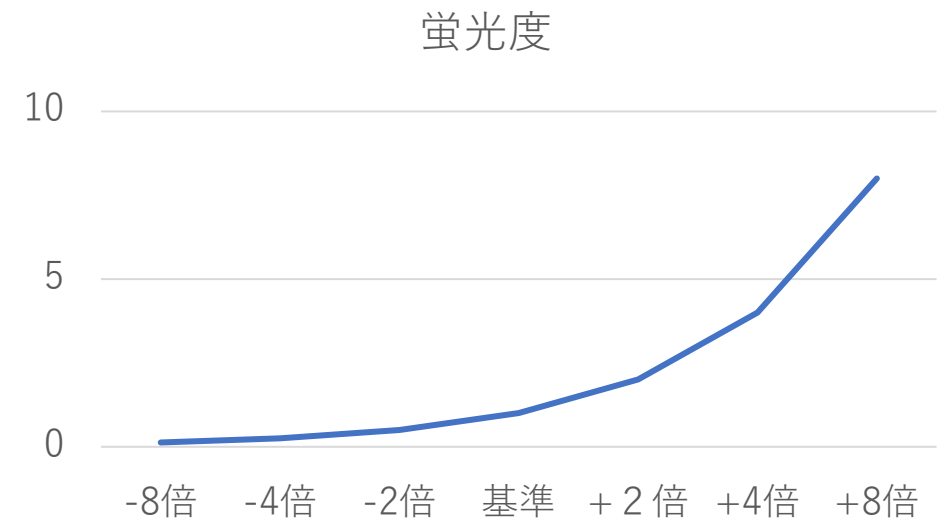
- ~60bpのoligoのハイブリ条件でよい。(20bp~を検出するわけではない)
- SNP検出もreferenceとの蛍光度の差で検出。

CGH array (Agilent)

Cy5(赤) と Cy3 (緑) の蛍光の強さを比較



Cy5(赤)sample : Cy3(緑) reference



基準からの倍率	-8倍	-4倍	-2倍	基準 (reference)	+2倍	+4倍	+8倍
蛍光度測定値	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8
log2 ratio	-3	-2	-1	0	1	2	3

染色体 Chr	最小始点-終点(bp) 最大始点-終点(bp) Min Start-Stop(bp) Max Start-Stop(bp)	最小サイズ(kb) 最大サイズ(kb) Min Size(kb) Max Size(kb)	最小サイトバンド 最大サイトバンド Min Cytoband Max Cytoband	ゲイン/ロス Gain/Loss	アノテーション Annotations
chr9	43469486-43841603 43315649-44059683	372.118 744.035	p12 - p11.2 p12 - p11.2	-0.548680	FAM74A7, SPATA31A6, CNTNAP3B, CNTNAP3P2
chrX	2700316-2799420 2685675-2822156	99.105 136.482	p22.33 p22.33	-1.746568	XG, GYG2

ゲイン/ロス

		1/4	1/3	monosomy	diploid	trisomy	tetrasomy	6ploid	8ploid
allele数	0			1	2	3	4		
蛍光の強さ (*)	0	0.25	0.333333	1	2	3	4	6	8
ration (2 vs *)	0	0.125	0.166667	0.5	1	1.5	2	3	4
log2 ratio	#NUM!	-3	-2.58496	-1	0	0.584963	1	1.584963	2

Ratio thresholds signify gains and losses based on a theoretical ratio of a single copy gain (3:2, log2 ratio of 0.585) and single copy loss, (1:2, log2 ratio of -1), albeit the actual ratio observed is typically significantly lower than the theoretical.

理論値にならないことがほとんど。ノイズ、referenceのコピー数の違いなどから

Cancer Informatics 2006
Computational Methods for the Analysis of Array
Comparative Genomic Hybridization
Raj Chari, William W. Lockwood and Wan L. Lam

染色体 Chr	最小始点-終点(bp) 最大始点-終点(bp) Min Start-Stop(bp) Max Start-Stop(bp)	最小サイズ(kb) 最大サイズ(kb) Min Size(kb) Max Size(kb)	最小サイトバンド 最大サイトバンド Min Cytoband Max Cytoband	ゲイン/ロス Gain/Loss	アノテーション Annotations
chr9	43469486-43841603 43315649-44059683	372.118 744.035	p12 - p11.2 p12 - p11.2	-0.548680	FAM74A7, SPATA31A6, CNTNAP3B, CNTNAP3P2
chrX	2700316-2799420 2685675-2822156	99.105 136.482	p22.33 p22.33	-1.746568	XG, GYG2

ゲイン/ロス

ISCN表記

ISCN Nomenclature

arr[GRCh37] 9p12p11.2(43315649x2,43469486_43841603x1~2,44059683x2)

arr[GRCh37] Xp22.33(2685675x1,2700316_2799420x0,2822156x1)

CHG-arrayは、reference(どこかの個人のDNA) との、DNA断片の相対的量の比較。

- 均衡転座があるかどうかはわからない。
- \log_2 の数字は、正確にコピー回数を表しているとは限らない (ISCN表記では、吟味され正確に表示されている。)
- 増加しているDNAが隣接していないかもしれない。
(Yの短腕末端 (pseudo-autosomal region)はX末端に位置して表示ししまうことがある。と注意書きあり)

マイクロアレイの進化と種類

Human genome projectとともに

結果解釈の基本：アーチファクト・正常バリエーション

アレイの原理・手技から

ゲノムDNAの構造から

病的異常の見分け方のコツ

データベースの利用

昔は、我流で。

やはりメンデル遺伝の理解

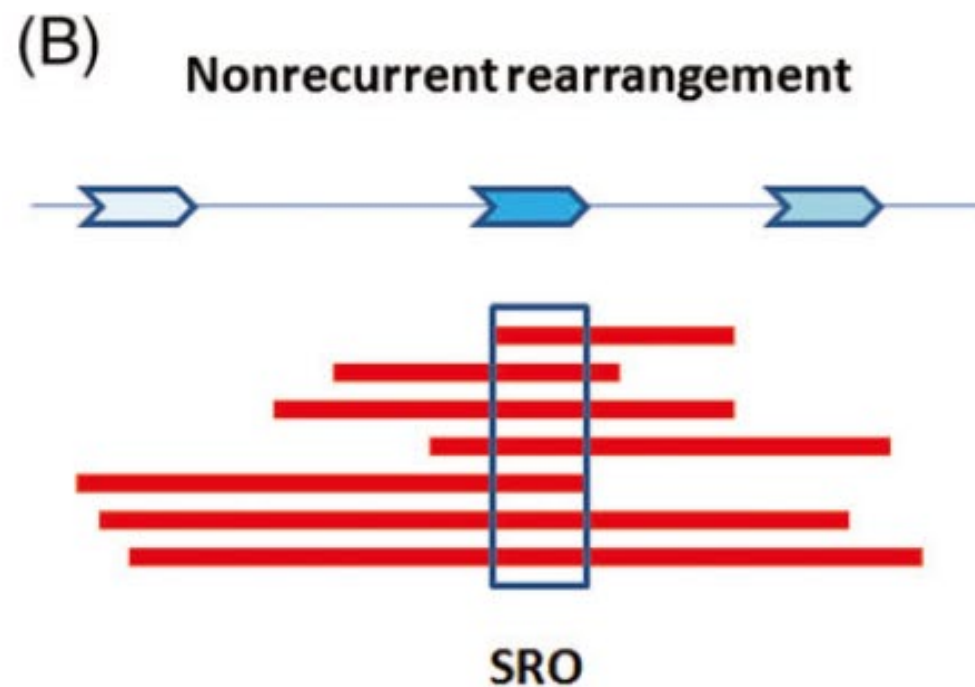
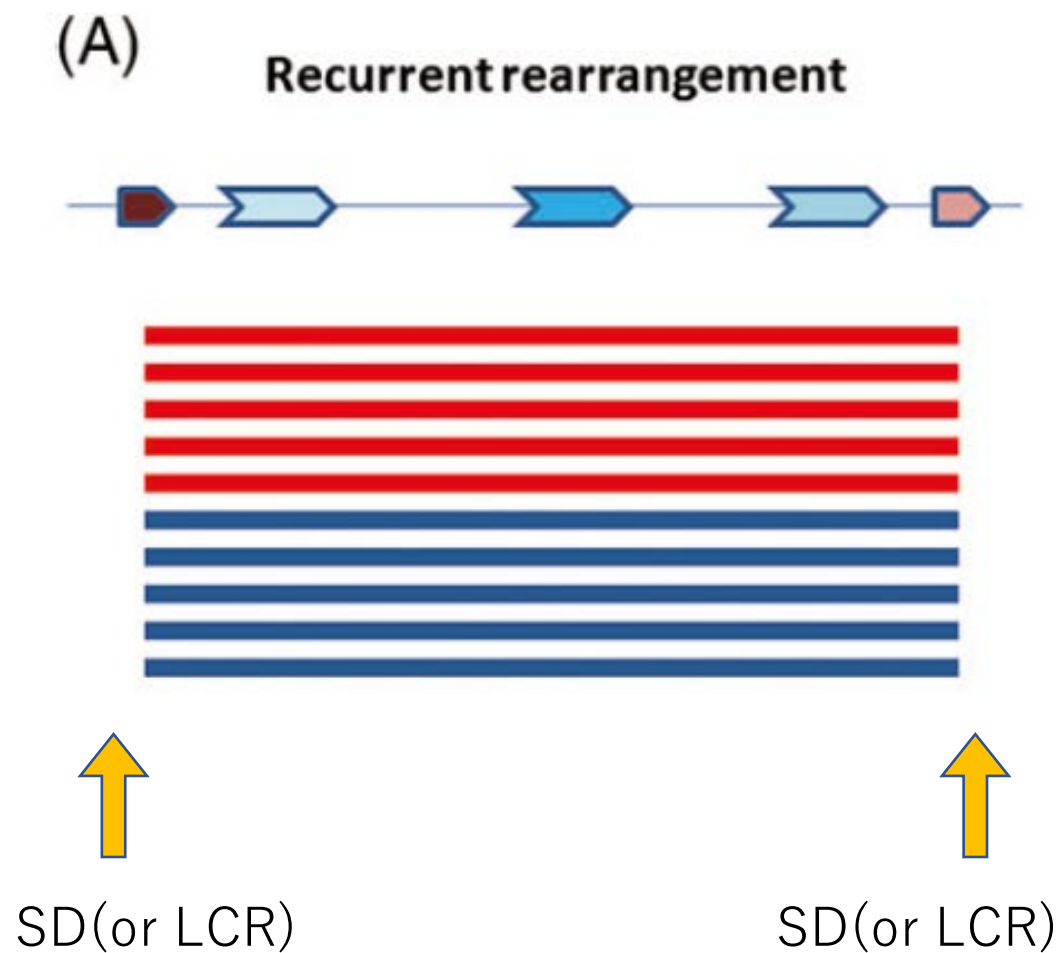
現在は、充実したデータ・ベースから

LOH の解釈の落とし穴

LOHは、あくまでもLOH

実際のアレイ解析例

欠失（重複）のパターンは、二通り



Harel, T., and Lupski, J. R. (2018). Genomic Disorders 20 Years On—Mechanisms for Clinical Manifestations. *Clin. Genet.* 93 (3), 439–449.

ChIP-seq hide	Stall Nucleosome hide	SUNY SwitchGear hide	17 SwitchGear TSS hide	TFBS Conserved hide	15 miRNA Targets hide
UCSF Brain Methylation hide	UMMS Brain Hist hide	UW Repli-seq hide	Vista Enhancers hide		

Comparative Genomics refresh

Conservation hide	Cons 46-Way hide	18 Cons Indels MmCf hide	18 Evo Cpg hide	GERP hide	phastBias gBGC hide
Primate Chain/Net hide	Placental Chain/Net hide	Vertebrate Chain/Net hide	CHM13 alignments hide		

Neandertal Assembly and Analysis refresh

Denisova Assembly and Analysis refresh

Variation refresh

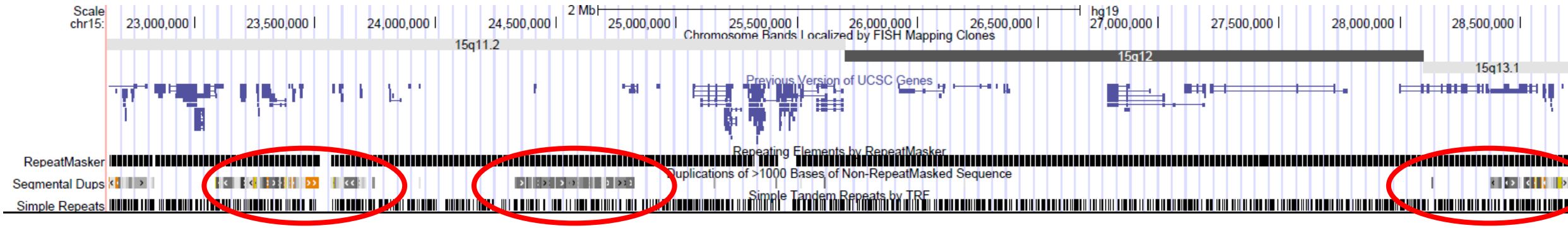
dbSNP 153 hide	1000G Archive hide	dbSNP Archive hide	dbVar Common Struct Var hide	DGV Struct Var hide	EVS Variants hide
ExAC hide	Genome In a Bottle hide	18 Genome Variants hide	GIS DNA PET hide	gnomAD hide	HAIB Genotype hide
18 HapMap SNPs hide	HGDP Allele Freq hide	Platinum Genomes hide	SNP/CNV Arrays hide		

Repeats refresh

RepeatMasker dense	Interrupted Rpts hide	Microsatellite hide	NumtS Sequence hide	Segmental Dups dense	Self Chain hide
Simple Repeats dense	WM + SDust hide				

refresh

Recurrent CNVは、Segmental duplication (low copy repeat) どうして起こしやすい。



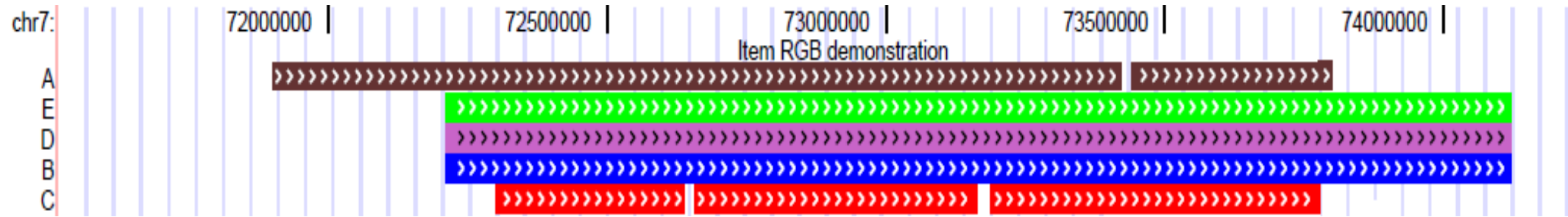
Segmental duplication

Segmental duplication

Segmental duplication



Williams症候群4名の、欠失部位



SNP5.0で、初期のころの、アレイtrial

Segmental duplication(SD) (low copy repeat), Copy number variation (CNV) ????

Copy number variation (CNV)

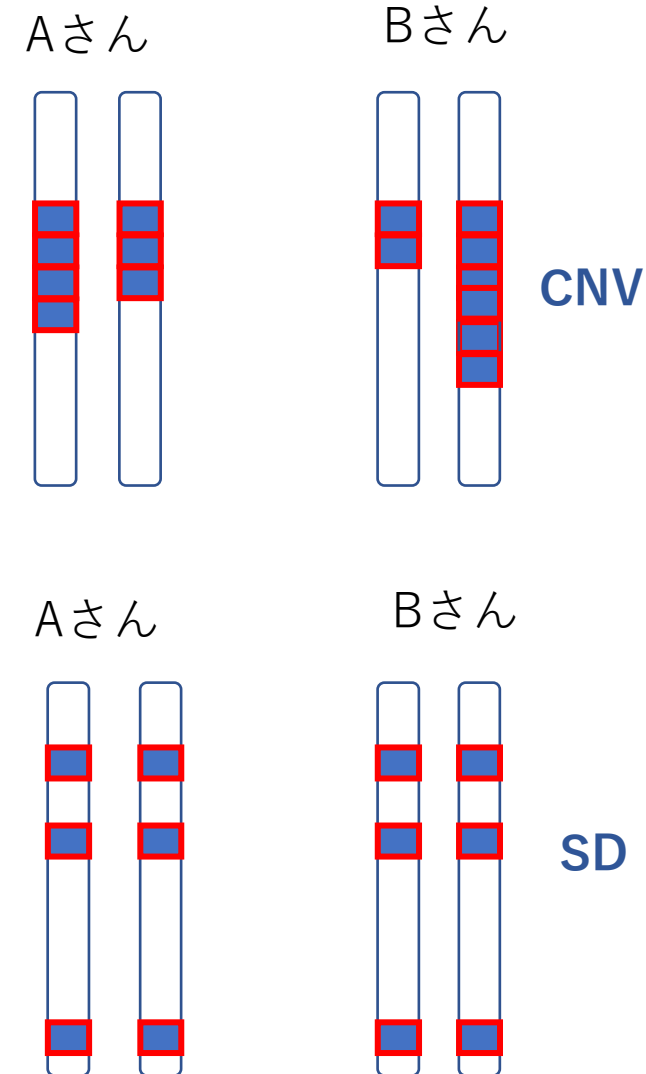
ヒトによって、ある領域のDNA断片のコピー数が違う。

Segmental duplication(SD) (low copy repeat),
1個体のヒト染色体内 (ハプロイドで)、同じような (90%以上同じ) 配列の断片が、あちらこちらに存在する。

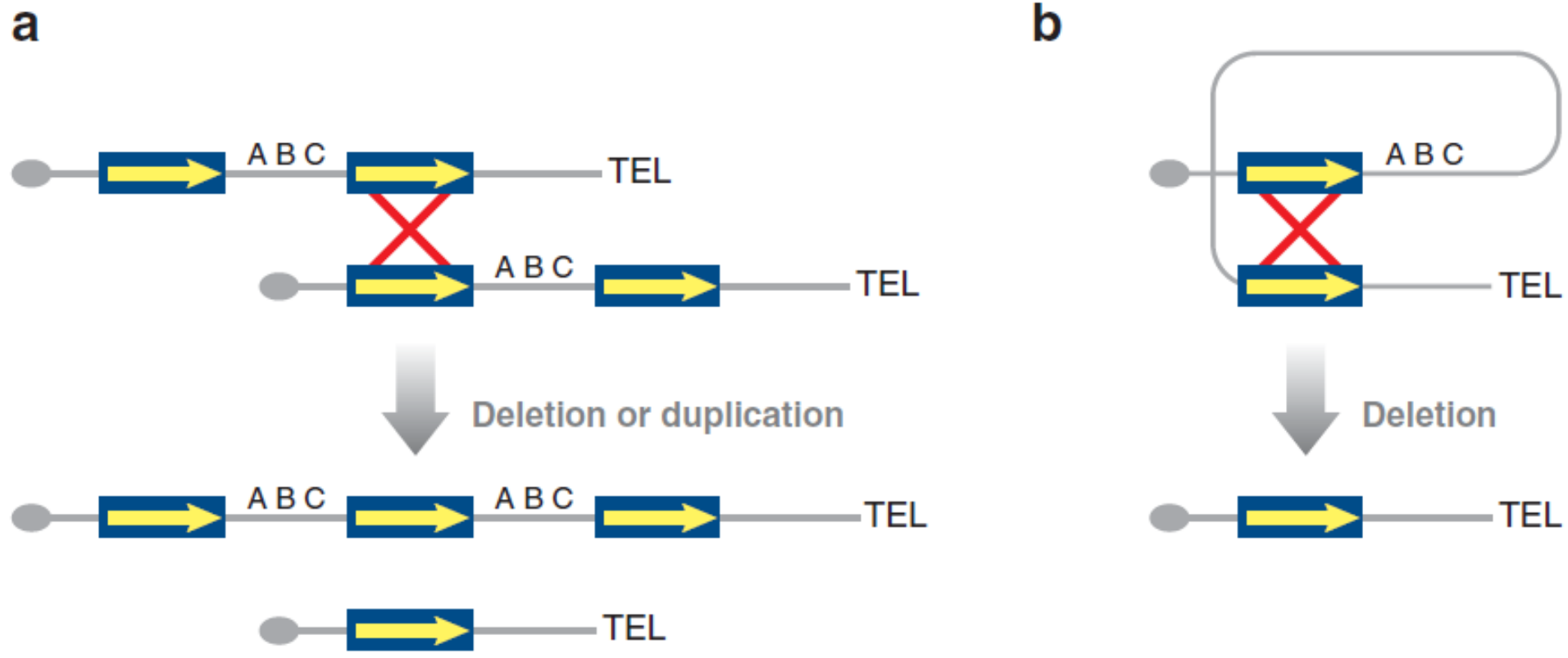
(だれもが、同じところに同じ数持っている。
みんな同じように存在する。)

(実際は、repeat 配列で構成されており、他人によって1つのSDの長さや回数が違う。)

SDは、CNVの原因になりえるが、すべてのCNVの原因でない。



Segmental duplication (low copy repeat)が、起こす Recurrent CNVの推定されている機序。



Structural Variation of the Human Genome
Andrew J. Sharp, Ze Cheng, and Evan E. Eichler
Annual Review of Genomics and Human Genetics

小さな領域でも起こっている。

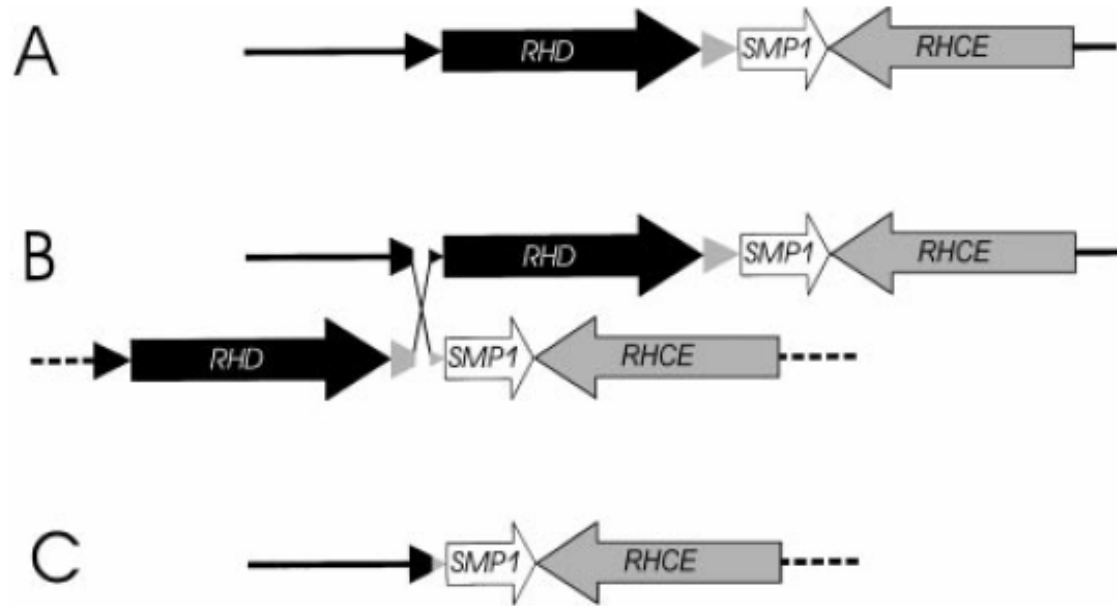


Figure 7. Model of the proposed mechanism causing the prevalent *RHD*⁻ haplotypes in whites. (A) The physical structure of the *RHD* and *RHCE* gene locus. (B) An unequal crossing-over between the upstream and downstream *Rhesus* boxes can be triggered by their high homology. The breakpoint region in the *Rhesus* boxes was found to be of 100% homology for 903 bp (Figure 5). (C) Resolving the crossed-over chromosome yields the *RH* gene structure of the extant *RHD*⁻ haplotype.

Rh(-)の人は、先祖にRHCE遺伝子に存在する、SD (LCR) どうしで、組み換えが起こって欠失している。

F F Wagner, W A Flegel. RHD gene deletion occurred in the Rhesus box. Blood 2000 Jun 15;95(12):3662-8

Segmental duplication (low copy repeat)が、起こすRecurrent CNVは、頻度が多いので(検査会社の) FISHで解析できることが多い。

13染色体

13染色体 (先天性網膜芽細胞腫RB1)

15染色体 (アンジェルマン症候群)

15染色体 (プラダーウイリ症候群)

17染色体 (ミラーディカー症候群)

18染色体

1染色体(1p36欠失症候群)

21染色体

22染色体(22q11欠失) (CATCH22) conotruncal anomaly face症候群

velo-cardio-facial症候群 DiGeorge症候群

4染色体 (ウォルフ・ヒルシュホーン症候群)

5染色体(ソトス症候群)

7染色体 (ウィリアムス症候群)

|
|
|

SRL会社ホームページから部分的に引用

<https://test-guide.srl.info/hachioji/test/detail/01854A101>

Recurrent CNVは、頻度が多いので診断できたら、参照する資料が多い。

臨床症状、治療、頻度、遺伝形式の情報が、容易に得られる。

CGHアレイの前に、FISHで診断できれば、費用が安くすんでよいが-----。

症例によっては、アレイ解析が必要な場合もある。



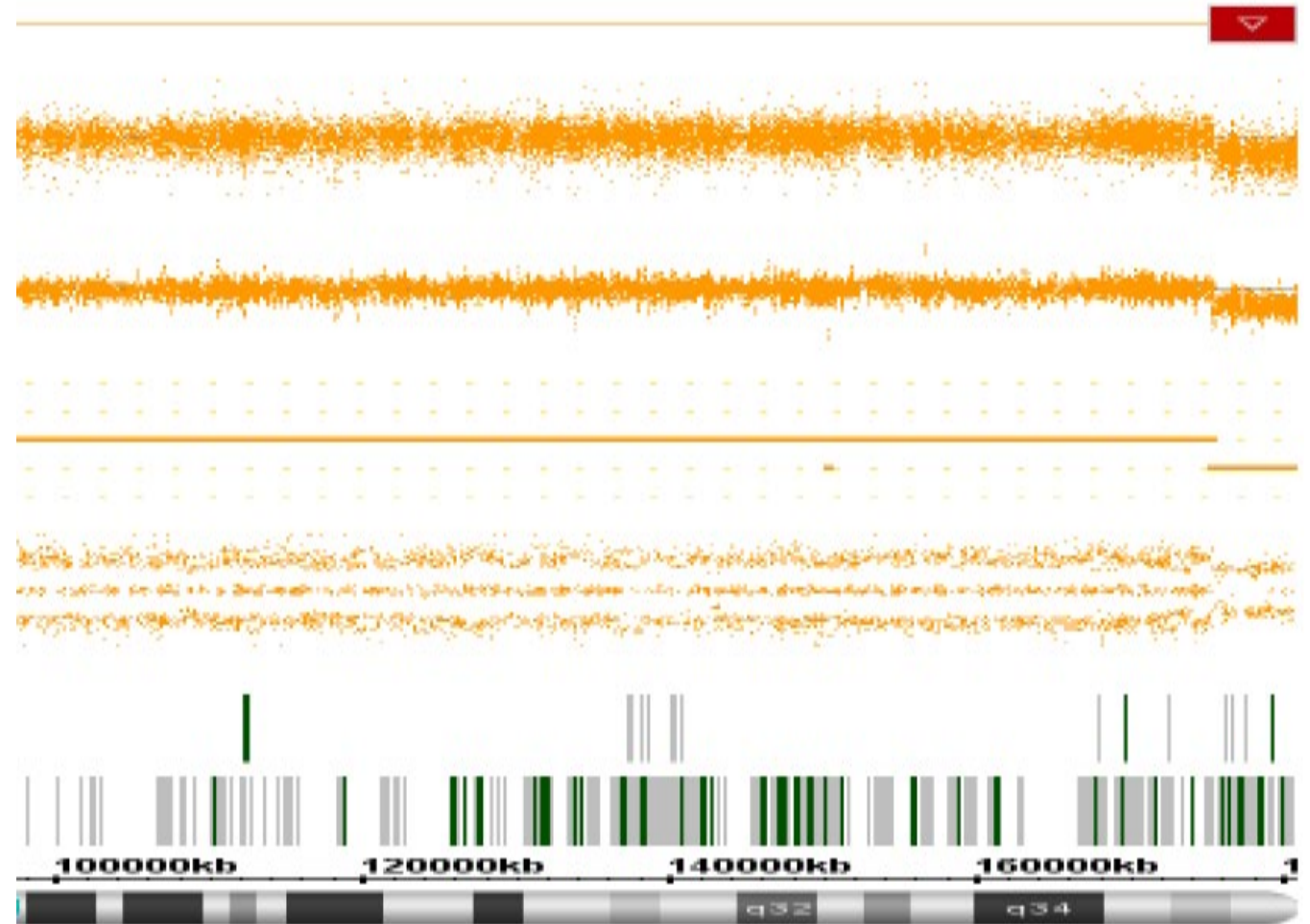
FISHでNSD1の欠失結果
Sotos症候群と診断。

のわりには、重症

一般的なSotos症候群欠失部位

CPLX2 (605033), THOC3 (606929), NOP16 (612861), CLTB (118970), GPRIN1 (611239), SNCB (602569), UNC5A (607869), HK3 (142570), UIMC1 (609433), ZNF346 (605308), FGFR4 (134935), **NSD1 (606681)**, RAB24 (612415), PRELID1 (605733), MXD3 (609450), LMAN2 (609551), RGS14 (602513), SLC34A1 (182309), PFN3 (612812), F12 (610619), GRK6 (600869), DBN1 (126660), PDLIM7 (605903), DOK3 (611435), DDX41 (608170), B4GALT7 (604327), PROP1 (601538), NHP2 (606470), HNRNPAB (602688), AGXT2L2 (614683), COL23A1 (610043), CLK4 (607969), ZNF354A (602444), GRM6 (604096), ADAMTS2 (604539), RUFY1 (610327), HNRNPH1 (601035), CANX (114217), MAML1 (605424), LTC4S (246530), MGAT4B (604561), SQSTM1 (601530), MAPK9 (602896), GFPT2 (603865), CNOT6 (608951), SCGB3A1 (606500), FLT4 (136352), MGAT1 (160995), ZFP62 (610281), BTNL3 (606192), TRIM7 (609315), TRIM41 (610530), GNB2L1 (176981)

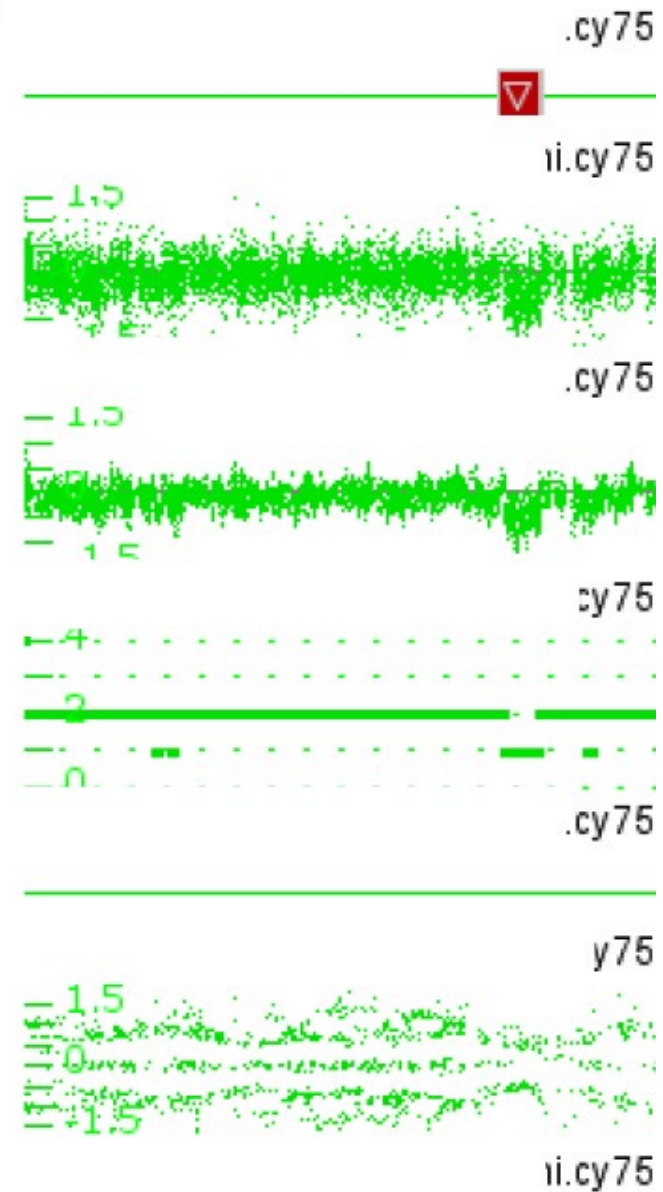
アレイで、NSD1を含む大きな欠失を検出



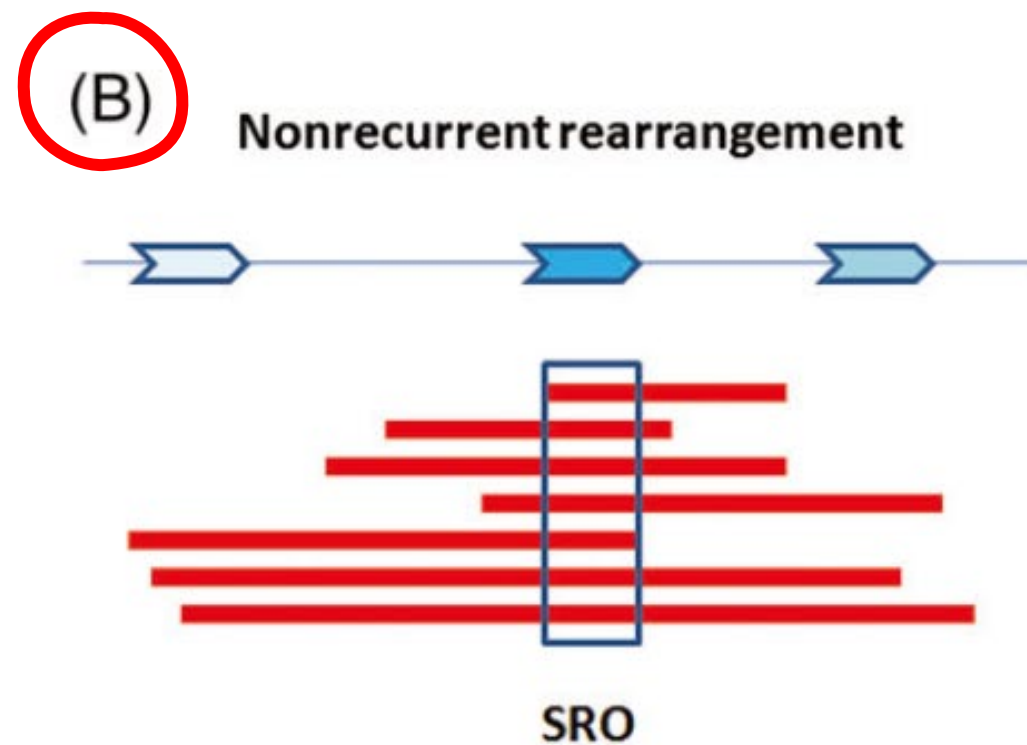
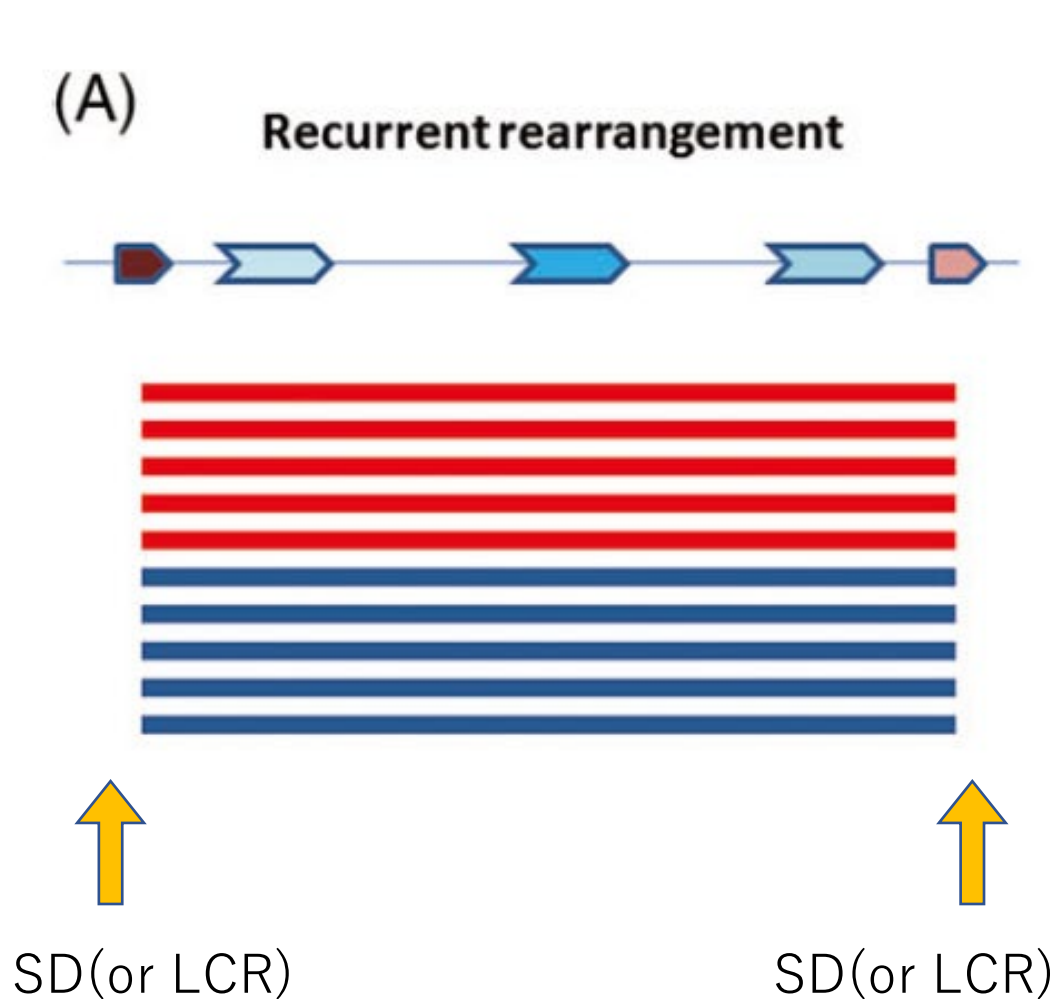
Smith-Magenis Syndromeは、*RAI1*のhaploinsufficiencyで発症 FISH診断用probeは、*RAI1*でない。

Loss
17 p11.2
1279.711bp
TNFRSF13B, MPRIP, PLD6, FLCN, COPS3, NT5M,
SMCR9, MED9, RASD1, PEMT, **RAI1**, SMCR5, SREBF1,
MIR33B, TOM1L2, LRRC48, ATPAF2, C17orf39, DRG2,
MYO15A

FISHで陰性、アレイでSMS



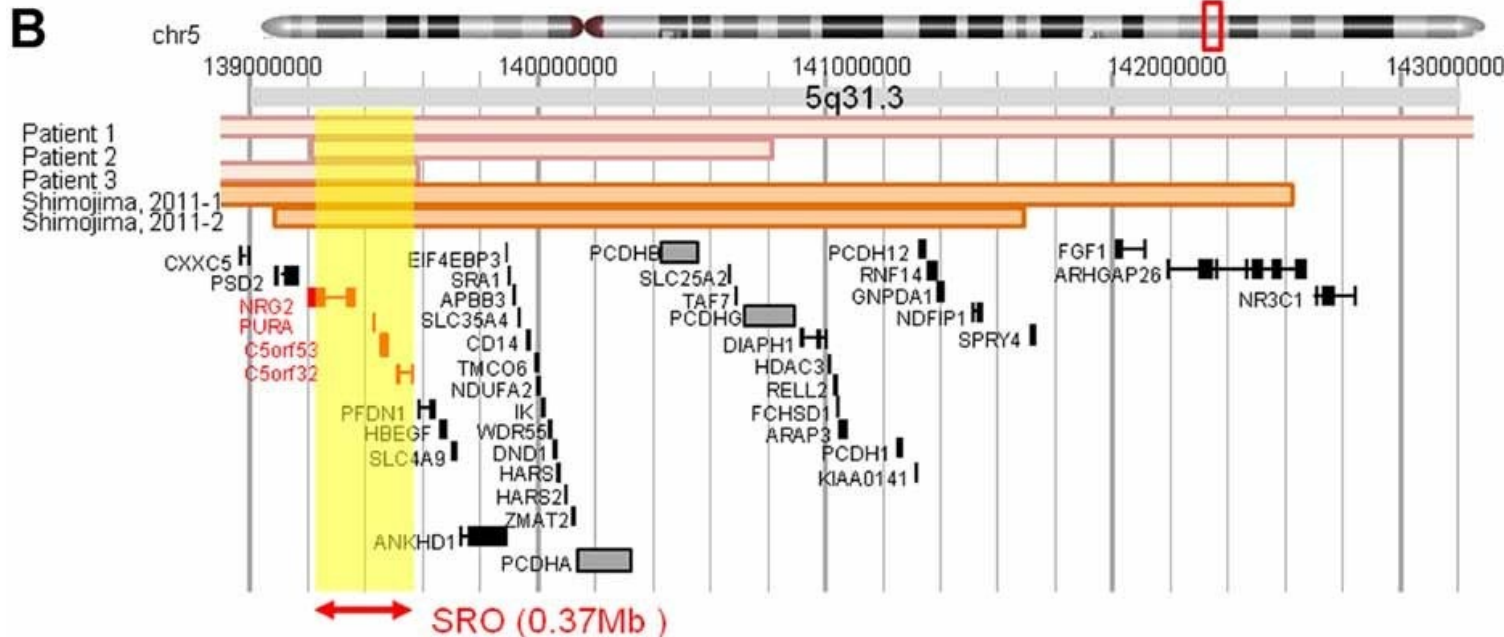
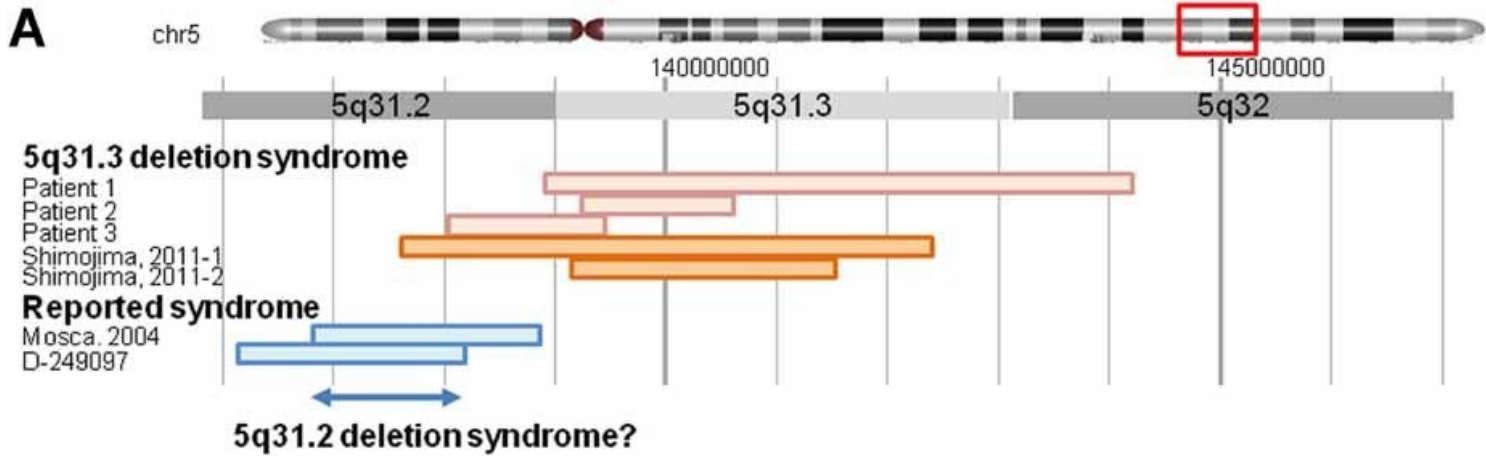
欠失（重複）のパターンは、二通り



Harel, T., and Lupski, J. R. (2018). Genomic Disorders 20 Years On-Mechanisms for Clinical Manifestations. Clin. Genet. 93 (3), 439–449.

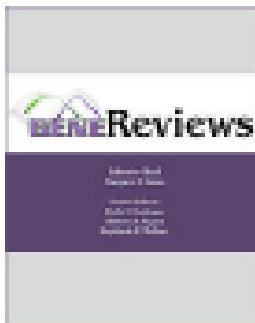
Non-recurrent CNVは、同じ欠失範囲の症例が、見つかる可能性が少ない。
どう、診断を進めるか。

5p31.3 deletion syndrome (?)



These patients showed similar clinical features including severe neonatal hypotonia, neonatal feeding difficulties, respiratory distress, characteristic facial features, and severe developmental delay.

NRG2 is one of the members of the neuregulin family related to neuronal and glial cell growth and differentiation, thus making *NRG2* a good candidate for the observed phenotype. Moreover, *PURA* is also a good candidate because *Pura*-deficient mice demonstrate postnatal neurological manifestations.



PURA-Related Neurodevelopmental Disorders

Margot RF Reijnders, MD,¹ Richard J Leventer, MBBS, BMedSci, PhD, FRACP,² Bo Hoon Lee, MD,³ Diana Baralle, MBBS, MD, FRCP,^{4,5} Paulo Selber, MD, SBOT, FRACS,⁶ Alex R Paciorkowski, MD, FACMG,³ and David Hunt, MBBS, PhD, MRCP⁴

Created: April 27, 2017.

Table 1. Molecular Genetic Testing Used in *PURA*-Related Neurodevelopmental Disorders

Gene ¹	Method	Proportion of Probands with a Pathogenic Variant ² Detectable by Method
<i>PURA</i>	Sequence analysis ³	71/79 ⁴
	Gene-targeted deletion/duplication analysis ⁵	Unknown ⁶
	CMA ⁷	8/79 ⁸

¹ See Table A. Cytos and Databases for chromosome locus and nomenclature

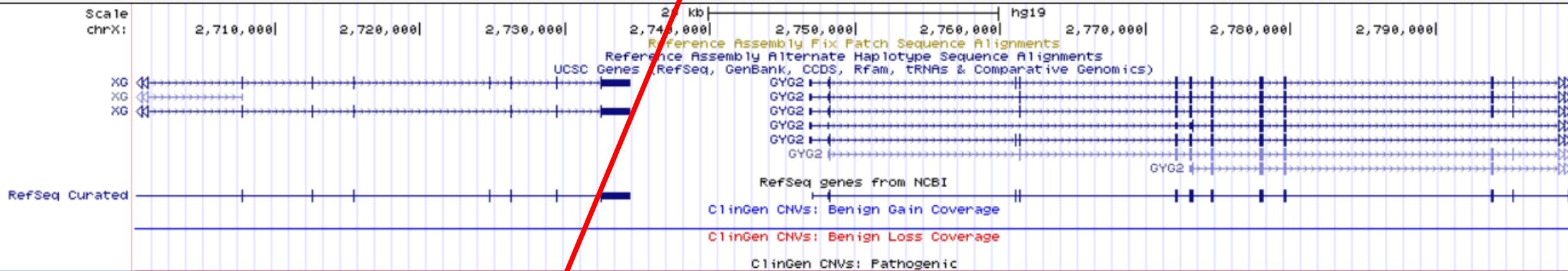
Table 5. *PURA* Pathogenic Variants Discussed in This *GeneReview*

DNA Nucleotide Change	Predicted Protein Change	Reference Sequences
c.289A>G	p.Lys97Glu	NM_005859.4 NP_005850.1
c.596G>C	p.Arg199Pro	
c.697_699delTTC	p.Phe233del	
c.734G>C	p.Arg245Pro	
c.812_814delTCT	p.Phe271del	

UCSC Genome Browser on Human (GRCh37/hg19)

move <<< << < > >> >>> zoom in 1.5x 3x 10x base zoom out 1.5x 3x 10x 100x

multi-region chrX:2,700,316-2,799,420 99,105 bp. chrX:2,700,316-2,799,420 **染色体 (chr#:)とbpの場所を打ち込む**



染色体 Chr	最小始点-終点(bp) 最大始点-終点(bp) Min Start-Stop(bp) Max Start-Stop(bp)	最小サイズ(kb) 最大サイズ(kb) Min Size(kb) Max Size(kb)	最小サイトバンド 最大サイトバンド Min Cytoband Max Cytoband	ゲイン/ロス Gain/Loss	アノテーション Annotations
chr9	43469486-43841603 43315649-44059683	372.118 744.035	p12 - p11.2 p12 - p11.2	-0.548680	FAM74A7, SPATA31A6, CNTNAP3B, CNTNAP3P2
chrX	2700316-2799420 2685675-2822156	99.105 136.482	p22.33 p22.33	-1.746568	XG, GYG2

正確な場所は、確認しておいた方がよい。

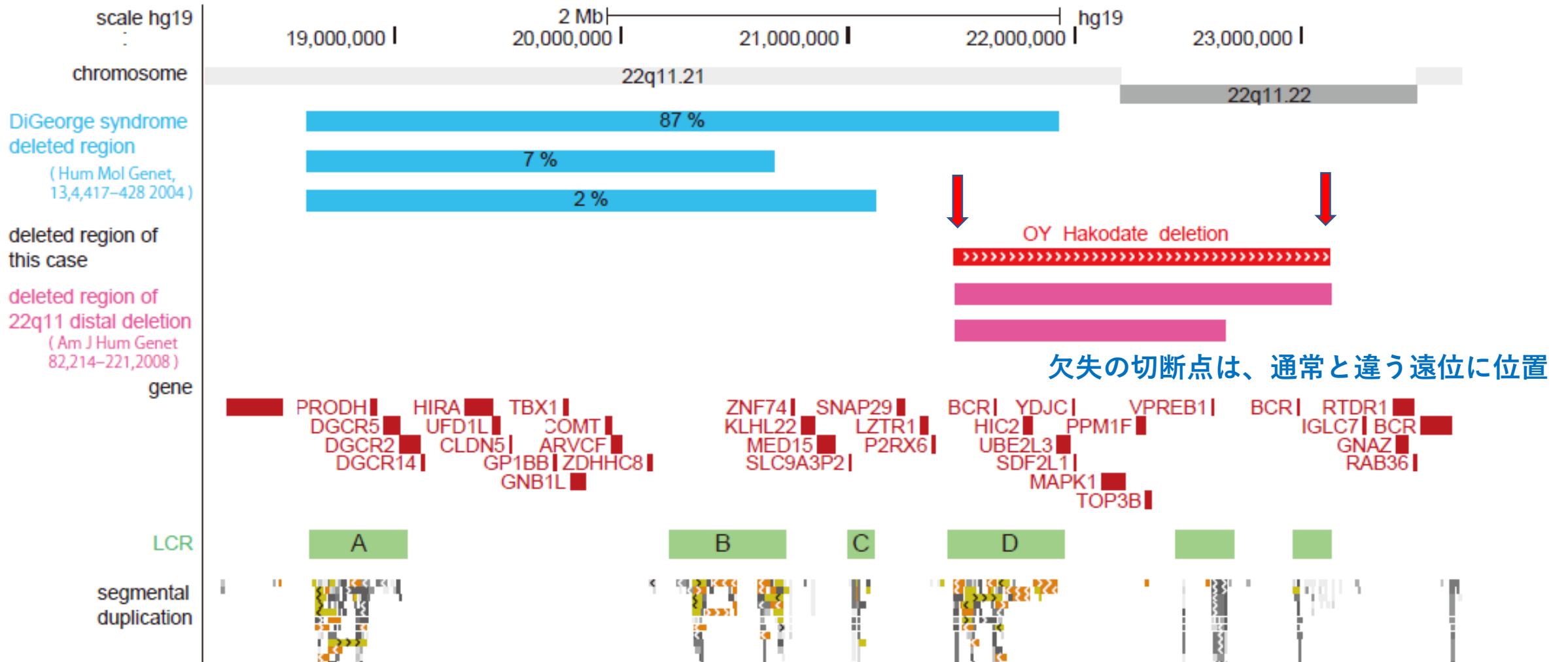
染色体 Chr	最小始点-終点(bp) 最大始点-終点(bp) Min Start-Stop(bp) Max Start-Stop(bp)	最小サイズ(kb) 最大サイズ(kb) Min Size(kb) Max Size(kb)	最小サイトバンド 最大サイトバンド Min Cytoband Max Cytoband	ゲイン/ロス Gain/Loss	アノテーション Annotations
chr9	43469486-43841603 43315649-44059683	372.118 744.035	p12 - p11.2 p12 - p11.2	-0.548680	FAM74A7, SPATA31A6, CNTNAP3B, CNTNAP3P2
chrX	2700316-2799420 2685675-2822156	99.105 136.482	p22.33 p22.33	-1.746568	XG, GYG2

ゲイン/ロス

Xp22.33欠失症候群を探す、など、染色体bandで、疾患探すのもよいが-----。

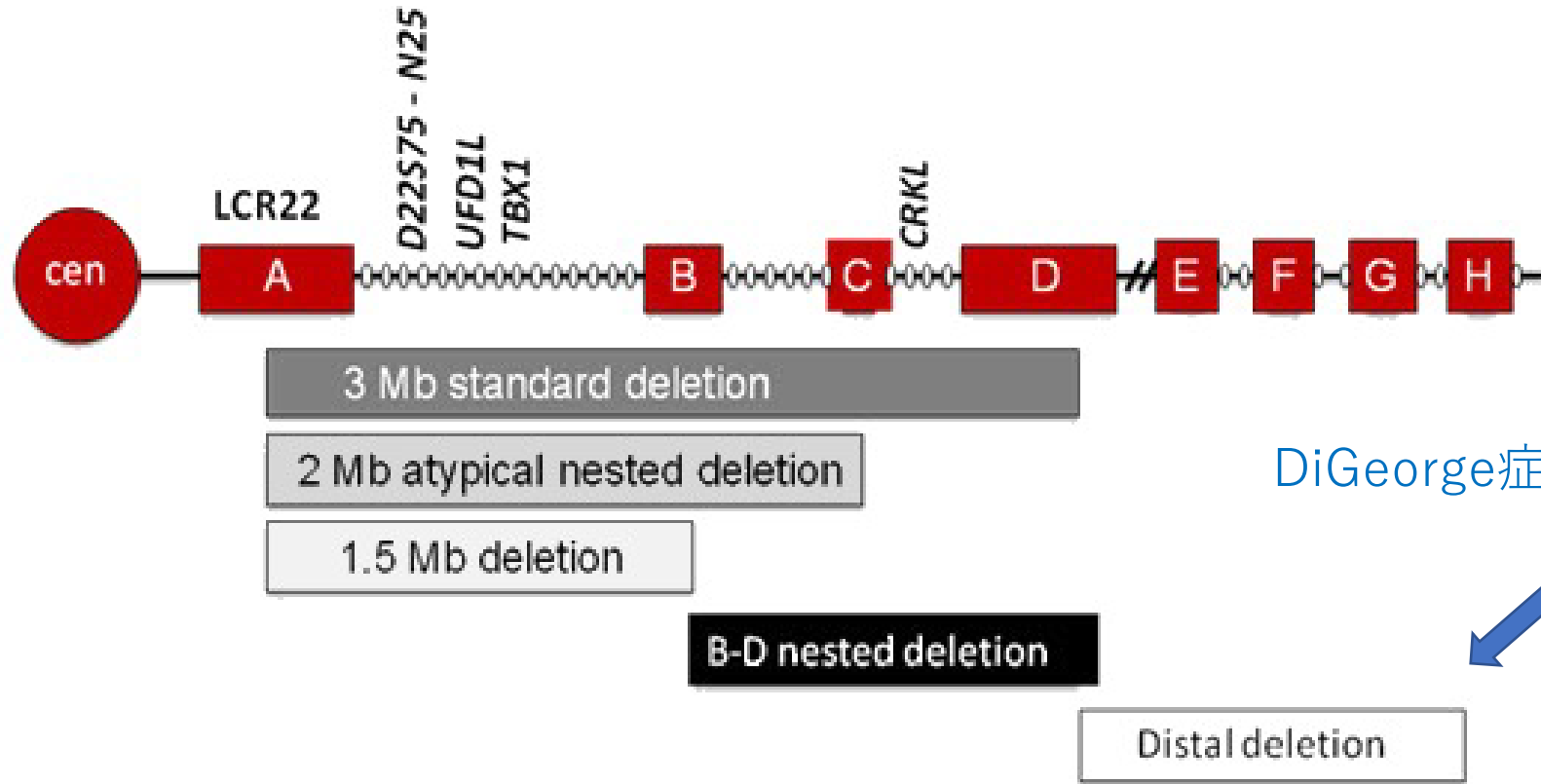
22q11.2 Deletion Syndrome

アレイの結果は、22q11.2欠失と示しているが-----



22q11.2 Deletion Syndrome

22q11.2 region

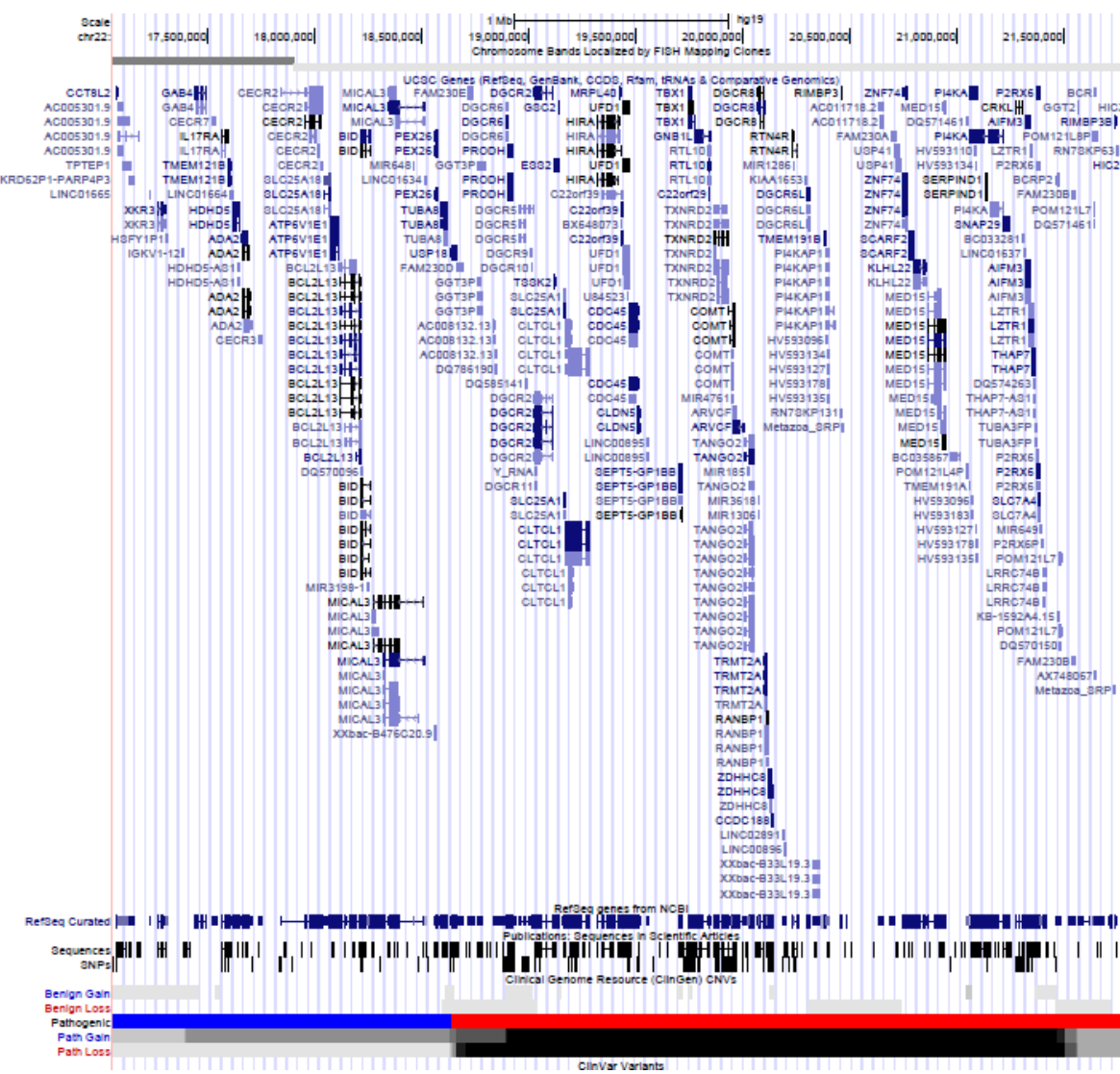
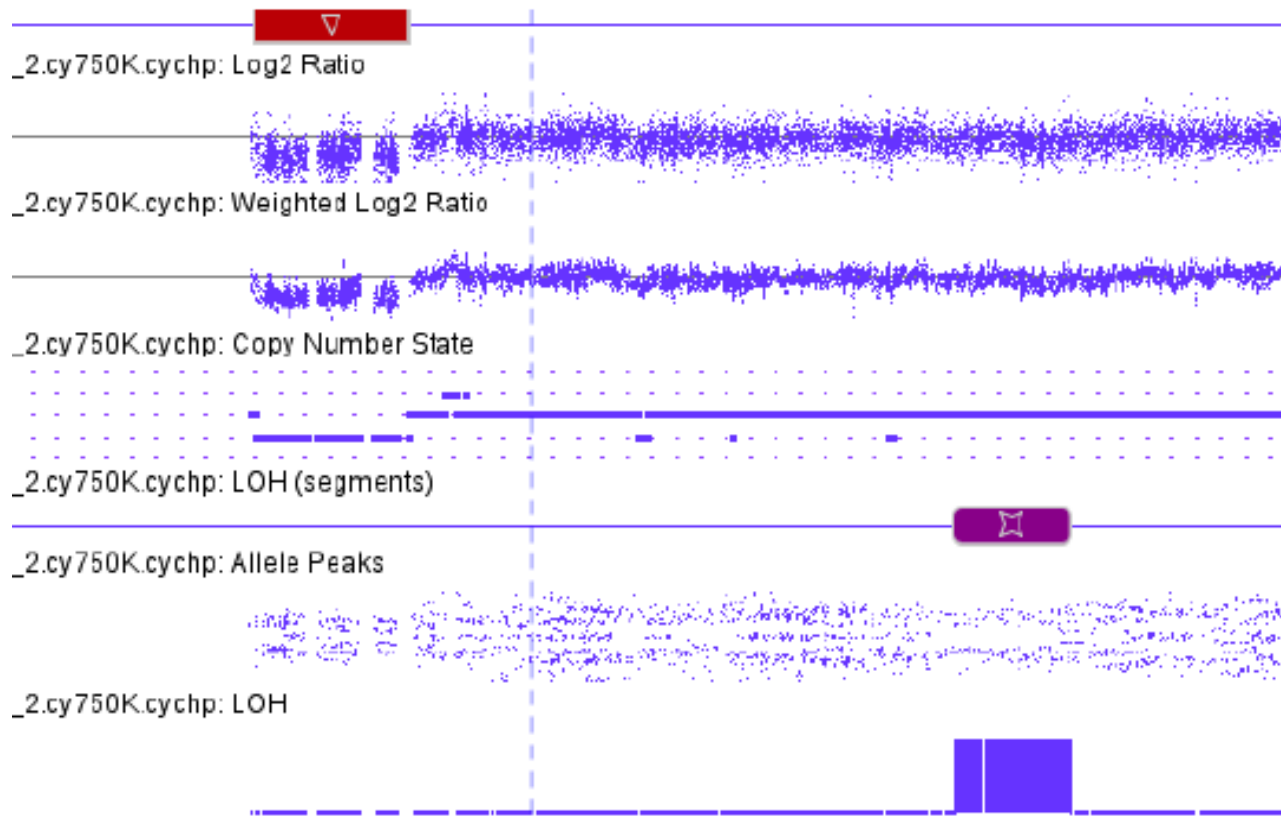


DiGeorge症候群と症状が違う。



McDonald-McGinn DM, Hain HS, Emanuel BS, et al. 22q11.2 Deletion Syndrome. 1999 Sep 23 [Updated 2020 Feb 27]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1523/>

22q11.2欠失症候群



**Non-recurrent CNVは、同じ欠失範囲の症例が、見つかる可能性が少ない。
どう、診断を進めるか。**

- 同じ領域の欠失例を集める。（DECIFERやClinVarのデータベースや、論文から）
- 欠失範囲と臨床症状の比較
- 欠失内の遺伝子で、haplo-insufficiencyで発症するものがないかどうか調べる。
- その遺伝子の機能や、機能不全の症状が、患者と一致しているか調べる
- 新しい症候群？として報告する？

マイクロアレイの進化と種類

Human genome projectとともに

結果解釈の基本：アーチファクト・正常バリエーション

アレイの原理・手技から

ゲノムDNAの構造から

病的異常の見分け方のコツ

データベースの利用

昔は、我流で。

やはりメンデル遺伝の理解

現在は、充実したデータ・ベースから

LOH の解釈の落とし穴

LOHは、あくまでもLOH

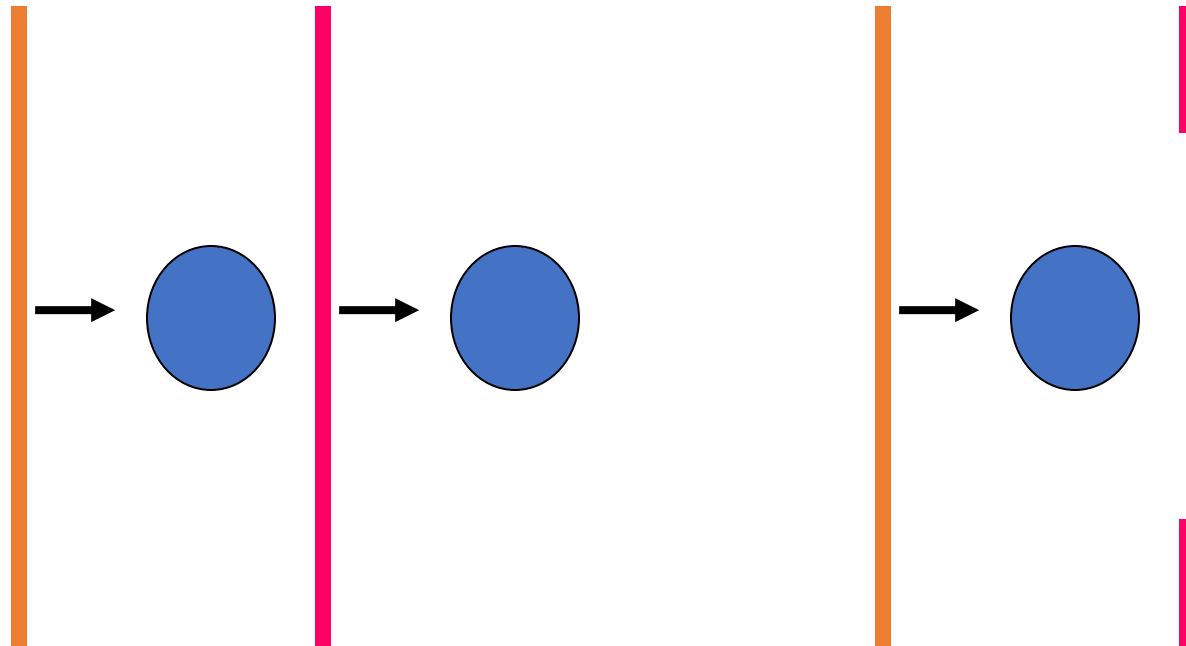
実際のアレイ解析例

常染色体優性(顕性)遺伝病 (autosomal dominant disorders)

- (1) 機能喪失型変異
loss of function mutation
- (2) 機能獲得型変異
gain of function mutation
- (3) ハプロ不全 ← deletionで発症するのは、これ
haploinsufficiency
- (4) 優性阻害効果
dominant negative effect

常染色体優性(顕性)遺伝病 (autosomal dominant disorders)

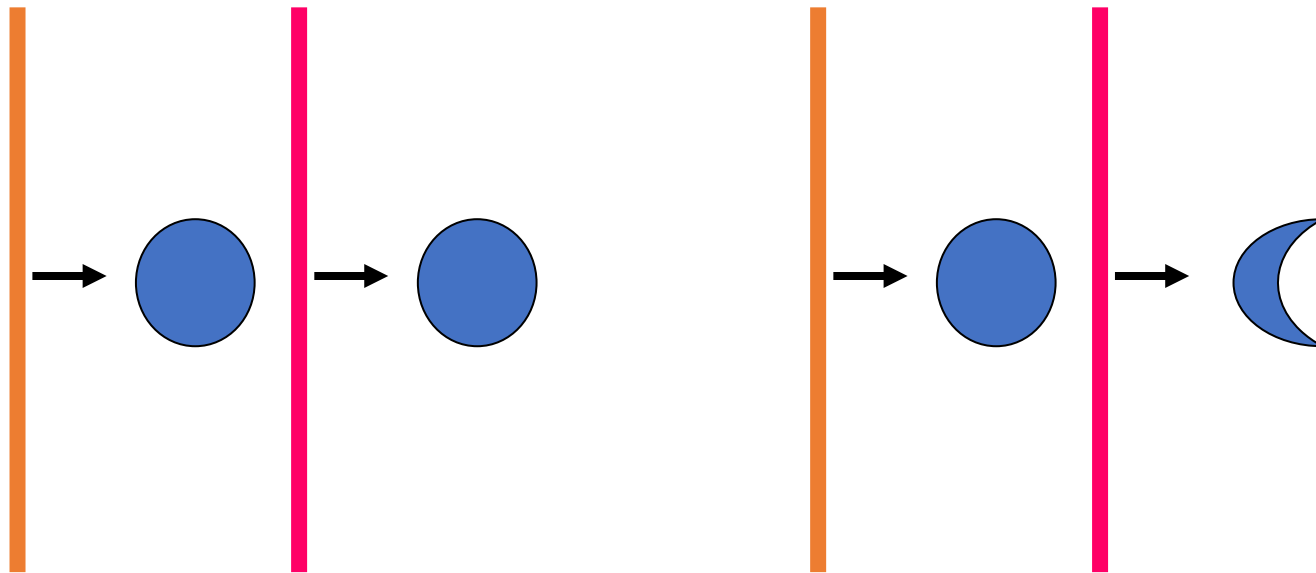
(3) ハプロ不全 haploinsufficiency



常染色体優性(顕性)遺伝病 (autosomal dominant disorders)

(1) 機能喪失型変異
loss of function mutation

-----Sequenceで解析

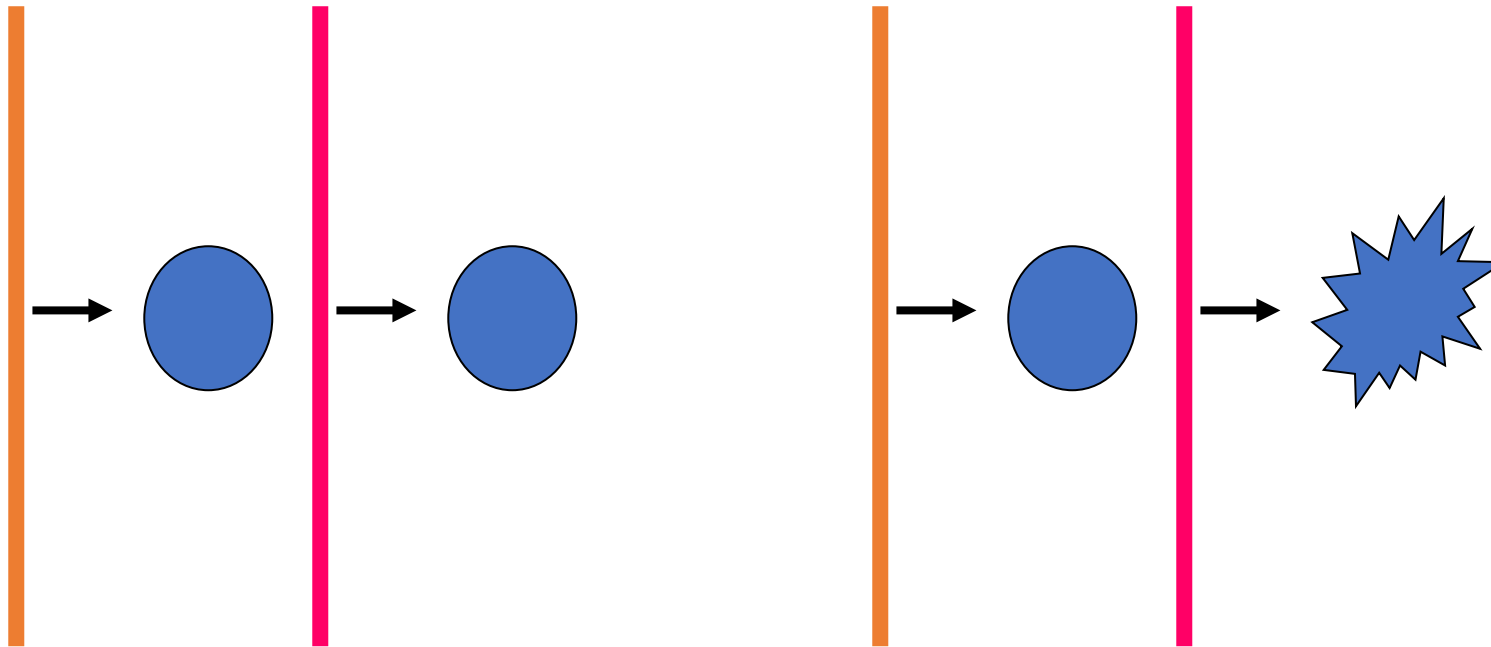


deletionで、ある遺伝子が途中で切断されていたら、あり得るかもしれないが-----

常染色体優性(顕性)遺伝病 (autosomal dominant disorders)

(2) 機能獲得型変異
gain of function mutation

-----Sequenceで解析
(未知の場合、解釈は困難)

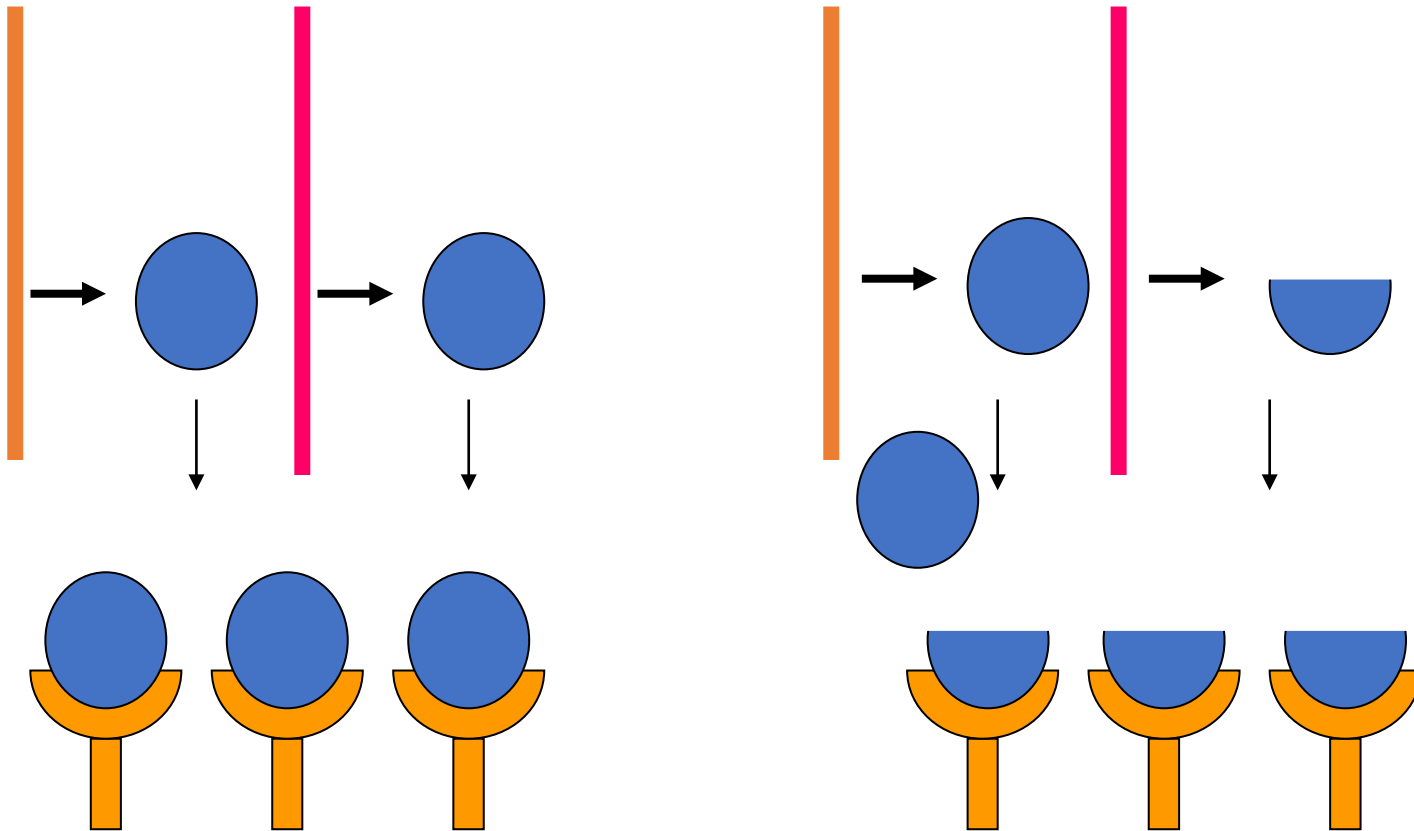


deletionで、両端の遺伝子からの、fusion
タンパクができないこともないが-----

常染色体優性(顕性)遺伝病 (autosomal dominant disorders)

(5) 優性阻害効果 dominant negative effect

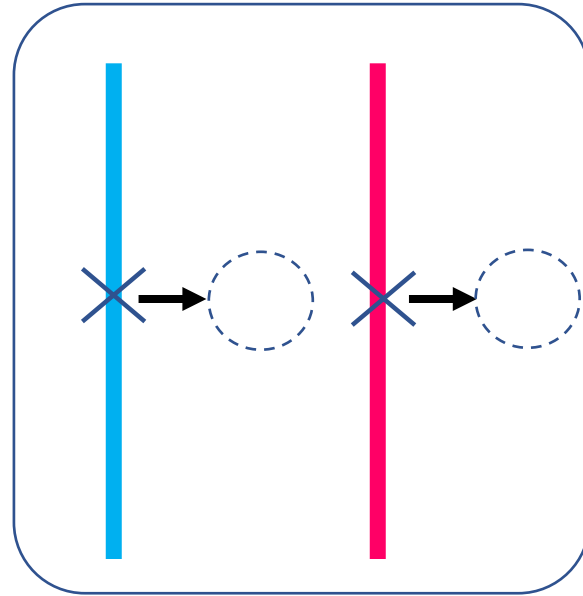
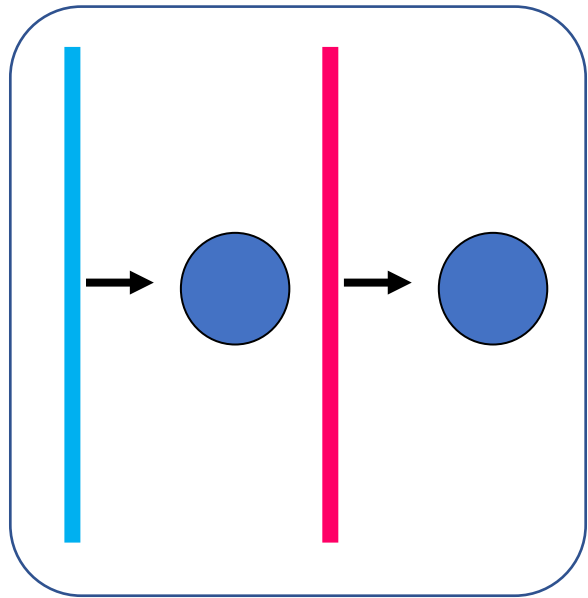
-----Sequenceで解析
(未知の場合、解釈は困難)



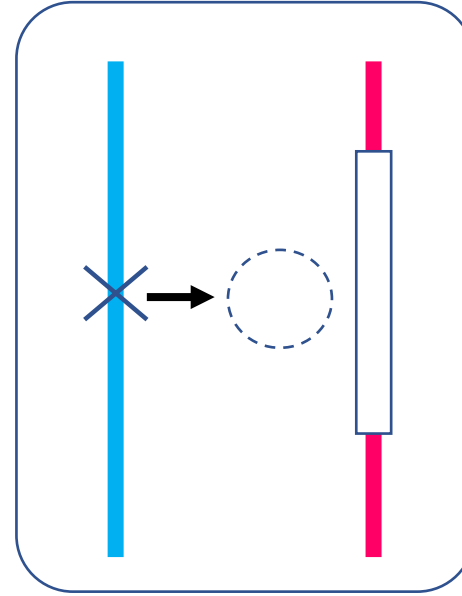
理論的には、Dominant negative effectを起こす遺伝子が、deletion起こせば症状はない（軽い）はずだが-----

常染色体劣性(潜性)遺伝病 (autosomal recessive disorders)

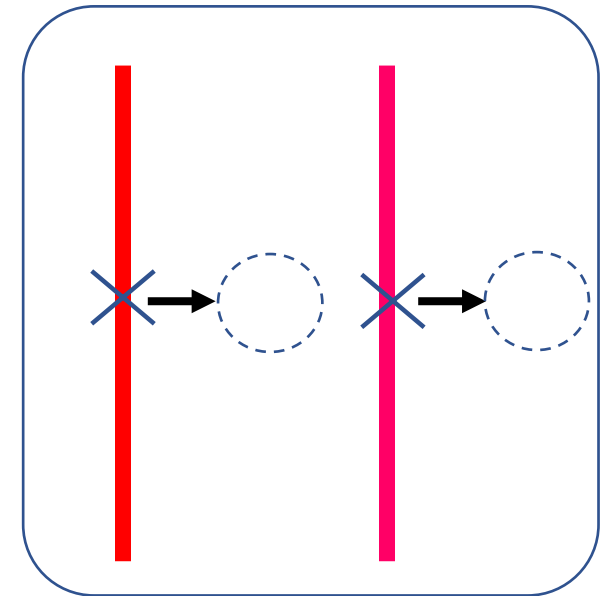
-----Sequenceで解析



Homozygote variation
Compound heterozygote
variation



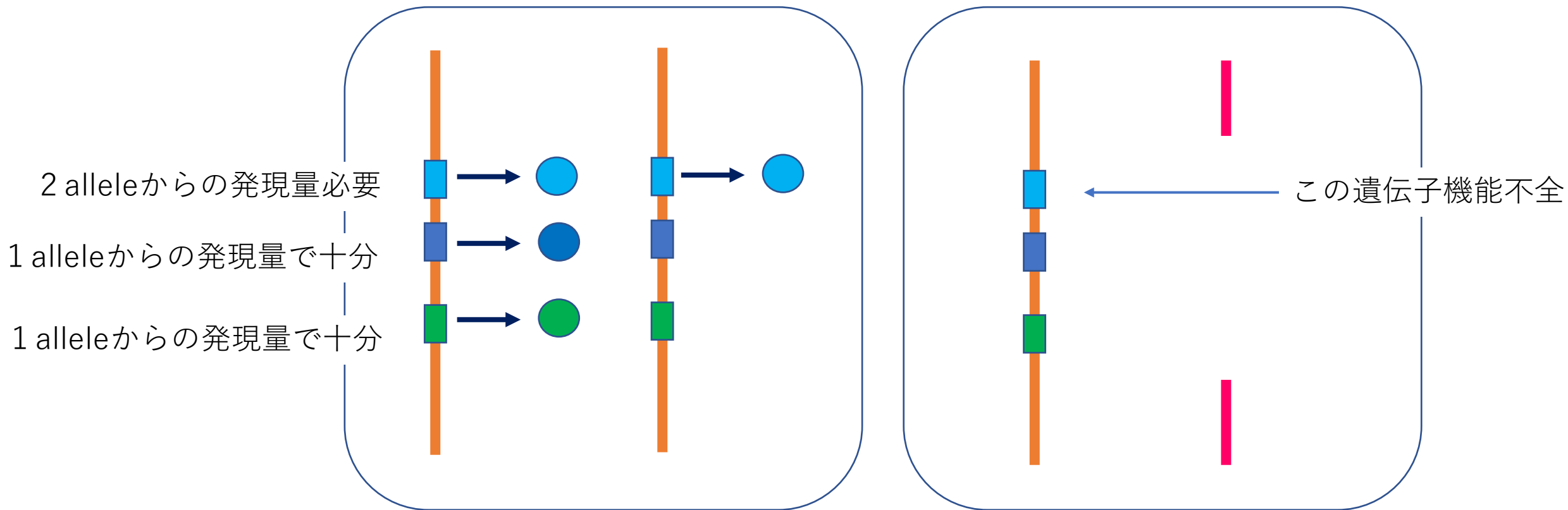
欠失



UPD

劣性遺伝病保因者の、原因遺伝子のもう片alleleが欠失を起こすこともありえるが-----
LOHの検出でUPDが明らかになり、インプリンティング疾患でなくても、劣性遺伝病の変
異遺伝子が載っていれば、片親のみの保因者でも発症することもありえるが-----

とは言え、やはりアレイで検出するのは、ハプロ不全 (haploinsufficiency) による発症



欠失内（重複内）の遺伝子全部の効果で考えると、病態は説明できない。
ハプロ不全(haploinsufficiency)を起こす遺伝子を見つけないといけない。
その遺伝子の働きから、症状が説明できる。

Clinical significance

- Conflicting interpretations (71)
- Benign (130)
- Likely benign (227)
- Uncertain significance (337)
- Likely pathogenic (124)
- Pathogenic (427)

Tabular 100 per page Sort by Location Download:

Did you mean *NSD1* as a gene symbol? [Search ClinVar for NSD1](#)
 See [NSD1 nuclear receptor binding SET domain protein 1](#) in the Gene database

i Showing for results for variants in the **NSD1** gene. [Search instead for all ClinVar records that mention NSD1](#)

Molecular consequence

- Frameshift (206)
- Missense (506)
- Nonsense (117)
- Splice site (36)
- ncRNA (0)
- Near gene (0)
- UTR (19)

Search results

Items: 1 to 100 of 1266

<< First < Prev Page 1 of 13 Next > Last >>

	Variation <i>Location</i>	Gene(s)	Protein change	Condition(s)	Clinical significance <i>(Last reviewed)</i>	Review status	Accession
<input type="checkbox"/>	1. GRCh38/hg38 5q32-35.3(chr5:1497145-92-181272151)x3 <i>GRCh37:</i> Chr5:149094155-180699152 <i>GRCh38:</i> Chr5:149714592-181272151	ADAM19, ADAMTS2, ADRA1B, ANXA6, ARL10, ARSI, ATOX1, ATOX1-AS1, ATP10B, ATP6V0E1, B4GALT7, BNIP1, BOD1, BTNL3, BTNL8, BTNL9, C1QTNF2, C5orf47, C5orf52, C5orf58, C5orf60, CAMK2A, CANX, CBY3, CCNG1, CCNJL, CD74, CDHR2, ... more		See cases	Pathogenic (Aug 12, 2011)	criteria provided, single submitter	VCV000058118
<input type="checkbox"/>	2. GRCh38/hg38 5q33.3-35.3(chr5:156825-512-181269805)x3 <i>GRCh37:</i> Chr5:156252523-180696806 <i>GRCh38:</i> Chr5:156825512-181269805	ADAM19, ADAMTS2, ADRA1B, ARL10, ATP10B, ATP6V0E1, B4GALT7, BNIP1, BOD1, BTNL3, BTNL8, BTNL9, C1QTNF2, C5orf47, C5orf52, C5orf58, C5orf60, CANX, CBY3, CCNG1, CCNJL, CDHR2, CLINT1, CLK4, CLTB, CNOT6, COL23A1, CPEB4, CPLX2, ... more		See cases	Pathogenic (Dec 30, 2009)	no assertion criteria provided	VCV000144365
<input type="checkbox"/>	3. GRCh38/hg38 5q34-35.3(chr5:1643867-01-181269805)x3 <i>GRCh37:</i> Chr5:163813707-180696806 <i>GRCh38:</i> Chr5:164386701-181269805	ADAMTS2, ARL10, ATP6V0E1, B4GALT7, BNIP1, BOD1, BTNL3, BTNL8, BTNL9, C5orf47, C5orf58, C5orf60, CANX, CBY3, CDHR2, CLK4, CLTB, CNOT6, COL23A1, CPEB4, CPLX2, CREB1, CTC-238M12.4, DDX1, DDX41, DOK2, DOK3, DDX1, DUSP1, EFCAB9, ... more		See cases	Pathogenic (Jan 14, 2011)	no assertion criteria provided	VCV000146233

Variation type

- Deletion (205)
- Duplication (115)
- Indel (19)
- Insertion (121)
- Single nucleotide (905)

Variant length

- < 1kb, single gene (1,191)
- > 1kb, single gene (6)
- > 1kb, multiple genes (21)

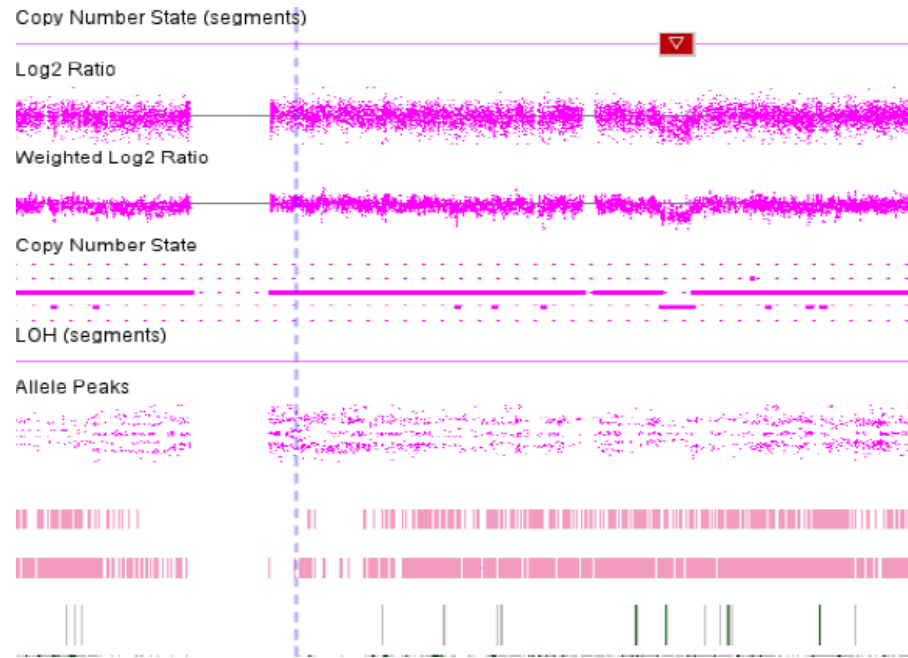
Review status

- Practice guideline (0)
- Expert panel (0)
- Multiple submitters (179)

S I D E B A R

Feedback

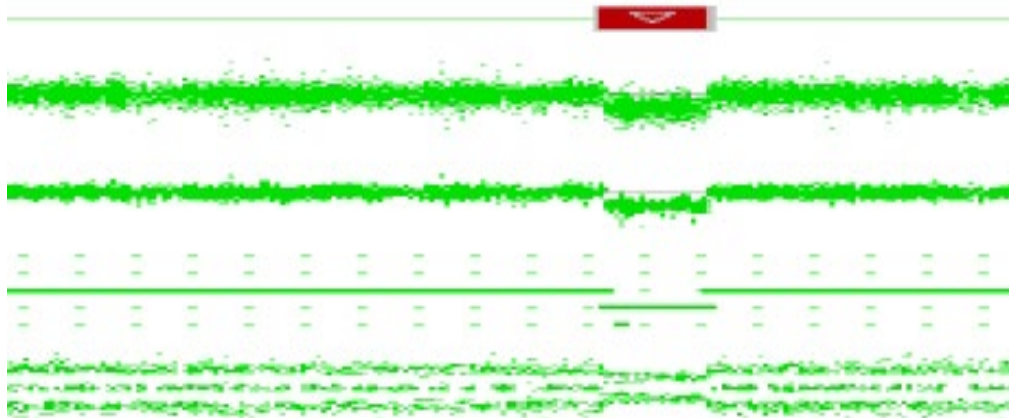
19q13.32 deletion syndrome



19q13.32 1534 kb deletion

CALM3 (114183), PTGIR (600022), DACT3 (611112), PRKD2 (607074), STRN4 (614767), FKRP (606596), SLC1A5 (109190), AP2S1 (602242), ARHGAP35 (605277), NPAS1 (603346), SAE1 (613294), BBC3 (605854), C5AR1 (113995), GPR77 (609949), SLC8A2 (601901), NAPA (603215), GLTSCR1 (605690), EHD2 (605890), GLTSCR2 (605691), SEPW1 (603235), TPRX1 (611166), CRX (602225), SULT2A1 (125263), BSPH1 (612213), ELSPBP1 (607443), CABP5 (607315)

6q22.31 (no report)



6q22.31 4793kb deletion

NKAIN2, STL, RNF217, TPD52L1, HDDC2, LOC643623, HEY2, NCOA7, HINT3, TRMT11, MIR5695, CENPW, RSPO3, RNF146, ECHDC1, KIAA0408, SOGA3, C6orf58, THEMIS, PTPRK, LAMA2

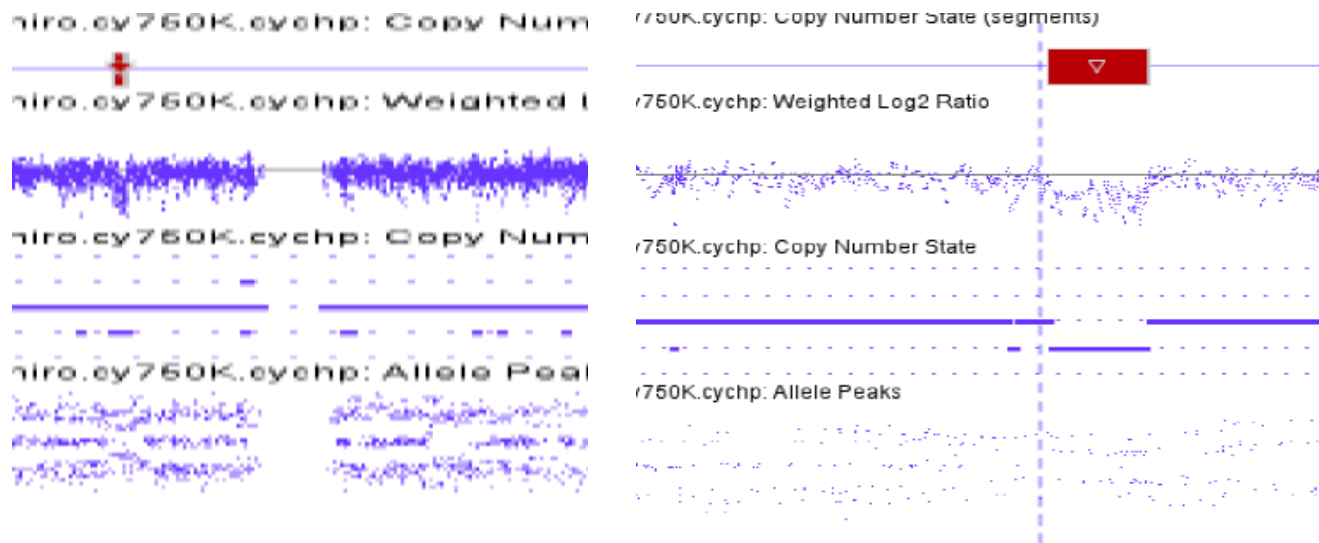
Variation Location	Gene(s)	Protein change	Condition(s)	Clinical significance (Last reviewed)	Review status	Accession
<input type="checkbox"/> 7. GRCh38/hg38 6q22.31-22.32(chr6:121829616-126154472)x1 GRCh37: Chr6:122150762-126475618 GRCh38: Chr6:121829616-126154472	CLVS2 , FABP7 , HDDC2 , HEY2 , HEY2-AS1 , HINT3 , HSF2 , LINC02523 , LOC100126584 , LOC108228196 , LOC113146409 , LOC116183067 , LOC116183068 , LOC121132705 , LOC123833535 , LOC123833536 , LOC123833537 , LOC123864060 , LOC123864061 , LOC123864062 , NCOA7 , NCOA7-AS1 , NKAIN2 , PKIB , RNF217 , RNF217-AS1 , SERINC1 , SMPDL3A , TPD52L1 , TRDN , TRDN-AS1 , TRE-CTC1-7 , TRMT11		See cases	Uncertain significance (Dec 22, 2010)	no assertion criteria provided	VCV000148091
<input type="checkbox"/> 8. GRCh38/hg38 6q22.31(chr6:123188343-124008918)x3 GRCh37: Chr6:123509488-124330063 GRCh38: Chr6:123188343-124008918	NKAIN2 , TRDN , TRDN-AS1			(Jun 4, 2013)	criteria provided	6
<input type="checkbox"/> 9. GRCh38/hg38 6q22.31(chr6:123197871-124008917)x3 GRCh37: Chr6:123519016-124330062 GRCh38: Chr6:123197871-124008917	NKAIN2 , TRDN , TRDN-AS1		See cases	Uncertain significance (Sep 27, 2013)	no assertion criteria provided	VCV000155424
<input type="checkbox"/> 10. GRCh38/hg38 6q22.31(chr6:123206369-123959291)x3 GRCh37: Chr6:123527514-124280436 GRCh38: Chr6:123206369-123959291	NKAIN2 , TRDN , TRDN-AS1		See cases	Likely benign (Sep 21, 2012)	no assertion criteria provided	VCV000150767
<input type="checkbox"/> 11. GRCh38/hg38 6q22.31(chr6:123206400-123981401)x3 GRCh37: Chr6:123527545-124302546 GRCh38: Chr6:123206400-123981401	NKAIN2 , TRDN , TRDN-AS1		See cases	Likely benign (Sep 12, 2011)	no assertion criteria provided	VCV000148694
<input type="checkbox"/> 12. GRCh38/hg38 6q22.31(chr6:123206400-123959297)x3 GRCh37: Chr6:123527545-124280442 GRCh38: Chr6:123206400-123959297	NKAIN2 , TRDN , TRDN-AS1		See cases	Uncertain significance (Dec 22, 2010)	no assertion criteria provided	VCV000033225

6q22.31 (no report)
病的意義は？

NKAIN2 (609758), - (602532), TPD52L1 (604069), HEY2 (604674), NCOA7 (609752), HINT3 (609998), CENPW (611264), RSPO3 (610574), RNF146 (612137), ECHDC1 (612136), THEMIS (613607), PTPRK (602545), LAMA2 (156225)

SIDE BAR

Feedback



12p11.23
 494 kb deletion
 欠失遺伝子
 STK38L, ARNTL2, C12orf70, PPFIBP1

<input type="checkbox"/>	GRCh37/hg19 12p11.23-11.22(chr12:27315291-27817525)x3 GRCh37: Chr12:27315291-27817525	STK38L, PPFIBP1, SMC02, ARNTL2		not provided	Benign (Apr 30, 2014)	no assertion criteria provided	VCV000601183
<input type="checkbox"/>	GRCh37/hg19 12p11.23(chr12:27257313-27788021)x3 GRCh37: Chr12:27257313-27788021	STK38L, SMC02, ARNTL2, PPFIBP1		not provided	Benign (Mar 8, 2012)	no assertion criteria provided	VCV000601182
<input type="checkbox"/>	GRCh37/hg19 12p11.23(chr12:27232006-27791921)x3 GRCh37: Chr12:27232006-27791921	ARNTL2, SMC02, PPFIBP1, C12orf71, STK38L		not provided	Benign (Jul 20, 2012)	no assertion criteria provided	VCV000601181
<input type="checkbox"/>	GRCh37/hg19 12p13.33-q11(chr12:173786-37869107)x3 GRCh37: Chr12:173786-37869107	CLSTN3, RECQL, KLRC3, MGST1, PRH1, BICD1, IRAG2, PZP, RAD51AP1, P3H3, ZNF384, WNK1, VAMP1, B4GALNT3, KCNA6, PRB2, CAPRIN2, KLRC1, LMO3, CD163L1, SCNN1A, ERGIC2, TAS2R14, EMG1, ACSM4, TAS2R7, PRH2, IQSEC3, ETNK1, APOLD1, TSPAN9, CMAS, A2MI1, INCA4, ...more		not provided	Pathogenic (Sep 7, 2017)	no assertion criteria provided	VCV000563991
<input type="checkbox"/>	GRCh37/hg19 12p13.33-11.1(chr12:173786-34835837)x3 GRCh37: Chr12:173786-34835837	KCNA5, KLRC2, IAPP, MANSC1, TPI1, IRAG2, ABCC9, TAPBPL, SLCO1B3, BCL2L14, PTHLH, DYRK4, MED21, GPR162, CCDC91, DENND5B, KLRC1, CLEC9A, KLRF1, PPFIBP1, ETFRF1, GPRC5D, SLCO1A2, SPSB2, ERC1, BDKUB2, GPR14, TAS2R50, LAG3, IQSEC3, NRIP2, CLEC9B, TM7SF2		not provided	Pathogenic (Mar 31, 2018)	no assertion criteria provided	VCV000563990

Feedback

(私の利用している)

解釈のための有用サイト・データベース

- NCBIから、リンク先に行ってます。
- UCSCから、リンク先に行ってます。

いつも開けるのはこの2つ。



Log in

All Databases

Search

- NCBI Home
- Resource List (A-Z)
- All Resources
- Chemicals & Bioassays
- Data & Software
- DNA & RNA
- Domains & Structures
- Genes & Expression
- Genetics & Medicine
- Genomes & Maps
- Homology
- Literature
- Proteins
- Sequence Analysis
- Taxonomy
- Training & Tutorials
- Variation

Welcome to NCBI

The National Center for Biotechnology Information advances science and health by providing access to biomedical and genomic information.

[About the NCBI](#) | [Mission](#) | [Organization](#) | [NCBI News & Blog](#)

Submit

Deposit data or manuscripts into NCBI databases



Download

Transfer NCBI data to your computer



Learn

Find help documents, attend a class or watch a tutorial



Develop

Use NCBI APIs and code libraries to build applications



Analyze

Identify an NCBI tool for your data analysis task



Research

Explore NCBI research and collaborative projects



Popular Resources

- PubMed
- Bookshelf
- PubMed Central
- BLAST
- Nucleotide
- Genome
- SNP
- Gene
- Protein
- PubChem

NCBI News & Blog

- RefSeq Release 212 is available! 09 May 2022
- RefSeq Release 212 is now available online, from the FTP site and through
- NCBI Posters at the Biology of Genomes Meeting 03 May 2022
- May 10-14, 2022 We are looking forward
- New ClusteredNR database: faster searches and more informative BLAST

遺伝子名からアプローチするならNCBI (集約サイト)

Literature	
Bookshelf	92
MeSH	4
NLM Catalog	0
PubMed	452
PubMed Central	2,208

Genes	
Gene	926
GEO DataSets	608
GEO Profiles	8,390
HomoloGene	1
PopSet	6

Proteins	
Conserved Domains	17
Identical Protein Groups	453
Protein	3,496
Protein Family Models	41
Structure	22

Genomes	
Assembly	0
BioCollections	0
BioProject	36
BioSample	342
Genome	120
Nucleotide	2,691
SRA	288
Taxonomy	2

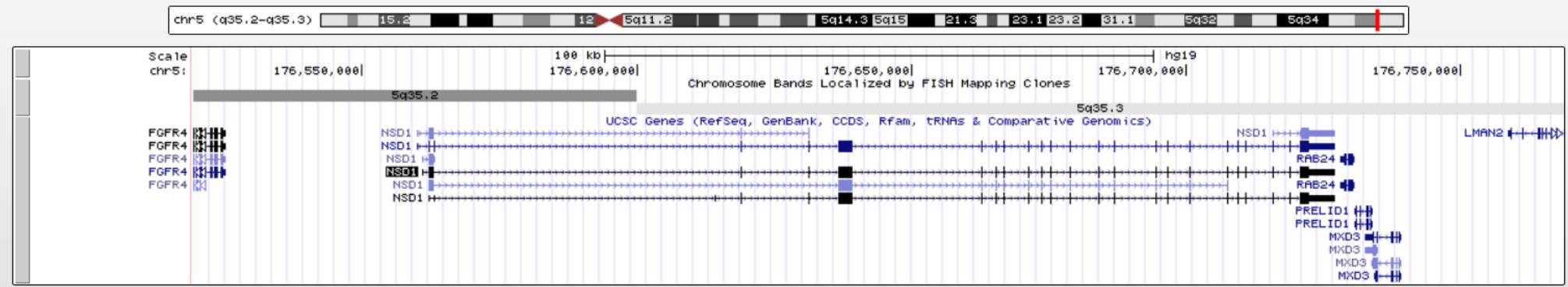
Clinical	
ClinicalTrials.gov	4
ClinVar	1,268
dbGaP	1
dbSNP	65,311
dbVar	669
GTR	204
MedGen	6
OMIM	18

PubChem	
BioAssays	45
Compounds	0
Pathways	0
Substances	74

UCSC Genome Browser on Human (GRCh37/hg19)

move <<< << < > >> >>> zoom in 1.5x 3x 10x base zoom out 1.5x 3x 10x 100x

multi-region chr5:176,519,238-176,768,810 249,573 bp. gene, chromosome range, or other position, see examples go examples



move start < 2.0 > Click on a feature for details. Click+shift+drag to zoom in. Click side bars for track options. Drag side bars or labels up or down to reorder tracks. Drag tracks left or right to new position. Press "?" for keyboard shortcuts. move end < 2.0 >

track search default tracks default order hide all add custom tracks track hubs configure reverse resize refresh

collapse all Use drop-down controls below and press refresh to alter tracks displayed. Tracks with lots of items will automatically be displayed in more compact modes. expand all

Mapping and Sequencing

Base Position dense	P13 Fix Patches hide	P13 Alt Haplotypes hide	Assembly hide	BAC End Pairs hide	BU ORChID hide
Chromosome Band full	deCODE Recomb hide	ENCODE Pilot hide	Exome Probesets hide	FISH Clones hide	Fosmid End Pairs hide
Gap hide	GC Percent hide	GRC Incident hide	GRC Map Contigs hide	Hg18 Diff hide	Hg38 Diff hide
Hi Seq Depth hide	INSDC hide	liftOver & ReMap hide	LRG Regions hide	Map Contigs hide	Mappability hide
			Restr Enzymes hide	Short Match hide	STS Markers hide

すべての有用サイトを集約：UCSCサイト

hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾
MGC Genes	Old UCSC Genes	ORFeome Clones	Other RefSeq	Pfam in UCSC Gene	Prediction Archive
hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾
Retroposed Genes	sno/miRNA	TransMap V5	tRNA Genes	UCSC Alt Events	UniProt
hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾
Vega Genes	Yale Pseudo60				
hide ▾	hide ▾				

Phenotype and Literature refresh

Publications	CADD	ClinGen	Deprecated ClinGen CNVs	ClinVar Variants	Coriell CNVs
hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾
COSMIC Regions	DECIPHER CNVs	DECIPHER SNVs	Development Delay	GAD View	Gene Interactions
hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾
GeneReviews	GWAS Catalog	Haploinsufficiency	HGMD Variants	Lens Patents	LOVD Variants
hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾
¹⁸ MGI Mouse QTL	OMIM Alleles	OMIM Cyto Loci	OMIM Genes	^{New} Orphanet	REVEL Scores
hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾
¹⁸ RGD Human QTL	¹⁸ RGD Rat QTL	SNPedia	UniProt Variants	Variants in Papers	Web Sequences
hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾

COVID-19 refresh

COVID GWAS v4	COVID GWAS v3	Rare Harmful Vars
hide ▾	hide ▾	hide ▾

mRNA and EST refresh

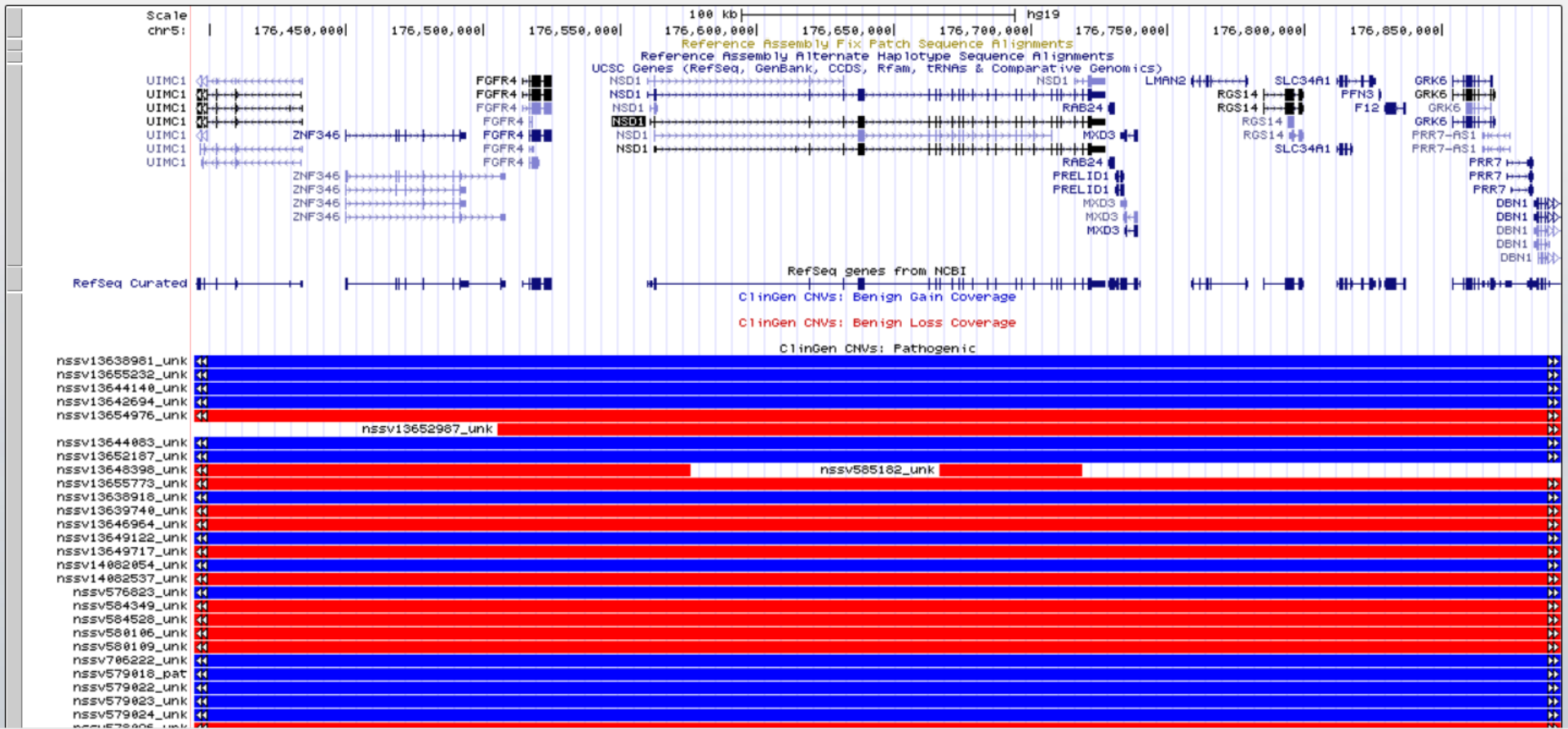
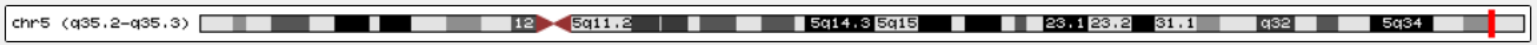
¹⁸ CGAP SAGE	Gene Bounds	¹⁸ H-Inv	Human ESTs	Human mRNAs	Human RNA Editing
hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾
Other ESTs	Other mRNAs	¹⁸ Poly(A)	PolyA-Seq	SIB Alt-Splicing	Spliced ESTs
hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾



UCSC Genome Browser on Human (GRCh37/hg19)

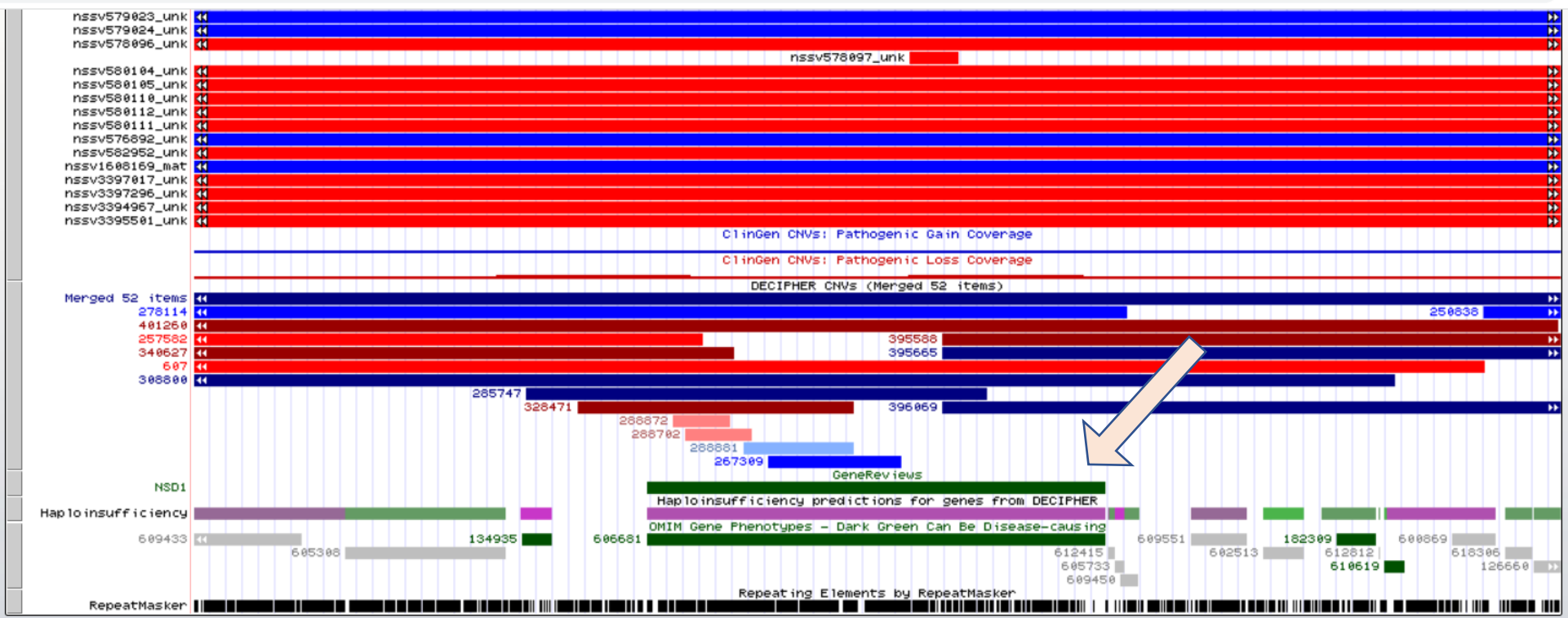
move <<< << < > >> >>> zoom in 1.5x 3x 10x base zoom out 1.5x 3x 10x 100x

multi-region chr5:176,394,451-176,893,596 499,146 bp. gene, chromosome range, or other position, see examples go examples



UCSC NSD1 hgt_g....pdf 失敗 - 十分な権限がありません

すべて表示



move start move end

Click on a feature for details. Click+shift+drag to zoom in. Click side bars for track options. Drag side bars or labels up or down to reorder tracks. Drag tracks left or right to new position. Press "?" for keyboard shortcuts.

track search | default tracks | default order | hide all | add custom tracks | track hubs | configure | reverse | resize | refresh

collapse all | Use drop-down controls below and press refresh to alter tracks displayed. | expand all

Tracks with lots of items will automatically be displayed in more compact modes.

Mapping and Sequencing

Genes and Gene Predictions

UCSC Genes pack <input type="button" value="hide"/>	NCBI RefSeq dense <input type="button" value="hide"/>	CCDS hide <input type="button" value="hide"/>	CRISPR Targets hide <input type="button" value="hide"/>	Ensembl Genes hide <input type="button" value="hide"/>	EvoFold hide <input type="button" value="hide"/>
Exoniphy hide <input type="button" value="hide"/>	GENCODE hide <input type="button" value="hide"/>	H-Inv 7.0 hide <input type="button" value="hide"/>	IKMC Genes Mapped hide <input type="button" value="hide"/>	lincRNAs hide <input type="button" value="hide"/>	LRG Transcripts hide <input type="button" value="hide"/>

UCSC NSD1 hgt_g....pdf
失敗 - 十分な権限がありません

GeneReviews (NSD1)

Link to Gene Reviews: [NSD1](#)
Position: [chr5:176560080-176727214](#)
Bands: 5q35.2 - 5q35.3
Genomic Size: 167135
[View DNA for this feature](#) (hg19/Human)

GeneReviews available for NSD1: (Click GR short name link to find the GeneReviews article on NCBI Bookshelf.)

GR short name	Disease name
wilmsov	Wilms Tumor Predisposition
sotos	Sotos Syndrome

[View table schema](#)

[Go to GeneReviews track controls](#)

Data last updated at UCSC: 2022-05-03 08:01:56

Description

[GeneReviews](#) is an online collection of expert-authored, peer-reviewed articles that describe specific gene-related diseases. *GeneReviews* articles are searchable by disease name, gene symbol, protein name, author, or title. *GeneReviews* is supported by the National Institutes of Health, hosted at NCBI as part of the [Genetic Testing Registry \(GTR\)](#). The *GeneReviews* data underlying this track will be updated frequently.

hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾
MGC Genes	Old UCSC Genes	ORFeome Clones	Other RefSeq	Pfam in UCSC Gene	Prediction Archive
hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾
Retroposed Genes	sno/miRNA	TransMap V5	tRNA Genes	UCSC Alt Events	UniProt
hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾
Vega Genes	Yale Pseudo60				
hide ▾	hide ▾				

Phenotype and Literature refresh

Publications	CADD	ClinGen	Deprecated ClinGen CNVs	ClinVar Variants	Coriell CNVs
hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾
COSMIC Regions	DECIPHER CNVs	DECIPHER SNVs	Development Delay	GAD View	Gene Interactions
hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾
GeneReviews	GWAS Catalog	Haploinsufficiency	HGMD Variants	Lens Patents	LOVD Variants
hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾
¹⁸ MGI Mouse QTL	OMIM Alleles	OMIM Cyto Loci	OMIM Genes	New Orphanet	REVEL Scores
hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾
¹⁸ RGD Human QTL	¹⁸ RGD Rat QTL	SNPedia	UniProt Variants	Variants in Papers	Web Sequences
hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾

COVID-19 refresh

COVID GWAS v4	COVID GWAS v3	Rare Harmful Vars
hide ▾	hide ▾	hide ▾

mRNA and EST refresh

¹⁸ CGAP SAGE	Gene Bounds	¹⁸ H-Inv	Human ESTs	Human mRNAs	Human RNA Editing
hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾
Other ESTs	Other mRNAs	¹⁸ Poly(A)	PolyA-Seq	SIB Alt-Splicing	Spliced ESTs
hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾	hide ▾



Entries in the **ClinVar CNVs track** are colored by **type of variant**, among others:

- **red for loss**
- **blue for gain**
- **purple for inversion**
- **orange for insertion**

A light-to-dark color gradient indicates the **clinical significance** of each variant, with the lightest shade being benign, to the darkest shade being pathogenic. Detailed information on the CNV color code is described [here](#).

Entries in the **ClinVar SNVs and ClinVar Interpretations tracks** are colored by **clinical significance**:

- **red for pathogenic**
- **dark blue for variant of uncertain significance**
- **green for benign**
- **dark grey for not provided**
- **light blue for conflicting**

The variants in the **ClinVar Interpretations track** are sorted by the variant classification of each submission:

- **P:** Pathogenic
- **LP:** Likely Pathogenic
- **VUS:** Variant of Unknown Significance
- **LB:** Likely Benign
- **B:** Benign
- **OTH:** Others

The size of the bead represents the number of submissions at that genomic position. For track display clarity, these submission numbers are binned into three categories:

- **Small-sized beads:** 1-2 submissions
- **Medium-sized beads:** 3-7 submissions
- **Large-sized beads:** 8 or more submissions

Phenotype and Literature

refresh

[Publications](#)

hide ▾

[CADD](#)

hide ▾

[ClinGen](#)

hide ▾

Deprecated [ClinGen](#)

[CNVs](#)

hide ▾

[ClinVar](#)
[Variants](#)

hide ▾

[Coriell CNVs](#)

hide ▾

[COSMIC Regions](#)

hide ▾

[DECIPHER CNVs](#)

hide ▾

[DECIPHER SNVs](#)

hide ▾

[Development Delay](#)

hide ▾

[GAD View](#)

hide ▾

[Gene Interactions](#)

hide ▾

[GeneReviews](#)

full ▾

[GWAS Catalog](#)

hide ▾

[Haploinsufficiency](#)

full ▾

[HGMD Variants](#)

hide ▾

[Lens Patents](#)

hide ▾

[LOVD Variants](#)

hide ▾

[MGI Mouse](#)

[QTL](#)

hide ▾

[OMIM Alleles](#)

hide ▾

[OMIM Cyto Loci](#)

full ▾

[OMIM Genes](#)

full ▾

New [Orphanet](#)

hide ▾

[REVEL Scores](#)

hide ▾

18 [RGD Human](#)

[QTL](#)

hide ▾

18 [RGD Rat QTL](#)

hide ▾

[SNPedia](#)

hide ▾

[UniProt Variants](#)

hide ▾

[Variants in](#)
[Papers](#)

hide ▾

[Web Sequences](#)

hide ▾

臨床的

GeneReviews

疾患のレビュー、症状、遺伝子検査法、遺伝カウンセリング法、臨床フォローの仕方など、専門家のレビュー。ここにヒットする遺伝子（遺伝性疾患）があれば、簡単にその疾患全体を理解できる。ただし、稀な疾患・稀な遺伝子変異は載っていない。

OMIM

Mendelian Inheritance in Man (MIM)のオンライン版

遺伝性疾患の多くを網羅している。表現型・遺伝子・遺伝子発見の歴史など。ジョンズ・ホプキンス大学が、その遺伝子（遺伝子疾患）に関するすべての論文から、重要部位を拾い上げて総論的に説明。ただし、variationの説明は少ない（全部を網羅していない）。所見は詳しいが、臨床フォローなど記載されない。

ClinVar

DECIPHER

ClinGen

多様なプラットフォーム、ソフトから得られた、CNVの寄せ集め。ハプロ不全の遺伝子を予測してくれる。症状の表記も、さまざま（登録者に任せられている。症状がない、pathogenicのみもあり）。

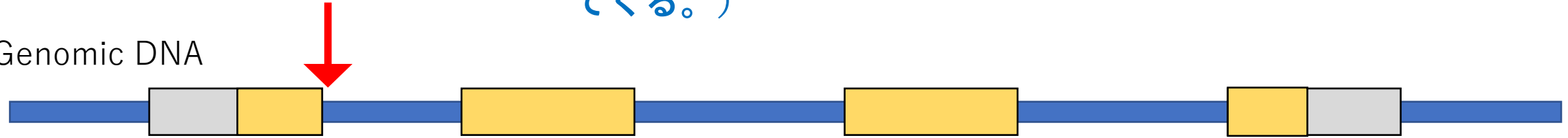
研究的

遺伝子の機能不全の機序を、自分で推測する

(なら、今までの発症しているvariationを寄せ集めてくる。)

上流のsplicingの異常は、まったく違うたんぱく質になるため、haploinsufficiencyと同等のvariation (のことがある)

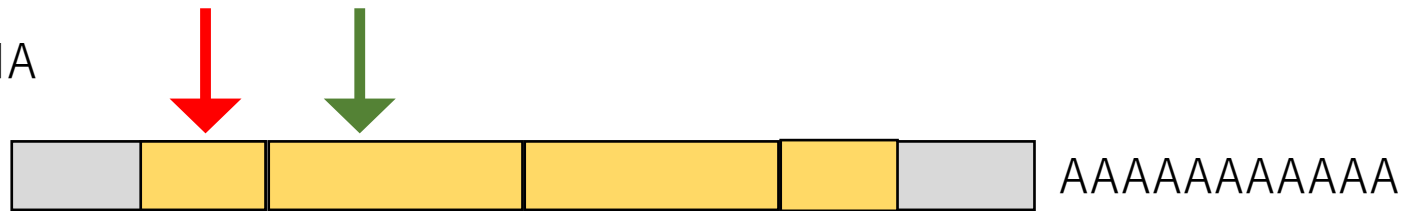
Genomic DNA



5' region のnon-sense variationは、non-sense mediated mRNA decayを来しhaploinsufficiencyと同等のvariation (のことがある)

Nonsynonymous missense variation だけなら、gain of function, loss of function, haploinsufficiency, dominant negativeのどれによる機能不全か判断は難しい。

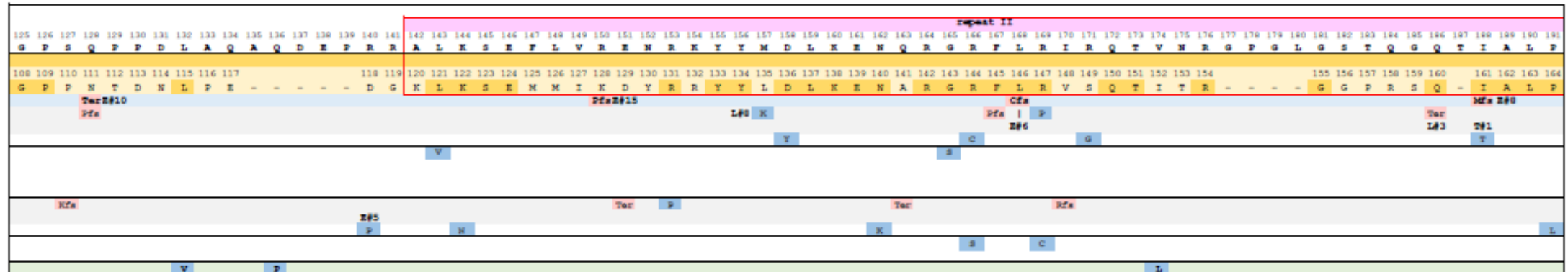
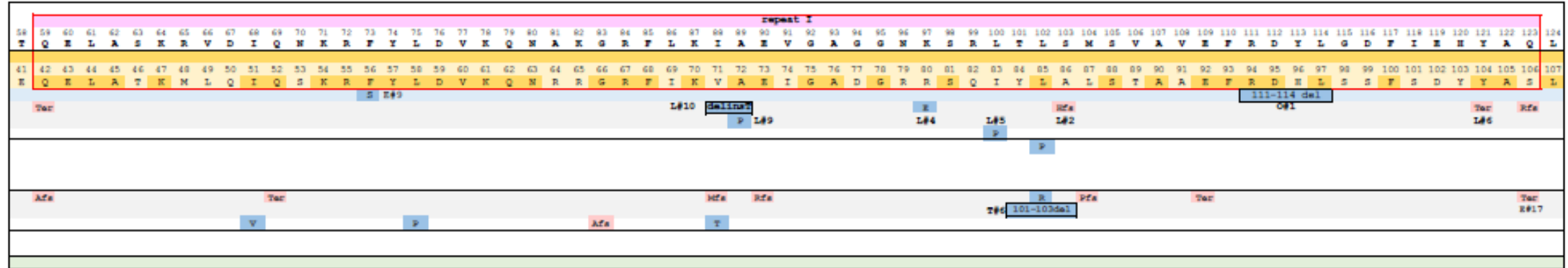
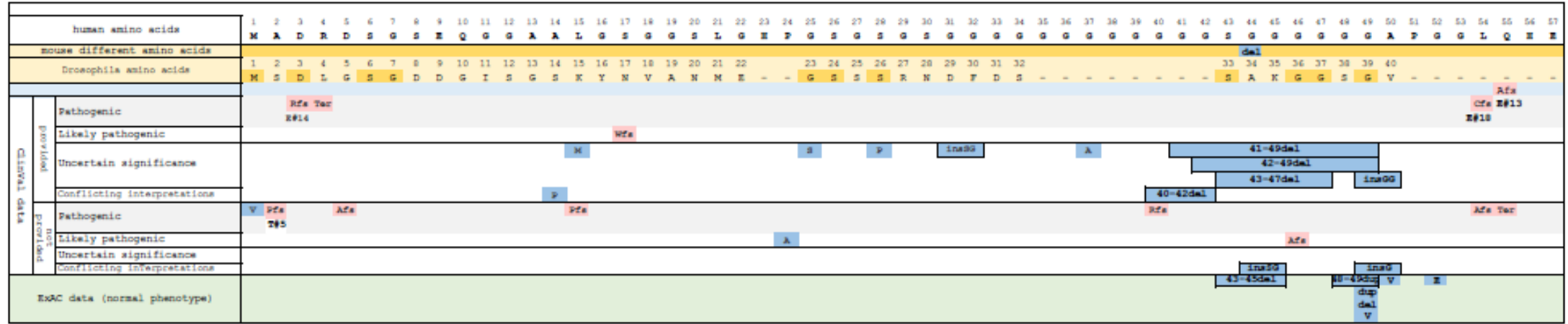
mRNA



protein



PURA gene variation map



臨床的

欠失内の遺伝子は、表現型に関連していないかも。と思ったら、正常人のデータベースで、正常人のその遺伝子のvariationを調べてみる手もある。

GenomAD（ノマド）など

次世代シーケンス解析で、様々な研究で調べられたヒトのエキソームやゲノム塩基配列のデータベース。先天異常の人のサンプルは、入っていない（はず）なので、ここにあるvariationは、pathogenicでない可能性が高い。したがって、欠失内の関連しない遺伝子を振るい落とせる（可能性がある。）ただし、non-sense variationの位置からhaploinsufficiencyを予想することも必要（ClinVarなどが、ソフトでやっているようなこと）

研究的

現在は、データベースが充実し、ほぼすべての遺伝子機能不全の機序が推測（確定）できる。

ClinVar

The ClinVar SNVs track displays substitutions and indels shorter than 50 bp and the ClinVar CNVs track displays copy number variants (CNVs) equal or larger than 50 bp.

The ClinVar Interpretations track displays the genomic positions of individual variant submissions and interpretations of the clinical significance and their relationship to disease in the ClinVar database.

DECIPHER

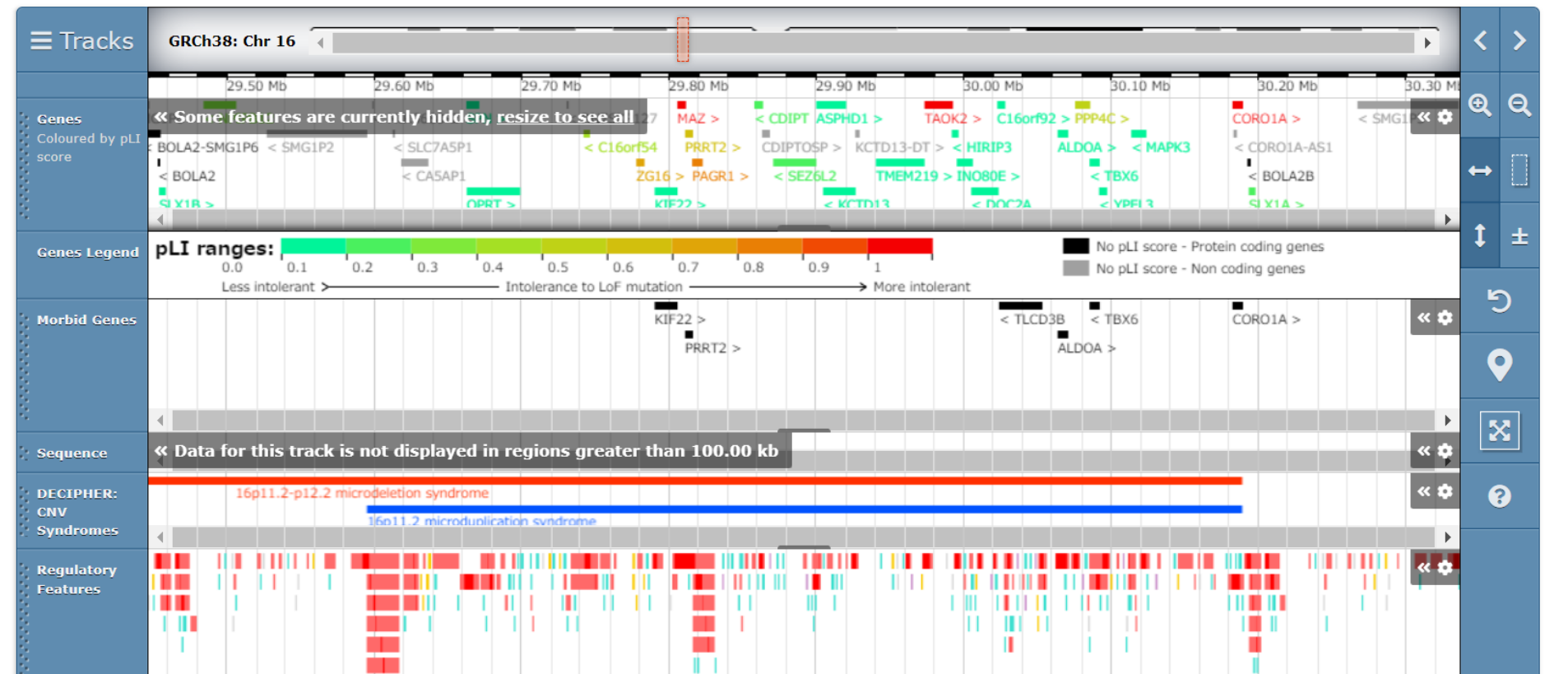
The DECIPHER database of submicroscopic chromosomal imbalance collects clinical information about chromosomal microdeletions/duplications/insertions, translocations and inversions, and displays this information on the human genome map.

ClinGen

Clinical Genome Resource (ClinGen) tracks display data generated from several key curation activities related to gene-disease validity, dosage sensitivity, and variant pathogenicity.

Duplication 16:29595531-30188534

Browser Genes 35 Matching patient variants 714 Matching CNV syndromes 1



患者様には

返ってくる結果は生データー

症状に関係のない多型、解析のノイズ、アーティファクト、本当の原因が含まれる。

マイクロアレイの検査結果から、**19q13.32 deletion syndrome**と診断されました。

その根拠は、アレイで検出された欠失と、過去の症例報告と部位が一致しました。5例以上、症例報告されており、その症状や経過を調べて、本児に役立てましょう。

本日のお話は、その根拠への導き方

患者様には

返ってくる結果は生データー

症状に関係のない多型、解析のノイズ、アーティファクト、本当の原因が含まれる。

マイクロアレイの結果からでは、確定診断に至りませんでした。

アレイ結果では、12p11.23に494 kb deletionを認め、4つの欠失遺伝子の欠失がありました。臨床的に問題にならなそうです。

その根拠は---

アレイで検出された欠失と、過去の症例報告と部位が一致しましたが、正常の多型との登録があります。また、4つの遺伝子は、2つのalleleの一つの欠失では、症状が出ないと登録されているからです。ただ、今後重要な意義が明らかになるかもしれません。診断のために次の検査を進めましょうか。

マイクロアレイの進化と種類

Human genome projectとともに

結果解釈の基本：アーチファクト・正常バリエーション

アレイの原理・手技から

ゲノムDNAの構造から

病的異常の見分け方のコツ

データベースの利用

昔は、我流で。

やはりメンデル遺伝の理解

現在は、充実したデータ・ベースから

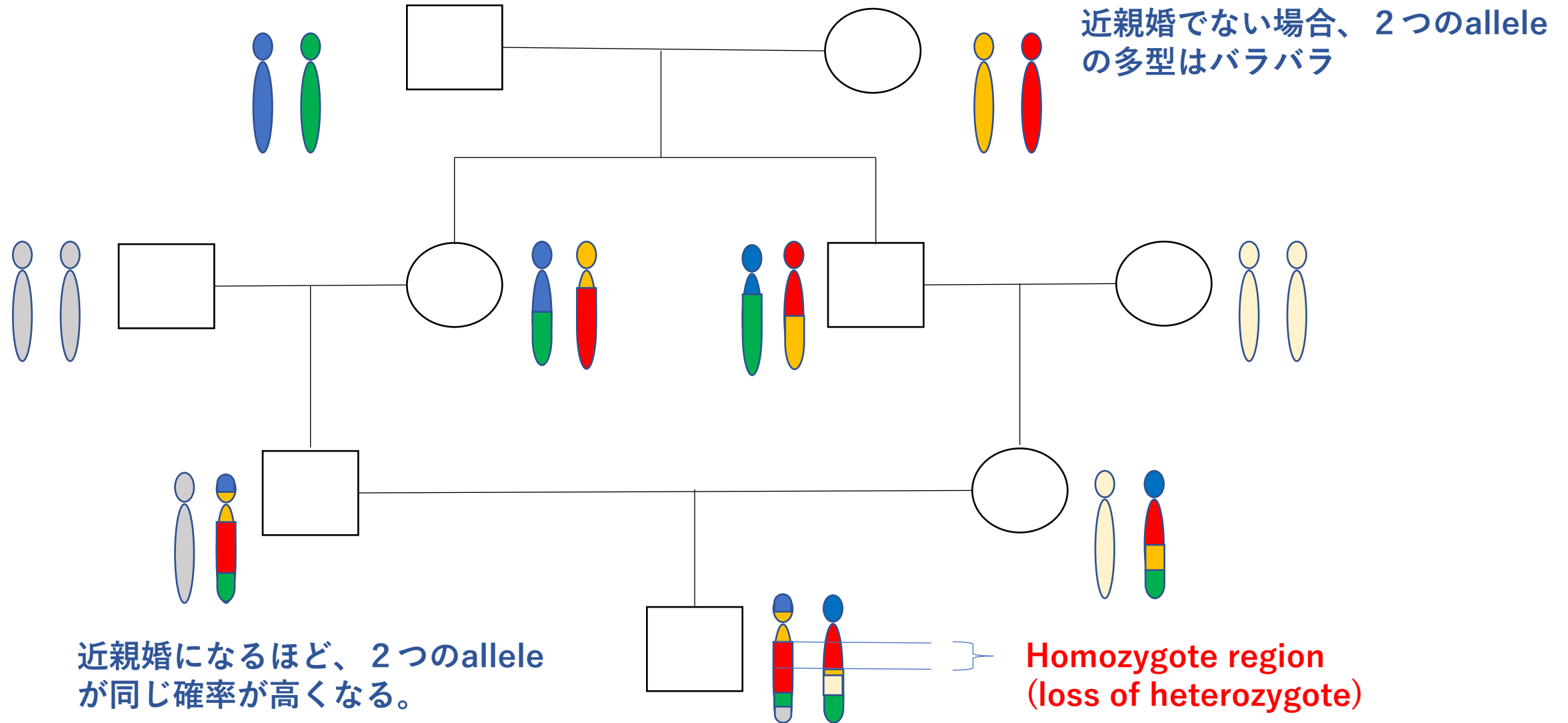
LOH の解釈の落とし穴

LOHは、あくまでもLOH

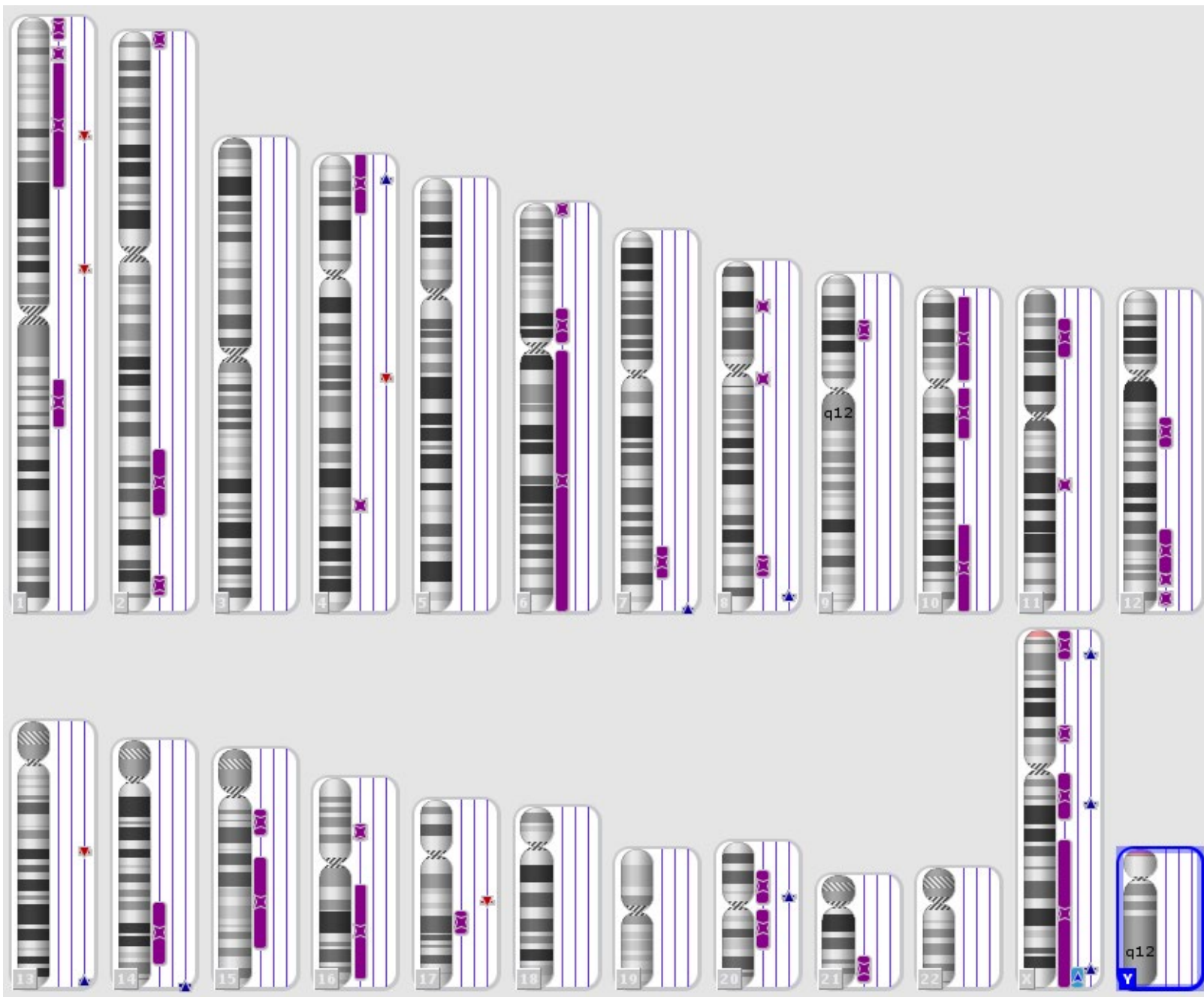
実際のアレイ解析例を含めて

LOH(loss of heterozygote)

2つのalleleに同じ（大きな）ハプロブロックを持っているということ。

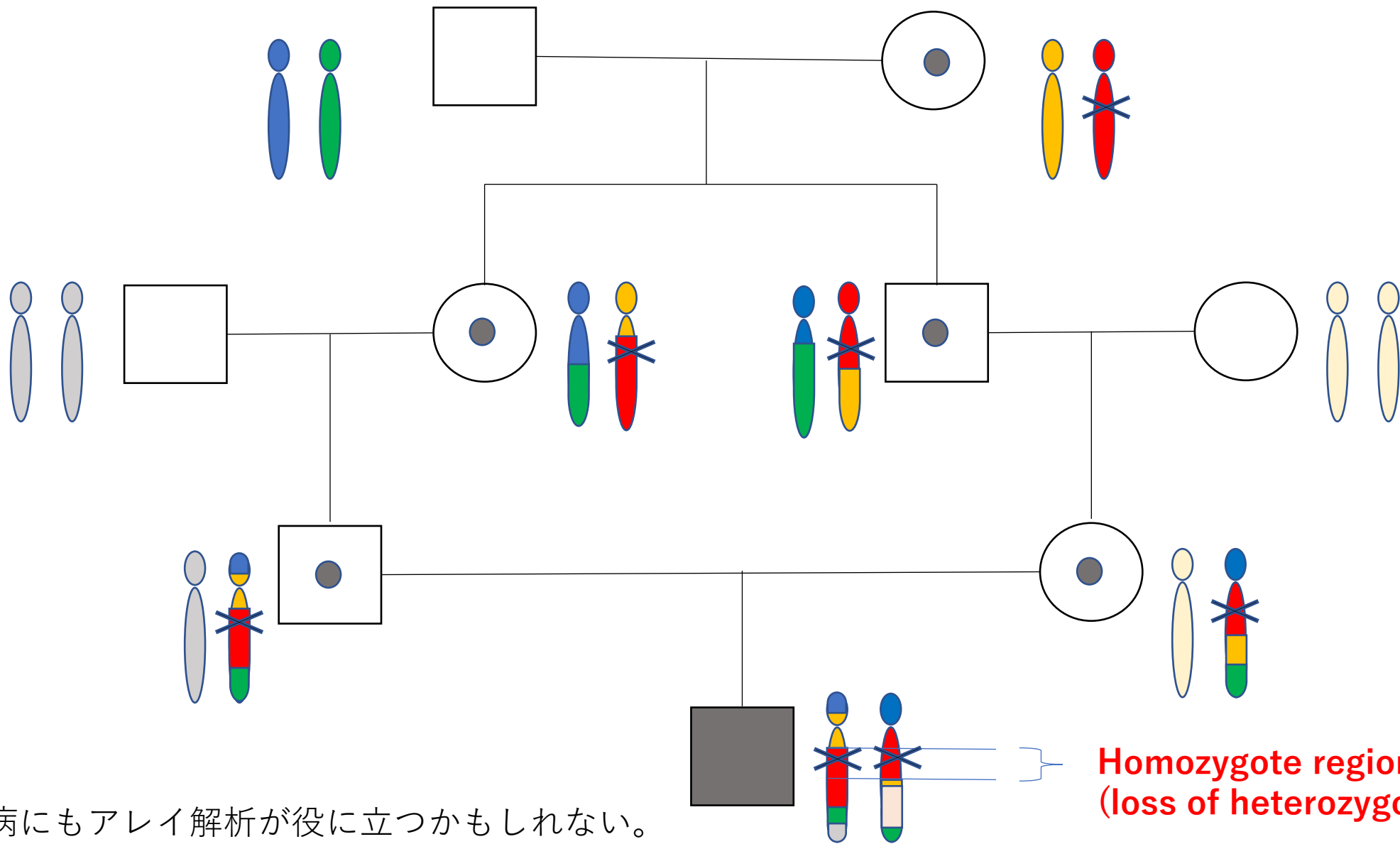


近親婚であればあるほど、
LOH (loss of heterozygosity)は増える



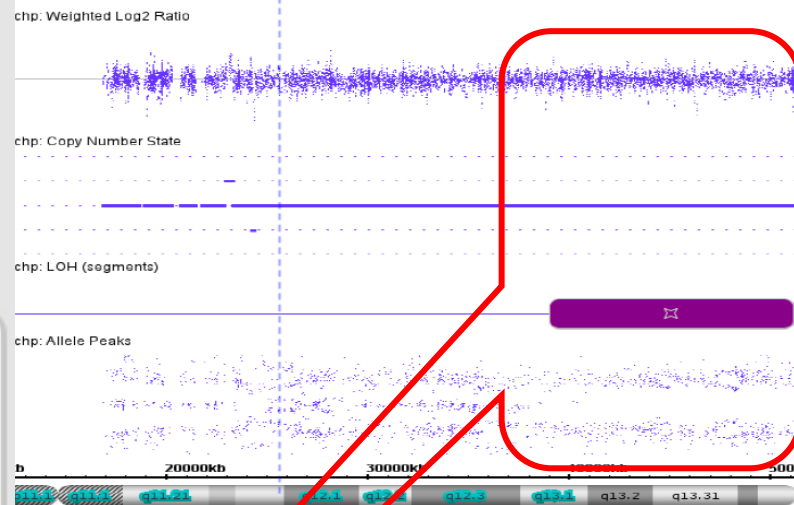
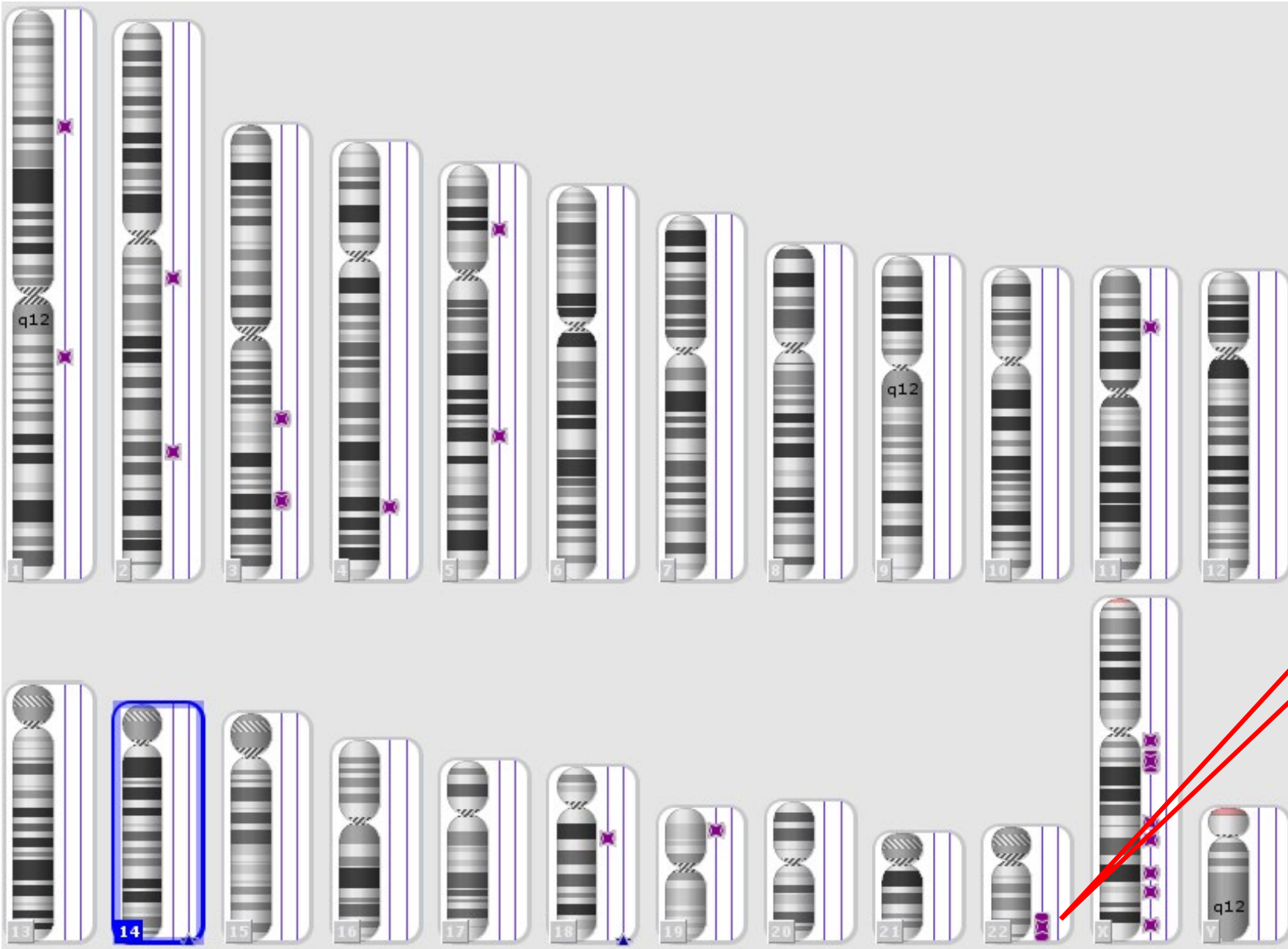
LOH (loss of heterozygosity)

LOH部位の遺伝子から、劣性遺伝病が推測できる（かも、しれない）。



劣性遺伝病にもアレイ解析が役に立つかもしれない。

**Homozygote region
(loss of heterozygote)**

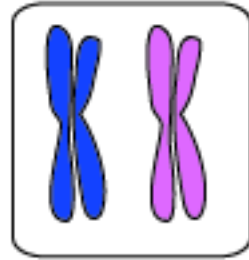
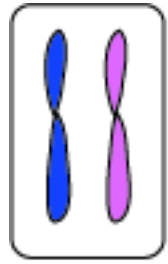


染色体の一部に、LOH
がある。
偶然の同一ハプロブ
ロックにしては、大き
すぎる気がする。

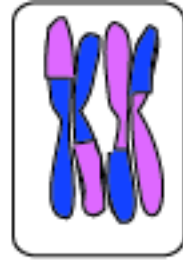


LOH (loss of heterozygosity)

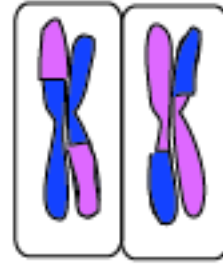
減数分裂第1分裂と、組み換え染色体の、LOH例



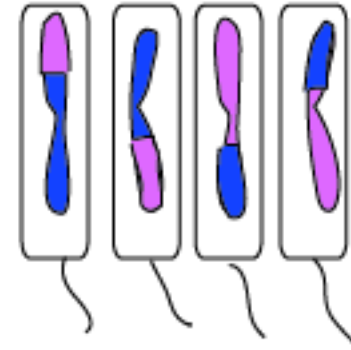
姉妹染色体



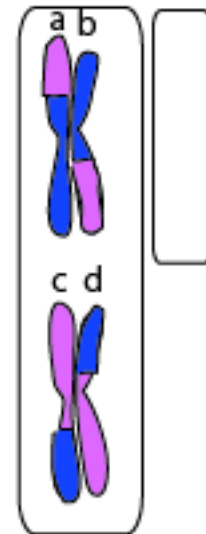
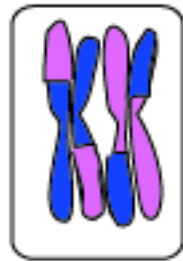
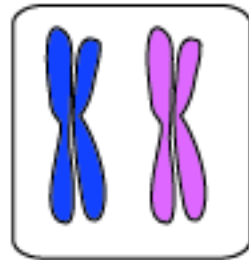
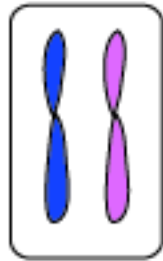
2価染色体
組み換え



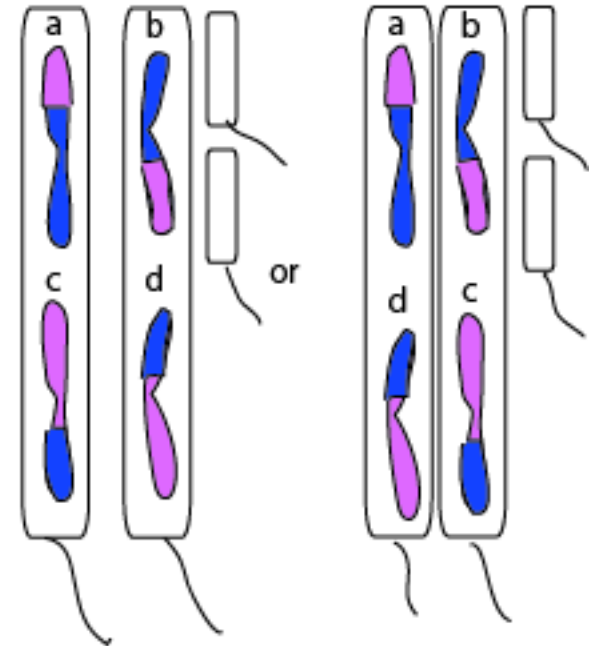
第1分裂



第2分裂

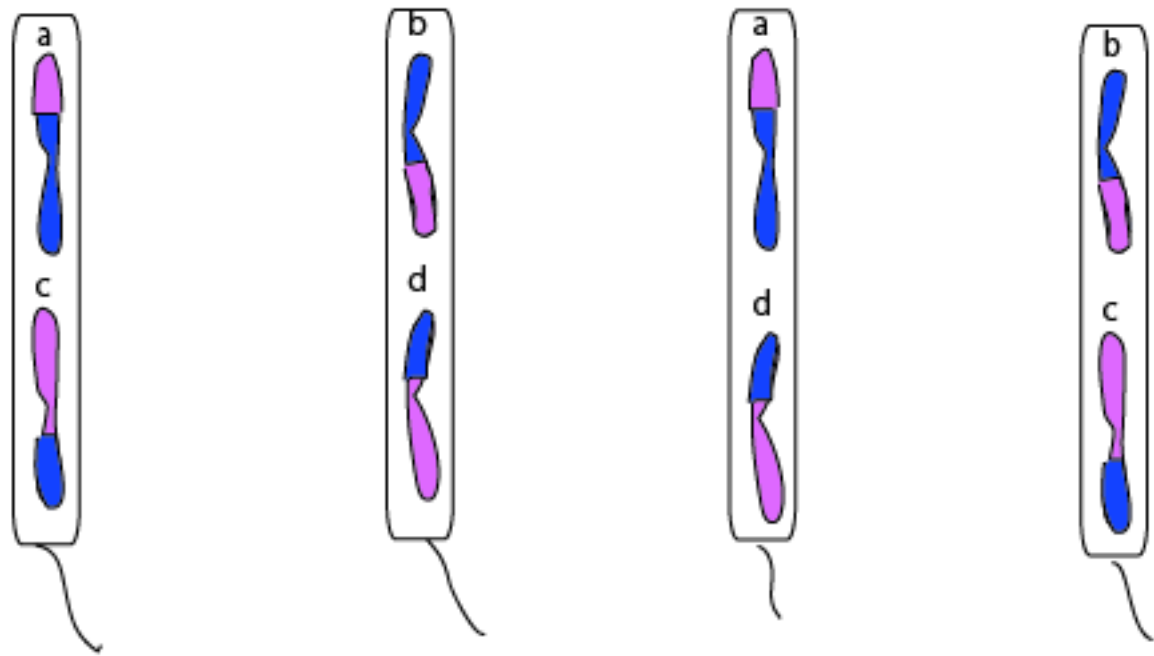


第1分裂
不分離

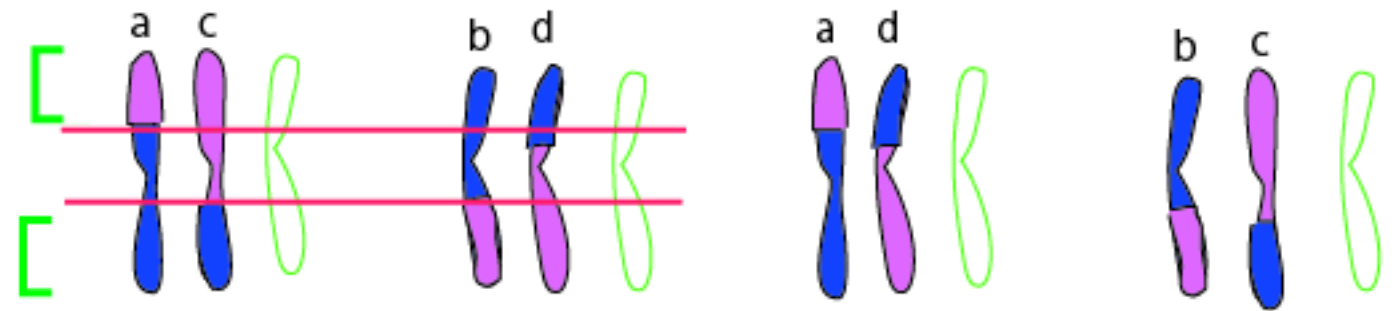


第2分裂

減数分裂第1分裂と、組み換え染色体の、LOH例



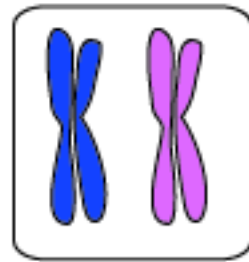
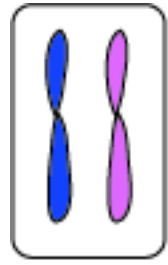
セントロメアは、heterozygote
末端が、homozygote (LOH)



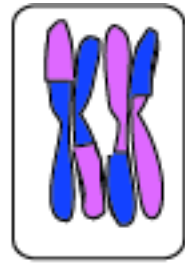
または、全領域 heterozygote

たとえば、SNPアレイでの解析でも、本人だけのLOH解析では、必ずしもUPDを検出できるとは限らない。

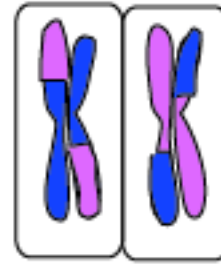
減数分裂第2分裂と、組み換え染色体の、LOH例



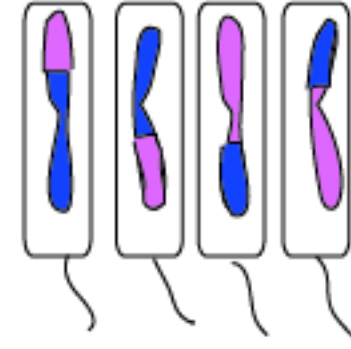
姉妹染色体



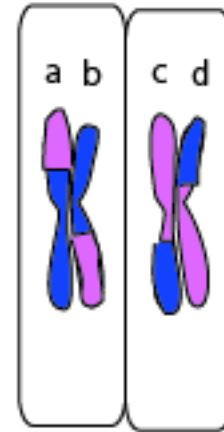
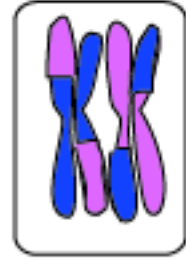
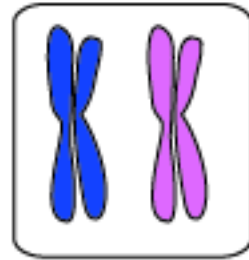
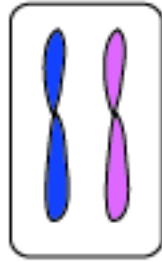
2価染色体
組み換え



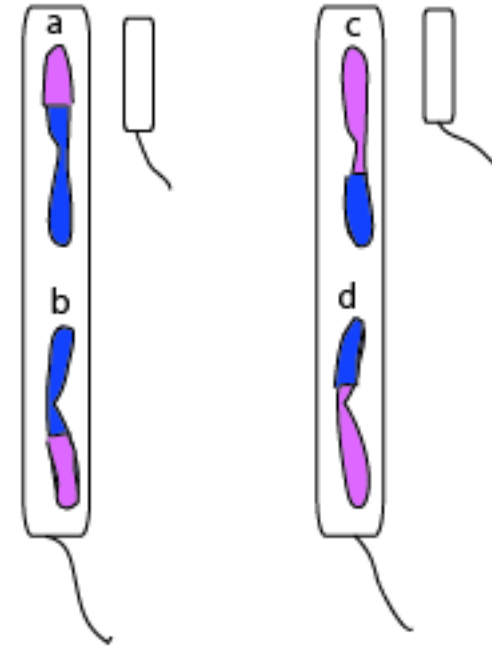
第1分裂



第2分裂

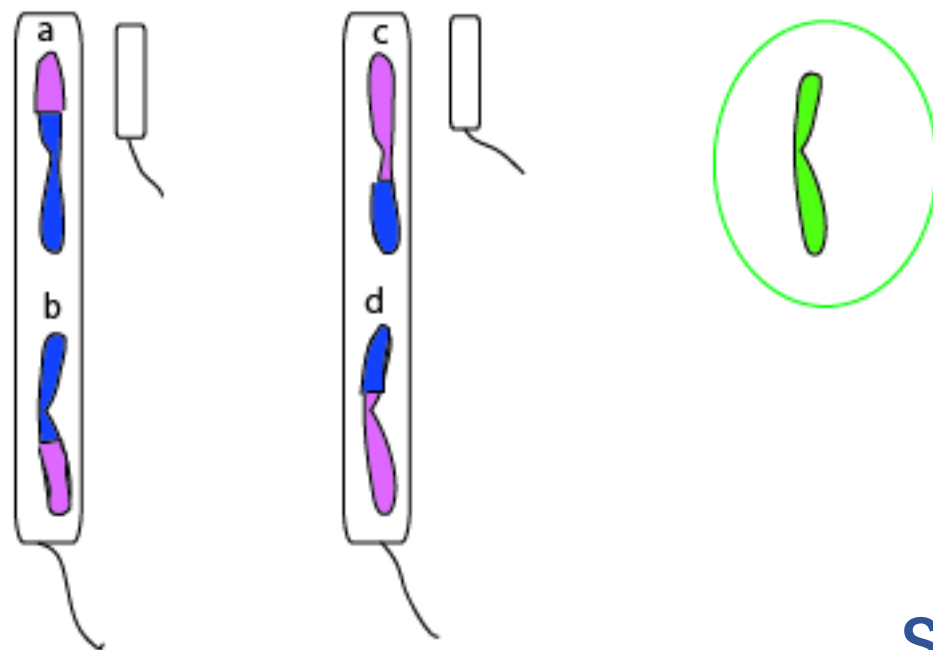


第1分裂

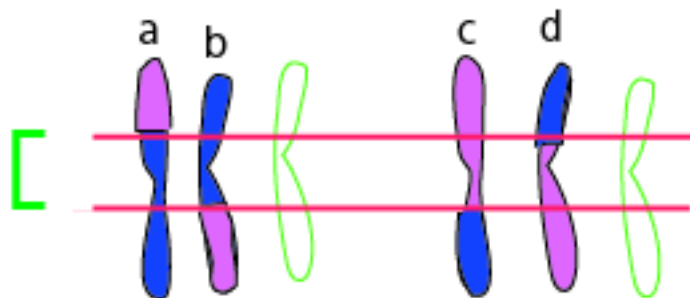


第2分裂
不分離

減数分裂第2分裂と、組み換え染色体の、LOH例

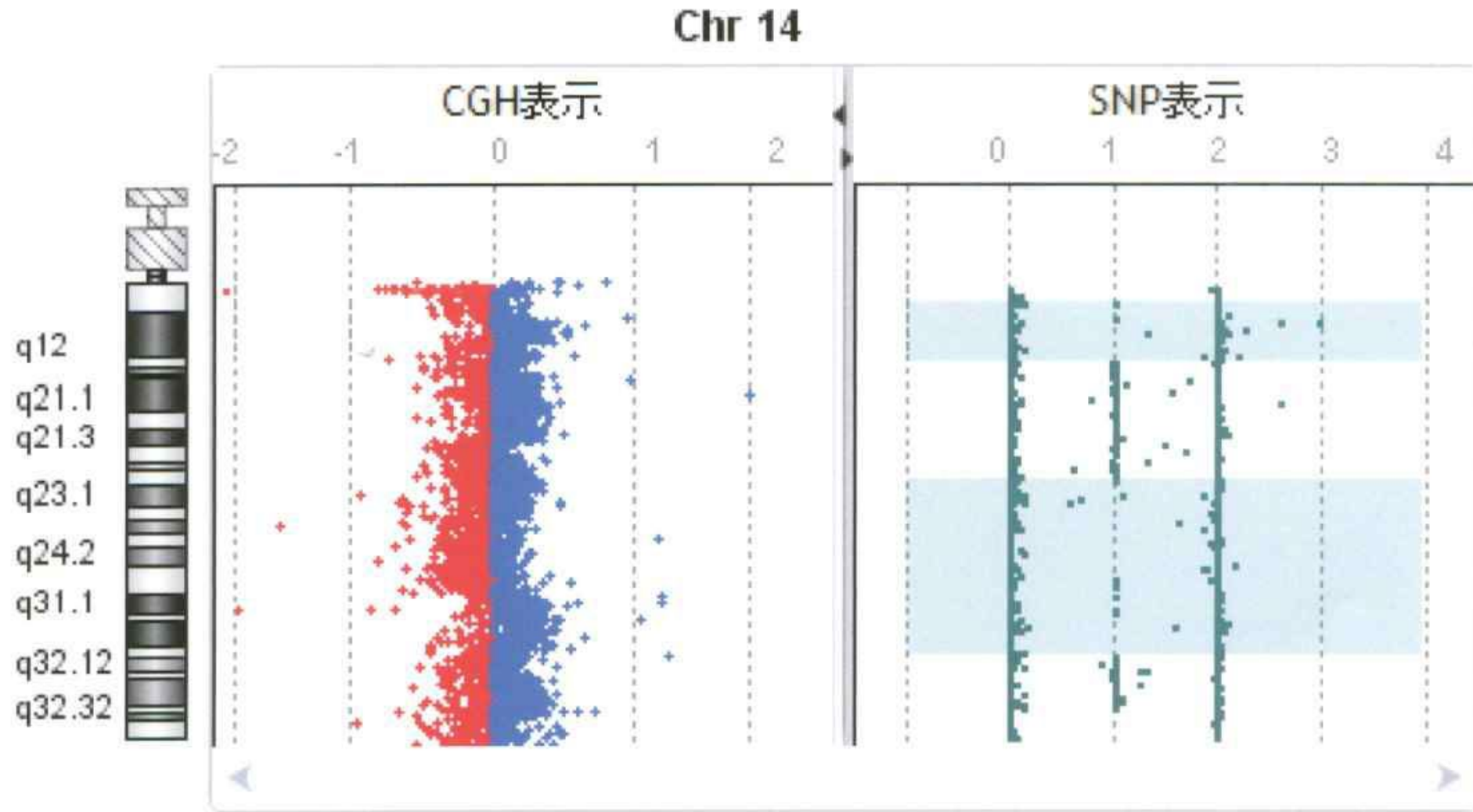


セントロメア付近は、
homozygote (LOH)



SNPアレイでLOHが検出されたら、不分離の発症機序を推測できることがある。
しかし、セントロメアの近傍は不明なことが多い。

Chr14 UPDの例



LOHは、あくまでもLOH

本数に関わらず「1種類のalleleしかない」と言っているだけ。

- 2つのalleleの（大きな）ハプロブロックが同じ。または、ヘミalleleということ（ただし、量的検出を加味して、欠失や男性X染色体は、LOHとして報告を出していない。図上のドットはLOHになっているが---
- 劣性遺伝病が隠れているかも。インプリンティング疾患かも----。欠失領域かも（ただし、ソフトで欠失部位はLOHと表示されないよう）。
- UPDは全部拾えない（UPhDは、検出できない）。

まだまだ知るべきことがあると思いますが、
いろいろ、コツや良い情報、知識、お教えてください。

ありがとうございました。