

先天性QT延長症候群 遺伝子解析について

株式会社 エスアールエル

※ 本資料に掲載の情報は、弊社に本検査をご依頼いただき結果報告させていただいたデータを統計処理対象としております。

※ 疫学的調査研究とは異なり、データのサンプリングに対する基準は明確ではないため、参考情報としてお取り扱いいただきますようお願いいたします。

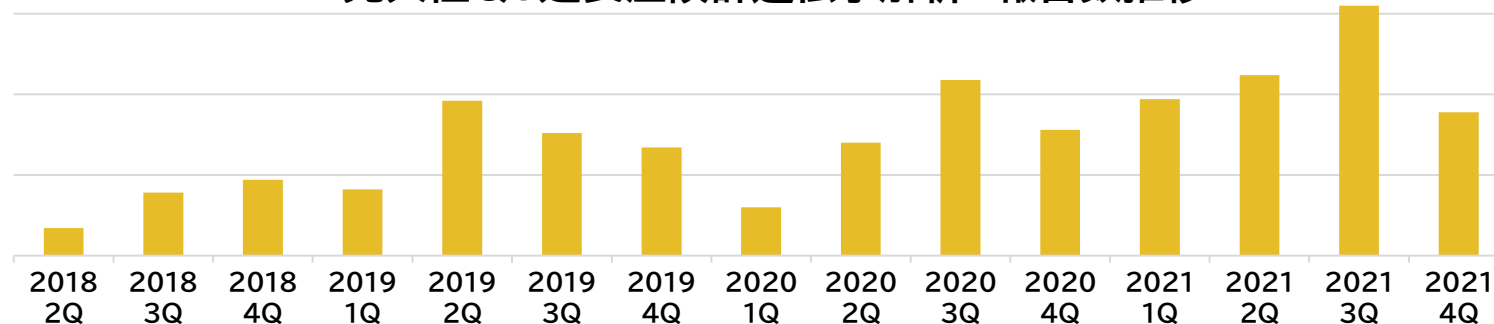
先天性QT延長症候群遺伝子解析の受託要項

検査項目 JLAC10	検体量 (mL)	容器	保存 (安定性)	所要日数	実施料 判断料	検査方法
<p>倫理指針対象</p> <p>先天性QT延長 症候群遺伝子解析</p>	血液 5.0 (EDTA-2Na加)	PN5 (C)	冷蔵 (10日)	35~80	8000 ※2	次世代シーケンス (NGS)法

※2: 遺伝子関連・染色体検査判断料

- 先天性QT延長症候群遺伝子解析は、当社で2018年8月より受託を開始した項目です。
- 検査受託開始以降、受託数は増加傾向にあります。

先天性QT延長症候群遺伝子解析 報告数推移



1Q:4月~6月、2Q:7月~9月、3Q:10月~12月、4Q:1月~3月

先天性QT延長症候群と遺伝子

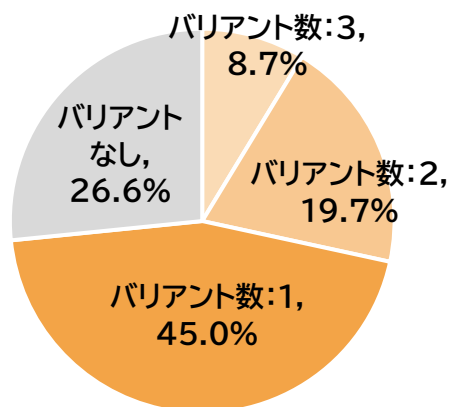
◆ 先天性QT延長症候群と遺伝子

- ・心臓イオンチャンネルに関わる遺伝子の病的バリエーションにより発症する疾患です。
- ・関連のある遺伝子が17種類あり、1,400以上の病的バリエーションが知られています。

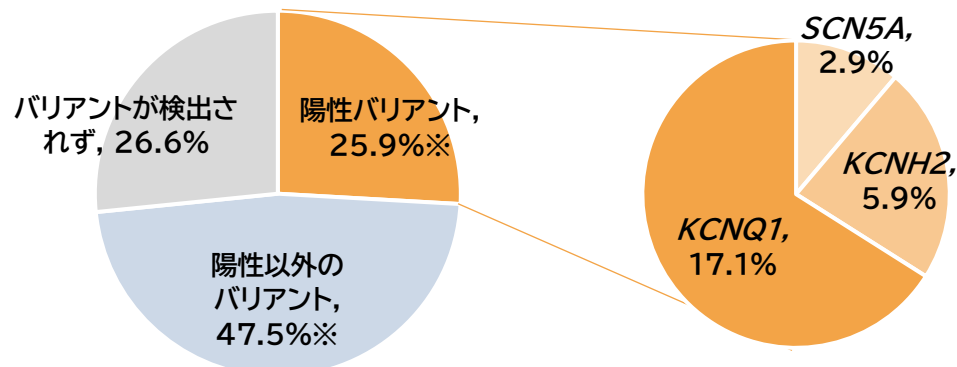
◆ 検査対象遺伝子

- ・本項目では、*KCNQ1* 遺伝子、*KCNH2* 遺伝子、*SCN5A* 遺伝子を測定しています。
- この3種類の遺伝子を測定することで、73.4%の方で1つ以上のバリエーションを検出いたしました。26.6%の方では、バリエーションが検出されませんでした^{※1}。(2020年度2Q～2021年度4Q報告実績より)

■ 1人あたりの検出されたバリエーションの数



■ 陽性^{※2}のバリエーションが検出された方の割合



※ 新規バリエーション(ClinVar に登録がない)が検出された方の割合は全体の14%でした。

※1:測定領域とバリエーションの定義

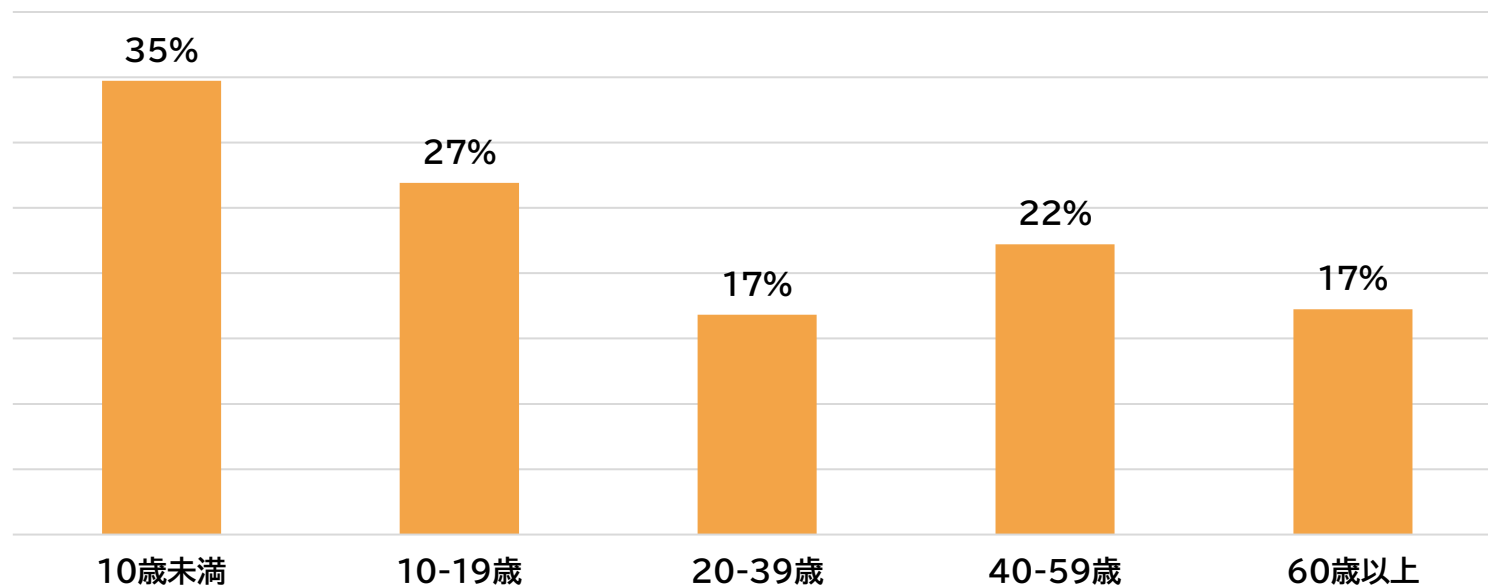
タンパク質コード領域であるexonとそのintron境界部分の塩基配列を次世代シーケンス(NGS)法により決定し、得られた塩基配列を公開されているヒトゲノムリファレンス配列(GRCh38/hg38)と比較し、低出現頻度(データベース上1%以下)のバリエーションの数を示しています。

※2:陽性のバリエーションは、データベースClinVarの Interpretation (Clinical Significance)の記載において、Pathogenic、Likely Pathogenicと注釈等が付与されたバリエーションです。(新規バリエーションは含まれていません。)

年齢別の陽性率

- ◆ 年齢別の陽性率は下記の通りです。
- ◆ 小児の方で、より陽性率が高い傾向にあります。

年齢別 陽性率



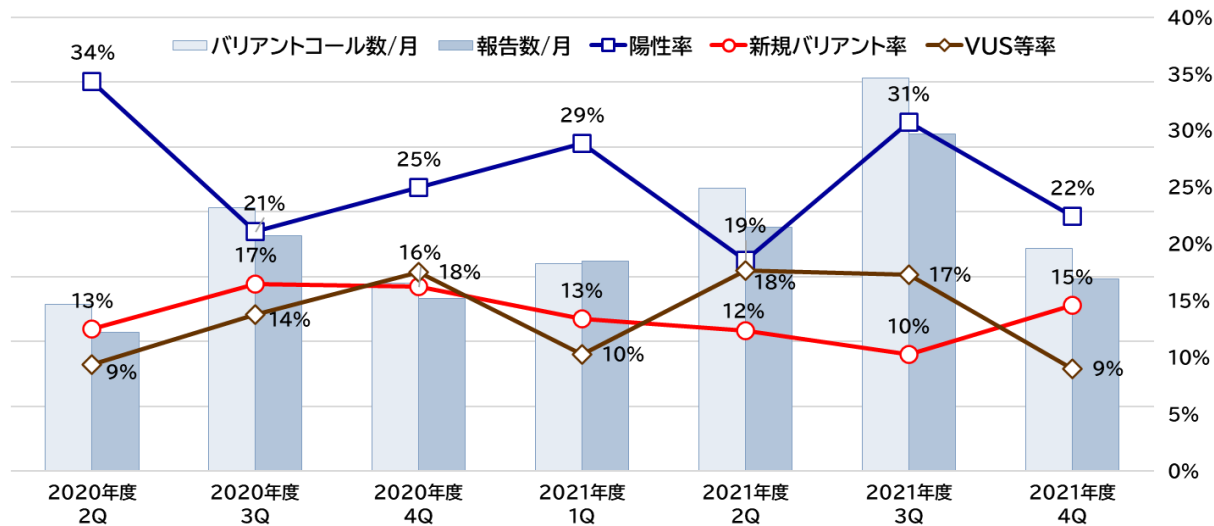
※ 陽性率は、ClinVarの Interpretation (Clinical Significance)の記載において、Pathogenic、Likely Pathogenicと注釈等が付与されたバリエントが検出された方の割合です。(新規バリエントは含まれていません。)

検出されたバリエント データベース ClinVar上の Interpretation

- ◆ *KCNQ1* 遺伝子、*KCNH2* 遺伝子、*SCN5A* 遺伝子を測定し、検出されたバリエントの情報と、そのバリエントについて ClinVar の Interpretation (Clinical Significance)に記載されているデータベース上の注釈等を付与し、報告しています。
- ◆ 病的なバリエント(Pathogenic, Likely Pathogenic)が検出された方の割合(以下、陽性率※)は19～34%で推移しています。
- ◆ 新規バリエント(ClinVar に登録がない)が検出された方の割合(以下、新規バリエント率)は、10～17%で推移しています。
- ◆ 臨床的意義が明確でないバリエント(Uncertain Significance、Conflicting interpretations of pathogenicity、not provided)が検出された方の割合(以下、VUS等率)は、9～18%で推移しています。

(VUS: Variant of Unknown Significance)

受託数の推移と結果解釈の割合



※ 陽性率は、ClinVar の Interpretation (Clinical Significance) の記載において、Pathogenic、Likely Pathogenic と注釈等が付与されたバリエントが検出された方の割合です。(新規バリエントは含まれていません。)

新規バリエーションの解釈について

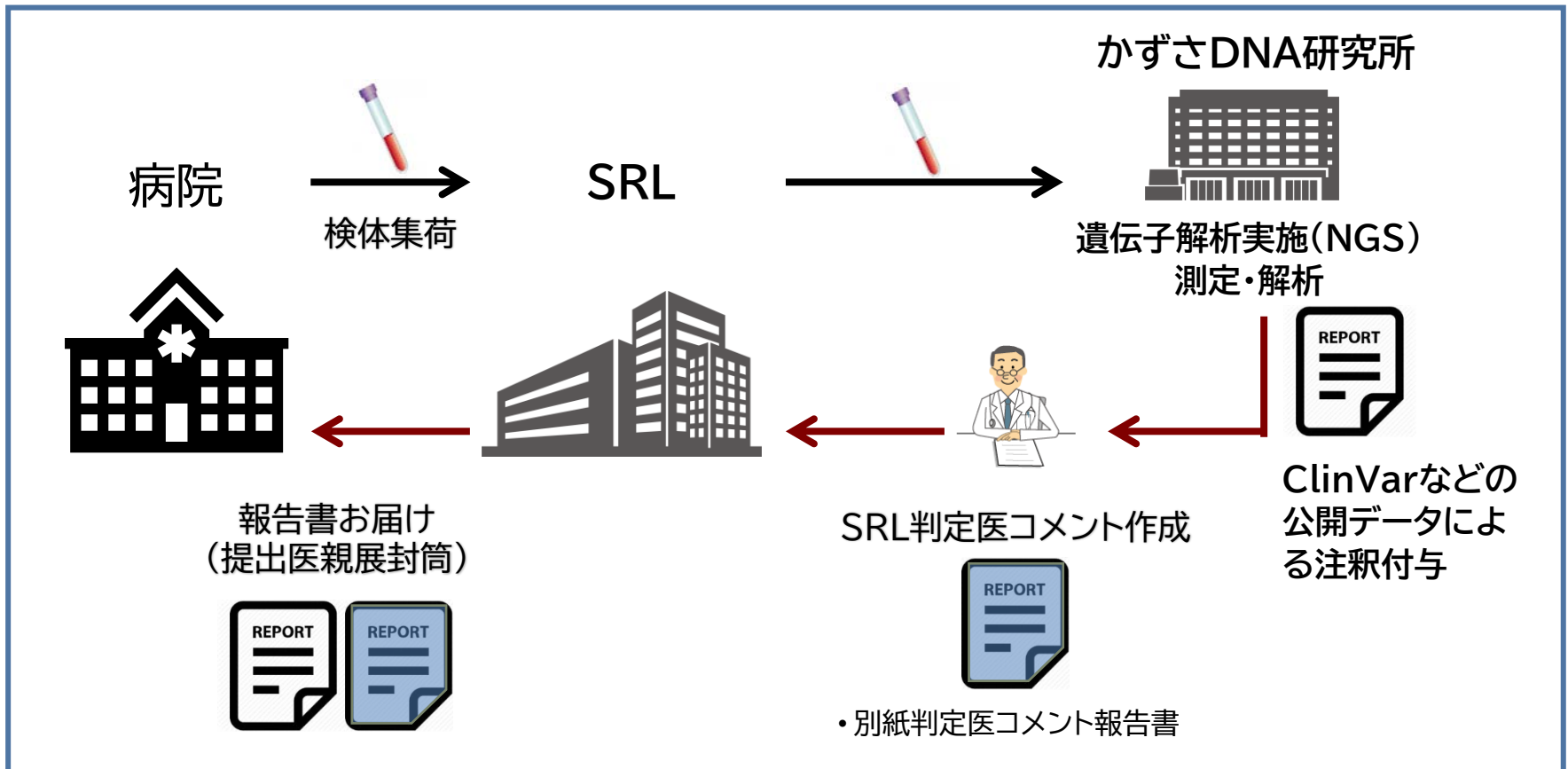
- ◆ 2020年度2Q～2021年度4Qに報告した方の14%に、新規バリエーション(ClinVar に登録がないバリエーション)が検出されました。
- ◆ 14% の新規バリエーションとして検出された、バリエーションの種類とその割合を遺伝子別に下表に示します。(表1)
- ◆ 新規バリエーションの中には、frameshift variant や stop gained など、疾患と関連があると想定されているバリエーションも含まれています。

表1

検出された新規バリエーションの種類(Annotation)	KCNQ1	KCNH2	SCN5A	計
synonymous_valiant	0.0%	3.6%	0.0%	3.6%
missense_valiant	14.3%	14.3%	7.1%	35.7%
missense_valiant & splice_region_valiant	1.8%	0.0%	0.0%	1.8%
splice_donor_variant	0.0%	3.6%	0.0%	3.6%
splice_region_variant & intron_valiant	1.8%	7.1%	0.0%	8.9%
inframe_deletion	3.6%	0.0%	0.0%	3.6%
inframe_insertion	1.8%	1.8%	1.8%	5.4%
frameshift_variant	5.4%	23.2%	0.0%	28.6%
stop_gained	7.1%	1.8%	0.0%	8.9%
計	35.7%	55.4%	8.9%	100.0%

SRLの検査体制

- ◆ 新規バリエントを含む様々なバリエントが検出されるため、かずさDNA研究所で測定した結果、及び ClinVar 等による公開データによる注釈付与された「検査結果報告書」に加えて、SRL判定医(臨床遺伝専門医・臨床検査専門医および循環器専門医)が「別紙判定医コメント報告書」と合わせて、ご報告しております。
- ◆ 臨床的意義が明確でないバリエントや新規バリエントに対しても、文献等を参考とした解釈をコメントしております。



報告書イメージ

◆ かずさDNA研究所の「検査結果報告書」および弊社判定医によるコメントを記入した「別紙コメント報告書」を提出医親展封筒に封入してご報告しております。

かずさDNA研究所 検査結果報告書

遺伝学的検査結果報告書

検査依頼者名: 〇〇〇
検査実施者名: 〇〇〇
検体ID: 202101010ZES0001005840
検体種類: 血液
検査実施日: 2021年11月5日
検査報告日: 2021年2月1日
検査名: 先天性的長QT症候群遺伝子解析
遺伝学的検査コード番号: _____
検査方法:
下記遺伝子のたんぱく質コード領域(exon)ならびにそのIntronとの境界領域 (Intron) 内部 (10塩基まで) について、ハイブリッドキャッチャー法によるターゲット次世代シーケンシング (SBS) 法を用いて全エクソンと配列を解析し、得られた塩基配列を公開されているヒトゲノムリファレンス配列 (GRCh38/hg38) とと比較し、低出現頻度の塩基置換、短い塩基配列の欠失・挿入の有無をコンピュータにより解析しました。データベースに記載のないバリエーションおよび出現頻度が1%以下のバリエーションが検出された場合は下記に記載いたします。

解析対象バリエーション: KCNQ1, KCNH2, SCN5A

① 検出されたバリエーションの情報

その結果、次のバリエーションが検出されました。

バリエーションNo.	Gene_Name	Feature_ID	variantType	Annotation	RefSeq	RefSeq_p	Position	Ref/Alt(gnomAD)
1	KCNQ1	NM_080218.3	heterozygous	missense_variant	c.830C>T	p.Ser277Leu	chr11:2572895	C>T
2	SCN5A	NM_199056.2	heterozygous	missense_variant	c.3579G>A	p.Arg119Gln	hg3:38575388	C>T

検査結果:
バリエーションについて
ClinVarのデータベースでは「Pathogenic」とされています。
(dbSNP:rs194472730, MAF記載なし、ToMMo記載なし)
gnomADのデータベースでのアレル頻度は0.000007です。
HGMD には下記の記載があります。
1. Liu (2002) Hum Mutat 20: 475 PubMed: 12442276
その他特記記載があります。

バリエーションについて
ClinVarのデータベースでは「Benign/Likely_benign」とされています。
(dbSNP:rs1800170, MAF: 0.00896602, ToMMo: 0.0406)
gnomADのデータベースでのアレル頻度は0.00212841です。
HGMD には下記の記載があります。
1. Yatta (2002) Hum Mol Genet 11: 337 PubMed: 11823453
その他特記記載があります。

コメント:
用いたバリエーション頻度情報データベース:
・ gnomAD v3.1, <https://gnomad.broadinstitute.org/>
・ JPOV3_3_kj.jpn, <https://jpop.mugbank.tohoku.ac.jp/1/jev/>
・ ClinSeq, Clinseq_20210517
・ 国産_2021.1, <http://www.hgmd.ef.ac.uk/inf/index.php>

〈実施施設〉
遺伝子解析: (公財) かずさDNA研究所遺伝子検査室
管理者: 森岡 栄、指導監督医: 藤川 洋一

別紙コメント報告書

先天性的長QT症候群遺伝子解析検査報告書 (別紙コメント報告書)

発行日: 20210506, ZES000100_5840

検査ID: 12-3456
検査ID: 2018010_ZES000100_5840

かずさDNA研究所 「先天性的長QT症候群遺伝子解析」検査結果に対するコメント

遺伝学的検査に関するコメント

以下にコメントいたします。まず最初に遺伝子検査は、あくまで診断のための一つであり、検査だけでは診断が確定しなかった場合は、検査結果が変更される場合もあることに留意してください。

検査結果の報告は「バリエーション」および「スコア」の両方で行われています。スコアは遺伝子検査の結果を総合的に評価したスコアであり、スコアが低い場合は、遺伝子検査の結果が「陽性」である可能性があります。ただし、スコアが低いからといって必ずしも陽性であるとは限りません。検査結果が「陽性」の場合、医師の診断と合わせて診断に活用する必要があります。

検査結果が「陽性」の場合、医師の診断と合わせて診断に活用する必要があります。検査結果が「陽性」の場合、医師の診断と合わせて診断に活用する必要があります。

② 遺伝医学の面からのコメント

医師 西村 基 (千葉大学医学部附属病院 検査部・遺伝子診療部)

医師 上田 希彦 (千葉大学医学部附属病院 検査部・遺伝子診療部)

② 検出されたバリエーションについて

- 各データベース上に登録があれば、データベースに記載された注釈等の情報
- 登録がなければ、登録なしと報告

検索データベース;
ClinVar
dbSNP, MAF, ToMMo
gnomAD
HGMD

先天性的長QT症候群遺伝子解析検査報告書 (別紙コメント報告書)

発行日: 2018010_ZES000100_5840

かずさDNA研究所 「先天性的長QT症候群遺伝子解析」検査結果に対するコメント

遺伝学的検査に関するコメント

以下にコメントいたします。まず最初に遺伝子検査は、あくまで診断のための一つであり、検査だけでは診断が確定しなかった場合は、検査結果が変更される場合もあることに留意してください。

検査結果の報告は「バリエーション」および「スコア」の両方で行われています。スコアは遺伝子検査の結果を総合的に評価したスコアであり、スコアが低い場合は、遺伝子検査の結果が「陽性」である可能性があります。ただし、スコアが低いからといって必ずしも陽性であるとは限りません。検査結果が「陽性」の場合、医師の診断と合わせて診断に活用する必要があります。

検査結果が「陽性」の場合、医師の診断と合わせて診断に活用する必要があります。検査結果が「陽性」の場合、医師の診断と合わせて診断に活用する必要があります。

臨床に関するコメント

医師 西村 基 (千葉大学医学部附属病院 検査部・遺伝子診療部)