



発達遅滞/知的発達症または神経発達症を有する症例におけるマイクロアレイ染色体検査の検討

メタデータ	<p>言語: Japanese</p> <p>出版者: 浜松医科大学小児科学雑誌編集部</p> <p>公開日: 2026-03-13</p> <p>キーワード: マイクロアレイ染色体検査, 発達遅滞, 神経発達症</p> <p>作成者: 漆畑, 伶, 伊藤, あかね, 伊藤, 祐介, 林, 泰壽, 平出, 拓也, 福田, 冬季子</p> <p>メールアドレス:</p> <p>所属: 浜松医科大学, 浜松医科大学, 浜松医科大学, 浜松医科大学, 浜松医科大学, 浜松医科大学</p>
URL	<p>http://hdl.handle.net/10271/0002000717</p>

原著

発達遅滞/知的発達症または神経発達症を有する症例における マイクロアレイ染色体検査の検討

Chromosomal microarray analysis in patients with global developmental delay or neurodevelopmental disorders

浜松医科大学小児科¹⁾, 浜松医科大学浜松成育医療学講座²⁾

漆畑 侖¹⁾, 伊藤あかね¹⁾, 伊藤 祐介¹⁾, 林 泰壽¹⁾, 平出 拓也¹⁾, 福田冬季子¹⁾²⁾

¹⁾Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine

²⁾Department of Hamamatsu Child Health and Development, Hamamatsu University School of Medicine

Rei URUSHIBATA¹⁾, Akane ITOH¹⁾, Yusuke ITO¹⁾, Taiju HAYASHI¹⁾, Takuya HIRAIDE¹⁾,
Tokiko FUKUDA¹⁾²⁾

〈概要〉

マイクロアレイ染色体検査 (chromosomal microarray analysis : CMA) は, 染色体全体のコピー数変化 (copy number variant : CNV) やコピー数変化を伴わないヘテロ接合性喪失を網羅的に評価できる. 本邦では 2021 年に保険収載され, 発達遅滞や神経発達症の遺伝的要因の特定に用いられている. これらの症例の臨床症状と病的 CNV (pCNV) の関連を明らかにするために, 2021 年 10 月から 2024 年 8 月までに CMA を実施した 53 例で検出された pCNV をまとめ, 検出率および臨床症状との関連を検討した. pCNV は 11 例 (21%) に認められた. 単変量解析では睡眠障害が pCNV 陽性群に多い傾向を示したが, 多重比較補正後は有意差を認めなかった. ロジスティック回帰分析では睡眠障害の有無が pCNV 陽性と関連する可能性が示唆された.

キーワード : マイクロアレイ染色体検査, chromosomal microarray analysis,
発達遅滞, 神経発達症, copy number variant

〈緒言〉

コピー数変化 (Copy number variant : CNV) とは, ヒトゲノムの特定領域において, 通常と異なるコピー数 (欠失または重複) を持つ構造的変化である. マイクロアレイ染色体検査 (Chromosomal microarray analysis : CMA) は染色体ゲノム全体の CNV, およびコピー数変化を伴わないヘテロ接合性の喪失 (Region of homozygosity : ROH) を網羅的に評価することができる. 本邦では 2021 年に保険収載され, 全般性発達遅滞 (Global developmental delay : GDD) 症例や神経発達症 (Neurodevelopmental disorders : NDD) 症例の診断補助検査として, 隣接遺伝子症候群やハプロ不全を示す遺伝子を含む領

域の欠失, 重複感受性を示す遺伝子を含む領域の重複, 片親性ダイソミーなどを同定することが可能である. 一方で, 低頻度モザイクや均衡型染色体構造変化の検出は困難である.

発達遅滞/知的発達症 (Developmental delay/Intellectual disability : DD/ID) の約 15~20%, 自閉スペクトラム症 (Autism spectrum disorder : ASD) の約 5~10%, 多発先天奇形 (Multiple congenital anomalies : MCA) の約 20~30%において CNV を認めたという報告がある¹⁾⁴⁾. 欧米では, MCA, DD/ID に対しては CMA による解析を優先することが推奨されている⁴⁾.

本研究の目的は, DD/ID または NDD 症例において検出された異常をまとめ, 当科における DD/ID または NDD 症例の症状に関与する CNV (pathogenic CNV: pCNV) の検出率を明らかにし, pCNV 検出率と発達指数/知能指数 (Developmental quotient/Intelligence quotient : DQ/IQ), 臨床所見との関連を後方視的に検討することである.

2025 年 11 月 26 日受付, 2026 年 1 月 8 日受理
Corresponding Author: 漆畑 侖
〒431-3192 静岡県浜松市中央区半田山 1-20-1
TEL & FAX: 053 435 2312・053 435 2311
E-mail: reiurushi@hama-med.ac.jp

〈方法〉

1. 対象

2021年10月から2024年8月にDD/IDまたはNDDを有する症例に対し、浜松医科大学医学部附属病院小児科においてCMAを実施した53例(男37例,女16例,年齢中央値2.5歳)を対象とした。対象症例の臨床所見としてDD/ID42例,ASD21例,注意欠如・多動症(Attention-deficit/Hyperactivity disorder:ADHD)6例,特徴的顔貌20例など,41項目が含まれた(表1)。臨床所見は小児神経専門医が評価し,その内容を診療録から後方視的に抽出した。臨床所見の評価および用語の定義は,American Journal of Medical Genetics(2009年,第1号)に掲載された*Elements of Morphology: Standard Terminology*に準拠した⁵⁾。ID,ASD,ADHDの診断はDSM-5に基づいておこなわれた。

2. CMAの方法

CMAは受託検査機関に提出し,Agilent TechnologiesのGenetiSure Dx Postnatal Assayが用いられた。末梢血より抽出したゲノムDNAをハイブリダイゼーション後,SureScan Dx Scannerによりスキャンし,得られたデータはCytoDx software(Agilent)を用いて解析された。ゲインは20kb以上,ロスは10kb以上で,いずれも5以上の連続するComparative Genomic Hybridizationプローブを含む領域として検出された。ヘテロ接合性の喪失領域は5Mb以上かつ100以上のSNPプローブを含む領域として検出された。アレイの解像度は,ゲノム全体で中央値約150kb,臨床的意義が確認されている領域では中央値約25kbである。

3. CNVの臨床的意義の評価

検出されたCNVは,GRCh37(hg19)に基づきゲノム座標を付し,ClinVarおよびDECIPHERを参照して臨床的意義を評価した。また,病的意義の判断には米国臨床遺伝・ゲノム学会(American College of Medical Genetics and Genomics:ACMG)/Clinical Genome Resource(ClinGen)のガイドラインを用いた。

4. 統計学的解析

pCNVが検出された群(pCNV+群)と検出されなかった群(pCNV-群)に分類し,pCNV+群に特徴的な所見を明らかにするために,各所見の出現頻度を群間で比較した。臨床所見はFisherの正確確率検定を実施し, $p < 0.05$ を有意水準とした。また多重比較に対しては,Benjamini-Hochberg法(BH法)により多重検定補正(False discovery rate補正)を実施し,補正後 q 値 < 0.05 を統計学的に有意と判断した。またpCNV+群とpCNV-群におけるDQ/IQを

比較するために,Mann-WhitneyのU検定を実施した。さらに単変量解析で p 値の低かった症状について,他症状の影響を調整したうえで,独立した関連を検討するために多変量ロジスティック回帰分析を計画した。統計学的解析にはIBM SPSS Statisticsバージョン31(IBM Corp.,Armonk,NY,USA)を使用した。本研究は浜松医科大学倫理委員会の承認を得て実施した。

〈結果〉

1. pCNV検出率と検出されたpCNVについて

11例(21%)の症例において12個のpCNVが検出され(表1),検出されたpCNVは1q21.1重複,1q21.1-21.2欠失,2q13欠失,3q29欠失,4q34.1-4q35.2欠失,6q15-6q16.1欠失,6q27欠失,10q26.3欠失(*EBF3* neurodevelopmental disorder),15q11.2重複,16p13.11重複,17q12重複,22q13.3欠失(Phelan-McDermid症候群)であった(表2)。DD/IDまたはNDDを有する53症例のうち7例でCMA実施前に染色体G-banding検査を実施され,G-bandingで異常を認めた症例はなく,CMAでは7例中1例(15q11.2重複)のみpCNVが検出された。pCNV+群の各症例の詳細と検出されたpCNVの領域に含まれる遺伝子,検出されたpCNVで一般的に認められる症状を表2に示した⁶⁾⁻¹⁸⁾。各遺伝子については,Online Mendelian Inheritance in Man(OMIM)のデータベースを参照し,データベースに登録されているヒトの遺伝性疾患の原因となる遺伝子はMorbid genesとしてまとめ,ハプロ不全を示す可能性のある遺伝子は太字で示した(<https://www.omim.org/>,最終参照2025/11/26)。各遺伝子についてハプロ不全および重複感受性の評価は,ClinGen Dosage Sensitivity Map(<https://www.clinicalgenome.org/>,最終参照2025/11/24)およびDatabase of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans using Ensembl Resources(DECIPHER) database(<https://www.deciphergenomics.org/>,最終参照2025/11/26)を参照した。1q21.1重複,1q21.1-21.2欠失,2q13欠失,3q29欠失,4q34.1-4q35.2欠失,15q11.2重複,16p13.11重複,17q12重複の8つのpCNVは不完全浸透を示す感受性領域であった⁶⁾⁻¹⁰⁾¹²⁾¹⁴⁾¹⁷⁾¹⁸⁾。病的意義のあるROHは検出されなかった。

2. pCNV検出の有無とDQ/IQおよび臨床所見との関連について

Mann-WhitneyのU検定の結果,DQ/IQのpCNV+群とpCNV-群の中央値はそれぞれ68と71であり,統計学的有意差は認められなかった($U=200$, $p=0.415$, $r=0.13$)。Fisherの正確検定の結果,睡眠障

表1. pCNV+群とpCNV-群の比較と単変量解析の結果

臨床所見	pCNV+	pCNV-	BH補正前p値		
月齢中央値 [範囲]	30 [6-230]	36 [10-230]	29 [6-165]		
DQ/IQ中央値 [範囲]	70 [11-114]	68 [11-88]	71 [28-114]	0.415	
臨床所見	人数 (%)	pCNV+	pCNV-	BH補正前p値	BH補正後q値
性別					
男	37	7	30		
女	16	4	12		
家族歴・周生期歴					
家族歴の異常	10 (18.9)	1	9	0.663	1.00
早産	6 (11.3)	0	6	0.576	1.00
NICU入院歴あり	13 (24.5)	3	10	0.697	1.00
神経発達・行動					
発達遅滞/知的発達症	42 (79.2)	10	32	0.423	1.00
言語発達遅滞	39 (73.6)	10	29	0.251	1.00
有意語未獲得	12 (22.6)	3	9	0.697	1.00
運動発達遅滞	39 (73.6)	9	30	0.706	1.00
独歩未獲得	6 (11.3)	0	6	0.229	1.00
常同運動	4 (7.5)	1	3	1.00	1.00
自閉スペクトラム症	21 (39.6)	6	15	0.31	1.00
注意欠如・多動症	6 (11.3)	2	4	0.592	1.00
神経学的異常					
けいれん	11 (20.8)	3	8	0.678	1.00
筋緊張低下	35 (66.0)	7	28	1.00	1.00
痙性	5 (9.4)	0	5	0.571	1.00
MRI異常所見	18 (34.0)	5	13	0.430	1.00
嚥下障害	1 (1.9)	0	1	1.00	1.00
難聴	1 (1.9)	0	1	1.00	1.00
睡眠関連症状					
睡眠障害	10 (18.9)	5	5	0.023*	0.966
発育・形態異常・多発奇形					
低身長	5 (9.4)	2	3	0.275	1.00
高身長	1 (1.9)	0	1	1.00	1.00
大頭	3 (5.7)	1	2	0.510	1.00
小頭	4 (7.5)	0	4	0.569	1.00
小眼球	2 (3.8)	1	1	0.375	1.00
その他の眼科的異常	15 (28.3)	4	11	1.00	1.00
特徴的顔貌	20 (37.7)	2	18	0.175	1.00
眼間解離	4 (7.5)	0	4	0.569	1.00
眼瞼裂の異常	4 (7.5)	0	4	0.569	1.00
眉毛・眉弓の異常	8 (15.1)	0	8	0.181	1.00
外耳の異常	6 (11.3)	0	6	0.324	1.00
口唇の異常	7 (13.2)	0	7	0.322	1.00
口蓋裂	0 (0.0)	0	0	1.00	1.00
鼻の異常	5 (9.4)	1	4	1.00	1.00
歯牙の異常	2 (3.8)	0	2	1.00	1.00
小顎	1 (1.9)	0	1	1.00	1.00
手の異常	4 (7.5)	1	3	1.00	1.00
足の異常	1 (1.9)	0	1	1.00	1.00
四肢の異常	15 (28.3)	4	11	0.708	1.00
整形外科的異常	5 (9.4)	2	3	0.275	1.00
外陰部の異常	3 (5.7)	0	3	1.00	1.00
皮膚の異常	2 (3.8)	0	2	1.00	1.00
先天性心疾患	4 (7.5)	1	3	1.00	1.00

* : p < 0.05

表 2. pCNV+群の詳細

症例	年齢	性別	診断	Chr	Start(min)	End(min)	Size(min)	Size(max)	CNV	Protein coding genes	OMIM genes	Mobid genes	HI/TS genomic region	DQ/IQ	臨床所見	同定された疾患における一般的症状
1	1y2m	男	2q13 deletion ¹	2	111408390	113098686	1690296		Deletion	14	BUB1, BCL2L11, MIR4435-2HG, ANAPCI, MERTK, TMEM87B, FBLN7	BUB1, ANAPCI, MERTK	2q13	65	DD/ID, SD, MD, SS, Hypotonia, Macrocephaly, MRI abnormality	DD/ID, SD, ASD, Hypotonia, MD, FD, CHD, Seizure, Macrocephaly, Microcephaly, etc. ⁶⁾
2	10y8m	男	Phelan-McDermid Syndrome	22	50976445	51193680	217235		Deletion	10	KLHDC7B, SYCE3, CPT1B, CHKB, MAPK8IP2, ARS4, SHANK3, ACR	CHKB, ARS4, SHANK3*, ACR	22q13.33	11	DD/ID, SD(NSW), MD, Neurobehavioral/psychiatric features, MD, Abnormal gait, ADHD, Seizure, Hypotonia, FD	DD/ID, SD(NSW), Hypotonia, ASD, Neurobehavioral/psychiatric features, MD, Abnormal gait, FD, Sleep disorder, Seizure, CHD, Renal abnormality, etc. ⁷⁾
3	0y10m	男	1q21.1 microduplication ¹	1	145415190	145799602	384412		Duplication	18	HJV, TXNIP, POLR3GL, RBM8A, PEX11B, ITGA10, PIAS3, POLR3C, RNF115, CD160, PDZK1, GPR89A	HJV, POLR3GL, RBM8A, PEX11B	1q21.1	81	DD/ID, SD, MD, Hypotonia	DD/ID, SD, Macrocephaly, ASD, ADHD, MD, TS, FD, Seizure, CHD, etc. ⁸⁾
4	1y8m	女	1q21.1-21.2 deletion ¹	1	145415191	149232481	3817290		Deletion	70	PPIAL4E, NBPFF15, TRN-GTT2-7, NBPFF11, GPR89B, GJA8, GJA5, ACP6, BCL9, FMO5, CHD1L, PRKAB2, NBPFF14, NBPFF12, NBPFF8, GPR89A, PDZK1, CD160, RNF115, POLR3C, PIAS3, ITGA10, PEX11B, RBM8A, POLR3GL, TXNIP, HJV	GJA8, GJA5, PEX11B, RBM8A, POLR3GL, HJV	1q21.1-21.2	82	SGA, ID/DD, SD, MD, Hypotonia, Ophthalmic problems, FD, Hand anomaly	DD/ID, SD, Microcephaly, Hypotonia, ASD, ADHD, MD, SS, FD, Ophthalmic problems, Hearing loss, Seizure, CHD, Urogenital abnormality, etc. ⁹⁾
5	5y3m	男	3q29 deletion ¹	3	195060930	197074949	2014019		Deletion	41	ACAP2, PPP1R2, APOD, MIR570, MUC20, MUC4, TNK2, TFR3, ZDHHC19, SLC51A, PCYT1A, DYNLT2B, TMSF19, UBXN7, RNF168, WDR53, FBXO45, NRROS, CEP19, PIGX, PAK2, SENP5, NCBP2, PIGZ, MELTF, DLG1	TFR3, SLC51A, PCYT1A, DYNLT2B, RNF168, NRROS, CEP19, PAK2, CEP19, PAK2	3q29	44	DD/ID, SD(NSW), ASD	DD/ID, ASD, ADHD, Hypotonia, MD, FD, Gastrointestinal issues, Nutrition & feeding problems, Ophthalmic problems, CHD, Dental anomaly, Foot anomaly, Sleep disorder, MRI abnormalities, etc. ¹⁰⁾
6	1y9m	女	EBF3 neurodevelopmental disorder	10	131262367	135434178	4171811		Deletion	42	MGMT, EBF3, GLRX3, TCERG1L, PPP2R2D, BNIIP3, DPYSL4, INPP5A, NKX6-2, CFAP46, ADGRAL, KNDCL1, UTF1, VENTX, ADAM8, TUBGCP2, CALY, PRAP1, FUOM, ECHS1, PAOX, SPRN, CYP2E1, SYCE1, ADAM29, GPM64, WDR17, SPATA4, ASB5, SPCS3, VEGFC, NEIL3, AGA, TENM3, DCTD, WWC2, WWC2-AS1, GLDN2, CDKN2AIP, ING2, TRAPPC11, STOX2, ENPP6, IRF2, CASP3, PRIMPOL, CENPU, ACSL1, HELT, SLC25A4, CFAP97, SNA25, LRP2BP, ANKRD37, UFSP2, CCDC110, PDLIM3, SORBS2, TLR3, CYP4V2, KLKB1, F11, MTNRI2, FAT1, ZFP42, TRIML2, TRIML1, KLKB1, F11	EBF3*, NKX6-2, TUBGCP2, ECHS1, SYCE1, VEGFC, AGA, TENM3, PRIMPOL, SLC25A4, UFSP2, TLR3, CYP4V2, KLKB1, F11	76	SD, MD, SS, Ophthalmic problems, MRI abnormality	DD/ID, SD, Hypotonia, Ataxia, Microcephaly, FD, SS, Urogenital problems, Gastrointestinal issues, Foot anomaly, MRI abnormalities, etc. ¹¹⁾	
7	3y0m	女	4q34.1-4q35.2 deletion ¹	4	175888952	189229390	13340438		Deletion	68	VEGFC, AGA, TENM3, TRAPPC11, PRIMPOL, CASP3, SORBS2, UFSP2, CCDC110, PDLIM3, SORBS2, TLR3, CYP4V2, KLKB1, F11, MTNRI2, FAT1, ZFP42, TRIML2, TRIML1, KLKB1, F11	VEGFC, AGA, TENM3, PRIMPOL, SLC25A4, UFSP2, TLR3, CYP4V2, KLKB1, F11	ND	NICU, DD/ID, SD(NSW), MD, Sleep disorder, ASD, Hypotonia, MRI abnormality	DD/ID, SD, Hypotonia, MD, ADHD, FD, SS, CHD, Hand anomaly, Orthopedic problems, Pierre-Robin sequence, etc. ¹²⁾	

表 2 (続き).

症例	年齢	性別	診断	Chr	Start(min)	End(min)	Size(min)	CNV	Protein coding genes	OMIM genes	Mobid genes	HI/TS genomic region	DQ/IQ	臨床所見	同定された疾患における一般的症状
8	4y2m	男	6q15-6q16.1 deletion	6	90624659	97162983	6538324	Deletion	11	<i>BACH2, EPHA7, FHL5, FUT9, MANEA, MAP3K7, UFL1</i>	<i>BACH2, MAP3K7*</i>	6q15-6q16.1	71	DD/ID, SD, sleep disorder, ASD, Hypotonia, Ophthalmic problems, Orthopedic problems, MRI abnormalities	DD/ID, Hypotonia, ASD, FD SS, Hand anomaly, Orthopedic problems, Hearing loss, CHD, etc. (3)
9	12y6m	女	15q11.2 microduplication†	15	20416244	23689829	3273585	Duplication	21	<i>POTEB, TUBGCP5, CYFIP1, NIP42, NIP41</i>	<i>NIP41</i>	15q11.2	14	DD/ID, SD, MD, Stereotypies, ASD, ADHD, Ophthalmic problems	DD/ID, SD, Hypotonia, MD, ASD, ADHD, Seizure, Ataxia, Sleep disorder, MRI abnormalities, etc. (4)
10	2y3m	男	6q27 deletion	6	170590176	170734794	144618	Deletion	3	<i>DLL1, FAM120B</i>	<i>DLL1*</i>	6q27	88	NICU, DD/ID, MD, Sleep disorder, Seizure, Macrocephaly, Hypotonia, Orthopedic problems, MRI abnormality	DD/ID, Hypotonia, ASD, Microcephaly, Ataxia, Seizure, Ophthalmic problems, MRI abnormalities, Renal abnormality, etc. (5, 16)
11	19y2m	男	16p13.11 microduplication†	16	14968855	16276115	1307260	Duplication	24	<i>NOMO1, NPIP41, PDXDC1, NTANI, RRN3, MPV17L, MARF1, NDE1, MYH11, CEP20, ABCC1, ABCC6</i>	<i>NDE1, MYH11, ABCC1, ABCC6</i>	16p13.11	61	NICU, DD/ID, SD, MD, Sleep disorder, ASD, Seizure	DD/ID, SD, Hypotonia, MD, ASD, ADHD, Macrocephaly, FD, Seizure, CHD, etc. (7)
			17q12 microduplication†	17	34822500	36188700	1366200	Duplication	19	<i>ZNHIT3, MYO19, PIGW, GGNBP2, DHRS11, MRM1, LHX1, AATF, ACACA, TADA2A, DUSP14, SYNRG, DDX32, HNF1B</i>	<i>ZNHIT3, PIGW, ACACA, HNF1B</i>	17q12	61	NICU, DD/ID, SD, MD, Sleep disorder, ASD, Seizure	DD/ID, SD, Hypotonia, MD, ASD, ADHD, SS, Microcephaly, Seizure, Ophthalmic problems, Renal abnormality, etc. (8)

OMIM データベースに登録されている、ヒトの遺伝性疾患の原因となる遺伝子を Morbid genes にまとめ、ハプロ不全を示す可能性のある遺伝子は太字で示した。

* : 表現型に主に関わると考えられる遺伝子。

† : 不完全浸透を示す感受性領域。

Chr: chromosome, CNV: copy number variant, HI: haploinsufficiency, TS: triplosensitivity, DQ/IQ: developmental quotient/intelligence quotient, ND: no data, SD: speech delay, MD: motor delay, SS: short stature, FD: facial dysmorphism, NSW: no single word, ASD: autism spectrum disorder, ADHD: attention-deficit/hyperactivity disorder, SGA: small for gestational age, NICU: history of neonatal intensive care admission, CHD: congenital heart disease, TS: tall stature.

害が pCNV+群でやや高頻度に認められ、 $p = 0.023$ と最も小さい p 値を示した。しかし、BH 法による補正後の q 値は 0.368 であり、多重比較補正後には統計学的有意差は認められなかった。その他の症状については、有意水準 ($p < 0.05$) を満たすものはなかった (表 1)。 $p < 0.15$ または $q < 0.25$ を満たした症状を候補として多変量ロジスティック回帰分析を計画したが、単変量解析の結果、条件を満たしたのは睡眠障害のみであったため、単変数ロジスティック回帰を実施した。その結果、睡眠障害の有無は pCNV+群との有意な関連を示し、オッズ比 (OR) = 6.17, 95%信頼区間 = 1.36-27.9, $p = 0.018$ であった。

〈考案〉

DD/ID または NDD 症例において、pCNV の検出率や DQ/IQ、臨床所見との関連を検討した。

DD/ID または NDD を有する症例における CMA による pCNV の検出率は、過去の報告では約 15~20%とされ^{4) 19) 21)}、MCA 合併では 20~35%と高い検出率が報告されている⁴⁾。本研究において pCNV の検出率は 21%と概ね過去の報告と同等であり、DD/ID または NDD を有する症例の遺伝的要因の特定に有用であった。

遺伝学的検査の選択について、ACMG は、2010 年に明確に定義された遺伝性症候群に特異的ではない複数の異常、明らかに非症候性の DD/ID、ASD において、CMA を第一選択とした²²⁾。近年の次世代シーケンス技術の進歩に伴い、DD/ID 症例においてエクソーム解析 (Exome Sequencing : ES) やゲノム解析 (Genome Sequencing : GS) を用いることで、27%において病原性が高いバリエーションを検出した報告や²³⁾、ID/GDD/MCA 症例において ES を組み合わせることで、42.3%に遺伝的原因の同定が可能であった報告などがあり²⁴⁾、2021 年の ACMG のガイドラインでは先天奇形や DD/ID 症例に対して、ES や GS を第一選択または第二選択の検査として検討することを強く推奨している²⁵⁾。近年、DD/ID を含む小児の遺伝性疾患において、GS では ES よりも診断率が高かったという報告もあり²⁶⁾、DD/ID や NDD の遺伝学的診断アプローチは、今後さらに変化していくことが予想される。

本研究において、不完全浸透を示す疾患感受性領域は pCNV+群 11 例中 8 例 (73%) であり、CMA で検出される pCNV の多くを占めていた。疾患感受性領域の多くは recurrent CNV であり、分節重複 (segmental duplication) や低頻度反復配列 (low copy repeats) に挟まれた領域で、非アレル間相同組換えにより生じる再発性の breakpoints を持つ CNV である。このような recurrent CNV の多くは、それぞれ異なる臨床的特徴をもつ疾患を引き起こすことが

分かっているが、表現型は様々で不完全浸透を示す²⁷⁾。浸透率は recurrent CNV によって大きく異なり、DD/ID や NDD などを含む患者集団において浸透率を推定した文献では、15q11.2 欠失の 10.4% から遠位 16p11.2 欠失の 62.4%までの範囲であったとされる²⁸⁾。NDD に関連する recurrent CNV の有病率を新生児とその両親で検討した報告では、有病率 0.48% (95%信頼区間 : 0.37~0.62%) とされ、34%が新生変異であったとされる²⁹⁾。したがって、家系内で症状がなくても recurrent CNV を共有している可能性があり、慎重な遺伝カウンセリングが必要と考えられた。

DQ/IQ と pCNV 検出については、より中等度から重度の ID において軽度の ID と比較して、CMA や ES での診断率向上に関与するという報告があるが³⁰⁾、本研究では pCNV+群と pCNV-群で DQ/IQ の中央値に有意差は認めなかった。しかし効果量 r は 0.13 と小さく、pCNV+群のサンプルサイズが少ないため、検出力が低く有意差がみられなかった可能性がある。

臨床所見と pCNV 検出については、単変量解析では睡眠障害が pCNV+群でやや多く認められたが、多重比較補正後には統計学的有意差は得られなかった。しかし、ロジスティック回帰分析では睡眠障害の有無が pCNV+群と有意に関連しており、睡眠障害を有する症例では pCNV が検出されるオッズが約 6 倍高いことが示唆された。過去にも ID 症例において pCNV を有する症例では、pCNV を持たない症例に比べて睡眠障害を合併している割合が有意に高いとする報告があり²¹⁾、本研究も同様の結果であった。本研究では pCNV+群が 11 例と少なく、症状間の分布も偏りがあるため、オッズ比の信頼区間が広く推定の不確かさが大きい。また、本研究で同定された pCNV は不完全浸透を示す感受性領域が多く、CNV 保有者の中にも無症状あるいは軽微な表現型を示す症例が含まれる。その結果、pCNV +群における表現型のばらつきが大きくなり、群間比較において症状頻度の差が検出されにくくなった可能性がある。さらに、本解析では症状間の相関を十分に評価しておらず、睡眠障害の関連が他の症状を介した二次的な影響である可能性が否定できない。したがって、睡眠障害の関連は示唆的なものであり、より大規模なデータでの再検証が必要であると考えられる。臨床所見の検討において、臨床所見を個別項目ではなく臨床的に関連するカテゴリーとして解析することで、各カテゴリーに含まれる症例数が増加し、群間差の検出感度が高まる可能性、疾患感受性領域における表現型の変動の影響を受けにくくなる可能性が考えられた。しかしながら、本研究では事前にカテゴリーを定義しなかったため、あくまで探索的解析となり、また、カテゴリー

化が恣意的となる可能性もあるため、カテゴリーごとの解析は実施しなかった。本研究では DD/ID の重症度による pCNV 検出率の差は認められず、重症度にかかわらず CMA を考慮することは妥当と考えられた。また、多くの臨床所見において pCNV+群と pCNV-群の間に有意な差が認められなかったことから、併存症の有無のみでは pCNV の存在を十分に予測できない可能性が示唆される。併存症の重症度や合併数は検討しておらず検出率に影響する可能性は否定できないが、不完全浸透や表現型の個体差を考慮すると、併存症の重症度や合併数で遺伝学的検査の適応を判断することには限界がある可能性もあり、併存症の有無にかかわらず CMA を検討することが重要であると考えられた。

〈結論〉

21%の症例で、DD/ID または NDD に関与する感受性領域やハプロ不全により DD/ID または NDD を引き起こす遺伝子を含む領域の CNV が同定された。DD/ID または NDD を有する症例の遺伝的要因の特定に CMA は有用であった。本研究では、pCNV 陽性例で睡眠障害の頻度が高い傾向が認められ、pCNV との関連が示唆された。DD/ID の重症度や併存症の有無に関わらず、積極的に CMA を検討することは遺伝学的診断に重要であると考えられた。

〈利益相反〉

本論文に関して、開示すべき利益相反関連事項はない。

〈著者役割〉

漆畑 伶は、論文の構想、デザイン、データの収集・分析および解釈、論文執筆を行った。福田冬季子は、論文全体の内容を校閲した。伊藤あかね、伊藤祐介、林 泰壽、平出拓也、福田冬季子は、症例の各所見の評価を実施し、出版原稿の最終承認を行った。

〈引用文献〉

- 1) Schaefer GB, Mendelsohn NJ; Professional Practice and Guidelines Committee. Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions. *Genet Med*. 2013; 15: 399-407.
- 2) Srivastava S, Love-Nichols JA, Dies KA, et al. Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: exome sequencing is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with neurodevelopmental disorders. *Genet Med*. 2019; 21: 2413-2421.
- 3) Cooper GM, Coe BP, Girirajan S, et al. A copy number variation morbidity map of developmental delay. *Nat Genet*. 2011; 43: 838-846.
- 4) 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: 749-764.
- 5) Allanson JE, Biesecker LG, Carey JC, et al. Elements of morphology: Introduction. *Am J Med Genet A*. 2009; 149A: 2-5.
- 6) Elron E, Shohat M, Basel-Salmon L, et al. 2q13 Distal Microdeletion: Considering Evidence for an Emerging Syndrome Versus Susceptibility Locus: Twenty-Five New Cases and Review of the Literature. *Am J Med Genet A*. 2025; 197: e63946.
- 7) Phelan K, Rogers RC, Boccutto L. Phelan-McDermid Syndrome- *SHANK3* Related. In: GeneReviews® [Internet], Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al. eds. Seattle (WA); 1993 [updated 2024 Jun 6].
- 8) Guo R, Haldeman-Englert CR. 1q21.1 Recurrent Deletion. In: GeneReviews® [Internet], Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al. eds. Seattle (WA); 1993 [updated 2024 Feb 1].
- 9) University JH. Chromosome 1q21.1 duplication syndrome. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) [Edit: 03/09/2017]. Available from: <https://omim.org/entry/612475>. (最終参照 2025/11/26)
- 10) Mulle JG, Gambello MJ, Sanchez Russo R, et al. 3q29 Recurrent Deletion. In: GeneReviews® [Internet], Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al. eds. Seattle (WA); 1993 [updated 2021 Jul 1].
- 11) Narayanan DL, Kutsche K, Girisha KM. *EBF3* Neurodevelopmental Disorder. In: GeneReviews® [Internet], Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al. eds. Seattle (WA); 1993 [updated 2021 May 6].
- 12) Rossi MR, DiMaio MS, Xiang B, et al. Clinical and genomic characterization of distal duplications and deletions of chromosome 4q: study of two cases and review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2009; 149A: 2788-2794.
- 13) van Woerden GM, Senden R, de Konink C, et al. The *MAP3K7* gene: Further delineation of clinical characteristics and genotype/phenotype correlations. *Hum Mutat*. 2022; 43: 1377-1395.
- 14) van der Zwaag B, Staal WG, Hochstenbach R, et al. A co-segregating microduplication of chromosome 15q11.2 pinpoints two risk genes for autism spectrum disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2010; 153B: 960-966.
- 15) Fischer-Zirnsak B, Segebrecht L, Schubach M, et al. Haploinsufficiency of the Notch Ligand *DLL1* Causes Variable Neurodevelopmental Disorders. *Am J Hum Genet*. 2019; 105: 631-639.
- 16) Engwerda A, Kerstjens-Frederikse WS, Corsten-Janssen N, et al. The phenotypic spectrum of terminal 6q deletions based on a large cohort

- derived from social media and literature: a prominent role for *DLL1*. *Orphanet J Rare Dis.* 2023; 18: 59.
- 17) Ramalingam A, Zhou XG, Fiedler SD, et al. 16p13.11 duplication is a risk factor for a wide spectrum of neuropsychiatric disorders. *J Hum Genet.* 2011; 56: 541-544.
 - 18) Mefford H. 17q12 Recurrent Duplication. In: *GeneReviews*[®] [Internet], Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al. eds. Seattle (WA); 1993 [updated 2022 Jan 13].
 - 19) Lee CL, Chuang CK, Tu RY, et al. Increased Diagnostic Yield of Array Comparative Genomic Hybridization for Autism Spectrum Disorder in One Institution in Taiwan. *Medicina (Kaunas).* 2021; 58: 15.
 - 20) Liu Y, Lv Y, Zarrei M, et al. Chromosomal microarray analysis of 410 Han Chinese patients with autism spectrum disorder or unexplained intellectual disability and developmental delay. *NPJ Genom Med.* 2022; 7: 1.
 - 21) Asahina M, Endoh Y, Matsubayashi T, et al. Genomewide array comparative genomic hybridization in 55 Japanese normokaryotypic patients with non-syndromic intellectual disability. *J Pediatr Neurol Disord.* 2016; 2: 108.
 - 22) Manning M, Hudgins L; ACMG Professional Practice and Guidelines Committee. Addendum: Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities. *Genet Med.* 2020; 22: 2126.
 - 23) Bowling KM, Thompson ML, Amaral MD, et al. Genomic diagnosis for children with intellectual disability and/or developmental delay. *Genome Med.* 2017; 9: 43.
 - 24) Leite AJDC, Pinto IP, Leijsten N, et al. Diagnostic yield of patients with undiagnosed intellectual disability, global developmental delay and multiples congenital anomalies using karyotype, microarray analysis, whole exome sequencing from Central Brazil. *PLoS One.* 2022; 17: e0266493.
 - 25) Manickam K, McClain MR, Demmer LA, et al. Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: an evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2021; 23: 2029-2037.
 - 26) Nurchis MC, Altamura G, Riccardi MT, et al. Whole genome sequencing diagnostic yield for paediatric patients with suspected genetic disorders: systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment. *Arch Public Health.* 2023; 81: 93.
 - 27) Weise A, Mrasek K, Klein E, et al. Microdeletion and microduplication syndromes. *J Histochem Cytochem.* 2012; 60: 346-358.
 - 28) Rosenfeld JA, Coe BP, Eichler EE, et al. Estimates of penetrance for recurrent pathogenic copy-number variations. *Genet Med.* 2013; 15: 478-481.
 - 29) Smajlagić D, Lavrichenko K, Berland S, et al. Population prevalence and inheritance pattern of recurrent CNVs associated with neurodevelopmental disorders in 12,252 newborns and their parents. *Eur J Hum Genet.* 2021; 29: 205-215.
 - 30) Savatt JM, Myers SM. Genetic Testing in Neurodevelopmental Disorders. *Front Pediatr* 2021; 9: 526779.

Original Article

Chromosomal microarray analysis in patients with global developmental delay or neurodevelopmental disorders

¹Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine

²Department of Hamamatsu Child Health and Development, Hamamatsu University School of Medicine
Rei URUSHIBATA¹), Akane ITOH¹), Yusuke ITO¹), Taiju HAYASHI¹), Takuya HIRAIDE¹),
Tokiko FUKUDA¹⁾²)

Chromosomal microarray analysis (CMA) enables genome-wide evaluation of copy number variants (CNVs) and has been covered by public health insurance in Japan since 2021. It is now widely used to identify the genetic causes of developmental delay (DD) and neurodevelopmental disorders (NDD). This study aimed to clarify the relationship between clinical features and pathogenic CNVs (pCNVs) in patients with DD and NDD. A total of 53 patients who underwent CMA between October 2021 and August 2024 were retrospectively analyzed. The detection rate of pCNVs and their association with clinical symptoms were evaluated. Pathogenic CNVs were identified in 11 patients (21%). Univariate analysis showed that sleep disorder tended to be more frequent in the pCNV-positive group, although the difference did not remain significant after multiple comparison correction. Logistic regression analysis demonstrated a significant association between the presence of sleep disorder and pCNV positivity, suggesting that patients with sleep disorder had higher odds of harboring pCNVs. These findings suggest a potential relationship between sleep disturbance and pathogenic CNVs, and support the clinical utility of CMA in the genetic evaluation of patients with DD and NDD.