

診療において実施するマイクロアレイ染色体検査のガイダンス
(2020年3月30日)

日本小児遺伝学会
日本先天異常学会
日本人類遺伝学会
厚生労働省難治性疾患政策研究事業
「先天異常症候群領域の指定難病等の QOL の向上を目指す包括的研究」研究班
「染色体微細欠失重複症候群の包括的診療体制の構築」研究班

はじめに

このガイダンスは、出生後の生殖細胞系列遺伝学的検査として実施するマイクロアレイ染色体検査が適切に用いられることを目的としている [注 1]。

マイクロアレイ染色体検査は、ゲノムのコピー数変化 (Copy number variant: CNV) を評価する検査であり、生殖細胞系列の網羅的遺伝学的検査の一つでもあることから、その実施にあたっては関連学会等からのガイドライン [注 2] や種々の提言 [注 3] を遵守することが求められる。既に海外ではマイクロアレイ染色体検査は臨床検査として定着し、ガイドラインや提言が公表されている [注 4]。このガイダンスでは、マイクロアレイ染色体検査の基本原理や特性に留意した対応をまとめた。

1. マイクロアレイ染色体検査の基本原理 [注 5]

マイクロアレイ染色体検査は、基本原則から2つのプラットフォームに分類される。一つはオリゴヌクレオチドプローブなどによる比較ゲノムハイブリダイゼーション (comparative genomic hybridization: CGH) アレイで、もうひとつは、1塩基多型 (Single nucleotide polymorphism: SNP) アレイである。前者は基盤に固定されたオリゴヌクレオチドプローブに対し、患者検体と対照検体のゲノム DNA を競合的にハイブリダイゼーションさせることにより CNV を評価する [注 6]。後者は、SNP プローブに対する患者検体ゲノム DNA のハイブリダイゼーションによる単色シグナル強度を専用アルゴリズムで評価し CNV を算出する。いずれのプラットフォームでも CNV を評価することを基本としているが、SNP アレイではヘテロ接合性の喪失 (absence of heterozygosity: AOH) の連続性により、片親性ダイソミー (uniparental disomy: UPD)、家系同一性 (identity-by-descent: IBD) など同定や推定が可能である。両プラットフォームとも、検出原理に合わせた解析アルゴリズムで評価する。検出感度は、設計されたプローブの座位・間隔・密度や、解析アルゴリズムの検出閾値にも依存する。

2. 検査の適応

マイクロアレイ染色体検査の適応には、出生後の原因不明の知的障害、先天性多発形態異常が含まれる。臨床的に特定の染色体異常症が強く疑われる場合 (ダウン症候群や 18 トリソミー症候群など) は、染色体 G 分染法の実施が勧奨される。

3. 検査の実施

マイクロアレイ染色体検査の実施に際しては、検査方法の原理や限界、適応、留意点を理解

し、得られたデータを正しく解釈し、追加すべき検査を含めて患者家族に適切に説明することが求められる。臨床遺伝専門医と連携するなど総合的な遺伝医療の体制が敷かれている施設で行うことが望ましい [注 7]。

4. 検査の限界 [注 8]

- 1) 均衡型染色体再構成（相互転座、逆位など）は検出できない。
- 2) 低頻度モザイクの検出が困難である。
- 3) ゲノムコピー数異常をもたらした染色体再構成は確認できない。CNV が検出された際に、その理由が単純な欠失／重複か不均衡型転座等による欠失／重複かの区別ができない。
- 4) 倍数性異常を検出することが困難である。
- 5) プローブが配置されていない領域（セントロメア、ヘテロクロマチン、テロメア領域等）の CNV は検出できない。
- 6) プローブの密度と設定閾値以下の微細な範囲の CNV は検出できない。また、臨床症状に影響を与える CNV 以外の遺伝子の点変異や発現状態、メチル化状態なども検出することはできない。
- 7) 目的とする CNV が検出できないことは、臨床診断を否定することにならない。

5. 検査前の説明事項

遺伝学的検査実施時に考慮される説明事項 [注 9] に加え、一定の頻度で、現在の症状と関連性がないものの、臨床的意義ある病的 CNV（二次的所見）が検出されうることや、二次的所見が発端者のみならず血縁者にも影響を与える可能性があることを伝える [注 10]。臨床的意義不明な CNV の解釈では血縁者の遺伝学的検査が発端者の診断に有用となることも伝える。

6. マイクロアレイ染色体検査後に検討される追加の遺伝学的検査

検出された CNV が親の染色体再構成（均衡型相互転座や逆位等）や低頻度モザイクの保因状態に起因したものであるかを評価するために、本人および両親の染色体 G 分染法、当該領域を検出するプローブを用いた FISH（fluorescence in situ hybridization）法、マイクロアレイ染色体検査、リアルタイム PCR 法等の遺伝学的検査が有用な場合がある。

7. マイクロアレイ染色体検査の結果解釈と報告に必要な事項

- 1) アレイプラットフォームごとに、基本原理や解析アルゴリズム（検出閾値設定など）に由来する限界を理解する。
- 2) ゲノムデータベース [注 11] やゲノムブラウザー [注 12] の使用方法を熟知する。表現型のない集団における CNV の範囲や頻度、欠失領域内に含まれる Loss-of-function intolerant genes（ハプロ不全により疾患発症が予測される遺伝子）の有無とヒト疾患関連遺伝子の情報を考慮する。
- 3) 検出されたテキスト情報をゲノムブラウザーで可視化し、CNV および隣接領域に含まれる遺伝子の量的効果と対象患者の臨床症状との相関を検討する。
- 4) マイクロアレイ染色体検査の結果解釈の留意点（家系内の浸透率、表現度、追加検査の適応、臨床的意義のない良性の CNV [注 13] 等）を理解する [注 14]。
- 5) 表現型の確実な評価が得られない状況下では、検査結果の解釈が困難である。

6) 診療科担当医が臨床遺伝の専門家でない場合は、臨床遺伝の専門家を含むカンファレンス等で検査結果と臨床症状との合致を確認し、総合的に解釈する [注 15]。

8. 結果開示における留意点 [注 15]

- 1) 検査後の結果の解釈は、診療科担当医と臨床遺伝専門医との連携のもとで行われることが望ましい。
- 2) 患者および家族・血縁者に対する結果の意義について丁寧な説明を行う。
- 3) 遺伝カウンセリングを通じて、疾患情報を整理し、患者、家族および血縁者に対する心理社会的支援を継続する。
- 4) 患者家族および血縁者に対する追加の遺伝学的検査（染色体 G 分染法、FISH 法、マイクロアレイ染色体検査、リアルタイム PCR 法等）が必要と判断された場合、臨床遺伝専門医との診断連携を考慮する。
- 5) 二次的所見の開示は、臨床的有用性や医療管理の実現性を考慮し、慎重に検討する。

おわりに

次世代シーケンサーによる生殖細胞系列網羅的遺伝学的解析においては、得られたデータをもとに全ゲノム領域の CNV 検出が技術的に可能で、その精度が高まっている [注 16]。そのため、マイクロアレイ染色体検査は、新しく開発されたゲノム解析技術により検出された CNV の確認として用いられることもあり、生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査とみなすことができる。したがって、本ガイドランスは、今後、全ゲノムを対象とした網羅的遺伝学的検査のガイドラインや提言に沿って活用されることが望ましい。