

マイクロアレイ染色体検査 (染色体構造変異解析) 報告データに関する説明書

➤ 本検査に使用する体外診断用医薬品の概要

1. キット: GenetiSureDxPostnatalAssay「アジレント」
2. 機器: SureScanDxScanner「アジレント」
3. 解析ソフト: CytoDxソフトウェア

➤ 本書の構成

- 1) ゲイン/ロス領域表 Page2
- 2) LOH領域表 Page3
- 参考) ゲイン/ロス領域表およびLOH領域表における
最大領域・最小領域のとらえ方について Page4
- 3) 染色体ビュー(ゲイン/ロス/LOH/CGH/SNP) Page5
- 4) ISCN表記 Page9
- 本検査検出限界 Page10
- 本検査の実施に際して Page11
- 結果の解釈に有用なURL Page12

(株)エスアールエル 2024年2月作成(第5版)

1) ゲイン/ロス領域表

Gain/Loss Intervals Table

検出されたコピー数変化(ゲイン・ロス)領域の結果を下記情報とともに記載しています。
 検出された領域には、疾患関連性のないコピー数変化領域も含まれ得ます。
 領域はプローブの配置から考えられる最大領域と最小領域を併記しています。
 ※最大領域と最小領域のとらえ方については、p.04をご参照下さい。

- 染色体(Chr):
領域の染色体番号
- 始点-終点(bp) (Start-Stop (bp)):
領域の始点と終点
- サイズ (kb)(Size (kb)):
領域の長さ
- サイトバンド(Cytoband):
領域のサイトバンド
- ゲイン/ロス(Gain/Loss):
青文字の数字はゲイン、赤文字の数字はロスを示します。
- アノテーション(Annotation):
最小領域に重なる遺伝子情報が記載されます。

ゲイン/ロス領域表
Gain/Loss Intervals Table

染色体 Chr	最小始点-終点(bp) 最大始点-終点(bp) Min Start-Stop(bp) Max Start-Stop(bp)	最小サイズ(kb) 最大サイズ(kb) Min Size(kb) Max Size(kb)	最小サイトバンド 最大サイトバンド Min Cytoband Max Cytoband	ゲイン/ロス Gain/Loss	アノテーション Annotations
chr1	149041013-149232481 148936713-149240199	191.469 303.487	q21.2 q21.2	-0.687	NBPF25P, RNVU1-17, RNVU1-18, RNU1-3, RNU1-4, RNU1-2, RNU1-1
chr2	89391346-90234023 89301215-90299637	842.678 998.423	p11.2 p11.2	-0.481	
chr18	28403802-44216768 28371352-44264664	15812.967 15893.313	q12.1 - q21.1 q12.1 - q21.1	-0.923	DSC3, DSC2, DSCAS, DSC1, DSG1, DSG1-AS1, DSG4, DSG3, DSG2, DSG2-AS1, TTR, B4GALT6, SLC25A52, TRAPPC8, RNF125, RNF138, MEP1B, GAREM1, WBP11P1, KLHL14, CCDC178, ASXL3, NOL4, DTNA, MAPRE2, ZNF397, ZSCAN30, ZNF271P, ZNF24, ZNF396, INO80C, GALNT1, MIR3975, MIR187, MIR3929, C18orf21, RPRD1A, SLC39A6, ELP2, COSMOC, MOCOS, FHOD3, LOC105372071, TPGS2, KIAA1328, LOC105372069, CELF4, LOC105372068, SNORA111, MIR4318, MIR924HG, MIR924, MIR5583-2, MIR5583-1, LINC01902, LINC01477, KC6, PIK3C3, LINC00907, RIT2, SYT4, LINC01478, LINC01601, SETBP1, MIR4319, SLC14A2, SLC14A2-AS1, SLC14A1, SIGLEC15, EPG5, PSTPIP2, ATP5F1A, HAUS1, C18orf25, RNF165, LOXHD1

ゲイン=ゲイン

Gain=Gain

ロス=ロス

Loss=Loss

総ゲイン/ロス領域数: 3

Total Gain/Loss Intervals: 3

2) LOH領域表

LOH Intervals Table

検出されたヘテロ接合性の喪失(LOH)領域の結果を下記情報とともに記載しています。
 検出された領域には、疾患関連性のないLOH領域も含まれ得ます。
 領域はプローブの配置から考えられる最大領域と最小領域を併記しています。
 ※最大領域と最小領域のとらえ方については、p.04をご参照下さい。

- 染色体(Chr):
領域の染色体番号
- 始点-終点(bp) (Start-Stop (bp)):
領域の始点と終点
- サイズ (kb)(Size (kb)):
領域の長さ
- サイトバンド(Cytoband):
領域のサイトバンド
- アノテーション(Annotation):
最小領域に重なる遺伝子情報が記載されます。

LOH領域表
LOH Intervals Table

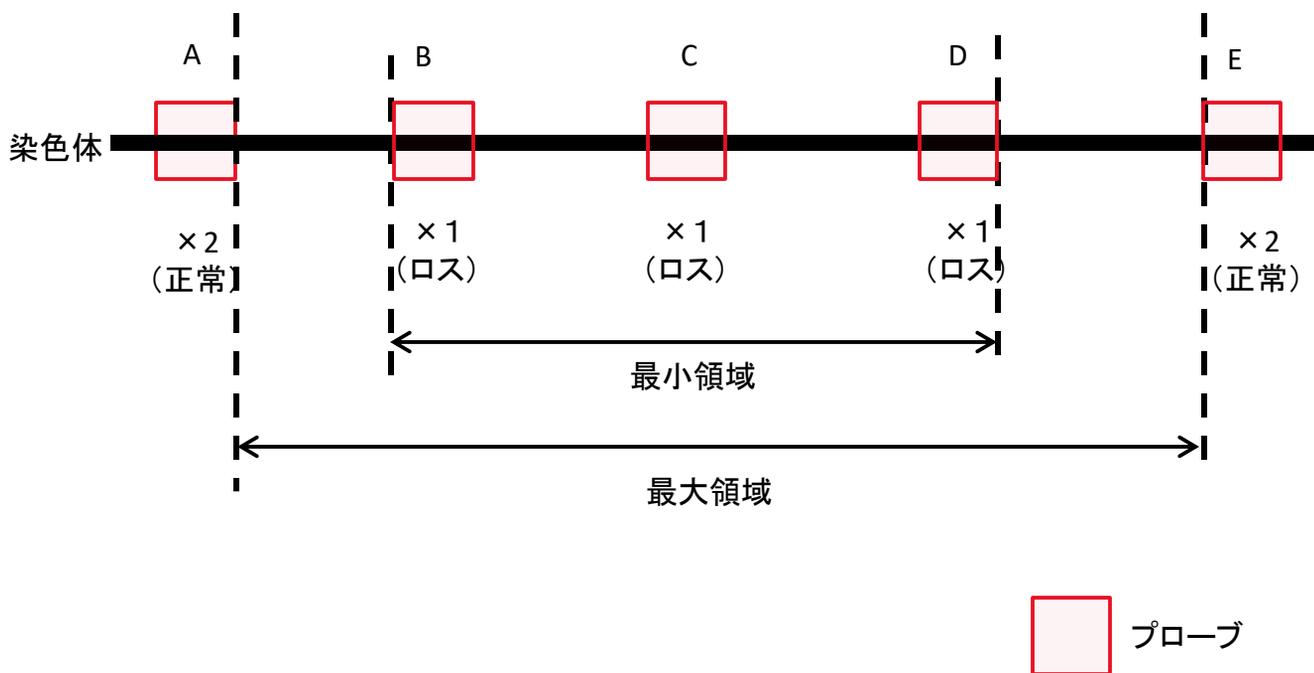
染色体 Chr	最小始点-終点(bp) 最大始点-終点(bp) Min Start-Stop(bp) Max Start-Stop(bp)	最小サイズ(kb) 最大サイズ(kb) Min Size(kb) Max Size(kb)	最小サイトバンド 最大サイトバンド Min Cytoband Max Cytoband	アノテーション Annotations
chr1	189698374-197702401 189618513-197727297	8004.028 8108.785	q31.1 - q31.3 q31.1 - q31.3	BRINP3, LINC01351, LINC01720, LINC01680, RGS18, RGS21, RGS1, RGS13, MIR4426, RGS2, RGS2-AS1, UCHL5, SCARNA18B, RO60, GLRX2, CDC73, MIR1278, B3GALT2, LINC01031, LINC01724, KCNT2, MIR4735, CFH, CFHR3, CFHR1, CFHR4, CFHR2, CFHR5, F13B, ASPM, ZBTB41, CRB1, DENND1B
chr2	193740060-200604281 193587035-200673266	6864.222 7086.232	q32.3 - q33.1 q32.3 - q33.1	LINC01821, LINC01790, SLC39A10, DNAH7, STK17B, HECW2, HECW2-AS1, CCDC150, LOC100130452, GTF3C3, C2orf66, PGAP1, ANKRD44, ANKRD44-AS1, ANKRD44-IT1, SF3B1, COQ10B, HSPD1, SNORA105A, SNORA105B, HSPE1, HSPE1-MOB4, MOB4, RFTN2, MARS2, BOLL, PLCL1, LINC01923, SATB2, SATB2-AS1, LINC01877
chr18	28154725-44284184 27983821-44293622	16129.460 16309.802	q12.1 - q21.1 q12.1 - q21.1	DSC3, DSC2, DSCAS, DSC1, DSG1, DSG1-AS1, DSG4, DSG3, DSG2, DSG2-AS1, TTR, B4GALT6, SLC25A52, TRAPPC8, RNF125, RNF138, MEP1B, GAREM1, WBP11P1, KLHL14, CCDC178, ASXL3, NOL4, DTNA, MAPRE2, ZNF397, ZSCAN30, ZNF271P, ZNF24, ZNF396, INO80C, GALNT1, MIR3975, MIR187, MIR3929, C18orf21, RPRD1A, SLC39A6, ELP2, COSMOC, MOCOS, FHOD3, LOC105372071, TPGS2, KIAA1328, LOC105372069, CELF4, LOC105372068, SNORA111, MIR4318, MIR924HG, MIR924, MIR5583-2, MIR5583-1, LINC01902, LINC01477, KC6, PIK3C3, LINC00907, RIT2, SYT4, LINC01478, LINC01601, SETBP1, MIR4319, SLC14A2, SLC14A2-AS1, SLC14A1, SIGLEC15, EPG5, PSTPIP2, ATP5F1A, HAUS1, C18orf25, RNF165, LOXHD1, ST8SIA5

総LOH領域数:3
Total LOH Intervals: 3

参考) ゲイン/ロス領域表およびLOH領域表における 最大領域・最小領域のとらえ方について

報告書には最大範囲と最小範囲の両方が示されています。
最小範囲とは実際に、コピー数が減少ないし増加しているプローブ群の
両端のプローブで決められる範囲を指し、
最大範囲とは最小範囲のプローブ群に隣接するプローブで規定される範囲を指します。
アノテーション欄には、最小範囲に含まれる遺伝子名が記載されています。

(イメージ図)最大領域・最小領域のとらえ方

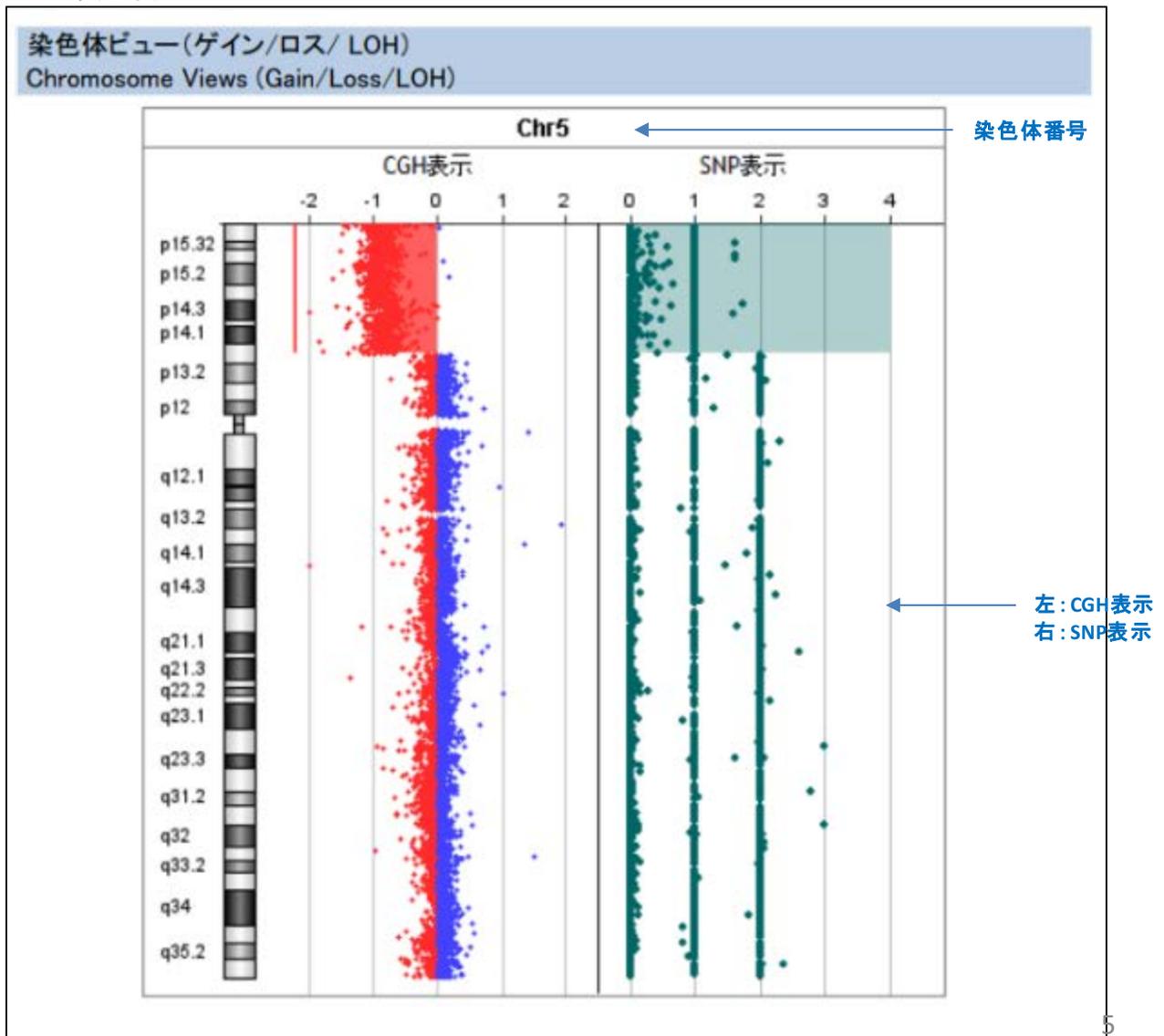


3) 染色体ビュー(ゲイン/ロス/LOH) Chromosome View (Gain/Loss/LOH)

ゲイン/ロス/LOHが検出された染色体について、コピー数変化(ゲイン・ロス)を検出するためのCGHプローブからのデータと、ヘテロ接合性の喪失(LOH)を検出するためのSNPプローブからのデータを染色体ごとに表示しています。

- Y染色体の偽常染色体領域(PAR)のコピー数変化領域検出を行いません。男性につきましてはX染色体およびY染色体のPARで同定されたコピー数変化領域はすべてX染色体に割り当てられます。女性につきましては、Y染色体のコピー数変化領域については解析されません。

(表示例)



3)-1 CGH表示

CGHプローブからのデータを表示しています。縦軸は染色体上の位置を表します(上端は短腕末端、下端は長腕末端を表します)。

マイクロアレイの各CGHプローブからのデータポイントを示しています。横軸は、参照サンプルに対する患者サンプルのプローブシグナルの比のLog2値を示しています。

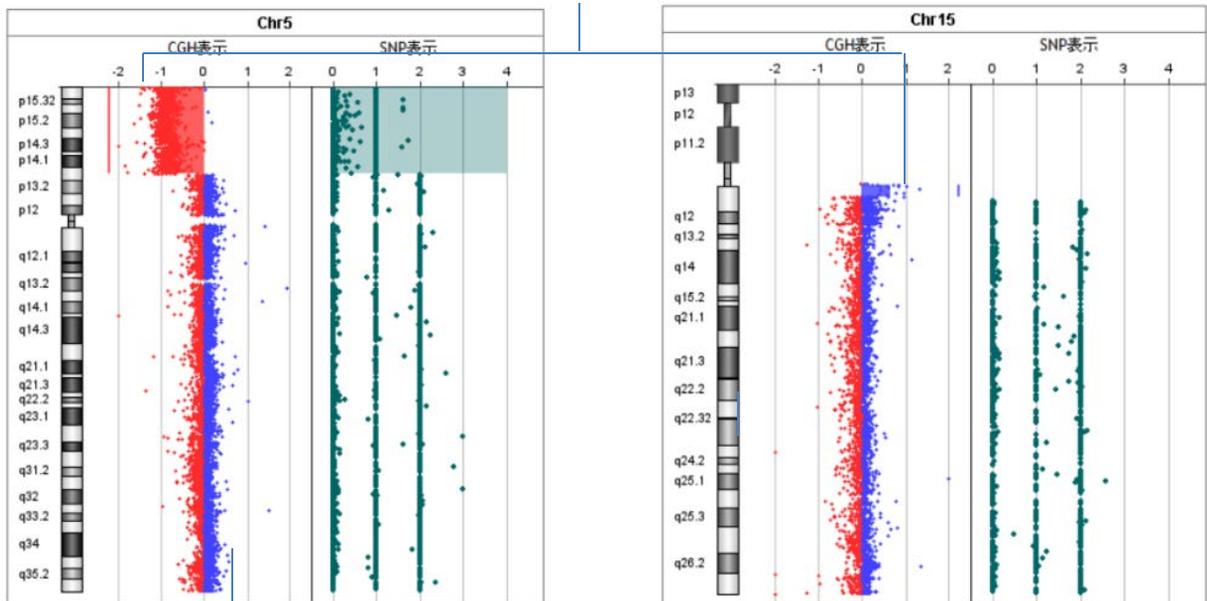
(Log2値<0: 赤、Log2値>0: 青で表示しています。)

コピー数変化が検出された領域を赤色(ロス)・青色(ゲイン)の帯で表示しています。

(Lossの表示例)

(Gainの表示例)

コピー数変化が検出された領域を表示。
左はロス(赤色)、右はゲイン(青色)の例



マイクロアレイの各CGHプローブからの
データポイント

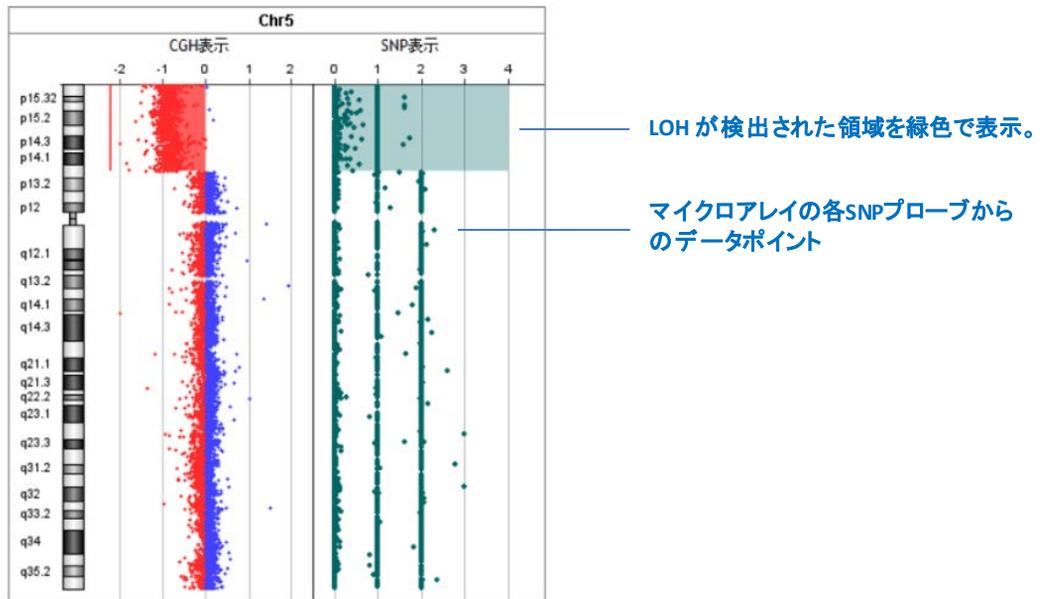
3)-2 SNP表示①

SNPプローブからのデータを表示しています。縦軸は染色体上の位置を表します(上端は短腕末端、下端は長腕末端を表します)。

マイクロアレイの各SNP用プローブからのデータポイントを示しています。横軸は各SNPプローブが検出しているSNPについて、1つのアレルのコピー数を示しています。

ヘテロ接合性の欠失(LOH)が検出された領域を緑色で表示しています。

(Lossの表示例)

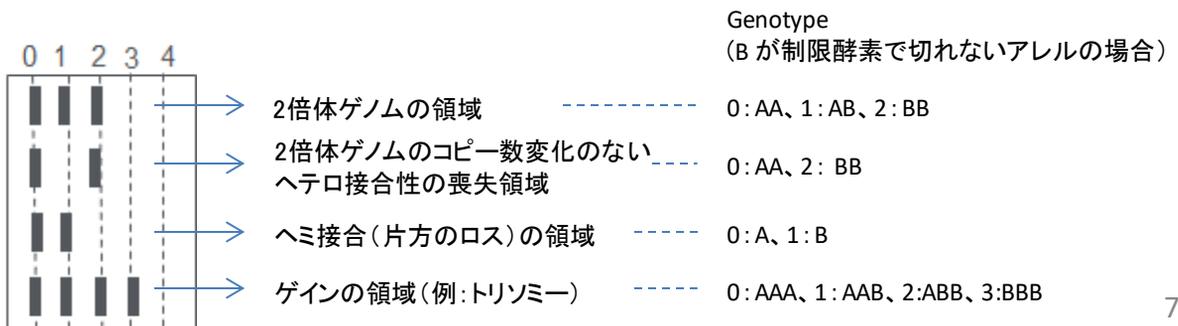


データポイントの分布の例

制限酵素に対する感受性で、SNPプローブがSNPアレルデータを取得します。

各SNPについて1つのアレルのコピー数を算出し、データポイントとして表示されます。(制限酵素で切れないアレルの数です。) アレルとは対立遺伝子のことです。通常、父方から1アレル、母方から1アレル受け継いでいますので、SNPごとに下のようなパターンが想定されます。

ヘテロ接合型のアレルが統計的に有意に少ない領域をヘテロ接合性の喪失(LOH)の領域として検出します。

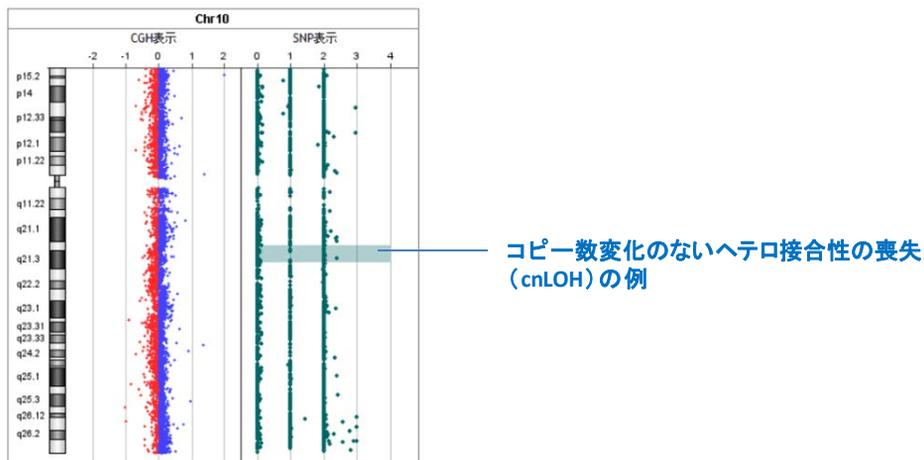


3)-2 SNP表示②

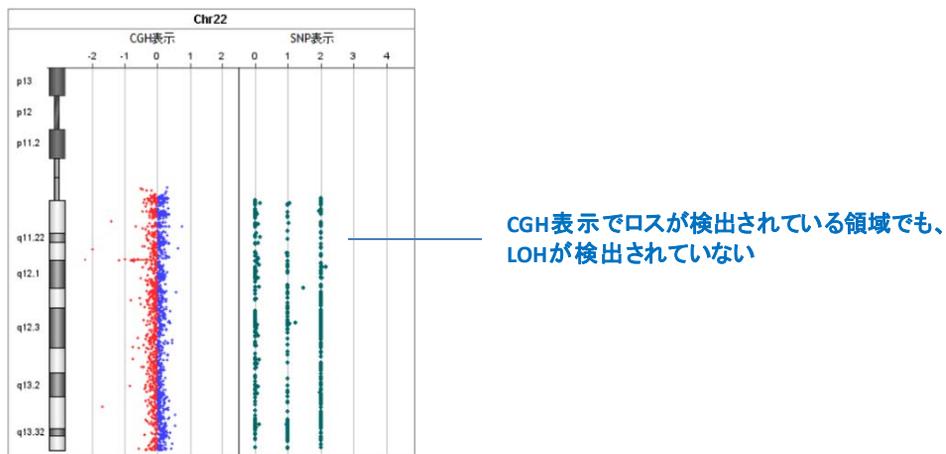
コピー数変化のないヘテロ接合性の喪失(cnLOH^{※1})の場合は、CGH表示でロスは検出されていません。

一番下の例のように、CGH表示でロスが検出されている領域でも、LOHの検出範囲外である場合には、LOHが検出されていないこともあります。LOHの検出限界につきましては、p.10の項目5)をご覧ください。

(cnLOHの表示例)



(CGH表示でロスが検出されている領域でも、LOHが検出されていない例)



※1: cnLOH: 2021年発行のACMGガイドライン*において、先天異常疾患等のcopy-neutral loss of heterozygosity (cnLOH)はregion of homozygosity (ROH) と定義が提唱され、本検査対象のcnLOHはROHと同義となります。

* Chromosomal microarray analysis, including constitutional and neoplastic disease applications, 2021 revision: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Lina Shao, Yasmine Akkari, Linda D. Cooley, David T. Miller, Bryce A. Seifert, Dayna J. Wolff, Fady M. Mikhail, ACMG Laboratory Quality Assurance Committee, Genetics in Medicine, Volume 23, Issue 10, October 2021, Pages 1818–1829

4) ISCN表記 ISCN Nomenclature

検出されたすべてのCNV(ゲイン・ロス)・LOHに関するISCN(2016)表記であり、臨床的意義や病原性、およびコピー数は、検証されておりません。参考情報として出力されるISCN表記のゲイン・ロスのコピー数は、ゲイン/ロス領域表の内容と異なることがあります。また、LOH領域表のcopy neutral LOHのみISCN表記に記載されます。

ISCN表記

ISCN Nomenclature

```
arr[GRCh37] 2p11.2(89301215x2,89391346_90234023x0~1,90299637x2)
arr[GRCh37] 15q12q22.2(27491708x2,27517679_62435156x2,62616357x2) hmz
arr[GRCh37] 16p11.2p11.1(34452646x2,34482042_34743643x3,34777184x2)
arr[GRCh37](X)x2
```

* 検出されたすべてのCNV(ゲイン・ロス)・LOHに関するISCN(2016)表記であり、臨床的意義や病原性、およびコピー数は、検証されておりません。

最大・最小の始点・終点については下記の順に記載しております。

最大始点 最小始点 最小終点 最大終点

```
arr[GRCh37] 2p11.2 (89301215 x2, 89391346 _ 90234023 x0~1, 90299637 x2)
arr[GRCh37] 15q12q22.2 (27491708 x2, 27517679 _ 62435156 x2, 62616357 x2) hmz
arr[GRCh37] 16p11.2p11.1 (34452646 x2, 34482042 _ 34743643 x3, 34777184 x2)
arr[GRCh37] (X) x2
```

本検査の検出限界（キット添付文書参考）

- 1) Y染色体の偽常染色体領域(PAR)のコピー数変化領域検出を行いません。男性につきましてはX染色体およびY染色体のPARで同定されたコピー数変化領域はすべてX染色体に割り当てられます。女性につきましては、Y染色体のコピー数変化領域については解析されません。
- 2) 50%未満のモザイク現象のCNVは確実に検出されない場合があります。50%以上の細胞にコピー数変化が存在するモザイクでは、100以上のCGHプローブを含むコピー数変化は高い信頼性で検出できます。
- 3) 本アッセイでは、転座や逆位などの均衡型染色体構造変化を同定することはできません。
- 4) ゲインについては20 kb以上であり、5以上のCGHプローブが含まれている領域を検出します。ロスについては10 kb以上であり、5以上のCGHプローブが含まれている領域を検出します。
- 5) LOHについては5 Mb以上であり、100以上のSNPプローブが含まれている領域を検出します。
- 6) プローブカバレージがない、または低い領域に存在するCNVは、検出されない場合があります。また、アッセイに使用される参照サンプルにCNVが含まれる領域と、一部の超可変領域のコピー数変化は検出されません。

測定原理における特徴

- 全ゲノムに渡る解像度の中央値は約150 kbとなります。
- 臨床的な意義を持つことが確認された領域の解像度の中央値は約25 kbです。
(コピー数解析用のプローブの配置密度により解像度は異なります)

本検査の実施に際して

(キット添付文書参考)

- 1) 本検査は、発育遅延、知的障害、先天異常、または外表形態異常等に関連するCNVおよびcnLOHの検出を目的としています。アッセイ結果は、医師の現地診療基準に従い、適宜、代替法による確認、親の評価、臨床遺伝的評価、カウンセリングなどから得られるその他の臨床所見および診断所見と組み合わせて使用してください。
- 2) 検査を実施する際には、関連学会が作成する最新のガイドライン等を参考にしてください。

GenetiSureDxPostnatalAssay「アジレント」添付文書より引用・一部変更

「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

【関連URL】

(ガイダンス)

https://jshg.jp/wp-content/uploads/2017/08/20200330_microarray_guidance.pdf

(注釈一覧)

https://jshg.jp/wp-content/uploads/2017/08/20200330_microarray_guidance_annotations.pdf

結果の解釈に有用なURL

●日本小児遺伝学会・日本人類遺伝学会・日本先天異常学会
「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」
<https://plaza.umin.ac.jp/p-genet/microarray/>

●AmericanCollegeofMedicalGeneticsandGenomics
"Technicalstandardsfortheinterpretationandreportingofconstitutionalcopy-
numbervariants:ajointconsensusrecommendationoftheAmericanCollegeofMedicalGe
neticsandGenomics(ACMG)andtheClinicalGenomeResource(ClinGen)"
<https://doi.org/10.1038/s41436-021-01150-9>

●DECIPHER
DatabaseofgenomicvariationandPhenotypeinHumansusingEnsemblResources
<https://www.deciphergenomics.org/browser>
なおDECIPHERのデフォルト座標はGRCh38です。
本検査結果はGRCh37の座標で示されているので、
明示的に示す必要があります。例) grch37:20:62037542-62103993

●マイクロアレイ染色体検査の結果解釈の研究用補助ソフトウェアツールが公表されてい
ます。
<https://plaza.umin.ac.jp/p-genet/microarray/>