

注釈一覧

[注 1]

本ガイドライン作成時点で、マイクロアレイ染色体検査は臨床検査として保険適応となっていないが、実際には保険収載遺伝学的検査の適応疾患にはマイクロアレイ染色体検査が前提となっている疾患が含まれている（1p36 欠失症候群、4p 欠失症候群、等）。また、マイクロアレイ染色体検査は遺伝学的検査の一つであることから、実施にあたっては、「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 日本医学会）」や「遺伝学的検査に関するガイドライン（2003年8月 遺伝医学関連学会）」に拠ることを前提としている。したがって、本ガイドラインでは、既存の上記ガイドライン等を踏まえ、マイクロアレイ染色体検査で特に留意すべき内容を中心にまとめた。

[注 2]

「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、日本医学会
「遺伝学的検査に関するガイドライン」2003年8月、遺伝医学関連学会

[注 3]

「マイクロアレイ染色体検査 (cytogenetic microarray) の臨床応用について」日本小児遺伝学会 (<https://plaza.umin.ac.jp/p-genet/message/>)

「ヒトゲノムの網羅的解析に伴う二次的／偶発的所見に関する声明」平成29年2月19日、日本人類遺伝学会

「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>)

[注 4]

1) Miller DT, Adam MP, Aradhya S, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet.* 2010;86(5):749-764.

2) Manning M, Hudgins L; Professional Practice and Guidelines Committee. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities. *Genet Med.* 2010;12(11):742-745.

3) Kearney HM, Thorland EC, Brown KK, Quintero-Rivera F, South ST; Working Group of the American College of Medical Genetics Laboratory Quality Assurance Committee. American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation

and reporting of postnatal constitutional copy number variants. Genet Med. 2011;13(7):680-685.

4) South ST, Lee C, Lamb AN, Higgins AW, Kearney HM; Working Group for the American College of Medical Genetics and Genomics Laboratory Quality Assurance Committee. ACMG Standards and Guidelines for constitutional cytogenomic microarray analysis, including postnatal and prenatal applications: revision 2013. Genet Med. 2013;15(11):901-909.

5) Waggoner D, Wain KE, Dubuc AM, et al. Yield of additional genetic testing after chromosomal microarray for diagnosis of neurodevelopmental disability and congenital anomalies: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med. 2018;20(10):1105-1113.

6) Silva M, de Leeuw N, Mann K, et al. European guidelines for constitutional cytogenomic analysis. Eur J Hum Genet. 2019;27(1):1-16.

[注 5]

1) 稲澤譲治、蒔田芳男、羽田明 編 アレイ CGH 診断活用ガイドブック 医薬ジャーナル社 2008.

2) 山本俊至 マイクロアレイ染色体検査 診断と治療社 2011.

[注 6]

制限酵素と CGH を用いて SNP タイピングを行う方法もある。

[注 7]

[注 3] と同様に、「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>) の「(2) 検査実施における留意事項」が参考となる。

[注 8]

1) South ST, Lee C, Lamb AN, Higgins AW, Kearney HM; Working Group for the American College of Medical Genetics and Genomics Laboratory Quality Assurance Committee. ACMG Standards and Guidelines for constitutional cytogenomic microarray analysis, including postnatal and prenatal applications: revision 2013. Genet Med. 2013;15(11):901-909.

2) 「マイクロアレイ染色体検査 (cytogenetic microarray) の臨床応用について」日本小児遺伝学会 (<https://plaza.umin.ac.jp/p-genet/message/>)

[注 9]

表 1. 遺伝学的検査実施時に考慮される説明事項の例（「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、日本医学会）を基本とする。

[注 10]

1) Pichert G, Mohammed SN, Ahn JW, Ogilvie CM, Izatt L. Unexpected findings in cancer predisposition genes detected by array comparative genomic hybridisation: what are the issues?. J Med Genet. 2011;48(8):535-539.

2) Nguyen K, Putoux A, Busa T, et al. Incidental findings on array comparative genomic hybridization: detection of carrier females of dystrophinopathy without any family history. Clin Genet. 2015;87(5):488-491.

3) ClinGen Dosage Sensitivity Curation Page.
(<https://dosage.clinicalgenome.org/acmg.shtml>)

[注 11]

1) DECIPHER (<https://decipher.sanger.ac.uk/>)

2) DECIPHER CNV syndrome list.
(<https://decipher.sanger.ac.uk/disorders#syndromes/overview>)

3) ClinGen (<https://clinicalgenome.org/>)

4) ClinGen dosage sensitivity map. (<https://dosage.clinicalgenome.org/>)

5) ClinGen pathogenic CNV regions.
(https://dosage.clinicalgenome.org/pathogenic_region.shtml)

6) Database of Genomic Variants (<http://dgv.tcag.ca/dgv/>)

7) gnomAD browser (<https://gnomad.broadinstitute.org/>)

[注 12]

UCSC Genome Browser Gateway (<http://genome.ucsc.edu/>)

[注 13]

良性の CNV として、segmental duplication 領域、pseudoautosomal region などがあげられる。

[注 14]

Figure 1. Algorithm for CMA Testing in Patients with unexplained DD, MR, MCA, and ASD. In Miller DT, Adam MP, Aradhya S, et al. Consensus statement: chromosomal

microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet.* 2010;86(5):749-764.

[注 15]

マイクロアレイ染色体検査は全ゲノムを解析対象領域とすることから、その運用では、次世代シーケンサーによる網羅的遺伝学的検査に準じた体制が必要と考えられる。「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>) の基本的考え方と共通する。マイクロアレイ染色体検査では、遺伝医療の専門家に臨床遺伝専門医や臨床細胞遺伝学認定士、認定遺伝カウンセラー等が含まれる。

[注 16]

1) Abyzov A, Urban AE, Snyder M, Gerstein M. CNVnator: an approach to discover, genotype, and characterize typical and atypical CNVs from family and population genome sequencing. *Genome Res.* 2011;21(6):974-984.

2) Fromer M, Purcell SM. Using XHMM Software to Detect Copy Number Variation in Whole-Exome Sequencing Data. *Curr Protoc Hum Genet.* 2014;81:7.23.1-7.23.21.

「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」

(五十音順)

日本小児遺伝学会

作成委員 石川亜貴、黒澤健司、清水健司、西恵理子、森貞直哉、吉橋博史

アドバイザー 大橋博文、倉橋浩樹、原田直樹、山本俊至、涌井敬子

日本先天異常学会 小崎健次郎（理事長）

日本人類遺伝学会 小崎健次郎（理事長）

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」

小崎健次郎（研究代表者）

厚生労働省難治性疾患政策研究事業

「染色体微細欠失重複症候群の包括的診療体制の構築」

倉橋浩樹（研究代表者）