

マイクロアレイ染色体検査解釈 ハンズオンウェビナー ～初心レベル～

担当

担当：埼玉県立小児医療センター
大場 大樹

CNVと病原性領域の対比

HI/TSが確立された領域 ≡ そのCNV全体を含むことで病原性を持つ

※CNV内に責任遺伝子/領域を有する場合あり

検出CNV \geq HI/TSが確立された領域



確立された
病原性領域を包含する



CNVの病原性は確立

検出CNV \leq HI/TSが確立された領域



検出CNVは病原性領域の
一部を含まない



CNVの病原性は未確立

症例1

10歳男児、知的障害、自閉症、睡眠障害

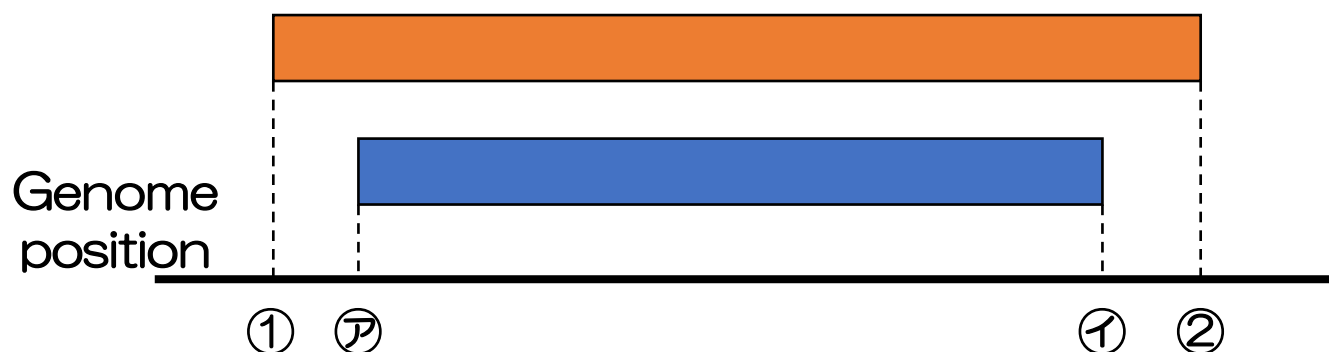
【CNV】

chr17:16,581,523-20,449,522 17p11.2 log2ratio=0.68 [Gain]

CAS

症候群：下記、遺伝子：対象なし、ホワイトリスト：なし、Unmatched：なし

No.	入力データ						症候群データ							
	Chr	Start	Stop	Size	Type	Threshold	Syndrome	Chr	Start	Stop	Overlap	Genotype	Class	Grade
1	17	16,581,523	20,449,522	3.868000	Gain		Potocki-Lupski syndrome (17p11.2 duplication syndrome)	17	16,773,072	20,222,149	100.0	Heterozygous	Duplication	
		①	②						㍑	㍑			※	



領域①-②（検出した重複領域）
に
領域㍑-㍑（確立された重複感受性領域[※]）
が
含まれる

診断：Potocki-Lupski症候群

病原性評価：Pathogenic

症例2

7歳男児：自閉症、知的障害、心房中隔欠損

【CNV】

chr8:7,053,186-8,079,920 8p23.1 log2ratio=-0.90 [Loss]

CAS

No.	結果なしデータ	Chr	Start	Stop	Size	Type	Threshold
1		8	7,053,186	8,079,920		Loss	



Unmatched：該当するものなし
(症候群、遺伝子、ホワイトリストなし)

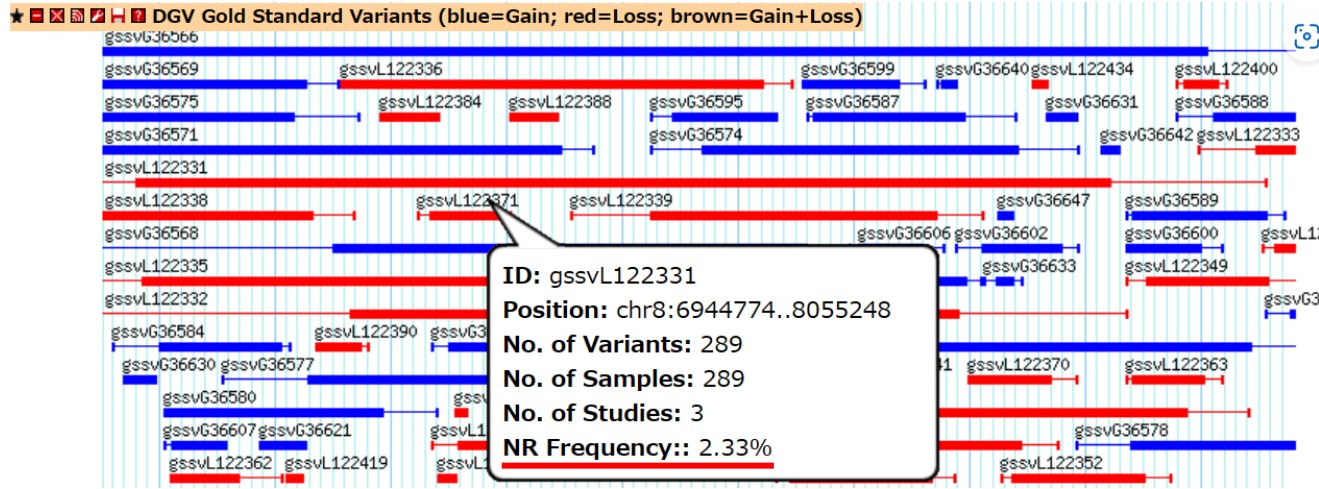
VUS?

ClinGen

 	8p23.1 region (DEFB gene cluster)	8	7053186 8130689	40 (Dosage Sensitivity Unlikely)	40 (Dosage Sensitivity Unlikely)	-	-	-	
--	-----------------------------------	---	--------------------	--	--	---	---	---	---

Benign評価

DGV

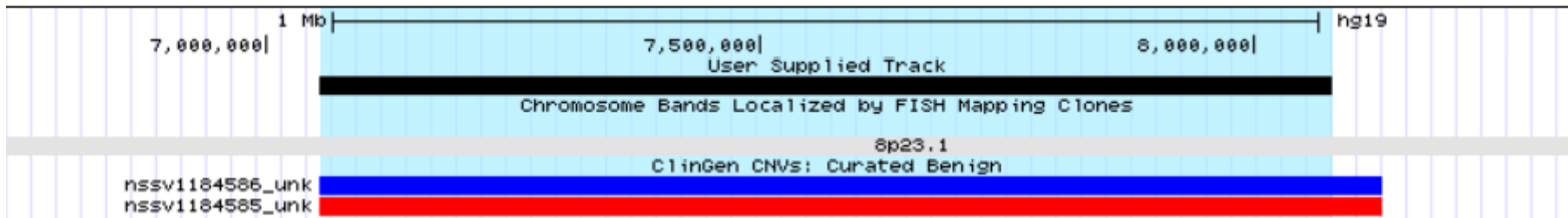


一般集団中に $\geq 1\%$



基本的に **Benign**

UCSC



欠失 (赤)、重複 (青) とともに当該領域はCurated Benignに包含される
※提示CNVは欠失

症例2

7歳男児：自閉症、知的障害、心房中隔欠損

【CNV】

chr8:7,053,186-8,079,920 8p23.1 log2ratio=-0.90 [Loss]

CAS

No.	結果なしデータ					
	Chr	Start	Stop	Size	Type	Threshold
1	8	7,053,186	8,079,920		Loss	

➡ Unmatched
※Pathogenic, Benignともに該当なし

- DGV : $\geq 1\%$
- ClinGen : Benign (HI score: 40, Curated benign)

↓
Benign

症例3

0歳男児：先天性心疾患、哺乳障害

【CNV】

chr15:22,770,421-23,648,792 15q11.2 log2ratio=-0.80 [Loss]

CAS

症候群データ

No.	入力データ							症候群データ						
	Chr	Start	Stop	Size	Type	Threshold	Syndrome	Chr	Start	Stop	Overlap	Genotype	Class	Grade
1	15	22,770,421	23,648,792	0.878372	Loss		Angelman syndrome (Type 1)	15	22,749,354	28,438,266	15.4	Heterozygous	Deletion	1
2	15	22,770,421	23,648,792	0.878372	Loss		Prader-Willi Syndrome (Type 2)	15	23,619,912	28,438,266	0.6	Heterozygous	Deletion	1

遺伝子データ

No.	入力データ							遺伝子データ						
	Chr	Start	Stop	Size	Type	Threshold	Gene	Chr	Start	Stop	Overlap	Score(pLI)		
1	15	22,770,421	23,648,792		Loss		CYFIP1	15	22,892,005	23,006,016	100.0	0.968		
2	15	22,770,421	23,648,792		Loss		NIPA2	15	23,004,684	23,034,427	100.0	0.921		

CAS

症候群データ

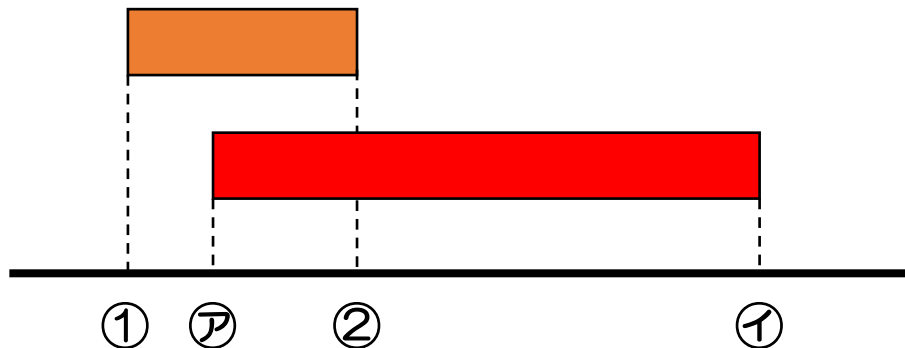
No.	入力データ						症候群データ							
	Chr	Start	Stop	Size	Type	Threshold	Syndrome	Chr	Start	Stop	Overlap	Genotype	Class	Grade
1	15	22,770,421	23,648,792	0.878372	Loss		Angelman syndrome (Type 1)	15	22,749,354	28,438,266	15.4	Heterozygous	Deletion	1
2	15	22,770,421	23,648,792	0.878372	Loss		Prader-Willi Syndrome (Type 2)	15	23,619,912	28,438,266	0.6	Heterozygous	Deletion	1

①

②

ア

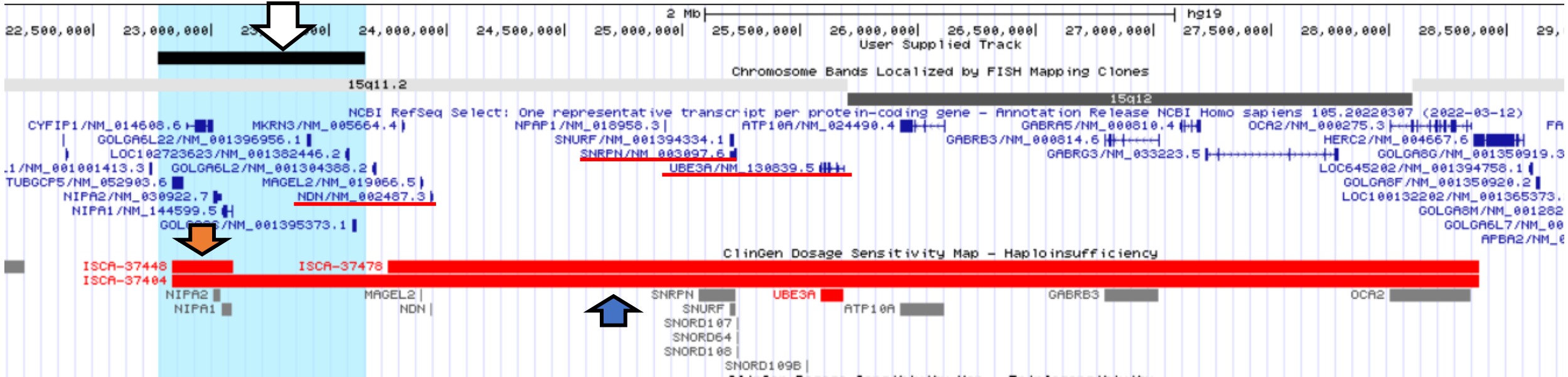
イ



領域①-②（検出した重複領域）
と
領域ア-イ（確立された重複感受性領域[※]）
が
一部オーバーラップ

確実な病原性はこれのみで判断できない

欠失範囲



● ISCA-37404、ISCA-37478

*NDN, SNRPN, UBE3A*を含むPWS/ASの責任領域

ISCA-37404[↑]
と
欠失領域の関係

検出した欠失領域
が
確立されたHI領域
に包含

病原性は未確立

ISCA-37448[↓]
と
欠失領域の関係

検出した欠失領域
に
確立されたHI領域
が包含

病原性は確立

R C	15q11.2 recurrent region (BP1-BP2) (includes NIPA1)	15	① 22832519	3 (Sufficient Evidence)	40 (Dosage Sensitivity Unlikely)	-	-	-	Complete
			② 23090897						

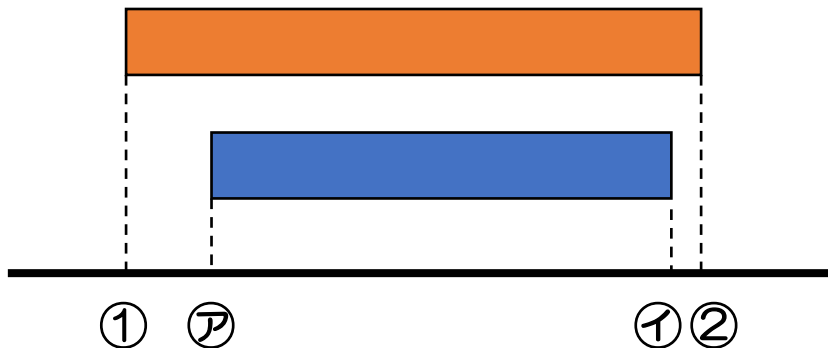
R O	15q11.2q13 recurrent (PWS/AS) region (Class 1, BP1-BP3)	15	22832519	3 (Sufficient Evidence)	3 (Sufficient Evidence)	-	-	-	Complete
			28379874						

HI Score: 3

HI Evidence Strength: Sufficient Evidence for Haploinsufficiency (Disclaimer)

HI Evidence Comments:

Deletion of the 15q11.2 (BP1-BP2) region has historically been reported in association with highly variable clinical phenotypes. Features observed in carrier patients referred for clinical genome wide copy number testing have been relatively nonspecific, including developmental delay/intellectual disability (DD/ID), epilepsy, autism spectrum disorder (ASD), schizophrenia, congenital heart disease (CHD), and variable dysmorphic features, which are also generally common in this patient population. This deletion has been shown to be enriched in the clinical population across multiple case-control studies. However, in the clinical setting, it is often inherited from unaffected carriers, and the deletion is also observed in the general population at a relatively high frequency (0.14 - 0.39%; PMID: 25217958, 30767844). The expression of any phenotype associated with this deletion has been estimated to be between 8-10%. This has led to a high level of variability in how this region is reported clinically.









- HI score: 3 →ハプロ不全による疾患発症との関連は確立
- 発達遅滞や自閉症の発症との関連性
- 当該欠失は浸透率8-10%の疾患感受性領域
- しばしば家系内共有があることは遺伝カウンセリング上の留意点

CAS

遺伝子データ

No.	入力データ						遺伝子データ					
	Chr	Start	Stop	Size	Type	Threshold	Gene	Chr	Start	Stop	Overlap	Score(pLI)
1	15	22,770,421	23,648,792		Loss		CYFIP1	15	22,892,005	23,006,016	100.0	0.968
2	15	22,770,421	23,648,792		Loss		NIPA2	15	23,004,684	23,034,427	100.0	0.921

ClinGen

Gene/Region	GRCh37	HI Score	TS Score	OMIM	Morbid	%HI	pLI	LOEUF	Report
  CYFIP1	15 22892170 23003603	Not Yet Evaluated	Not Yet Evaluated	✓		23.3	0.97	0.3	 Awaiting Review
  NIPA2	15 23004684 23034427	0 (No Evidence)	0 (No Evidence)	✓		33.48	0.92	0.38	 Complete

CYFIP1、NIPA2ともにOMIM Morbidではない

※OMIM Morbid：概念の確立されたヒトの疾患関連遺伝子

遺伝子データから診断を確定できる根拠はない

症例3

0歳男児：先天性心疾患、哺乳障害

【CNV】

chr15:22,770,421-23,648,792 15q11.2 log2ratio=-0.80 [Loss]

- CAS：PWS/AS領域（と一部オーバーラップ）
- ClinGen：上記と同様、それに加えて
15q11.2 recurrent region (BP1-BP2) を包含

診断：15q11.2欠失 (BP1-BP2)

病原性評価：Pathogenic

（発達遅滞の疾患感受性領域、PWS/ASではない）

症例4

9歳男児：知的障害、鎖肛

【CNV1】 chr6:206,749-681,201 6p25.3 log2ratio=0.57 [Gain]













【CNV2】 chr7:155,054,023-158,909,738 7q36.2q36.3
log2ratio=-1.0 [Loss]

CAS

No.	入力データ					遺伝子データ						
	Chr	Start	Stop	Size	Type	Threshold	Gene	Chr	Start	Stop	Overlap	Score(pLI)
1	7	155,054,023	158,909,738		Loss		RBM33	7	155,437,145	155,574,179	100.0	1.000
2	7	155,054,023	158,909,738		Loss		SHH	7	155,592,680	155,604,967	100.0	0.983
3	7	155,054,023	158,909,738		Loss		UBE3C	7	156,931,607	157,062,066	100.0	1.000
4	7	155,054,023	158,909,738		Loss		NCAPG2	7	158,424,003	158,497,520	100.0	0.978

症候群データ、ホワイトリストで該当するものなし

※chr6はUnmatched

Gene/Region	GRCh37	HI Score	TS Score	OMIM	Morbid	%HI	pLI	LOEUF	Report
  DUSP22	6 292057 351355	Not Yet Evaluated	Not Yet Evaluated	✓		38.68	0.01	0.93	 Awaiting Review
  IRF4	6 391739 411443	Not Yet Evaluated	Not Yet Evaluated	✓	✓	19.27	0.86	0.38	 Awaiting Review
  EXOC2	6 485138 693141	Not Yet Evaluated	Not Yet Evaluated	✓	✓	34.26	0	0.59	 Awaiting Review
  HUS1B	6 655939 656964	Not Yet Evaluated	Not Yet Evaluated	✓		97.37	0	0	 Awaiting Review

- ✓ 一般集団（DGV-Gold）に登録なし（ただし、Structuralには登録あり）
- ✓ 領域としてTS確立されたものなし
- ✓ 4つのOMIM遺伝子と2つのOMIM Morbid
- ✓ *IRF4*：遺伝形式不明の色素沈着（典型的なMonogenic disorderではない）
- ✓ *EXOC2*：AR形式の発達遅滞

Benign、Pathogenic両方向ともに確定根拠なし
ただし、症例ベースのBenign evidence

<領域> chr7:155,054,023-158,909,738 Loss

ClinGen

7q36.3 ZRS (SHH cis-regulatory) duplication region (within LMBR1 intron 5)

R	7	156583796	0 (No Evidence)	3 (Sufficient Evidence)	-	-	-	Complete
C		156584568						

✓ 欠失領域内に包含される確立されたTS領域（検出CNVは欠失！！）

<遺伝子①>

CAS

1	7	155,054,023	158,909,738	Loss	RBM33	7	155,437,145	155,574,179	100.0	1.000
2	7	155,054,023	158,909,738	Loss	SHH	7	155,592,680	155,604,967	100.0	0.983
3	7	155,054,023	158,909,738	Loss	UBE3C	7	156,931,607	157,062,066	100.0	1.000
4	7	155,054,023	158,909,738	Loss	NCAPG2	7	158,424,003	158,497,520	100.0	0.978

✓ OMIM Morbid : 3つ (SHH, UBE3C, NCAPG2)




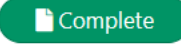
✓ 関連疾患 : SHH (Holoprocencephaly, AD)、他2つ (発達遅滞, AR)

<診断>

*SHH*の欠失を含む全前脳胞症？

<遺伝子②>

ClinGen

Gene/Region	GRCh37	HI Score	TS Score	OMIM	Morbid	%HI	pLI	LOEUF	Report
 SHH	7 155592678 155604967	3 (Sufficient Evidence)	0 (No Evidence)	✓	✓	0.66	0.98	0.24	
 MNX1	7 156797547 156803347	3 (Sufficient Evidence)	0 (No Evidence)	✓	✓	0.84	0.79	0.5	

- ✓ 確立されたHI遺伝子：2つ (*SHH*, *MNX1*)
- ✓ 関連疾患 (*SHH*は前述)
 - *MNX1* : Currarino syndrome, AD

*MNX1*がpLI \geq 0.9ではない理由

- 知的障害のない不完全浸透の症候群

→一般集団中に含まれてもおかしくない

Currarino syndrome

- ✓ 仙尾部合併症を伴う症候群

- 仙骨奇形、仙骨前部腫瘍、肛門奇形

The Currarino syndrome is an autosomal dominant form of hereditary sacral dysgenesis that classically consists of the triad of sacral malformation, presacral mass, and anorectal malformations. (OMIMより)

CASE REPORT

Open Access

Currarino syndrome and microcephaly due to a rare 7q36.2 microdeletion: a case report



Lucia Cococcioni^{1*}, Susanna Paccagnini¹, Elena Pozzi¹, Luigina Spaccini², Elisa Cattaneo², Serena Redaelli³, Francesca Crosti⁴ and Gian Vincenzo Zuccotti¹

Meta Gene 2 (2014) 16–24

Contents lists available at ScienceDirect

Meta Gene



Short communication

Dental developmental abnormalities in a patient with subtelomeric 7q36 deletion syndrome may confirm a novel role for the *SHH* gene[☆]



Natália D. Linhares^{a,*}, Marta Svartman^b, Mauro Ivan Salgado^c, Tatiane C. Rodrigues^d, Silvia S. da Costa^d, Carla Rosenberg^d, Eugênia R. Valadares^e

✓ 7q36領域の欠失が以下と関連

➤ Currarino症候群

➤ 全前脳胞症

➤ 発達遅滞

病原性CNVの臨床的解釈

● 領域としての病原性及び表現型解釈

✓ ClinGenのRegional HIの考え方

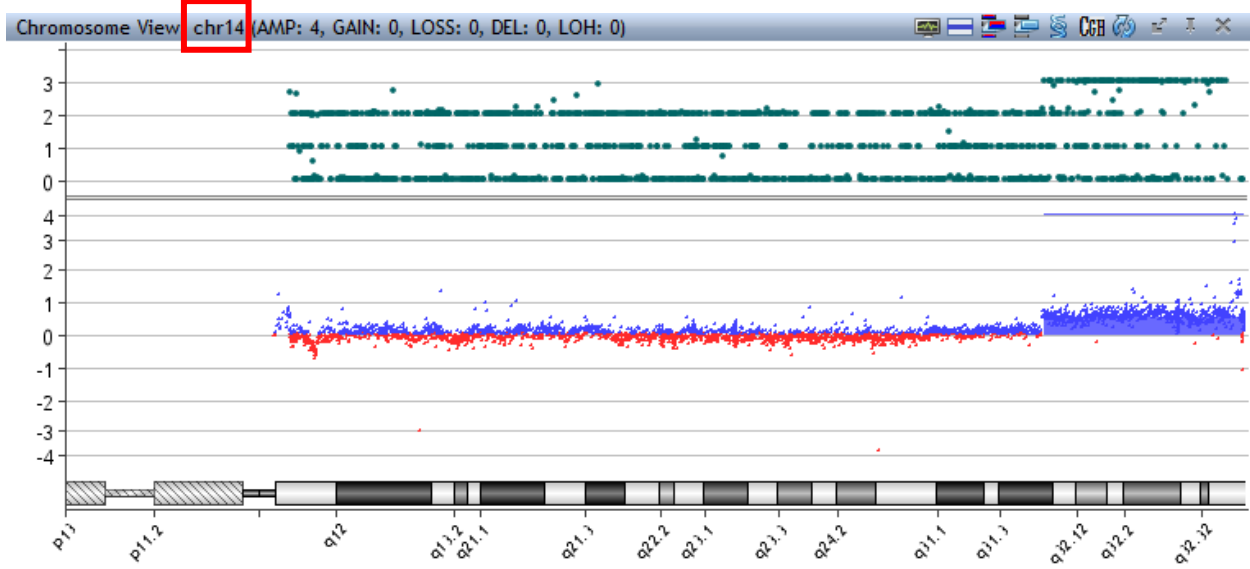
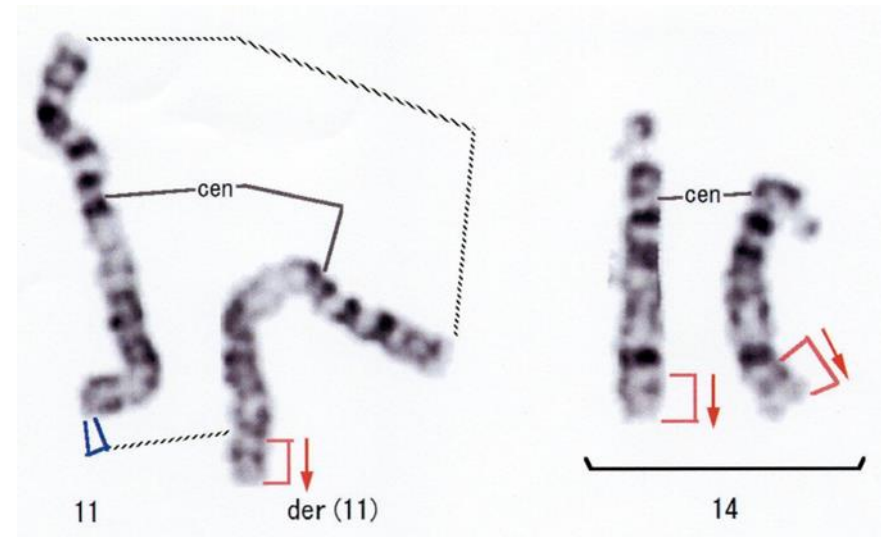
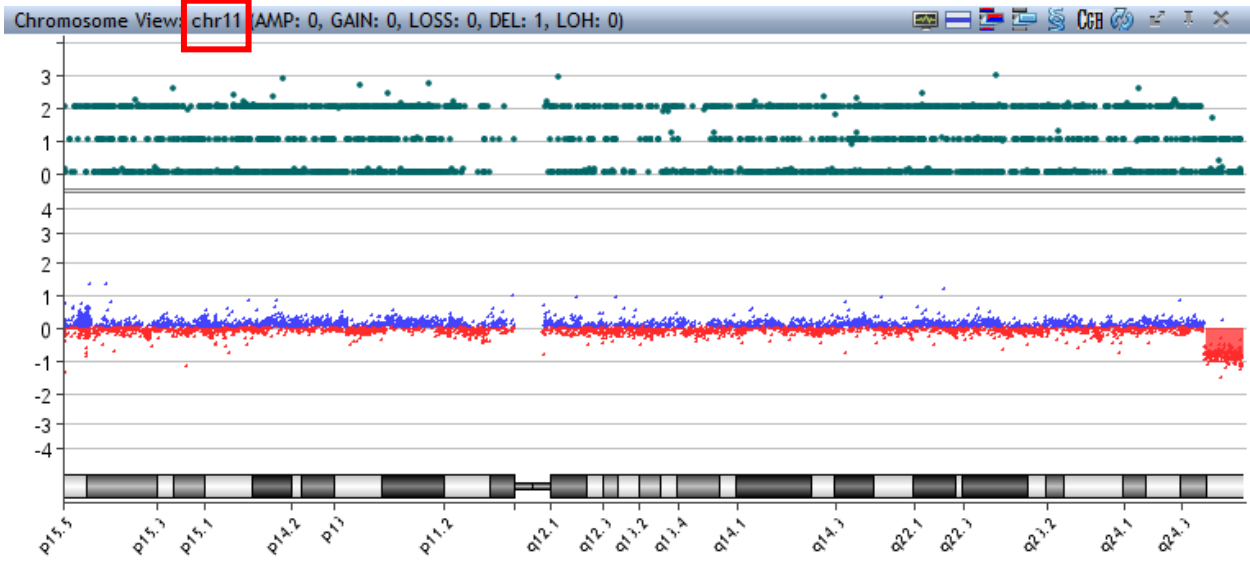
✓ 遺伝子1つではなく、欠失領域としての合併症

● 遺伝子欠失としての病原性及び表現型解釈

✓ ハプロ不全が確立された遺伝子の欠失による表現型

✓ 二次所見の評価では特に重要な考え方

上記2つの情報を合わせて臨床解釈を行う



端部のコピー数低下
+
端部のコピー数上昇



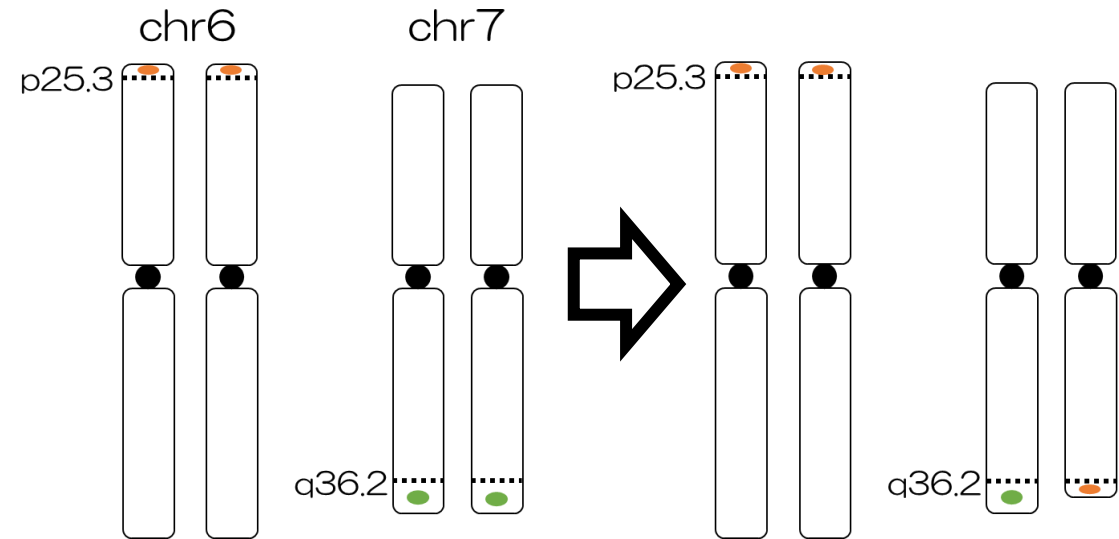
不均衡型転座

症例4

9歳男児：知的障害、鎖肛

【CNV1】 chr6:206,749-681,201 6p25.3 log2ratio=0.57 [Gain]

【CNV2】 chr7:155,054,023-158,909,738 7q36.2q36.3
log2ratio=-1.0 [Loss]



<診断>

Currarino症候群 (7q36 distal deletion)
※46,XY,der(7)t(6;7)(p25.3;q36.2) 疑い

<病原性評価>

chr6 Gain : **Likely Benign**

chr7 Loss : **Pathogenic**

<留意点>

Holoprocencephaly phenotype : *SHH*欠失
片親の均衡転座保因者

症例5

3ヶ月男児：筋緊張低下、哺乳不良（チューブ栄養）、停留精巣

【CNV】 なし

【ROH】 chr15:23,706,111-101,990,466 15q11.2q26.33

CAS

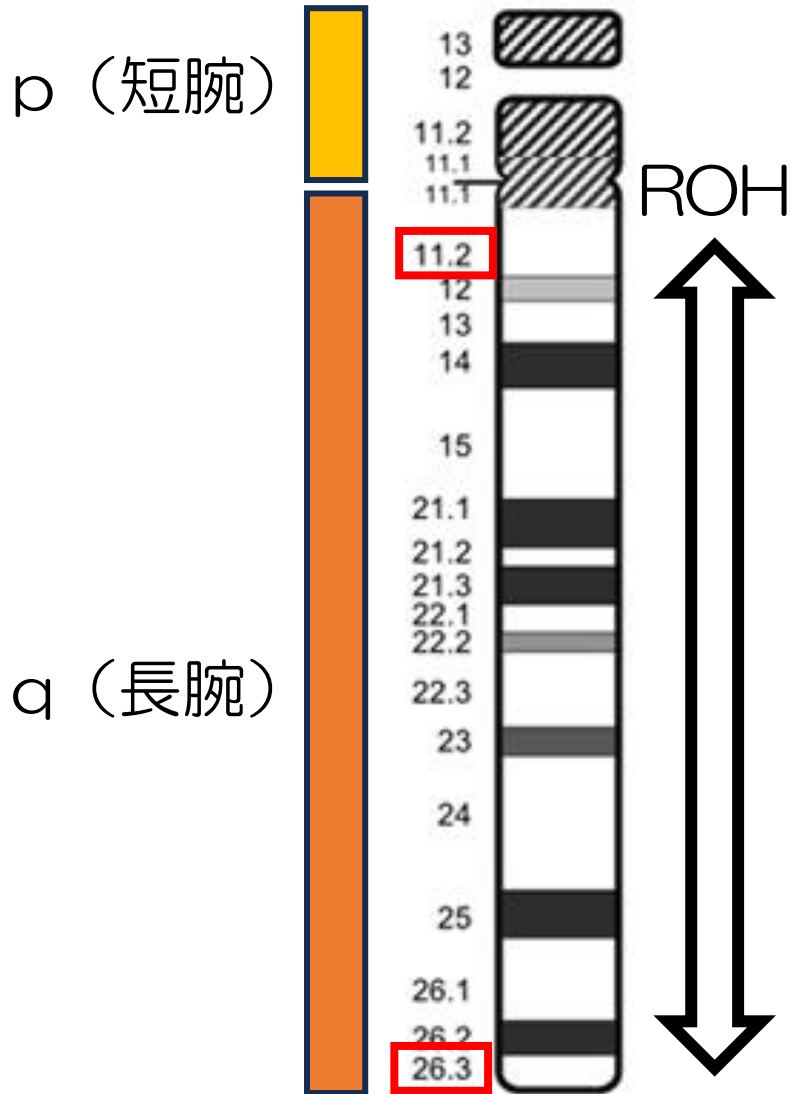
CNVが解析のため対象外

代表的なUPD疾患

疾患名	領域	親由来
Transient neonatal diabetes mellitus	6q24	Paternal
Beckwith-Wiedemann syndrome	11p15	Paternal
Russell-Silver syndrome	11p15 chromosome 7	ともにMaternal
Kagami-Ogata syndrome	chromosome 14	Paternal
Temple syndrome	chromosome 14	Maternal
Angelman syndrome	15q11q13	Paternal
Prader-Willi syndrome	15q11q13	Maternal
Pseudohypoparathyroidism 1B	20q13	Paternal
Mulchandani-Bhoj-Conlin syndrome	chromosome 20	Maternal

【ROH】 chr15:23,706,111-101,990,466

15q11.2q26.33



15番染色体長腕ほぼ全長のROH



15番染色のUPD疾患



- Prader-Willi症候群 (PWS)
- Angelman症候群 (AS)

PWSとは決めきれないことに留意

ROHのみでPaternal/Maternalはわからない

症例5

3ヶ月男児：筋緊張低下、哺乳不良（チューブ栄養）、停留精巣

【CNV】なし

【ROH】 chr15:23,706,111-101,990,466 15q11.2q26.33

- 15番染色体長腕全長のROH → PWSもしくはAS
- 診断のために必要な検査：Paternal/Maternalの決定
 - ✓ メチル化状態の確認
 - メチル化特異的PCR（MSP）
 - メチル化特異的MLPA（MS-MLPA）
 - ✓ SNPアレイのトリオ解析