

厚生労働省科学研究費補助金「遺伝子医療の基盤整備に関する研究（古山班）」

分担研究：わが国における稀少遺伝性疾患診断システムの構築

「遺伝子検査評価表：エビデンスに基づいた日本人のための遺伝子診断ガイド」

- 1) 疾患名・関連する病態：ガラクトース血症 III 型、UDP-ガラクトース-4-エピメラーゼ欠損症（英文名：galactosemia type III、UDP-galactose-4-epimerase deficiency）
- 2) 遺伝子名（遺伝子記号）：uridine-diphosphate galactose-4' -epimerase
- 3) 遺伝子座位：1p36-p35
- 4) 疾患概念：UDP ガラクトース-4-エピメラーゼの欠損により、体内にガラクトース-1-リン酸と UDP-ガラクトースが蓄積し、I 型と同様の臓器障害を呈する全身型（重症型）と赤血球での酵素欠損で、症状のない末梢型（良性型）がある。
- 5) 検査法（臨床的妥当性・有用性が高いものに◎印）：
  - (a) 生化学的遺伝子検査
    - (1) 化学診断◎  
血中ガラクトースは軽度高値、ガラクトース-1-リン酸と UDP-ガラクトースが高値となる。新生児マススクリーニングがなされている。
    - (2) 酵素診断◎  
赤血球中の UDP ガラクトース-4-エピメラーゼ活性の測定。
  - (b) DNA 検査  
全身型と末梢型の原因遺伝子は同一である。
    - (1) 既知の病因遺伝子変異の同定  
わが国の末梢型の患者で G90E、D103G、L313M の遺伝子変異が同定されている。  
遺伝子変異の詳しい分析結果はない。
    - (2) 新しい遺伝子変異の同定  
各エクソンのシークエンスが必要
- 6) 遺伝子検査の妥当性・有用性に関するコメント  
化学診断であるガラクトース-1-リン酸高値によって発見され、酵素診断によって診断が確定される。遺伝子検査の有用性に関してコメントされるほどのデータの蓄積はない。
- 7) 国内における商業的検査の有無  
化学診断、酵素診断（一部の施設）が新生児マススクリーニングセンターにて可能である。
- 8) 本疾患に対する治療法の有無  
全身型では乳糖、ガラクトース除去食を行う。末梢型では治療は不必要である。
- 9) 文献

Maceratesi P et al. Human UDP-galactose 4' epimerase (GALE) gene and identification of five missense mutations in patients with epimerase-deficiency galactosemia. *Mol Genet Metab* 63: 26-30, 1998.

Holton JB et al. Galactosemia. In: Scriver C, Beaudet A, Valle D, Sly W (eds) *The metabolic and molecular bases of inherited disease* 8<sup>th</sup> eds. McGraw-Hill, New York, pp 1553-1588, 2001

厚生労働省科学研究費補助金「遺伝子医療の基盤整備に関する研究（古山班）」  
分担研究：わが国における稀少遺伝性疾患診断システムの構築  
「遺伝子検査評価表：エビデンスに基づいた日本人のための遺伝子診断ガイド」

- 1) 疾患名・関連する病態：ガラクトース血症 II 型、ガラクトキナーゼ欠損症（英文名：  
galactosemia type II, galactokinase deficiency）
- 2) 遺伝子名（遺伝子記号）：galactokinase
- 3) 遺伝子座位：17q24
- 4) 疾患概念：  
ガラクトキナーゼの欠損により、体内にガラクトースが蓄積し、軽度の肝障害、眼では  
白内障を生じる。
- 5) 検査法（臨床的妥当性・有用性が高いものに◎印）：
  - (a) 生化学的遺伝子検査
    - (1) 化学診断◎  
血中ガラクトースの高値とガラクトース-1-リン酸が検出されないことによ  
って診断される。新生児マススクリーニングがなされている。
    - (2) 酵素診断◎  
赤血球中のガラクトキナーゼ活性の測定。
  - (b) DNA 検査
    - (1) 既知の病因遺伝子変異の同定  
わが国の患者では R256W、T344M、G349S、410delG、509-510delGT の変異が報告  
されている。遺伝子変異の詳しい分析結果はない。軽症型である Osaka 異型  
(A198V) は東洋人に高頻度で認められている。
    - (2) 新しい遺伝子変異の同定  
各エクソンのシーケンスが必要である。
- 6) 遺伝子検査の妥当性・有用性に関するコメント  
通常化学診断であるガラクトース高値によって発見され、酵素診断によって診  
断が確定される。遺伝子診断は異型診断および病態不明の場合に有用である。
- 7) 国内における商業的検査の有無  
化学診断は新生児マススクリーニングセンターにて可能である。
- 8) 本疾患に対する治療法の有無  
乳糖、ガラクトース除去食
- 9) 文献

Stambolian D et al. Cloning of the galactokinase cDNA and identification of mutations  
in two families with cataracts. *Nat Genet* 10:307-312, 1995.

Okano Y et al. A genetic factor for age-related cataract: identification and  
characterization of a novel galactokinase variant "Osaka" in Asians. *Am J Hum  
Genet* 68: 1036-1042, 2001.

Asada M et al. Molecular characterization of galactokinase deficiency in Japanese.  
*J Hum Genet* 44: 377-382, 1999.

厚生労働省科学研究費補助金「遺伝子医療の基盤整備に関する研究（古山班）」

分担研究：わが国における稀少遺伝性疾患診断システムの構築

「遺伝子検査評価表：エビデンスに基づいた日本人のための遺伝子診断ガイド」

- 1) 疾患名・関連する病態：ガラクトース血症 I 型（英文名：galactosemia, galactosemia type I)
- 2) 遺伝子名（遺伝子記号）：galactose-1-phosphate uridyltransferase
- 3) 遺伝子座位：9p13
- 4) 疾患概念：  
ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼの欠損により、体内にガラクトース-1-リン酸が蓄積し、臓器障害（消化器症状、黄疸、肝不全）をきたす。治療の良否にかかわらず、成人期に精神運動発達遅滞、卵巣機能不全をきたす場合がある。
- 5) 検査法（臨床的妥当性・有用性が高いものに◎印）：
  - (a) 生化学的遺伝子検査
    - (1) 化学診断◎  
血中ガラクトースとガラクトース-1-リン酸の高値による。新生児マススクリーニングが行われている。
    - (2) 酵素診断◎  
赤血球中のガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ活性の測定。
  - (b) DNA 検査
    - (1) 既知の病因遺伝子変異の同定  
多数を占める優位な遺伝子変異はない。軽症型である Duarte 異型は日本人にも高頻度で認められている。
    - (2) 新しい遺伝子変異の同定  
各エクソンのシークエンスが必要
- 6) 遺伝子検査の妥当性・有用性に関するコメント  
確定診断は化学診断であるガラクトースとガラクトース-1-リン酸の高値と赤血球中の酵素活性の測定によってなされる。遺伝子検査は酵素活性の測定では明らかではない重症度の判定に有用であるとの報告もある。
- 7) 国内における商業的検査の有無  
化学診断、酵素診断（一部の施設）は新生児マススクリーニングセンターにて可能である。
- 8) 本疾患に対する治療法の有無  
乳糖、ガラクトース除去食
- 9) 文献  
Hirokawa H et al. Molecular basis for phenotypic heterogeneity in galactosemia: prediction of clinical phenotype from genotype in Japanese patients. *Eur J Hum Genet* 7: 757-764.  
Holton JB et al. Galactosemia. In: Scriver C, Beaudet A, Valle D, Sly W (eds) *The metabolic and molecular bases of inherited disease* 8<sup>th</sup> eds. McGraw-Hill, New York, pp 1553-1588, 1995

厚生労働省科学研究費補助金「遺伝子医療の基盤整備に関する研究（古山班）」  
分担研究：わが国における稀少遺伝性疾患診断システムの構築  
「遺伝子検査評価表：エビデンスに基づいた日本人のための遺伝子診断ガイド」

1) 疾患名・関連する病態：糖原病 Ia 型 (von Gierke 病) (英文名: glycogen storage disease type Ia)

2) 遺伝子名 (遺伝子記号) : glucose-6-phosphatase (G6PC)

3) 遺伝子座位 : 17q21

4) 疾患概念 :

グリコーゲン代謝の異常により、臓器 (主として肝) にグリコーゲンが蓄積する。小児期より低血糖、成長障害、肝腫があり、成人期では肝腺腫 (ときに肝癌)、腎不全、肺高血圧などが認められる。

5) 検査法 (臨床的妥当性・有用性が高いものに◎印) :

(a) 生化学的遺伝子検査

(1) 化学診断

グルコース負荷試験による乳酸値測定 (しばしば結果判定があいまい)

(2) 酵素診断

肝生検による glucose-6-phosphatase 活性測定 (100%の診断率)

(b) DNA 検査

◎ (1) 既知の病因遺伝子変異の同定

c. 727g>t 変異の検出が有用 : 日本人症例変異アレルの 90%を占める。

このほかに R170X、R83H 変異も含めると診断率は 95%となる。

(2) 新しい遺伝子変異の同定

各エクソンのシーケンスが必要

6) 遺伝子検査の妥当性・有用性に関するコメント

化学診断・酵素診断は乳幼児にとって侵襲が大きく、ときに危険。日本人で本症が疑われた場合、DNA 診断 (既知の病因遺伝子変異の同定) を第 1 選択とすべきである。

7) 国内における商業的検査の有無

なし

8) 本疾患に対する治療法の有無

食事療法

9) 文献

Lei KJ et al. Mutations in the glucose-6-phosphatase gene that cause glycogen storage disease type Ia. *Science* 262:580-583, 1993.

Kajihara S et al. Exon redefinition by a point mutation within exon 5 of the glucose-6-phosphatase gene is the major cause of glycogen storage disease type Ia in Japan. *Am J Hum Genet* 57:549-555, 1995.

Akanuma J et al. Glycogen storage disease type Ia: molecular diagnosis of 51 Japanese patients and characterization of splicing mutations by analysis of ectopically transcribed mRNA from lymphoblastoid cells. *Am J Med Genet* 191:107-112, 2000.

厚生労働省科学研究費補助金「遺伝子医療の基盤整備に関する研究（古山班）」

分担研究：わが国における稀少遺伝性疾患診断システムの構築

「遺伝子検査評価表：エビデンスに基づいた日本人のための遺伝子診断ガイド」

1) 疾患名：ハンター症候群（ムコ多糖症 II 型）（英文名：Hunter syndrome；Mucopolysaccharidosis type II）

2) 遺伝子名（遺伝子記号）：iduronate 2-sulfatase (IDS)

3) 遺伝子座位：Xq28

4) 疾患概念：

ムコ多糖のライソゾームでの分解が障害される。難聴、呼吸障害、心臓弁膜症、肝脾腫、関節拘縮、骨変形を主症状とする。ガーゴイル様顔貌といわれる特徴的な顔貌を呈する。精神遅滞を伴う重症型が全体の70%で、残りは知的障害のない軽症型とその中間型である。X連鎖劣性遺伝病で、原則として男児に発症する。

5) 検査法（臨床的妥当性・有用性が高いものに○印）：

(a) 生化学的遺伝子検査

(1) 化学診断

尿中のグルコースアミノグリカン（GAG）のなかで、デルマタン硫酸とヘパラン硫酸が高値を呈する。

(2) 酵素診断

顆粒球中の iduronate 2-sulfatase 活性測定（100%の診断率）

(b) DNA 検査

○ (1) 多くの症例で IDS 遺伝子の点変異があるが、ホットスポットはないので各エクソンのシーケンスが必要。

(2) 保因者診断には必須の検査である。

(3) IDS 遺伝子の近傍にある偽遺伝子との遺伝子組み替えのある症例では、各エクソンのシーケンスでは検出できないので注意を要する。

6) 遺伝子検査の妥当性・有用性に関するコメント

尿中 GAG の測定と顆粒球の酵素診断ではほぼ 100% 確定診断できる。遺伝子検査は、家系内の保因者診断には必須の検査である。

7) 国内における商業的検査の有無

検査センター SRL で、尿中 GAG の測定および酵素診断を実施している。

8) 本疾患に対する治療法の有無

対症療法。根治療法として造血幹細胞移植がある。酵素補充療法は開発中である。

9) 文献

Isogai, K.; Sukegawa, K.; Tomatsu, S.; Fukao, T.; Song, X.-Q.; Yamada, Y.; Fukuda, S.; Orii, T.; Kondo, N. : Mutation analysis in the iduronate-2-sulphatase gene in 43 Japanese patients with mucopolysaccharidosis type II (Hunter disease). *J. Inherit. Metab. Dis.* 21: 60-70, 1998.

Rathmann M, Bunge S, Beck M, Kresse H, Tylki-Szymanska A, Gal A. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): mutation "hot spots" in the iduronate-2-sulfatase gene *Am J Hum Genet.* 1996 Dec;59(6):1202-9.

厚生労働省科学研究費補助金「遺伝子医療の基盤整備に関する研究（古山班）」  
分担研究：わが国における稀少遺伝性疾患診断システムの構築  
「遺伝子検査評価表：エビデンスに基づいた日本人のための遺伝子診断ガイド」

- 1) 疾患名・関連する病態：リソソーム病／スフィンゴリピドーシス（英文名：Lysosomal storage diseases/sphingolipidosis）
- 2) 遺伝子名（遺伝子記号）：
- 3) 遺伝子座位：
- 4) 疾患概念：  
リソソーム水解酵素の異常によるスフィンゴリピドの細胞内蓄積。
- 5) 検査法（臨床的妥当性・有用性が高いものに◎印）：
  - (a) 生化学的遺伝子検査
  - ◎ 酵素活性測定が有用
  - (b) DNA 検査
    - テイ・サックス病：IVS5-1G>T 変異が約 80%を占める。
    - ゴーシェ病：L444P 変異が 43.6%、F213I 変異が 14.9%を占め、この 2 種の変異で約 60%の遺伝子変異を検出できる。
    - ファブリ病：遺伝子変異は多様で高頻度変異はなく、また病型との関連を見出すことは困難。治療開始に当たっての保因者診断（酵素活性測定では困難）に有用。
    - クラッベ病：12del13Ins（乳児型）と I66M+I289V（若年型）あわせて 50%を占める。酵素診断を提供している施設が限られているので、遺伝子診断が有用な場合がある。
- 6) 遺伝子検査の妥当性・有用性に関するコメント  
酵素活性測定で診断が可能。遺伝子診断は、補助診断・病型診断としての有用性あり。
- 7) 国内における商業的検査の有無  
SRL で酵素診断を行っている（ただし、保険適用外）。白血球を用いた活性測定が提供されている酵素は、 $\beta$ -ヘキソサミニダーゼ A、 $\alpha$ -グルコシダーゼ、 $\beta$ -グルコシダーゼ、 $\alpha$ -ガラクトシダーゼ A、 $\beta$ -ガラクトシダーゼ、 $\alpha$ -マンノシダーゼ、 $\alpha$ -フコシダーゼ、 $\beta$ -グルクロニダーゼ、 $\beta$ -ヘキソサミニダーゼ、アシルスルファターゼ A（いずれも人工基質を使用）。
- 8) 本疾患に対する治療法の有無  
ゴーシェ病、ファブリ病では酵素補充療法がある。酵素補充療法は保険適用されているが、確定診断のための酵素活性測定は保険外と矛盾した状況にある。  
クラッベ病の若年型で神経症状が軽微な場合は骨髄移植の適応。

厚生労働省科学研究費補助金「遺伝子医療の基盤整備に関する研究（古山班）」  
分担研究：わが国における稀少遺伝性疾患診断システムの構築  
「遺伝子検査評価表：エビデンスに基づいた日本人のための遺伝子診断ガイド」

「遺伝子検査評価表：エビデンスに基づいた日本人のための遺伝子診断ガイド」

1) 疾患名・関連する病態：多発性内分泌腺腫症 1 型 (MEN1 型) (英文名：Multiple Endocrine Neoplasia Type 1)

2) 遺伝子名 (遺伝子記号)：MEN1

3) 遺伝子座位：11q13

4) 疾患概念：

①下垂体前葉腫瘍、②副甲状腺機能亢進症、③膵腸管神経内分泌腫瘍 (ガストリノーマ、インスリノーマ、グルカゴノーマ、VIPoma など)、のうち 2 病変以上あるものは MEN1 の診断基準にあてはまる。その他、カルチノイド (胃、胸腺など)、副腎腫瘍などがある。

5) 検査法 (臨床的妥当性・有用性が高いものに◎印)：

(a) DNA 検査

◎ (1) 新しい遺伝子変異の同定 (発端者における検索)

全コーディングエクソン (エクソン・イントロン境界を含む) の直接シーケンス法による変異検出

◎ (2) 家族内発症者における変異が同定されている場合の変異の有無の検索

変異保持者の浸透率は、最終的にはほぼ 100%に達すると思われる。

6) 遺伝子検査の妥当性・有用性に関するコメント

家族歴のある MEN1 では、ほぼ全例 (90%以上) で MEN1 遺伝子変異が同定されます。ASCO 分類の Group1 (標準的医療) に属すると考えられる。MEN1 変異を持つものの浸透率はほぼ 100% である。

Genotype-Phenotype 関連は否定的。

小児に対する発症前診断は 5-6 歳くらいが妥当であると思われる (MEN2B ではより早い時期が考慮される)。

変異解析により、MEN1 phenocopy の存在が明らかとなった。その特徴は、①GH 産生性下垂体腫瘍、②膵腸管神経内分泌腫瘍なし、③副甲状腺は一腺病変、④家族歴なし、⑤50 歳以上の高齢発症、⑥MEN1 germline 変異検出されず。

7) 国内における商業的検査の有無

あり

8) 本疾患に対する治療法の有無

あり 病変の早期発見による手術治療が中心

9) 文献

1. Chandrasekharappa SC et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. Science 1997; 276:404-407.

2. GenBank accession HSU93236 (Human menin (MEN1) mRNA, complete cds)

3. GenBank accession HSU93237 (Human menin (MEN1) gene, complete cds)

4. Hai N, Aoki N, Matsuda A, Mori T, Kosugi S. Germline MEN1 mutations in sixteen Japanese families with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). Eur J Endocrinol. 1999; 141:475-480.

5. Hai N, Aoki N, Shimatsu A, Mori T, Kosugi S. Clinical features of multiple endocrine neoplasia-type 1 (MEN1) phenocopy without germline MEN1 gene mutations: Analysis of 20 Japanese sporadic cases with MEN1. Clin Endocrinol (Oxf). 2000; 52:509-518.

厚生労働省科学研究費補助金「遺伝子医療の基盤整備に関する研究（古山班）」

分担研究：わが国における稀少遺伝性疾患診断システムの構築

「遺伝子検査評価表：エビデンスに基づいた日本人のための遺伝子診断ガイド」

1) 疾患名・関連する病態：多発性内分泌腺腫症 2 型 (MEN2 型) (英文名: Multiple Endocrine Neoplasia Type 2) ; MEN2A 型、FMTC、MEN2B 型に分かれる。

2) 遺伝子名 (遺伝子記号) : *RET*

3) 遺伝子座位 : 10q11

4) 疾患概念 :

①甲状腺髄様癌 (約 99%)、②副腎褐色細胞腫 (約 60-80%)、③副甲状腺機能亢進症 (約 20%) の全てがそろるのが MEN2A 型の典型例、FMTC (familial medullary thyroid carcinoma) は、家族内に 4 名の甲状腺髄様癌患者がおり、全て②③が否定されている必要がある。MEN2B 型では、マルファン様体型、粘膜腫、巨大結腸などの特徴的な身体所見があるが、副甲状腺機能亢進症は見られないが、甲状腺髄様癌の発症年齢が低く、悪性度が高い。

5) 検査法 (臨床的妥当性・有用性が高いものは○印) :

(a) DNA 検査

○ (1) 新しい遺伝子変異の同定 (発端者における検索)

エクソン 10, 11, 13-16 の直接シーケンス法による変異検出。

○ (2) 家族内発症者における変異が同定されている場合の変異の有無の検索  
変異保持者の浸透率は、最終的にはほぼ 100%に達すると思われる。

6) 遺伝子検査の妥当性・有用性に関するコメント

ASCO 分類の Group 1 (標準的医療) に属する。MEN2 の 95-99% に RET 変異が同定される。RET に変異のあるものの浸透率はほぼ 100%である。

Genotype-Phenotype 関連が明確である。MEN2B はコドン 883 と 918 に限局されている。

小児に対する発症前診断は 5-6 歳くらいが妥当であると思われる (MEN2B ではより早い時期が考慮される)。

単発性の甲状腺髄様癌全てが RET 生殖細胞系列遺伝子検査の対象となりうる。髄様癌の 40% は MEN2 に伴うものであるから、RET 生殖細胞系列遺伝子変異が同定された場合は、甲状腺全摘術が適切であることがわかる。変異が同定されなくても完全に MEN2 が否定されるわけではないが、もし腫瘍組織にのみ RET 変異があれば、これは体細胞変異であり MEN2 が否定される。

7) 国内における商業的検査の有無

あり

8) 本疾患に対する治療法の有無

あり 病変の早期発見による手術治療が中心

9) 文献

1. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, Conte-Devolx B, Falchetti A, Gheri RG, Libroia A, Lips CJ, Lombardi G, Mannelli M, Pacini F, Ponder BA, Raue F, Skogseid B, Tamburrano G, Thakker RV, Thompson NW, Tomassetti P, Tonelli F, Wells SA Jr, Marx SJ. Related Articles, Links Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Dec;86(12):5658-71.



厚生労働省科学研究費補助金「遺伝子医療の基盤整備に関する研究（古山班）」

分担研究：わが国における稀少遺伝性疾患診断システムの構築

「遺伝子検査評価表：エビデンスに基づいた日本人のための遺伝子診断ガイド」

1) 疾患名・関連する病態：ペルオキシソーム欠損症（英文名：peroxisome biogenesis disorders）

2) 遺伝子名（遺伝子記号）：peroxin (PEX1, 2, 3, 5, 6, 7, 10, 12, 13, 14, 16, 19, 26)

3) 遺伝子座位： PEX1: 7q21-22, PEX2: 8q21.18, PEX3: 6q24.2, PEX5: 12p13.35, PEX6: 6p21.12, PEX7: 6p21-22.2, PEX10: 1p36.33, PEX12: 17q12, PEX13: 2p15, PEX14: 1p36.2, PEX16: 11p12-11.2, PEX19: 1q22, PEX26: 22q11.22

4) 疾患概念：

ペルオキシソームタンパクの局在化や膜の生合成に異常を来してペルオキシソーム代謝機能が全般に障害され、脳肝腎など全身に症状を呈する常染色体劣性遺伝病で乳児期早期死亡例から成人生存例までである。これまでに上記に挙げた 13 の PEX 遺伝子異常による相補性群の存在が明らかになっている。

5) 検査法（臨床的妥当性・有用性が高いものには◎印）：

(a) 生化学的遺伝子検査

◎ (1) 血清脂肪酸分析

GC/MS を用いた極長鎖脂肪酸分析

（ペルオキシソーム病のスクリーニングに有用）

◎ (2) 培養細胞による解析

皮膚生検により培養細胞を樹立し、ペルオキシソームタンパクの抗体で免疫染色して観察（100%の診断率）。さらに細胞融合により相補性群を決定。

(b) DNA 検査

(1) 日本人共通変異の同定

相補性解析で A 群と B 群の場合はほぼ 100%がそれぞれ PEX26 と PEX10 の日本人共通変異を有する。

(2) その他の相補性群の遺伝子変異の同定

各 PEX 遺伝子のシーケンスが必要

6) 遺伝子検査の妥当性・有用性に関するコメント

脂肪酸分析、培養細胞にて診断は可能であるが、細胞樹立に時間がかかり、迅速な診断を要する場合は遺伝子検査が有用である。

7) 国内における商業的検査の有無

なし。ただし血清極長鎖脂肪酸分析は行われているが保険適応外

8) 本疾患に対する治療法の有無

対症療法のみ

9) 文献

Shimozawa N et al. Genetic Heterogeneity of Peroxisome Biogenesis Disorders Among Japanese Patients: Evidence for a Founder Haplotype for the Most Common PEX10 Gene Mutation. Am J Med Genet, 120A: 40-43, 2003

Shimozawa N et al. Identification of a New Complementation Group of the Peroxisome Biogenesis Disorders and PEX14 as the Mutated Gene. Hum Mutat. 23: 552-558, 2004

厚生労働省科学研究費補助金「遺伝子医療の基盤整備に関する研究（古山班）」  
分担研究：わが国における稀少遺伝性疾患診断システムの構築  
「遺伝子検査評価表：エビデンスに基づいた日本人のための遺伝子診断ガイド」

- 1) 疾患名・関連する病態：フェニルケトン尿症（英文名：phenylketonuria）
- 2) 遺伝子名（遺伝子記号）：phenylalanine hydroxylase
- 3) 遺伝子座位：12q24.1
- 4) 疾患概念：  
フェニルアラニン水酸化酵素の欠損により、体内にフェニルアラニンが蓄積し、精神運動発達遅滞、メラニン色素欠乏（色白、茶髪など）をきたす。
- 5) 検査法（臨床的妥当性・有用性が高いものに◎印）：
  - (a) 生化学的遺伝子検査
    - (1) 化学診断◎  
血中フェニルアラニンの測定。ビオプテリン欠乏症との鑑別診断（尿中プテリジン分析と DHPR の測定）が必要である。新生児マススクリーニングが行われている。
    - (2) 酵素診断  
肝生検による phenylalanine hydroxylase の測定は通常行われない。フェニルアラニン呼気テストが in vivo 活性を示す指標として使用され得る。
  - (b) DNA 検査
    - (1) 既知の病因遺伝子変異の同定  
わが国で最も高頻度の遺伝子変異は R413P で約 25%である。これまで 50 種類以上の遺伝子変異が同定され、日本人 PKU 患者の 90%の対立遺伝子に変異が明らかにされている。
    - (2) 新しい遺伝子変異の同定  
各エクソンのシークエンスが必要
- 6) 遺伝子検査の妥当性・有用性に関するコメント  
確定診断は化学診断であるフェニルアラニンの高値によってなされる。遺伝子変異と臨床表現型は原則的に一致している。遺伝子診断は重症度診断、ビオプテリン反応性高フェニルアラニン血症診断や出生前診断に役立てられる。
- 7) 国内における商業的検査の有無  
化学診断であるアミノ酸分析は各検査会社、新生児マススクリーニングセンターによってなされる。呼気テスト、遺伝子検査についてはない。
- 8) 本疾患に対する治療法の有無  
食事療法：フェニルアラニン除去ミルクと低蛋白食療法
- 9) 文献  
Okano Y et al. Molecular basis of phenotypic heterogeneity in phenylketonuria. *New Eng J Med* 324: 1232-1238, 1991.  
Okano Y et al. Molecular characterization of phenylketonuria in Japanese patients. *Hum Genet* 103: 613-618, 1998.

厚生労働省科学研究費補助金「遺伝子医療の基盤整備に関する研究（古山班）」  
分担研究：わが国における稀少遺伝性疾患診断システムの構築  
「遺伝子検査評価表：エビデンスに基づいた日本人のための遺伝子診断ガイド」

1) 疾患名・関連する病態：ルビンシュタイン・テイビ症候群（英文名：Rubinstein-Taybi syndrome）

2) 遺伝子名（遺伝子記号）：CREBBP

3) 遺伝子座位：16p13.3

4) 疾患概念：

太い拇指・母趾、重度の発達遅滞、特徴的顔貌（小頭症、眼瞼裂斜下、眼間開離、長い睫毛、長いコルメラ）を主徴とする多発奇形症候群である（常染色体優性遺伝）。、microcephaly, antimongoloid eye slant, hypertelorism, long eyelashes, mild ptosis

5) 検査法：

(a) 生化学的遺伝子検査

なし

(b) DNA 検査

まれに、染色体欠失や転座例があるので染色体検査は必須である。

(1) 既知の病因遺伝子変異の同定

25%程度の症例で、16p13.3の欠失を認めるとする報告がある。

(2) 新しい遺伝子変異の同定

各エクソンの解析（DHPLC法→シーケンス等）が必要

昨年の米国人類遺伝学会でCREBBP変異のないRubinstein-Taybi症候群患者においてEP300の変異が報告された。本症候群の遺伝的異質性を示す研究成績である。

6) 遺伝子検査の妥当性・有用性に関するコメント

太い拇指・母趾、重度の発達遅滞の組み合わせのみでは確定診断をつけることは出来ない。DNA検査により診断を確定しうる。診断を確定し得た場合、次子のrecurrence riskは低い旨を両親に説明しうる。

7) 国内における商業的検査の有無

慶應義塾大学小児科においてDHPLC法による遺伝子診断を実施している。

8) 本疾患に対する治療法の有無

療育を進める。

9) 文献

Breuning, M et al. Rubinstein-Taybi syndrome caused by submicroscopic deletions within 16p13.3. Am. J. Hum. Genet. 52: 249-254, 1993.

Imaizumi, K.; Kuroki, Y. : Rubinstein-Taybi syndrome with de novo reciprocal translocation t(2;16)(p13.3;p13.3). Am. J. Med. Genet. 38: 636-639, 1991.

PubMed ID : 2063911

Petrij, F et al. Rubinstein-Taybi syndrome caused by mutations in the transcriptional co-activator CBP. Nature 376: 348-351, 1995.

厚生労働省科学研究費補助金「遺伝子医療の基盤整備に関する研究（古山班）」  
分担研究：わが国における稀少遺伝性疾患診断システムの構築  
「遺伝子検査評価表：エビデンスに基づいた日本人のための遺伝子診断ガイド」

1) 疾患名・関連する病態：ソトス症候群（英文名：Sotos syndrome）

2) 遺伝子名（遺伝子記号）：NSD1

3) 遺伝子座位：5q31

4) 疾患概念：

生下時からの骨年齢の亢進をともなう過成長に加えて、特徴的顔貌（巨頭症、突出した前額、眼瞼裂斜下、尖った下顎）、大きな手足を示す常染色体優性遺伝性疾患である。発達遅滞を伴う症例が多いが、必発ではない。

5) 検査法：

(a) 生化学的遺伝子検査

なし

(b) DNA 検査

まれに、染色体欠失や転座例があるので染色体検査は必須である。

(1) 既知の病因遺伝子変異の同定

FISH 法による 5q31 領域の Sotos 症候群責任領域の欠失の検出が有用：日本人症例変異アレルの約 40%を占める。

(2) 新しい遺伝子変異の同定

各エクソンの解析（DHPLC 法→シーケンス等）が必要

6) 遺伝子検査の妥当性・有用性に関するコメント

過成長の無い症例の場合、確定診断をつけにくい場合がある。DNA 検査により診断を確定しうる。診断を確定し得た場合、次子の recurrence risk は低い旨を両親に説明しうる。

7) 国内における商業的検査の有無

FISH 法（エス・アール・エル、三菱 MBC 等）

慶應義塾大学小児科において DHPLC 法による遺伝子診断を実施している。

8) 本疾患に対する治療法の有無

発達遅滞のある症例に対して、積極的に療育をおこなう。

9) 文献

Cole, T and Hughes, H Sotos syndrome: a study of the diagnostic criteria and natural history. J. Med. Genet. 31: 20-32, 1994.

Imaizumi, K et al. Sotos syndrome associated with a de novo balanced reciprocal translocation t(5;8)(q35;q24.1). Am. J. Med. Genet. 107: 58-60, 2002.

Kurotaki, N et al. Fifty microdeletions among 112 cases of Sotos syndrome: low copy repeats possibly mediate the common deletion. Hum. Mutat. 22: 378-387, 2003.

Kurotaki, N et al.: Haploinsufficiency of NSD1 causes Sotos syndrome. Nature Genet. 30: 365-366, 2002.

厚生労働省科学研究費補助金「遺伝子医療の基盤整備に関する研究（古山班）」

分担研究：わが国における稀少遺伝性疾患診断システムの構築

「遺伝子検査評価表：エビデンスに基づいた日本人のための遺伝子診断ガイド」

1) 疾患名・関連する病態：結節性硬化症（TSC）（英文名：Tuberous Sclerosis Complex）  
2) 遺伝子名（遺伝子記号）：Tuberous Sclerosis Complex 1 (TSC1), Tuberous Sclerosis Complex 2 (TSC2)

3) 遺伝子座位：TSC1:9q34, TSC2:16p13.3

4) 疾患概念：

神経皮膚症候群の一つで、脳に石灰化や結節、顔面の血管線維腫、白斑。心臓や腎臓の腫瘍。難治性のおてんかん、精神遅滞などを伴う。

5) 検査法（臨床的妥当性・有用性が高いものに◎印）：

(a) 生化学的遺伝子検査

なし

◎(b) DNA 検査

共通変異がないために、(1) (2)とも同様の遺伝子解析を行う。

(1) 既知の病因遺伝子変異の同定

(2) 新しい遺伝子変異の同定

TSC1 と TSC2 のエクソンとその周辺部分（64 の部分）について、SSCP や WAVE で  
の解析、さらにシーケンス解析が必要。

6) 遺伝子検査の妥当性・有用性に関するコメント

DNA 診断が有用であるが、日本人では半数以上の患者で変異を検出することができない。

7) 国内における商業的検査の有無

なし

8) 本疾患に対する治療法の有無

対症療法のみ

9) 文献

Feng JH, et al. Novel TSC2 mutations and decreased expression of tuberin in cultured tumor cells with an insertion mutation. Hum Mutat 23: 397, 2004.

Yamamoto T, et al. Novel TSC1 and TSC2 mutations in Japanese patients with tuberous sclerosis complex. Brain Dev 24: 227-230, 2002.

Zhang H, et al. Mutational analysis of TSC1 and TSC2 genes in Japanese patients with tuberous sclerosis complex. J Hum Genet 44: 391-396, 1999.

Zhang H, et al. Novel TSC2 mutation in a patient with pulmonary tuberous sclerosis: lack of loss of heterozygosity in a lung cyst. Am J Med Genet 82: 368-370, 1999.

厚生労働省科学研究費補助金「遺伝子医療の基盤整備に関する研究（古山班）」

分担研究：わが国における稀少遺伝性疾患診断システムの構築

「遺伝子検査評価表：エビデンスに基づいた日本人のための遺伝子診断ガイド」

1) 疾患名：オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症（英文名：ornithine transcarbamylase ; OTC deficiency)

2) 遺伝子名（遺伝子記号）：ornithine transcarbamylase gene (OTC)

3) 遺伝子座位：Xp21.1

4) 疾患概念：

尿素サイクルを構成する酵素の一つである OTC の障害により、高アンモニア血症を呈する X 染色体劣性の先天代謝異常症である。最重症型は新生児期発症男児例で哺乳力低下、嘔吐、筋緊張の異常、無呼吸、けいれん、意識低下におちいり無治療では死亡する。軽症例は乳幼児期以降に、蛋白質負荷、感染を契機に発症する。女性では新生時期に発症するから無症状に経過するものまでさまざまである。

5) 検査法：

(a) 生化学的遺伝子検査

(1) 化学診断

血中アンモニア、血ガス、血中尿中アミノ酸検査、尿中オロト酸、ウラシル

(2) 酵素診断

OTC は肝臓のみで発現するため、肝生検による ornithine transcarbamylase 活性の測定が必要。（診断率は高いが手技が侵襲的で困難、測定可能施設が限られており、緊急の対応は困難。女性はデータにばらつきがでる）

(b) DNA 検査

(1) 既知の病因遺伝子変異の同定

既知の変異は少ない。ホットスポットはない

(2) 新しい遺伝子変異の同定

各エクソンのシーケンスが必要

6) 遺伝子検査の妥当性・有用性に関するコメント

本症が疑われた場合、まず化学診断を行い総合的に診断する。必要あれば酵素診断、遺伝子診断（新規遺伝子変異の同定）を行う。出生前診断には遺伝子診断が有用。

7) 国内における商業的検査の有無

あり（三菱油化）20-30 万円、既知の変異の検出は 2-3 万円で可能

8) 本疾患に対する治療法の有無

食事療法、アルギニン、安息香酸ナトリウム、フェニル酢酸ナトリウム、肝移植

9) 文献

Hata, A 1986

Hata, A 1988

Hata, A 1991

Matsuura, T 1993

厚生労働省科学研究費補助金「遺伝子医療の基盤整備に関する研究（古山班）」  
分担研究：わが国における稀少遺伝性疾患診断システムの構築  
「遺伝子検査評価表：エビデンスに基づいた日本人のための遺伝子診断ガイド」

1) 疾患名：カルバミルリン酸合成酵素 I 欠損症（英文名：Carbamylphosphate synthetase I deficiency；CPS I deficiency）

2) 遺伝子名（遺伝子記号）：gene；Carbamylphosphate synthetase I gene（*CPS I*）

3) 遺伝子座位：2q35

4) 疾患概念：

尿素サイクルの最初の反応を触媒する酵素である CPS I の障害により、高アンモニア血症を呈する常染色体劣性の先天代謝異常症である。新生児型は生後数日中に哺乳力低下、嘔吐、筋緊張の異常、無呼吸、けいれん、意識低下におちいり無治療では死亡する。遅発型は新生児期以降に、蛋白質負荷、感染、絶食を契機に発症する。症状は高アンモニア血症の程度による。

5) 検査法：

(a) 生化学的遺伝子検査

(1) 化学診断

血中アンモニア、血ガス、血中尿中アミノ酸検査、尿中オロト酸、ウラシル

(2) 酵素診断

CPS I は肝臓のみで発現するため、肝生検による CPS 活性測定が必要。

(b) DNA 検査

(1) 既知の病因遺伝子変異の同定

既知の変異は少ない。

(2) 新しい遺伝子変異の同定

各エクソンのシーケンスが必要

6) 遺伝子検査の妥当性・有用性に関するコメント

本症が疑われた場合、まず化学診断を行い総合的に診断する。必要あれば酵素診断、遺伝子診断（新規遺伝子変異の同定）を行う。出生前診断には遺伝子診断が有用。化学診断だけでは NAGS 欠損症（後述）との鑑別は不可能。

7) 国内における商業的検査の有無

なし

8) 本疾患に対する治療法の有無

食事療法、アルギニン、安息香酸ナトリウム、フェニル酢酸ナトリウム、肝移植

9) 文献

Haraguchi, Y et al 1991

Hoshida R, et al 1993

厚生労働省科学研究費補助金「遺伝子医療の基盤整備に関する研究（古山班）」

分担研究：わが国における稀少遺伝性疾患診断システムの構築

「遺伝子検査評価表：エビデンスに基づいた日本人のための遺伝子診断ガイド」

1) 疾患名：N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症（英文名：N-acetylglutamate synthetase deficiency；NAGS deficiency）

2) 遺伝子名（遺伝子記号）：N-acetylglutamate synthetase gene (NAGS)

3) 遺伝子座位：17q21.31

4) 疾患概念：

グルタミンからアセチルグルタミン酸を生じる反応を触媒する酵素である NAGS の障害により、アセチルグルタミン酸が生成されず、CPS I の活性化が障害され高アンモニア血症を呈する常染色体劣性の先天代謝異常症である。非常にまれな疾患である。

5) 検査法：

(a) 生化学的遺伝子検査

(1) 化学診断

血中アンモニア、血ガス、血中尿中アミノ酸検査、尿中オロト酸、ウラシル

(2) 酵素診断

NAGS は肝臓のみで発現するため、肝生検による NAGS 活性測定が必要。

(b) DNA 検査

(1) 既知の病因遺伝子変異の同定

まれな疾患で解析された症例が少ないが今の所、ホットスポットはない。

(2) 新しい遺伝子変異の同定

各エキソンのシーケンスが必要

6) 遺伝子検査の妥当性・有用性に関するコメント

本症が疑われた場合、まず化学診断を行い総合的に診断する。必要あれば酵素診断、遺伝子診断（新しい遺伝子変異の同定）を行う。出生前診断には遺伝子診断が有用。化学診断だけでは CPS I 欠損症との鑑別は不可能。

7) 国内における商業的検査の有無

なし

8) 本疾患に対する治療法の有無

食事療法、アルギニン、安息香酸ナトリウム、フェニル酢酸ナトリウム、肝移植

9) 文献

Caldovic et al 2002

Caldovic et al 2003

Harberle et al 2003



厚生労働省科学研究費補助金「遺伝子医療の基盤整備に関する研究（古山班）」  
分担研究：わが国における稀少遺伝性疾患診断システムの構築  
「遺伝子検査評価表：エビデンスに基づいた日本人のための遺伝子診断ガイド」

- 1) 疾患名：シトルリン血症またはアルギニノコハク酸合成酵素欠損症（英文名：  
argininosuccinate synthetase deficiency ; ASS deficiency)
- 2) 遺伝子名（遺伝子記号）：argininosuccinate synthetase gene (ASS)
- 3) 遺伝子座位：9q34
- 4) 疾患概念：  
尿素サイクルの律速酵素といわれる ASS の障害により、高アンモニア血症を呈する常染色体劣性の先天代謝異常症である。新生児型は生後数日中に哺乳力低下、嘔吐、筋緊張の異常、無呼吸、けいれん、意識低下におちいり無治療では死亡する。成人型シトルリン血症はシトルリン異常症として別の疾患として分離された。
- 5) 検査法：
  - (a) 生化学的遺伝子検査
    - (1) 化学診断  
血中アンモニア、血ガス、血中尿中アミノ酸検査でシトルリン高値
    - (2) 酵素診断  
ASS は肝、腎、皮膚線維芽細胞に発現するため、培養皮膚線維芽細胞または肝臓による ASS 活性測定を行う。
  - (b) DNA 検査
    - (1) 既知の病因遺伝子変異の同定  
ホットスポットはない。
    - (2) 新しい遺伝子変異の同定  
cDNA の解析または各エキソンのシーケンスが必要
- 6) 遺伝子検査の妥当性・有用性に関するコメント  
本症が疑われた場合、まず化学診断を行い総合的に診断する。必要あれば酵素診断、遺伝子診断を行う。出生前診断には羊水細胞による ASS 活性の測定、羊水中のシトルリン濃度の測定、遺伝子診断がある。
- 7) 国内における商業的検査の有無  
なし
- 8) 本疾患に対する治療法の有無  
食事療法、アルギニン、安息香酸ナトリウム、フェニル酢酸ナトリウム、肝移植
- 9) 文献  
Kobayashi et al :Heterogeneity of mutations in argininosuccinate synthetase causing human citrullinemia J. Biol. Chem., 265: 11361-11367, 1990  
Kobayashi et al :Mutations in argininosuccinate synthetase mRNA of Japanese patients, causing classical citrullinemia, Am. J. Hum. Genet., 55: 1103-1112, 1994

厚生労働省科学研究費補助金「遺伝子医療の基盤整備に関する研究（古山班）」

分担研究：わが国における稀少遺伝性疾患診断システムの構築

「遺伝子検査評価表：エビデンスに基づいた日本人のための遺伝子診断ガイド」

1) 疾患名：シトリン欠損症（成人発症Ⅱ型シトルリン血症（CTLN2）または新生児肝内胆汁うっ滞症（NICCD）（英文名：citrin deficiency, adult-onset type II citrullinemia type 2 (CTLN2), Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD)）

2) 遺伝子名（遺伝子記号）：Solute carrier family 25, member 13 (*SLC25A13*)

3) 遺伝子座位：7q21.3

4) 疾患概念：

ミトコンドリア膜に存在するアスパラギン酸、グルタミン酸キャリアであるシトリンの異常により発症する。少なくとも CTLN2 と NICCD の病型がある。CTLN2 は成人期に失禁、不穏、睡眠障害、夜間の嘔吐、失見当識などの精神症状を呈して発症する。発症時に高アンモニア血症とシトルリンの高値を認める。発症すれば進行性で数カ月から数年で死亡する。NICCD は新生児期に高度の肝内胆汁うっ滞、脂肪肝、高ガラクトース血症、血中アミノ酸異常を呈する。大多数は自然に軽快するが、中には肝不全におちいる例もある。

5) 検査法：

(a) 生化学的遺伝子検査

(1) 化学診断

CTLN2: 血中アンモニア、血ガス、血中尿中アミノ酸検査でシトルリン高値。

NICCD: 胆汁酸、ガラクトース高値、血中アミノ酸異常

(2) 酵素診断：ASS の活性低下

(b) DNA 検査

(1) 既知の病因遺伝子変異の同定

いくつかのホットスポットがある。8個の変異のマルチ診断法により90%以上の診断が可能。

(2) 新しい遺伝子変異の同定

各エクソンのシーケンスが必要

6) 遺伝子検査の妥当性・有用性に関するコメント

本症が疑われた場合、まず化学診断を行い総合的に診断する。非特異的なデータがみられることもあり、確定診断には遺伝子診断を行う。

7) 国内における商業的検査の有無

なし

8) 本疾患に対する治療法の有無

肝移植

9) 文献

Kobayashi et al :The gene mutation in adult-onset type II citrullinemia encodes a putative mitochondrial carrier protein. Nat Genet. 22: 159-163, 1999

Ohura T et al : Neonatal presentation of adult-onset type II cyrullinemia. Hum Genet 108: 87-90, 2001

厚生労働省科学研究費補助金「遺伝子医療の基盤整備に関する研究（古山班）」  
 分担研究：わが国における稀少遺伝性疾患診断システムの構築  
 「遺伝子検査評価表：エビデンスに基づいた日本人のための遺伝子診断ガイド」

1) 疾患名：有機酸・脂肪酸代謝異常症（英文：organic acidurias/fatty acid oxidation disorders）

4) 疾患概念：有機酸の体内蓄積／脂肪酸酸化異常によるエネルギー産生障害

5) 検査法：

ガスクロマトグラフィー・マススペクトロメトリー（GC/MS）を用いて尿中有機酸を分析する方法と、タンデムマススペクトロメトリーを用いて血中アシルカルニチンを分析する方法（いずれも化学診断法）によって、ほとんどすべての疾患を診断することができる。

	疾患	GC/MS 尿中有機酸分析		タンデムマス アシルカルニチン		DNA 診断の必要性、意義
		急性期	安定期	急性期	安定期 (軽症)	
有機酸 代謝異 常	メチルマロン酸血症	○	○	○	△-×	B12 反応性に意義があるかも
	プロピオン酸血症	○	○	○	○	研究的
	イソ吉草酸血症	○	○	○	○	研究的
	グルタル酸血症 1 型	○	○	○	△	時に酵素診断の必要性
	グルタル酸血症 2 型	○	△-×	○	△-×	必要（急性期以外は化学診断困難？）
	マルチ <sup>α</sup> カルホ <sup>β</sup> キラーゼ <sup>γ</sup> 欠損症	○	○	○	○	研究的
	HMG 血症	○	○	○	○	研究的
	3-ケトチオラーゼ欠損症	○	△	○	○	研究的
	マルチ <sup>α</sup> カルホ <sup>β</sup> リシン尿症	○	○	○	○	研究的
	メチルグルタコン酸血症	○	○	×	×	酵素、DNA 解析両面から必要
	ピログルタミン酸尿症	○	○	×	×	研究的
	マロン酸血症	○	○	×	×	研究的、日本人にまだない
	グリセロール血症	○	×	×	×	研究的、X連鎖性遺伝
	2-OH-グルタル酸血症	○	○	×	×	研究
4-OH-酪酸尿症	○	×	×	×	研究	
β酸化 異常症	VLCAD 欠損症	△	×	○	○	研究
	MCAD 欠損症	○-△	×	○	○	研究
	SCAD 欠損症	△	×	○-△	×	DNA 解析必要（酵素診断が難しい）
	LCHAD 欠損症	○-△	×	○	△	研究
	CPT1 欠損症	×	×	○	○-△	酵素診断必要（DNA 解析も）
	CPT2 欠損症	×	×	○-△	△	酵素診断必要（DNA 解析も）
	TRANS 欠損症	△	×	△	×	酵素診断必要（DNA 解析も）
	SCHAD 欠損症	△	×	○	×	酵素診断必要（DNA 解析も）
	全身性カルニチン欠乏症	△	×	○	○-△	DNA 解析必要（日本人に多い？）

略字（疾患名）：HMG=3-OH-3-メチルグルタル酸；VLCAD, MCAD, SCAD=極長鎖、中鎖、短鎖アシル-CoA 脱水素酵素；LCHAD (SCHAD) =長鎖（短鎖）3-OH-アシル-CoA 脱水素酵素；CPT=カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ、TRANS=トランスロカーゼ。

6) 遺伝子検査の妥当性・有用性に関するコメント

酵素診断および DNA 診断は、補助的診断として有用。

7) 国内における商業的検査の有無

あり (SRL)

8) 本疾患に対する治療法の有無

食事療法、カルニチン補給など

平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金（こども家庭総合研究事業）  
分担研究報告書

「遺伝子医療の基盤整備に関する研究」（主任研究者：古山 順一）  
分担研究課題：遺伝子医療センターの基盤整備に関する研究

分担研究者 国立成育医療センター 遺伝診療科 奥山 虎之

研究協力者：緒方 勤（国立成育医療センター研究部長）、掛江 直子（国立成育医療センター研究室長）、川目 裕（長野県立こども病院医長）、久保田健夫（山梨大学教授）小崎 里華（国立成育医療センター遺伝診療科）、沼部 博直（東京医科大学情報講師）

研究要旨：小児周産期医療のナショナルセンターである国立成育医療センターが、先天異常症を中心とした小児遺伝医療の中核的存在として機能すべく基盤整備を進めた。昨年度は、先天異常の遺伝子診断を行う際に考慮すべき諸課題を検討し、その結果を国立成育医療センター遺伝子検査規程として提示した。本年度は、この規程に基づいて、遺伝カウンセリングに重点をおいた遺伝子診断体制のモデルを、ムコ多糖症 2 型（ハンター症候群）および X 染色体連鎖性複合型免疫不全症候群（X-linked SCID）を例に検討した。さらに、研究協力者の所属する施設（山梨大学医学部、東京医科大学、長野県立こども病院）の遺伝診療の現状について報告する。

#### A. 研究目的

国立成育医療センターが、小児周産期医療のナショナルセンターとして開設されてから 3 年が経過した。開設と同時に設立された遺伝診療科は、病院内で行われるすべての遺伝医療についての統括を行うだけでなく、先天異常を中心とした遺伝子医療のモデル体制の提示、新しい診断法の開発やその臨床応用が期待されている。昨年度（平成 15 年度）国立成育医療センターでは、分担研究者が中心となり先天異常をはじめとする遺伝性疾患の遺伝子診断や遺伝学的検査を行う際に注意すべき課題を検討し、さらに遺伝学的検査に関するガイドライン（10 学会合同）を参照して、実効性のある「国立成育医療センター遺伝子検査実施規程」を策定した。この規程では、診療目的の遺伝子検査を行う場合には、全例で遺伝カウンセリングを実施し、カウンセラーに検査の目的、プライバシー保護のための匿名化の意義、両親の承諾で検査を行うことの妥当性（代諾の妥当性）を説明し、同意を得て行うことを定めている。本年度は、上記の遺伝子検査実施規程の実効性および有効性を検証する目的で、ムコ多糖症 2 型（ハンター症候群）および X 染色体連鎖性複合型免疫不全症候群（X-linked SCID）の 2 疾患について遺伝子診断体制の確立を試みた。

#### B. 研究方法

（1）ハンター症候群の遺伝子診断法の確立とその遺伝カウンセリングへの応用

ハンター症候群の疾患責任遺伝子は、X 染色体上にある。生化学的な保因者診断は不正確で、保因者診断には遺伝子検査が必須と考えられている。一方、発端者の母親が保因者である確率は約 80%とされており、母親の姉妹や発端者の姉妹の保因者診断は、家族計画や出生前診断を考慮する

際に必要となる。国立成育医療センターに発端者の遺伝子診断や家族の保因者診断を希望して来院した 7 家系について、検査前遺伝カウンセリングおよび遺伝子診断を行った。イズロネートサルファターゼ遺伝子（IDS）の 9 個のエクソンとその近傍のイントロンを PCR 法で増幅し、得られた DNA 断片の塩基配列を決定した。IDS 遺伝子には隣接して同遺伝子ときわめて相同性の高い偽遺伝子である IDS-2 が存在する。PCR により IDS-2 遺伝子が同時に増幅されないようにプライマーおよび反応条件について検討した。さらに、IDS 遺伝子と IDS-2 遺伝子の相同組み換えにより、IDS 遺伝子構造が異常となりハンター症候群が発症する可能性がある。この、組み換えを迅速・簡便に検出できる方法を検討した。

（2）X 染色体連鎖性複合型免疫不全症候群（X-linked SCID）の出生前遺伝子診断

国立成育医療センターでは、X-linked SCID に対する新規の治療法として胎児造血幹細胞移植の臨床試験を計画している。家族歴および遺伝子解析により X-linked SCID の保因者と確定診断された女性が妊娠した場合に考慮される治療法である。胎児の絨毛を用いた遺伝子検査で疾患を持つ男児と診断された場合は、妊娠 12 週までに母親の骨髄から CD34 陽性細胞を採取し、胎児の腹腔内に移植する。本臨床研究の対象となる 1 例があり、上記の遺伝子検査実施規程に従い、遺伝カウンセリングおよび遺伝子検査による出生前診断を行った。

（倫理面への配慮）胎児造血幹細胞移植の臨床試験については、当センターの倫理審査委員会に申請し、承認を受けたプロトコールに従い行った。

#### C. 研究結果