

PanelSearch：希少・難治性疾患の診療効率化向上に資する遺伝子パネル自動構築・検索システムの開発と評価

申在紋¹

山口 敦子²

川嶋 美苗¹

才津 浩智³

藤原 豊史¹

- 1) 情報・システム研究機構 ライフサイエンス統合データベースセンター
- 2) 東京都市大学総合理工学研究科情報専攻
- 3) 浜松医科大学医学部医化学講座



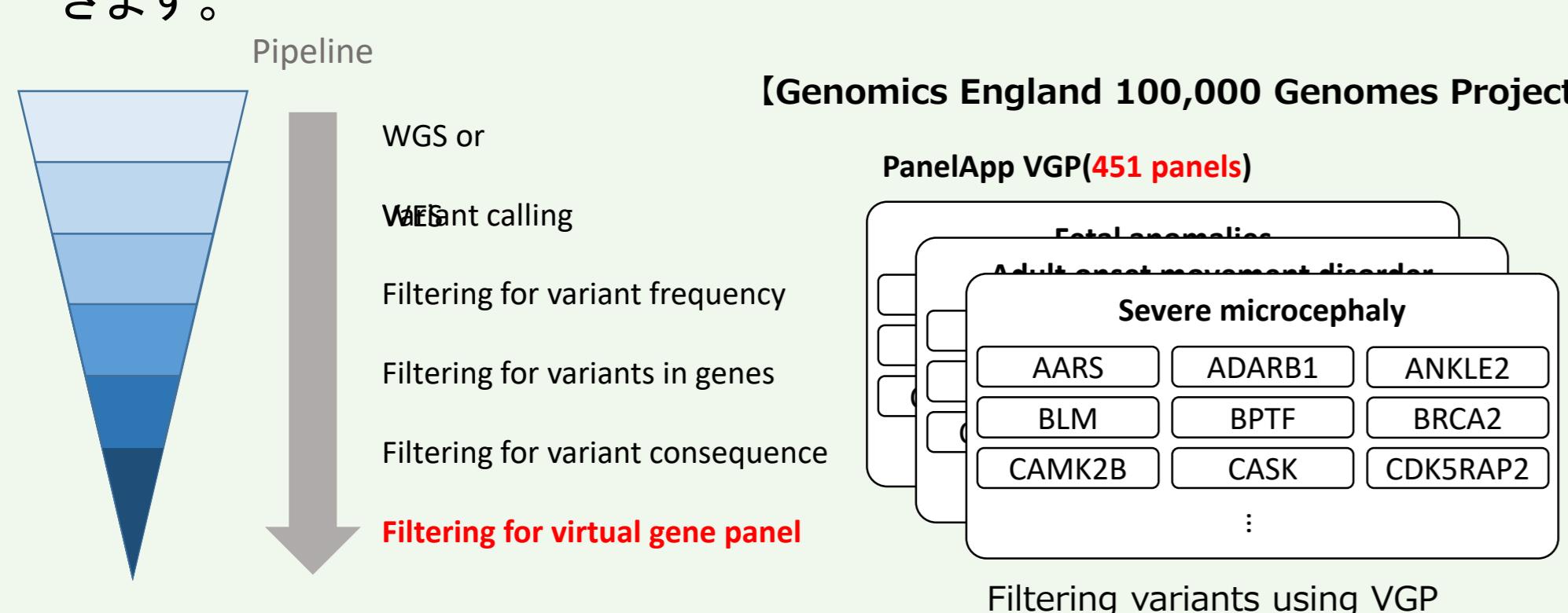
次世代シーケンシングの出現により希少・難治性疾患の診療・研究は大きく前進したが、依然としてバリアントの病的意義の解釈は困難である。近年、疾患関連遺伝子に基づく遺伝子パネルが、バリアントのフィルタリングに有用であると報告されている。しかし、PanelAppをはじめとする既存の遺伝子パネルリソースは収載数が限られており、特定の疾患群の診療に適合するパネルを探索することは容易ではない。そこで我々は、希少・難治性疾患領域における網羅的かつ効率的なパネル探索を可能にするために、PanelSearch (<https://pubcasefinder.dbcls.jp/panelsearch>) を開発した。本システムでは、オープンなデータベースとオントロジーを収集し、約9,000件の希少・難治性疾患に関する遺伝子パネルを自動的に構築した。ユーザーはパネルを疾患名、遺伝子名、または表現型から検索でき、複数のパネルを組み合わせて、特定の診療・研究目的に合わせたカスタムパネルを作成できる。また、遺伝子パネルによってフィルタリングした候補遺伝子を、患者の表現型との関連性で順位付けすることも可能である。臨床症例を用いた評価では、既存手法と比較して疾患原因遺伝子の特定精度が向上し、バリアント解釈の負担軽減に寄与することが確認された。本システムは、APIを通じた解析パイプラインへの容易な統合も実現しており、臨床および研究における迅速なゲノム解析を支援する。

疾患名、遺伝子シンボル、または表現型で遺伝子パネルを検索

遗传子パネルの詳細ページ

疾患原因となる候補遺伝子をフィルタリング

希少遺伝性疾病に関する原因遺伝子の集合であるバーチャル遺伝子パネル(VGPs)は、WGSやWESの結果に対する自動バリアントフィルタリングに適用でき、時間のかかる解釈プロセスを加速させることができます。

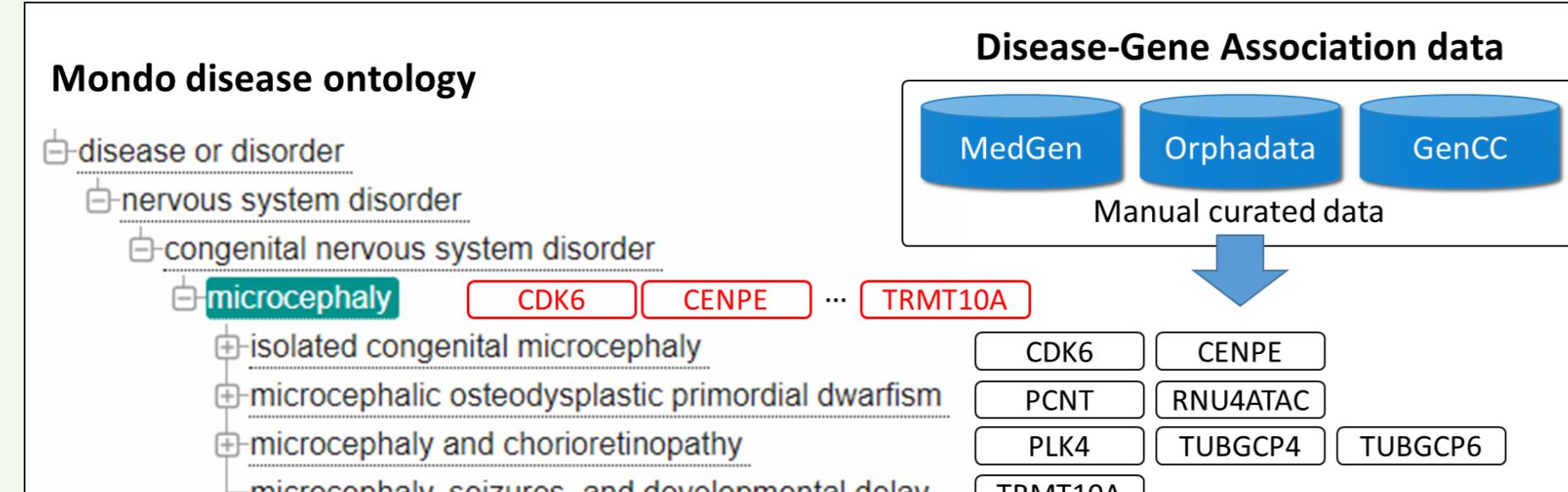


既存の遺伝子パネルシステムにおける課題

- VGPの種類は限られている
 - Genomics England PanelApp (2025年8月時点では451パネル)
 - Genomics Australia PanelApp (2025年8月時点では282パネル)
 - →パネル数が限られているため、臨床診断に対応する適切なVGPが存在しない可能性がある。
- 特定の症状に関連するパネルを検索することはできない
 - 例えば、「黄疸」に関連するパネルの検索はサポートされていない。

遺伝子パネルの構築

- 遺伝子パネルは、ヒト疾患名の語彙集であるMonarch Disease Ontology (Mondo)に含まれる希少・難治性疾患を対象に、それぞれの疾患に対する疾患原因遺伝子を国際的に主要な公共データベースであるMedGen、Orphadata、GenCCから自動取得している。
- Mondoの疾患階層情報を利用し、複数疾患をまとめる疾患グループ (Disease or disorder等) も対象として遺伝子パネルを自動構築している。



- ## データセットとソース
- Disease-Gene relationship
 - OMIM Disease-Gene relationship (7,535)
 - Orphadata Disease-Gene relationship (8,444)
 - ソース
 - GenCC、HPO、MedGen、OMIM、Orphadata、MONDO、NCBIなどについての詳細は、以下のURLにある。
(<https://pubcasefinder.dbcls.jp/sources>)

Custom panel

カスタムパネルに現在追加されているパネルの一覧を表示するには、ボックスアイコンをクリックしてください

「+」をクリックするとパネルが追加され、アイコンが✓に変わります
「-」をクリックするとパネルが削除されます
「See All」「すべて表示」をクリックすると、詳細な情報が記載されたカスタムパネルページが開きます

性能評価

データセット

- このデータセットには、WESから得られた候補遺伝子、初期診断された疾患、そして疾患原因遺伝子が含まれています。67例の臨床症例における候補遺伝子の数の中央値は384でした。

67例の臨床症例

Case ID	Clinical diagnosis	No. of phenotypes	No. of candidate genes	Definitive diagnosis
P00001	cerebral cortical dysplasia	5	360	CCND2
P00002	Microcephaly	3	353	CTNNB1
P00003	schizencephaly	3	452	COL4A1
⋮				MEDIAN : 384

PanelSearchによるフィルタリング精度

- PanelSearchを用いたフィルタリングでは、候補遺伝子数が99.5%減少しても、全症例で原因遺伝子は除外されませんでした。

Filtering without PanelSearch	Filtering with PanelSearch
Median no. of candidate genes in 67 cases	384 (328-761) 2 (1-26)

候補遺伝子の削減に対するPanelSearchフィルタリングの効果

遺伝子ランキング性能 (Expectationスコア)

- 我々のシステムの性能を評価するために、67例の臨床症例を用いて、DiseaseSearch、AMELIE、Phen2Gene、PhenoMatcherの遺伝子優先度付け性能を比較しました。
- 各ツールは症例ごとに候補遺伝子をランク付けし、その中で原因遺伝子の順位を収集しました。
- 全67症例における平均順位をExpectationスコアと定義しました(値が低いほど良好)。
- PanelSearchは4.76という最良のスコアを達成し、AMELIE、PhenoMatcher、Phen2Geneを上回りました。

PanelSearch	AMELIE	PhenoMatcher	Phen2Gene
Expectation 4.76	6.25	7.33	14.96

疾患原因遺伝子のランキング性能の比較