

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

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

黒澤 健司

神奈川県立こども医療センター遺伝科 部長

**研究要旨**

遺伝学的検査として用いるマイクロアレイ染色体検査のガイダンスをまとめた。既に広く活用されている海外のガイドラインや種々の提言を参照した。マイクロアレイ染色体検査は、網羅的であるために、その応用範囲はきわめて広く、海外では2008年ころから臨床実施での留意点が広く示されてきた。診断未確定の知的障害、多発形態異常ではマイクロアレイ染色体検査により12-15%で診断が得られる。わが国においては現在保険適用とはなっていないものの、今後、網羅的な遺伝学的検査が主流となる可能性があり、マイクロアレイ染色体検査も期待される。日本の実態に合わせたこのガイダンスが活用されることが望まれる。

研究協力者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

小崎健次郎 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター教授

倉橋浩樹 藤田医科大学総合医科学研究所分子遺伝学研究部門教授

日本小児遺伝学会マイクロアレイ染色体ガイドライン作成ワーキンググループ

**A. 研究目的**

先天異常症候群の一部には、染色体ゲノムの微細な構造異常（欠失・重）を原因とすることもある疾患がある。具体的には、Angelman 症候群、Prader-Willi 症候群、Treacher Collins 症候群類縁疾患のMandibulofacial dysostosisなどがあげられる。こうしたゲノムの微細構造異常の検出では、マイクロアレイ染色体検査が診断には不可欠である。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、遺伝医学関連学会「遺伝学的検査に関するガイドライン

（2003年8月）」や日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン

（2011年2月）」などの関連学会等からのガイドラインや種々の提言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（Miller et al., 2010; Manning et al., 2010）。国内でもマイクロアレイ染色体における留意事項は公表されてきたが、ガイダンスとしてまとめられたものはない。今回、マイクロアレイ染色体検査の基本原則や特性を念頭に入れたガイダンスをまとめた。

**B. 研究方法**

マイクロアレイ染色体検査自体は、現在の日本では保険適用となっていない。したがって、保険制度が異なる海外のガイドラインをそのまま転用することは難しいと考え、日本の現状に適合するマイクロアレイの実施に関する課題を検討した。海外からのマイクロアレイ染色体に関するガイドラインとしては、Miller et al., Am J Hum Genet. 2010;86(5):749-764., Manning et al., Genet Med. 2010;12(11):742-745., Kearney et al., Genet Med. 2011;13(7):680-685., Waggoner et al., Genet Med. 2018;20(10):1105-1113.などを参照した。また国内では網羅的遺伝学的解析の提言としての「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言 その2次世代シーケンサーを用いた生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査における具体的方針 【改定版】 20191212

(<https://www.amed.go.jp/content/000056786.pdf>)を参照した。取りまとめるにあたって、関連学会専門家および研究班の協力を仰いだ。

(倫理面への配慮)

まとめるにあたって、個人情報の取り扱いはないものの、倫理的事項を念頭において検討を進めた。

### C. 研究結果

以下の8つの項目で構成されるガイドランスを作成した。

1. 基本原理
2. 検査適応
3. 実施
4. 限界
5. 検査前説明
6. 追加検査
7. 結果解釈と報告
8. 結果開示

本文を補うために注釈として16項目を盛り込む形とした。

### D. 考察

遺伝学的検査として臨床で用いるマイクロアレイ染色体検査のガイドランスをまとめた。マイクロアレイ染色体検査は、網羅的であるために、その応用範囲はきわめて広く、海外では2008年ころから臨床実施での留意点が広く示されてきた。診断未確定の知的障害、多発形態異常ではマイクロアレイ染色体検査により12-15%で診断が得られることから、開発された当初から注目されてきた遺伝学的検査である。わが国においてはまだ保険適用とはなっていないものの、実際には研究として広く活用されてきた。しかし、あくまでも研究であり、その活用範囲は限られた範囲にならざるを得なかった。今後、網羅的な遺伝学的検査が主流となる可能性があり、マイクロアレイ染色体検査もその範疇に入る可能性がある。網羅的であるゆえに、多くの留意事項を念頭に入れて実施すべきである。日本の実態に合わせたガイドランスが活用されることが望まれる。

### E. 結論

マイクロアレイ染色体検査のガイドラインをまとめた。網羅的遺伝学的検査における留意すべき内容は、今後拡大する可能性がある遺伝学

的検査にも反映されるべき事項が少なくないかもしれない。引き続き、運用における詳細なマニュアルも今後必要になるかもしれない。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Kuroda Y., Murakami H., Yokoi T., Kumaki T., Enomoto Y., Tsurusaki Y. and Kurosawa K. Two unrelated girls with intellectual disability associated with a truncating mutation in the PPM1D penultimate exon. *Brain Dev.*41(6):538-541.2019
- 2) Tominaga M., Saito T., Masuno M., Umeda Y. and Kurosawa K. Developmental delay and dysmorphic features in a girl with a de novo 5.4 Mb deletion of 13q12.11-q12.13. *Congenit Anom (Kyoto)*.2019

#### 2. 学会発表

- 1) Kurosawa K., Tominaga M, Saito T, Umeda Y, Masuno M. Developmental delay and dysmorphic features in a girl with a de novo 5.4 Mb deletion of 13q12.11-q12.13. 第59回日本先天異常学会 2019.7.27-28. 名古屋
- 2) 西村直人、榎本友美、鶴崎美徳、熊木達郎、村上博昭、黒田友紀子、齋藤敏幸、升野光雄、黒澤健司 多発性腫瘍素因を認めたCDC73を含む1q31.2q41 構造異常の1例 日本人類遺伝学会第64回大会 2019.11.6-9 長崎

### G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし