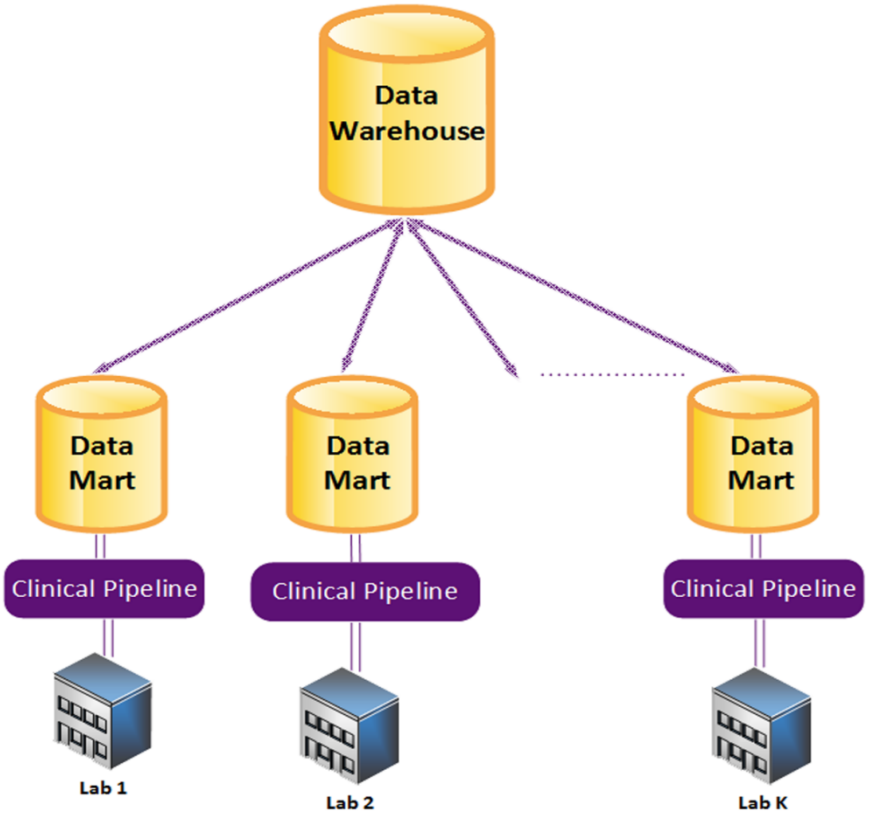
臨床ゲノムデータウェアハウスを用いたデータシェアリング

フィルジェン株式会社　バイオサイエンス部
(biosupport@filgen.jp)

はじめに

- ゲノムデータの医療への応用には、臨床サンプルのゲノム解析により得られたデータや知見を、研究機関内または機関同士で、相互に共有するシステムの構築が必要。

- 次世代シークエンサーから得られた、臨床サンプルの遺伝子変異データを、各種アノテーションリソースと共に保存・公開するデータウェアハウスサーバーを構築し、組織間でのデータの共有が可能となる。



Golden Helix ソフトウェア製品ラインナップ

SNP & Variation Suite

- GWAS & SNP Analysis
- Large-N DNA-Seq Analysis
- Genomic Prediction
- Copy Number Analysis
- RNA-Seq Analysis

VarSeq®

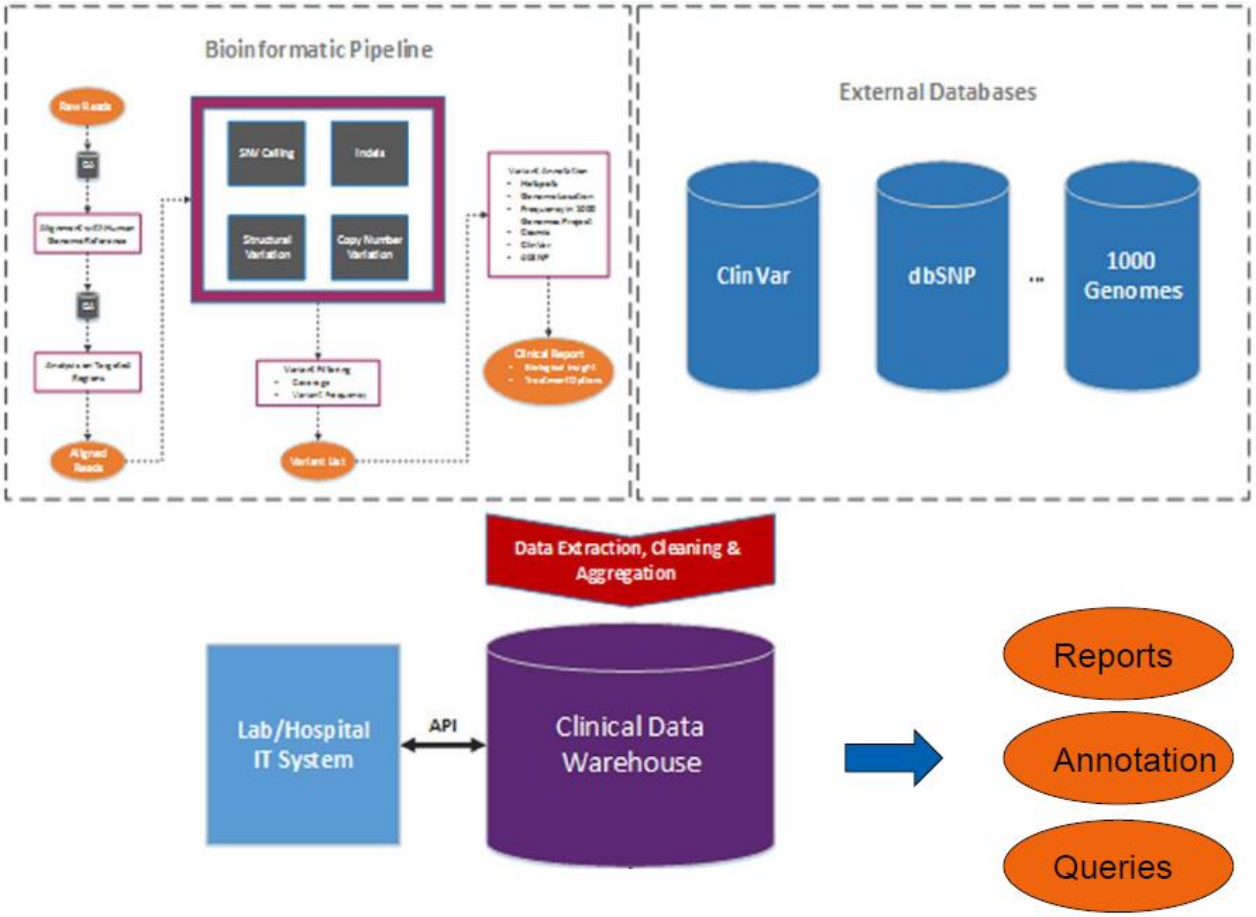
- Variant Interpretation
- Cancer Diagnostics
- CNV Calling
- Clinical Reporting
- High-throughput NGS Testing

VSWarehouse

- Fully Integrated with VarSeq Workflows
- Scalable Technology
- Organize Samples into Projects
- Centralized Clinical Report Hosting
- Create Variant Assessment Catalogs

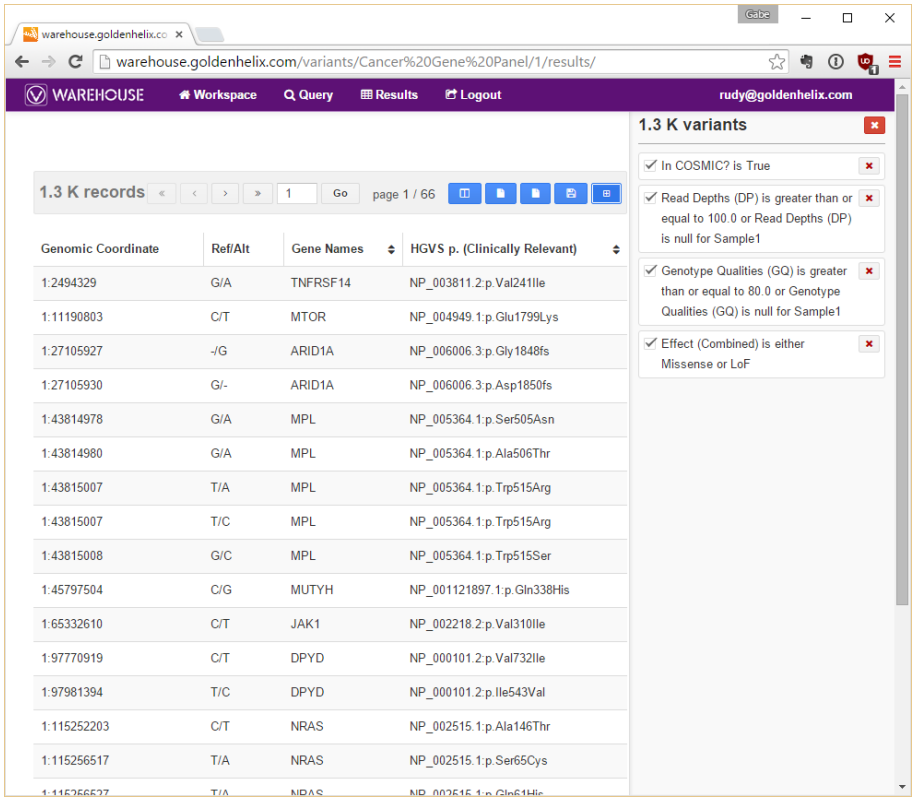
臨床ゲノムデータ用データウェアハウス

- VSWarehouseでは、次世代シークエンスデータのバイオインフォマティクス解析パイプラインで得られた、サンプルの遺伝子変異データと、外部データリソースのアノテーションデータを統合して保存し、クライアントはVarSeq®を使用して、データを引き出す。



VSWarehouse

- 次世代シークエンサーから得られた遺伝子変異データを、Webサーバーに保存し、データベースとして公開するためのソフトウェア
- Webサーバーへのデータのアップロードは、VarSeq®より行う。逆に、サーバーに保存されたデータをダウンロードし、VarSeq®上でアノテーションデータとして使用することも可能
- データベースに保存されたデータは、Webクライアントソフトウェアを使用して、自由にデータの閲覧・検索、さらにデータのファイル出力などが可能
- 発見した臨床的に重要な変異情報を、カタログデータとして保存し、公開することが可能
- ユーザーごとのアクセス権の設定



VarSeq®

- VCFファイルに含まれる変異データから、任意の検索条件で、データのフィルタリングを行うワークフローを作成

- キュレーションされた様々なデータリソースを使用し、変異データへアノテーション付けを実行

  - dbSNP
  - RefSeq Genes
  - COSMIC
  - 1000 Genome
  - NHLBI 6500 Exomes
  - ExAC Variant
  - gnomAD Exomes
  - SIFT and PolyPhen
  - dbNSFP Functional Predictions
  - ClinVar
  - CIVic
  - ICGC Simple Somatic Mutation
  - 各種遺伝子パネルのターゲットデータ

  …など

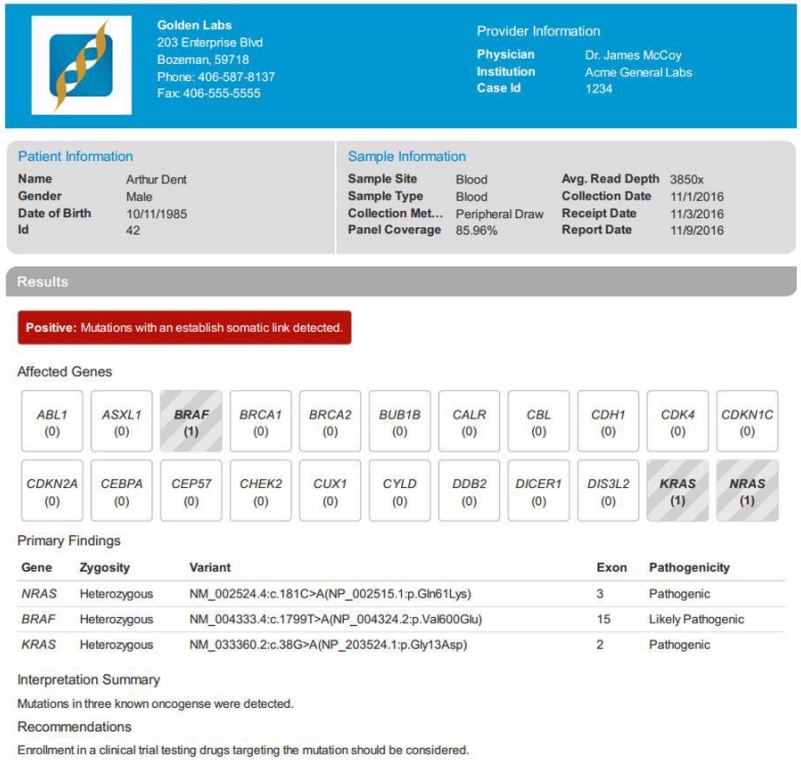
- HGVDなどの、独自定義データもインポートし、アノテーションデータとして利用可能

- ゲノムブラウザーを搭載し、BAMファイルデータや各種アノテーションデータをグラフ表示

- 遺伝子パネルのターゲットデータを利用し、カバレッジレポートの作成や、有償アドオンによるCNV解析を実行

VSReport

- VarSeq®でフィルターした変異データを、OMIMデータベースに登録されている疾患情報とリンクさせ、レポートとして出力
- ラボ情報やサンプル情報、さらに自身のコメントや臨床的解釈の情報なども、レポートに記載が可能
- 変異データセットを、Primary Findings（主要所見）とIncidental Findings（偶発所見）に分けて記載が可能
- がん関連変異データベースOncoMDと連携し、臨床試験情報とFDA承認薬情報、薬剤感受性データをレポート出力



Golden Labs
203 Enterprise Blvd
Bozeman, 59718
Phone: 406-587-8137
Fax: 406-555-5555

Provider Information

Physician	Dr. James McCoy
Institution	Acme General Labs
Case Id	1234

Patient Information

Name	Arthur Dent
Gender	Male
Date of Birth	10/11/1985
Id	42

Sample Information

Sample Site	Blood	Avg. Read Depth	3850x
Sample Type	Blood	Collection Date	11/1/2016
Collection Met...	Peripheral Draw	Receipt Date	11/3/2016
Panel Coverage	85.96%	Report Date	11/9/2016

Results

Positive: Mutations with an establish somatic link detected.

Affected Genes

ABL1 (0)	*ASXL1* (0)	***BRAF*** **(1)**	*BRCA1* (0)	*BRCA2* (0)	*BUB1B* (0)	*CALR* (0)	*CBL* (0)	*CDH1* (0)	*CDK4* (0)	*CDKN1C* (0)
CDKN2A (0)	*CEBPA* (0)	*CEP57* (0)	*CHEK2* (0)	*CUX1* (0)	*CYLD* (0)	*DDB2* (0)	*DICER1* (0)	*DIS3L2* (0)	***KRAS*** **(1)**	***NRAS*** **(1)**

Primary Findings

Gene	Zygosity	Variant	Exon	Pathogenicity
NRAS	Heterozygous	NM_002524.4:c.181C>A(NP_002515.1:p.Gln61Lys)	3	Pathogenic
BRAF	Heterozygous	NM_004333.4:c.1799T>A(NP_004324.2:p.Val600Glu)	15	Likely Pathogenic
KRAS	Heterozygous	NM_033360.2:c.38G>A(NP_203524.1:p.Gly13Asp)	2	Pathogenic

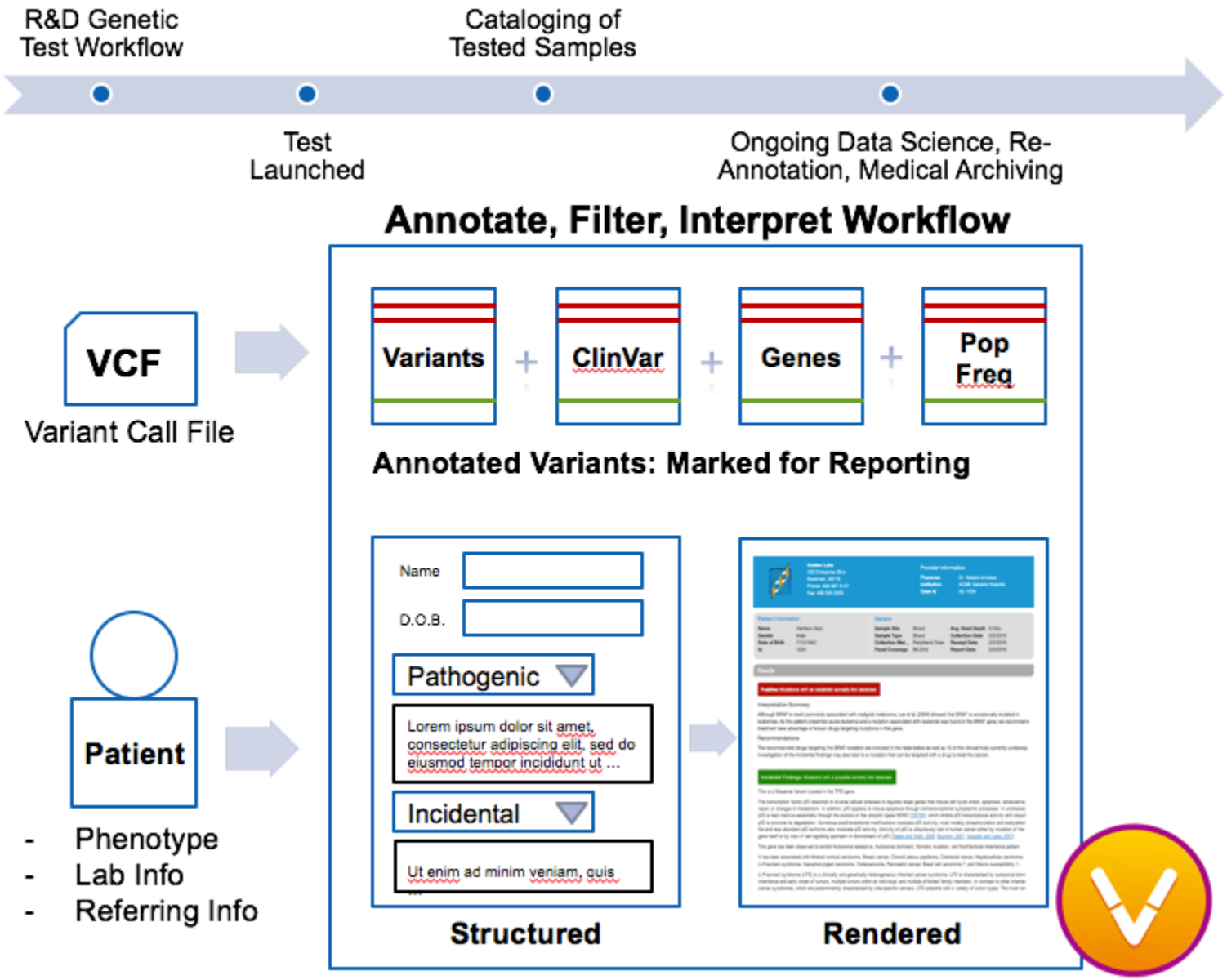
Interpretation Summary

Mutations in three known oncogense were detected.

Recommendations

Enrollment in a clinical trial testing drugs targeting the mutation should be considered.

VarSeq®+VSReport解析ワークフロー

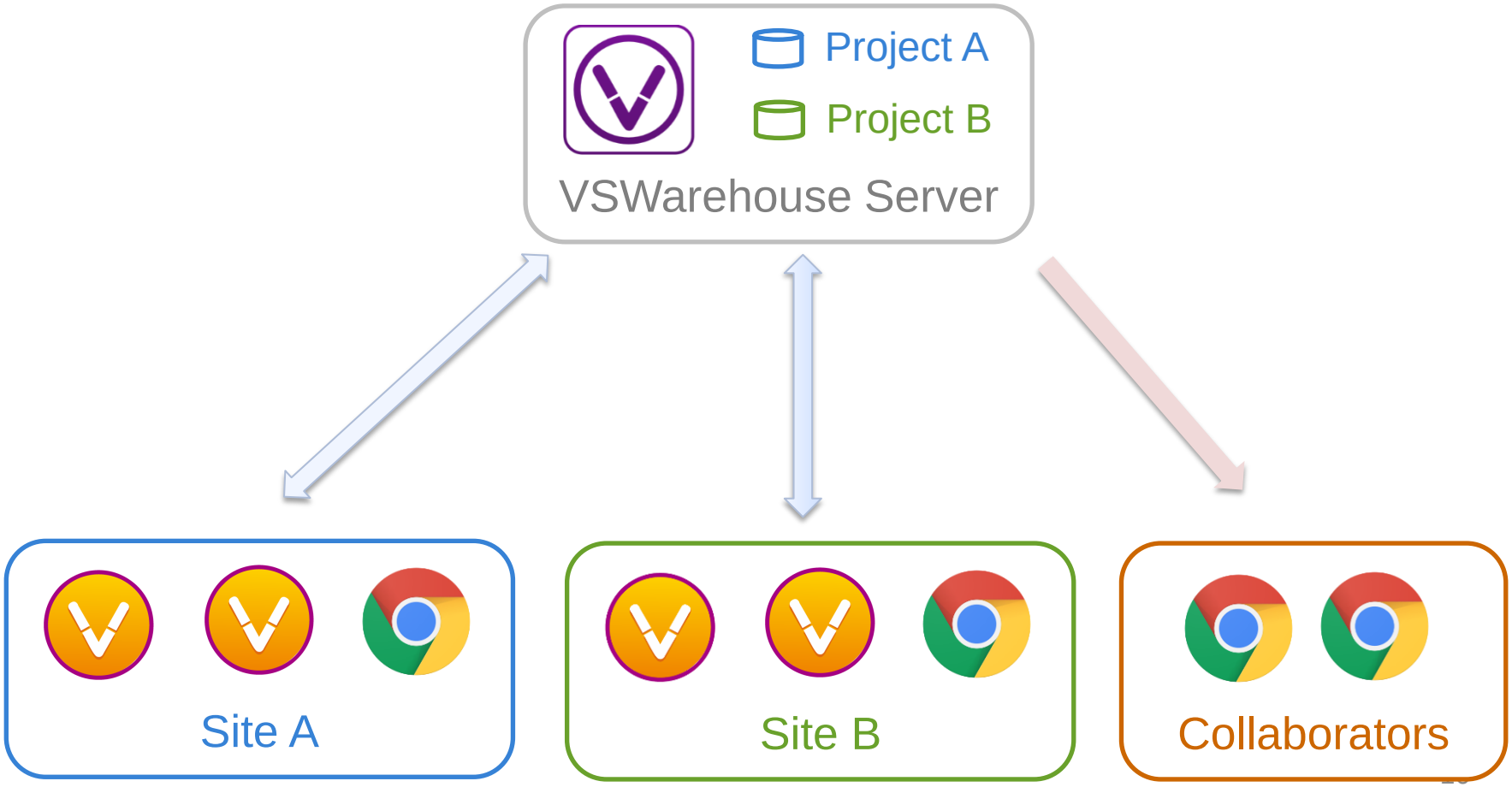


VSWarehouseとVarSeq®の連携

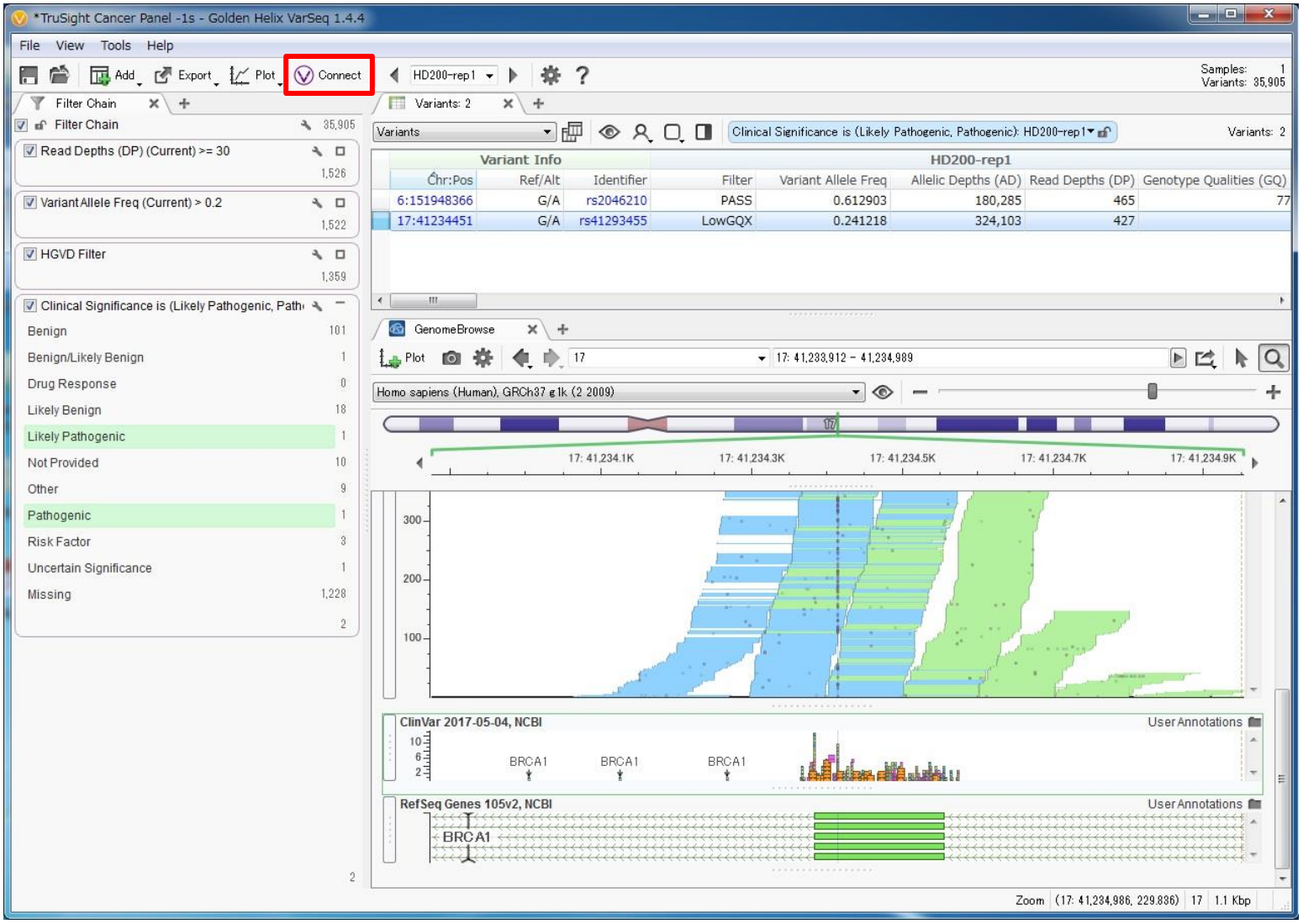
- 研究プロジェクトごとにデータを管理し、VarSeq®からサンプルの変異データをアップロード
- プロジェクト内サンプルデータから、アリル数や頻度を自動的に集計し、アノテーションデータとして利用が可能
- 独自で集計した臨床上重要な変異データ、または外部データリソースをカタログ化し、アノテーションデータとして公開
- VSReportで作成したレポートを保存することができ、変異データとサンプル情報、さらにデータに対する自身の解釈などをまとめて保存しておくことが可能

クライアントサーバーシステム

- クライアント用ソフトウェアとしてVarSeq®を利用する場合は、自身のデータのアップロードや、カタログデータをアノテーションとして利用し、自身のデータの詳細解析が可能。
- Webブラウザーを使用する場合は、保存されているサンプルデータの閲覧・フィルタリング・ファイル出力が可能。

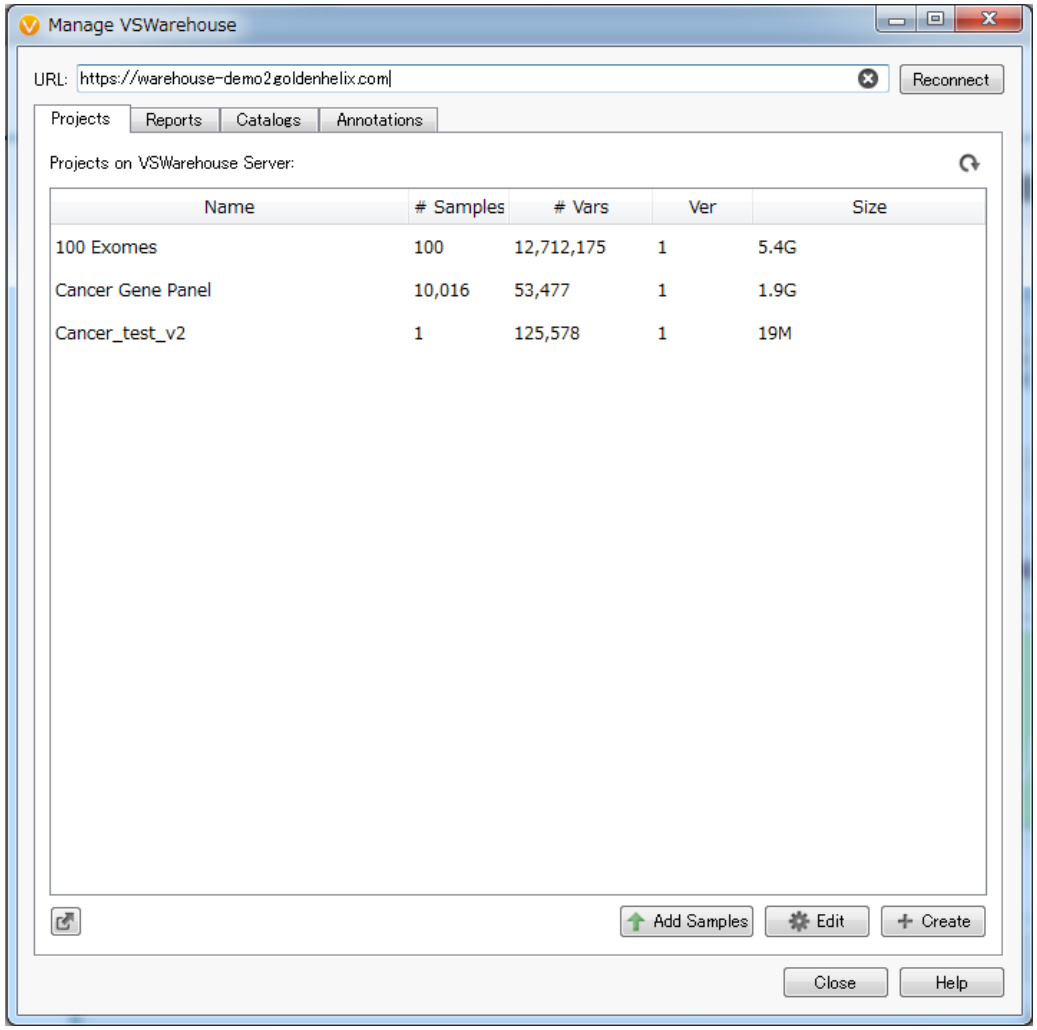


サンプルデータのアップロード



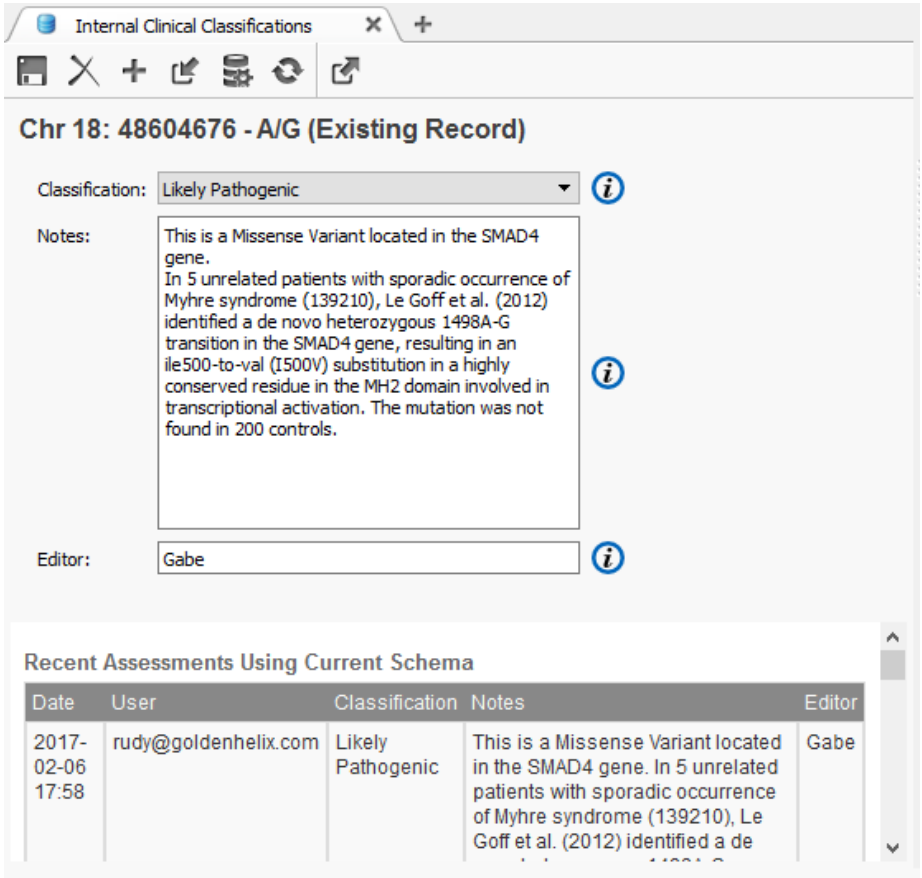
- VarSeq®にインポートを行ったデータを、VSWarehouseサーバーにアップロード。

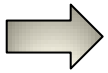
プロジェクトの作成

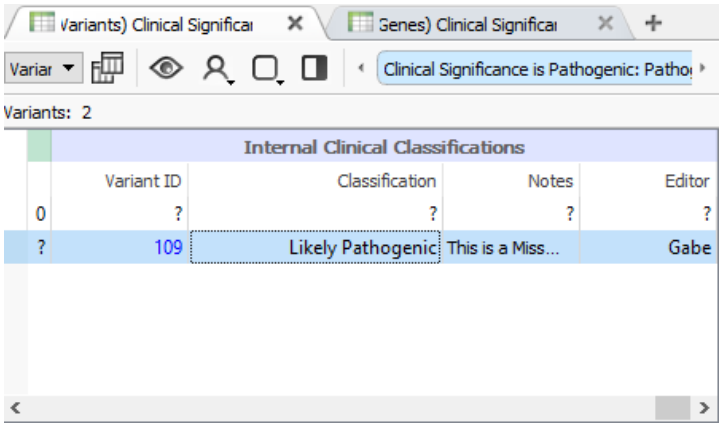


- 新たにプロジェクトを作成し、サンプルデータの追加を行う。

カタログデータの保存

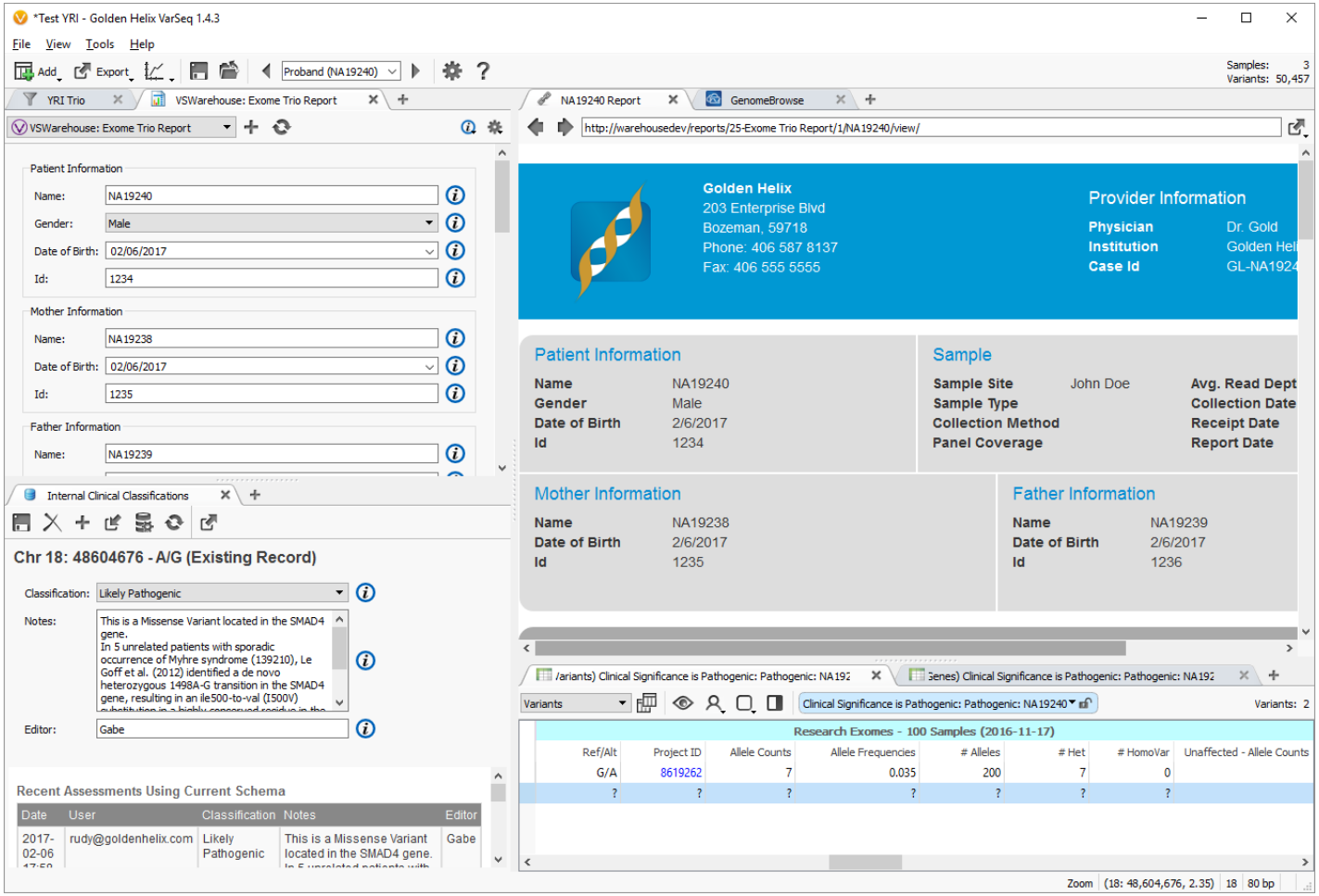






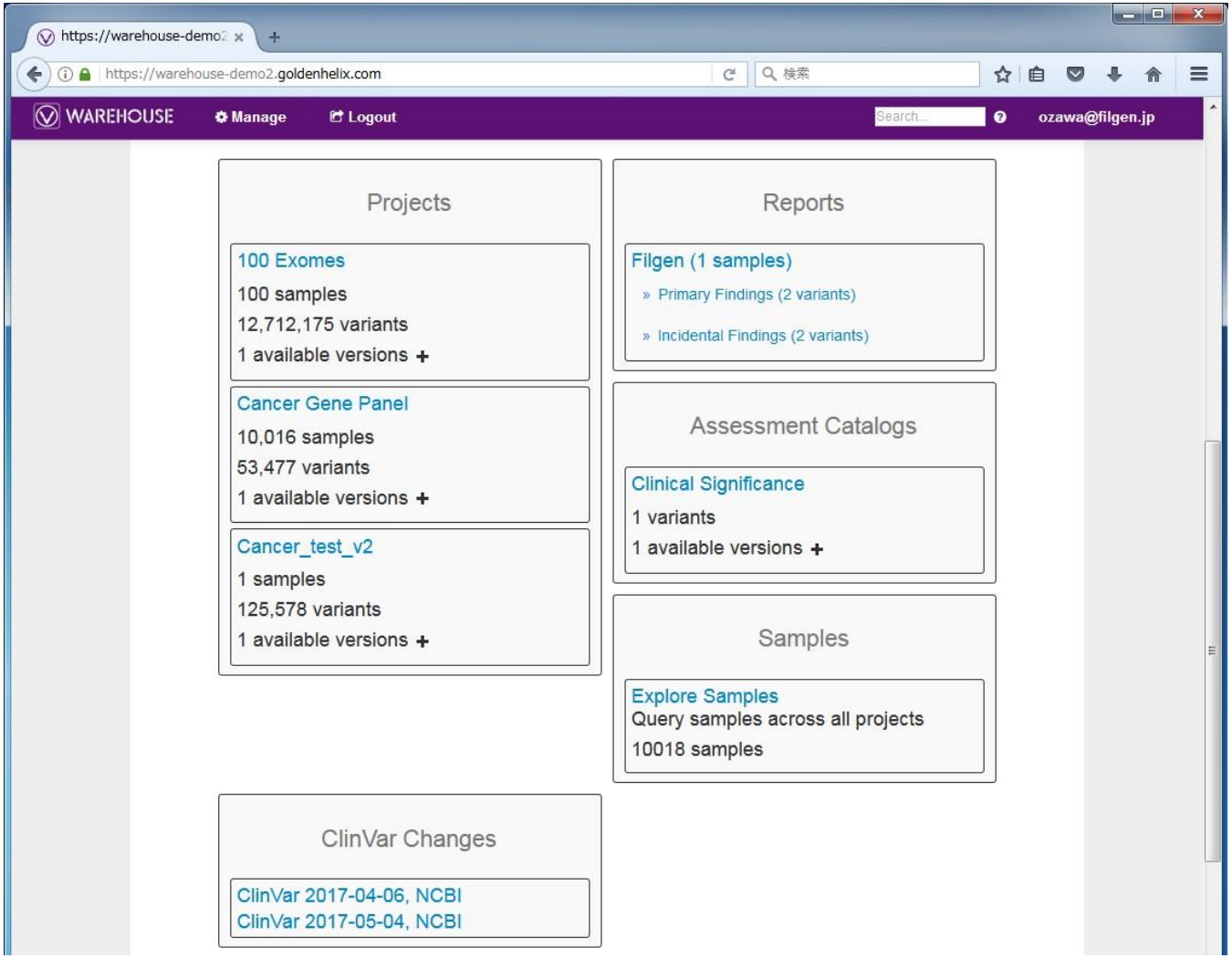
- OMIM/ClinVar類似の変異カタログのデータベースの作成。
- 変異の分類情報とコメント、表現型情報などの記載が可能。
- 登録した変異情報は、VarSeq®にダウンロードしてアノテーションとして利用が可能。

レポートデータの保存



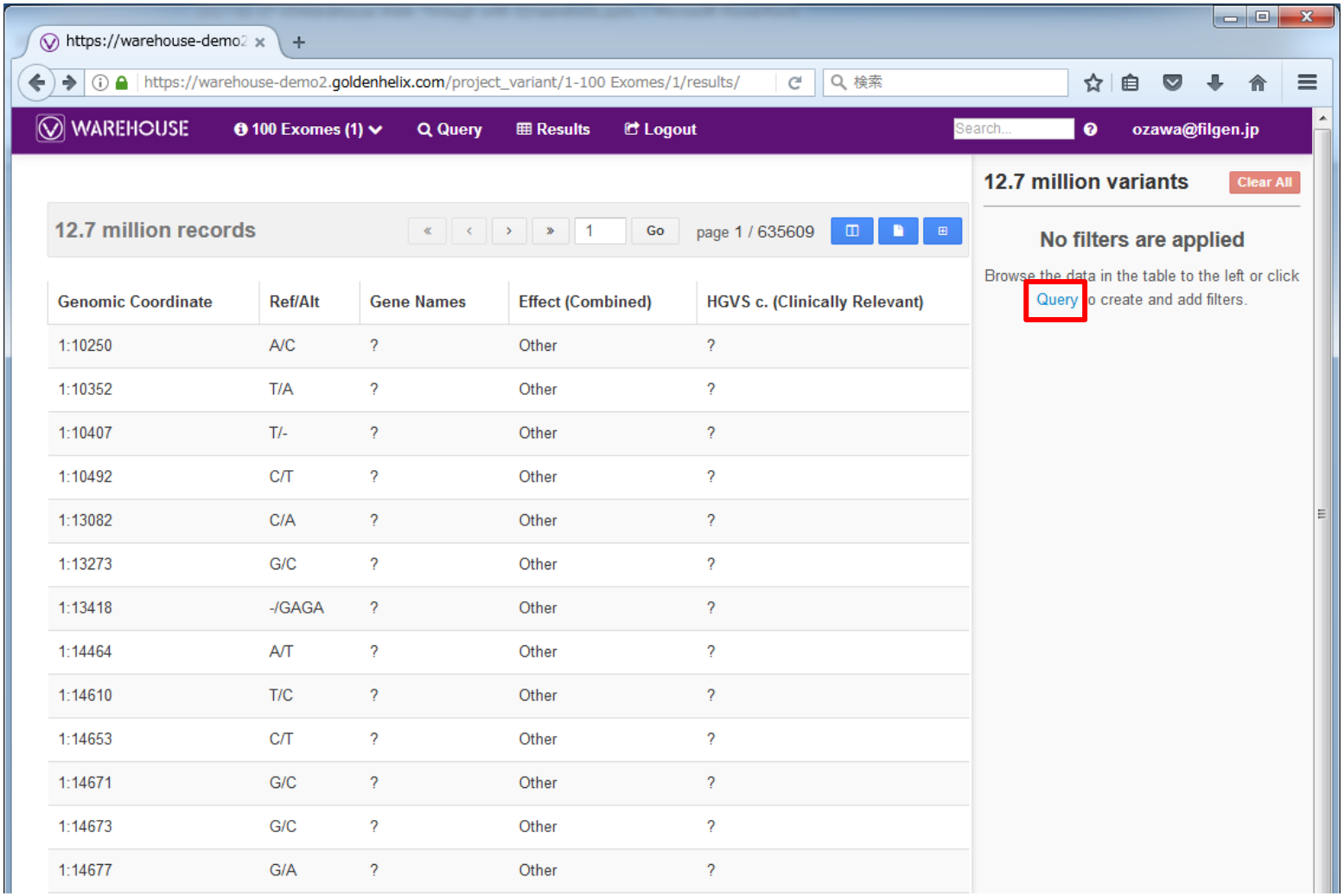
- サンプルごとのVSReportの保存を行い、Webブラウザーからレポート内容の閲覧が可能。

Webクライアントからのアクセス



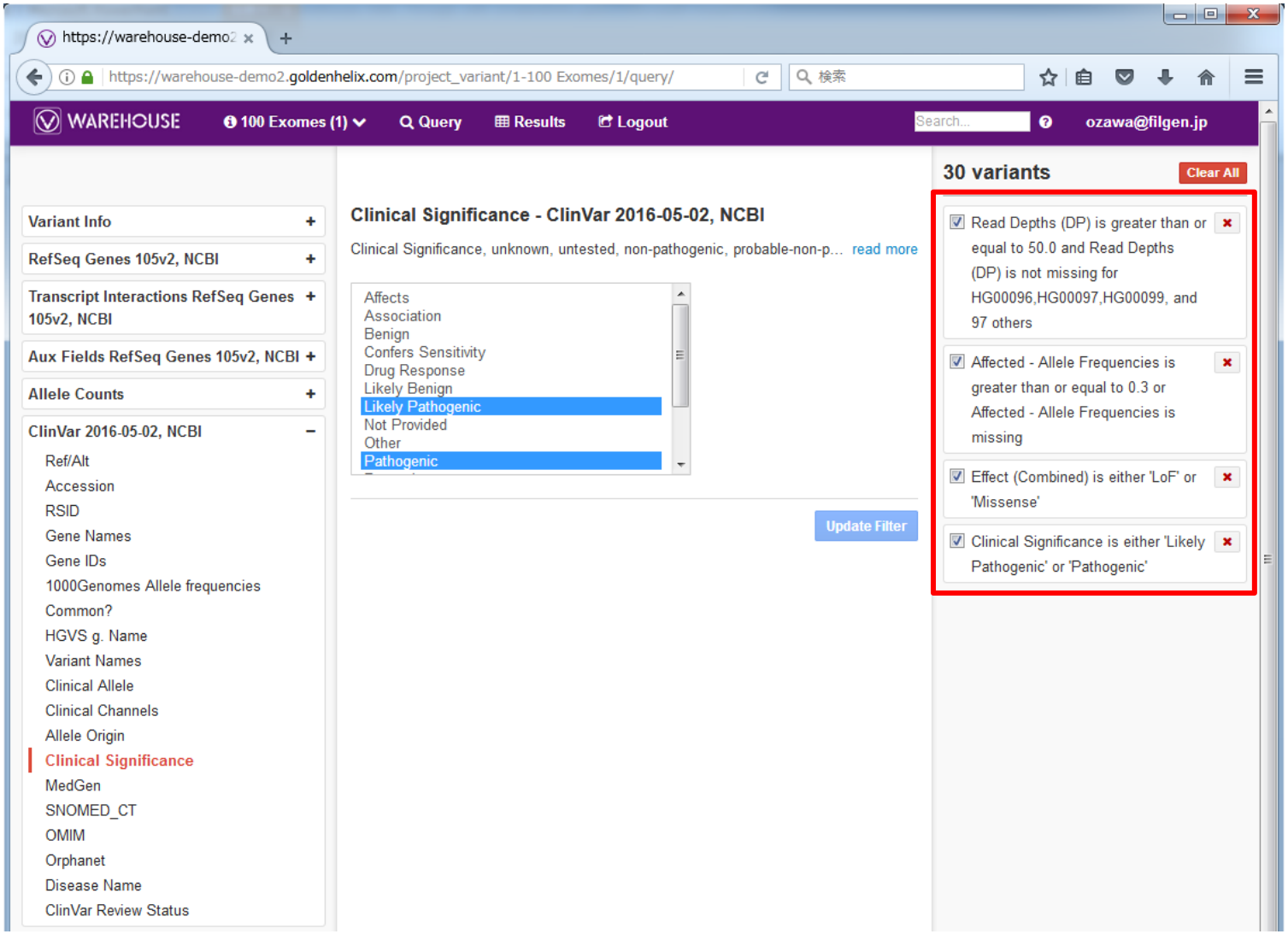
- Webブラウザーからアクセスした場合、「Projects」「Reports」「Assessment Catalogs」などのカテゴリーに分類されて表示される。

変異データの閲覧



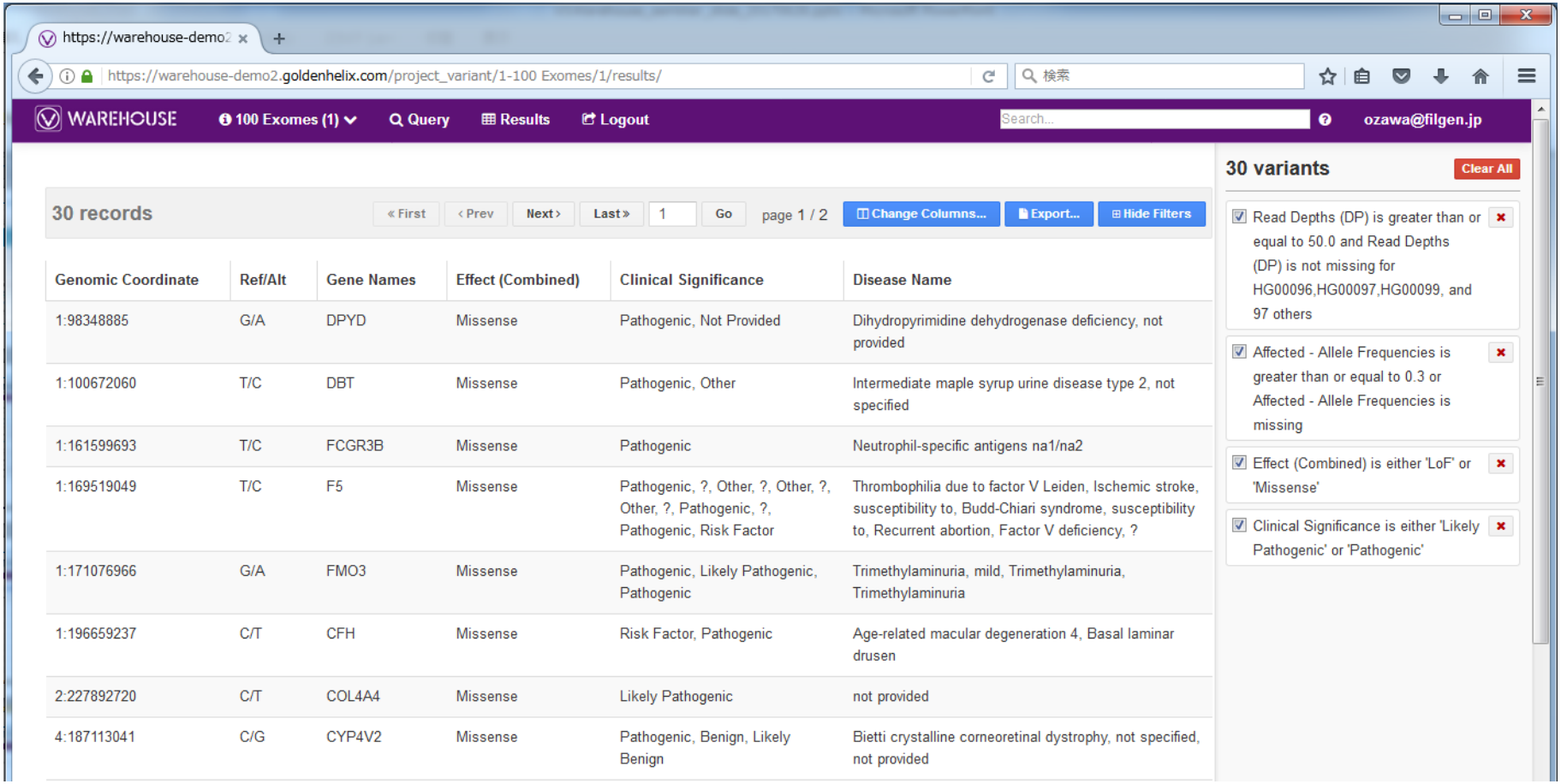
- 「Projects」では、アップロードされた全変異データのリストが表示され、「Query」よりフィルタリングの設定を行う。

データフィルタリング



- 変異データとともにアップロードしたアノテーションデータを使用し、VarSeq®と同様に、任意のフィルターの設定を行う。

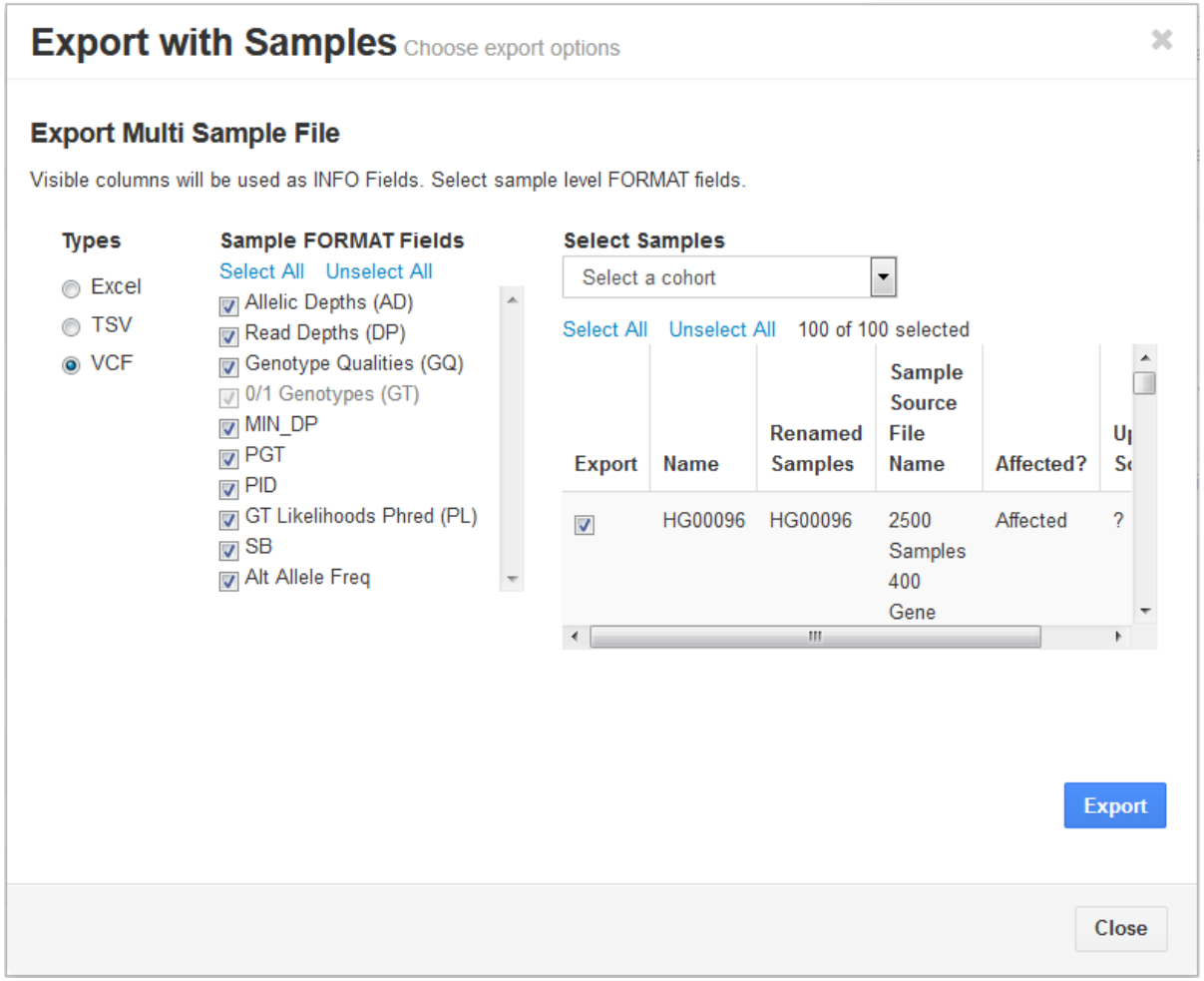
フィルタリング結果



Genomic Coordinate	Ref/Alt	Gene Names	Effect (Combined)	Clinical Significance	Disease Name
1:98348885	G/A	DPYD	Missense	Pathogenic, Not Provided	Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency, not provided
1:100672060	T/C	DBT	Missense	Pathogenic, Other	Intermediate maple syrup urine disease type 2, not specified
1:161599693	T/C	FCGR3B	Missense	Pathogenic	Neutrophil-specific antigens na1/na2
1:169519049	T/C	F5	Missense	Pathogenic, ?, Other, ?, Other, ?, Other, ?, Pathogenic, ?, Pathogenic, Risk Factor	Thrombophilia due to factor V Leiden, Ischemic stroke, susceptibility to, Budd-Chiari syndrome, susceptibility to, Recurrent abortion, Factor V deficiency, ?
1:171076966	G/A	FMO3	Missense	Pathogenic, Likely Pathogenic, Pathogenic	Trimethylaminuria, mild, Trimethylaminuria, Trimethylaminuria
1:196659237	C/T	CFH	Missense	Risk Factor, Pathogenic	Age-related macular degeneration 4, Basal laminar drusen
2:227892720	C/T	COL4A4	Missense	Likely Pathogenic	not provided
4:187113041	C/G	CYP4V2	Missense	Pathogenic, Benign, Likely Benign	Bietti crystalline corneoretinal dystrophy, not specified, not provided

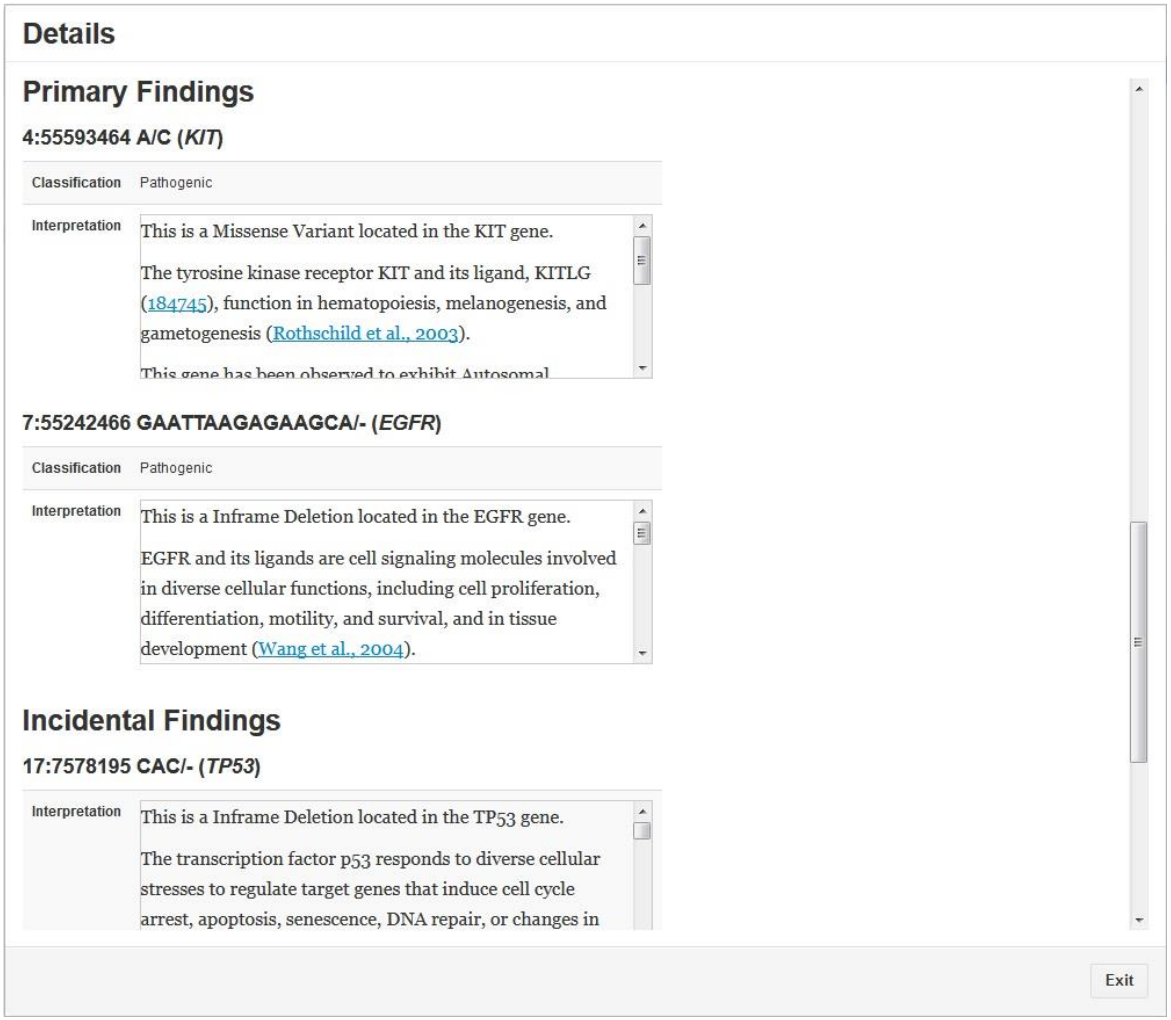
- 変異データリスト画面に戻り、フィルタリング結果の確認を行う。変異リストでは、アノテーションなどの表示フィールドの設定も可能。

ファイル出力



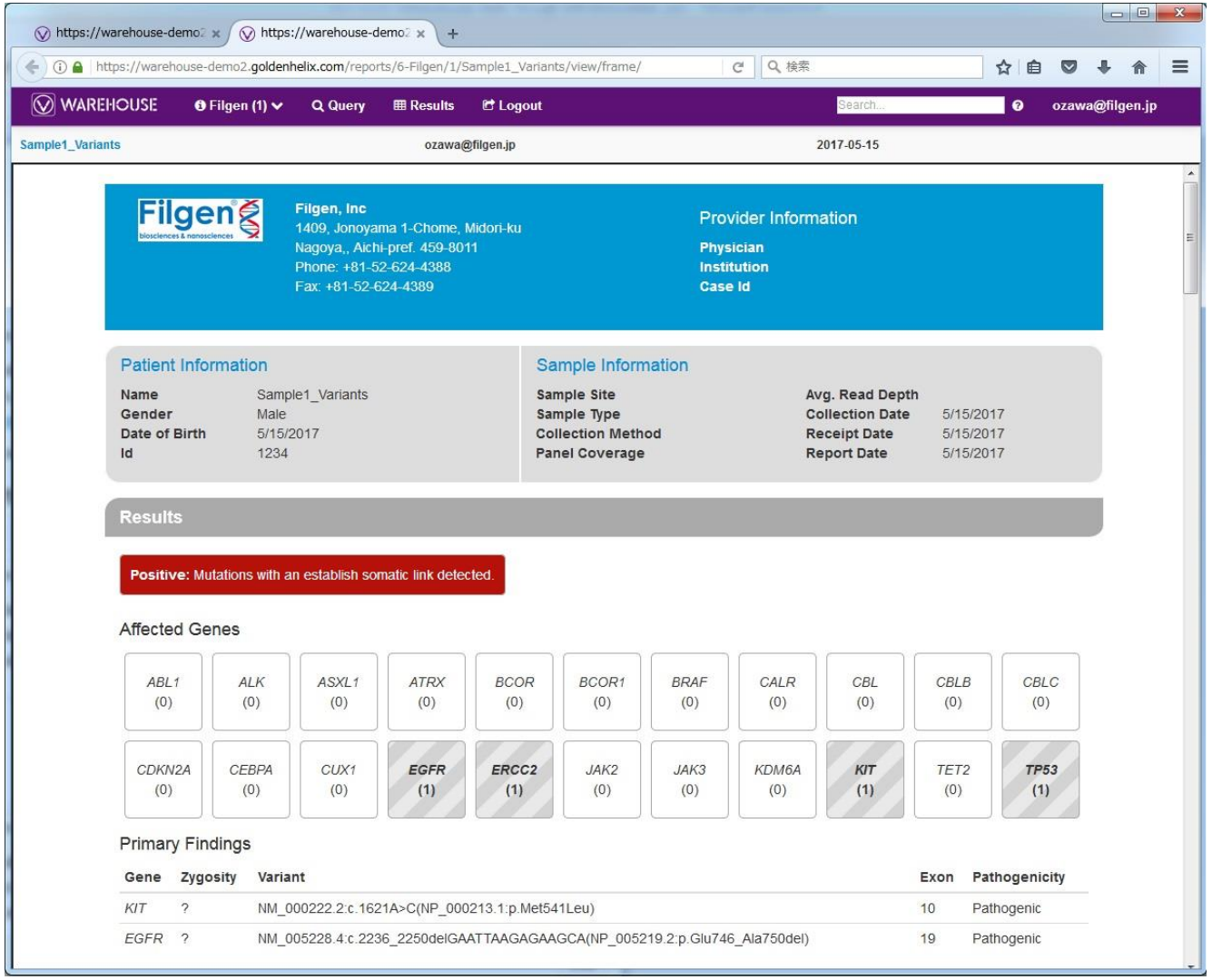
- フィルタリング結果の変異データリストは、VCFなどのフォーマットでファイル出力が可能。

レポート内容の確認



- 「Reports」では、アップロードした各サンプルのVSReportに含まれている変異の詳細情報を確認。

レポートの表示



- VSReport形式でレポートを閲覧し、HTML形式でファイル出力が可能。

お問い合わせ先：フィルジェン株式会社

TEL: 052-624-4388 (9:00～17：00)

FAX: 052-624-4389

E-mail: biosupport@filgen.jp