

染色体サブテロメア MLPA 解析

検査結果の解釈についてのご注意

①P036/P070 Kit 中のほとんどの特異的プローブは、染色体テロメア近傍の遺伝子領域内に設計されておりますが、第 13 番、第 14 番、第 15 番、第 21 番、第 22 番染色体は端部着糸型染色体と呼ばれ、短腕（p）に繰り返し配列が存在するため、その領域に対する特異的プローブを設計することができません。したがって、上記染色体の短腕側表記の特異的プローブ（“13p” “14p” “15p” “21p” “22p”）は、実際は長腕（q）のセントロメア近傍を認識するよう設計されております。また、Xp/Yp 及び Xq/Yq プローブは、偽常染色体領域と呼ばれる、性染色体上の共通配列領域に設計されているため、これらは性別に関係なく 2 コピーを正常値として、X 染色体と Y 染色体を合わせた相対コピー数が算出されます。

[サブテロメア MLPA 解析部位一覧（プローブ位置情報）参照]

②一部の特異的プローブについては、ライゲーション部位近傍における SNPs（一塩基多型）の存在により、特異的プローブ増幅シグナルが欠失変異と同程度の低下度を示す場合がありますので、注意が必要です。

■特異的プローブ設定領域に関する注意事項 1

対象 Kit	プローブ設定領域 (遺伝子)	注意事項
P036	5q (GNB2L1)	一塩基多型によるミスマッチの影響を受けることがある

③遺伝子の中には、健常人でも重複及び欠失として検出される、すなわちコピー数に多型を持つ領域があることが報告されつつあります*。これらの領域においては、疾患に関連する構造異常を捉えることのできる特異的プローブの設計は困難な場合があり、特異的プローブの設定領域によっては、健常人でも重複や欠失が検出されることがあります。

■特異的プローブ設定領域に関する注意事項 2

対象 Kit	プローブ設定領域 (遺伝子)	注意事項
P070	1p (TNFRSF18)	健常人でも重複が検出されることがある
P036	2p (ACP1)	健常人でも欠失が検出されることがある
P036/P070	3p (CHL1)	健常人でも重複あるいは欠失が検出されることがある
P036	3q (BDH)	健常人でも重複が検出されることがある
P036	5p (PDCC6)	健常人でも重複が検出されることがある
P036/P070	5q (GNB2L1)	健常人でも重複が検出されることがある
P070	9p (DOCK8)	健常人でも重複あるいは欠失が検出されることがある
P036/P070	11p (RIC-8/BET1L)	健常人でも重複が検出されることがある
P036	12p (SLC6A12)	健常人でも重複あるいは欠失が検出されることがある
P070	12p (JARID1A)	健常人でも重複が検出されることがある
P036/P070	12q (ZNF10)	健常人でも重複が検出されることがある
P036	16p (POLR3K)	健常人でも欠失が検出されることがある
P070	17q (SECTM1)	健常人でも重複が検出されることがある
P036/P070	20p (SOX12/ZCCHC3)	健常人でも重複が検出されることがある
P070	22q (ARSA)	健常人でも欠失が検出されることがある

*ゲノムコピー数多型 (copy number variation; CNV) について

最近の様々な学術研究により、遺伝子を含む数 kb～数 Mb に及びコピー数多型が、ヒトには数多く存在することが示されるようになりました。

しかし現在は SNPs（一塩基多型）と同様、CNV と疾患の罹病性を含めた個体差との関連性について、その詳細は未だ研究途上であり、不明な点が多く残されています。

検査結果の確認方法、その後の対応等について

MLPA 解析は、ゲノムの量的変化を正確に捉えることのできるスクリーニング検査として、その臨床的有用性が広く認められています。

ただし、MLPA 解析においては上項のように、特異的プローブのミスマッチや CNV の存在による、擬陽性が検出される可能性があります。また、染色体や遺伝子の欠失/重複が生じている領域を、詳細には特定する能力はありませんので、サブテロメアプローブを用いたメタフェーズ FISH 検査等により、検査結果の確認を追加で行う必要があります。

また、検出された変異が病的かどうかの判定については、患児の臨床像、サブテロメアプローブを用いたメタフェーズ FISH 検査等の結果を用いて、総合的に判定する必要があります。さらに、検査の結果、患児にサブテロメアの量的不均衡を認めた場合、両親のどちらかに関連する染色体構造異常が認められる場合があります。

特に、ある染色体サブテロメア領域の欠失と、別の染色体のサブテロメア領域の重複を同時に認めた場合、患児の両親のどちらかが、均衡型相互転座の保因者の可能性があります。その場合は、患者ご家族への適切な遺伝カウンセリングが必要となります。

このように、MLPA 解析は極めて有用なスクリーニング検査ですが、有効に利用するためには染色体検査に詳しい臨床遺伝専門医、または臨床細胞遺伝学認定士が関与することが望まれます。