

201128023A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

遺伝学的手法における
診断の効果的な実施体制に関する研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

平成24(2012)年3月

研究代表者 辻 省 次
(東京大学医学部附属病院神経内科 教授)

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

遺伝学的手法における
診断の効果的な実施体制に関する研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

平成24(2012)年3月

研究代表者 辻 省 次

(東京大学医学部附属病院神経内科 教授)

目 次

I. 総括研究報告	1
遺伝学的手法における診断の効果的な実施体制に関する研究	3
II. 分担研究報告	7
1. 先天代謝異常症の遺伝子検査に関する研究と NPO 法人を介した 遺伝学的検査の提供に関する調査研究	9
松原洋一	
2. 実行性のある遺伝病診断ガイドラインの検討に関する研究	29
奥山虎之	
3. ミトコンドリア病の遺伝学的検査に関する研究	32
後藤雄一	
4. 小児神経筋疾患の遺伝学的検査の提供体制に関する研究	35
斎藤加代子	
5. 遺伝学的検査の質保証と保険診療に関する研究	39
宮地勇人	
6. 細胞遺伝学的検査の効果的な実施体制に関する研究	44
福島義光	
7. 家族性腫瘍の遺伝学的検査の提供体制に関する研究	49
古川洋一	
8. 遺伝性疾患の遺伝学的検査の提供体制に関する研究	53
難波栄二	
9. 皮膚科領域の遺伝学的検査提供体制についての研究	57
清水 宏	
10. 耳鼻咽喉科領域の遺伝学的検査提供体制のあり方について	60
野口佳裕	

1 1. 循環器領域の遺伝学的検査提供体制に関する研究	64
森田啓行	
1 2. 海外の遺伝学的検査の提供体制に関する調査研究	68
小崎健次郎	
1 3. 神経疾患の遺伝学的検査提供体制に関する研究	71
青木正志	
1 4. 神経疾患における遺伝子診断体制の確立に関する考察	74
小野寺 理	
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	79

遺伝学的手法における診断の効果的な実施体制に関する研究

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研 究 代 表 者	辻 省次	東京大学医学部附属病院神経内科	教 授
研 究 分 担 者	松原 洋一	東北大学大学院医学系研究科遺伝病学分野	教 授
	奥山 虎之	国立成育医療センター臨床検査部	診療部長
	後藤 雄一	国立精神・神経医療研究センター神経研究所	部 長
	斎藤 加代子	東京女子医科大学附属遺伝子医療センター	教 授
	宮地 勇人	東海大学医学部基盤診療学系臨床検査学	教 授
	福嶋 義光	信州大学医学部遺伝医学	教 授
	古川 洋一	東京大学医科学研究所臨床ゲノム腫瘍学分野	教 授
	難波 栄二	鳥取大学生命機能研究支援センター遺伝子探索分野	教授・センター長
	清水 宏	北海道大学大学院医学系研究科皮膚科学	教 授
	野口 佳裕	東京医科歯科大学医学部附属病院耳鼻咽喉科学	講 師
	森田 啓行	東京大学大学院医学系研究科健康医科学創造講座	特任准教授
	小崎 健次郎	慶應義塾大学医学部小児科学教室	准教授
	青木 正志	東北大学病院神経内科	講 師
小野寺 理	新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター	准教授	
研 究 協 力 者	秋山 真志	名古屋大学大学院医学系研究科皮膚科学	教 授

I 総括報告書

遺伝学的手法における診断の効果的な実施体制に関する研究

総括研究報告書

研究代表者 辻 省 次

研究要旨

本研究の目的は、わが国において、稀少性疾患に対する遺伝学的検査の提供体制における課題を調査研究し、わが国において最適な遺伝子診断体制の提供についての提言を行うことを目的としている。本年度、各科領域における遺伝学的検査のニーズについての検討を行い、具体的な対象疾患の数の調査と、年間で予測される件数についての推定を行った。また、各科毎に、遺伝学的検査の提供体制における課題を詳細に検討した。の研究成果として医科に列挙する成果が得られた。ここで示されているように、わが国における遺伝学的検査の実施体制としていくつかのモデルが検討され、それぞれにおいて検討すべき課題も示された。次年度は、これらの課題について、さらに検討を加え、わが国における遺伝学的検査の実施体制として実現性の高い提案をとりまとめていく。

A. 研究目的

本研究の目的は、わが国において、稀少性疾患に対する遺伝学的検査の提供体制における課題を調査研究し、わが国において最適な遺伝子診断体制の提供についての提言を行うことを目的としている。1. 遺伝学的検査をどのように提供するかという方針がしっかり定まっていないこと、2. 遺伝学的検査が提供されていない疾患が数多く存在すること、3. 研究レベルの段階が終了した場合、大学などの研究機関でその診断サービスを継続して提供することが困難になること、4. 新規変異が見いだされた場合、その解釈については十分な経験と専門性を必要とすること、5. 疾患によっては、病因遺伝子が巨大な遺伝子であったり、多数の遺伝子を同時に解析する必要がある、6. 稀少性疾患の診断に直結する遺伝学的検査は、その検査精度が十分確保されていない場合があり、施設間差の原因となっている、などを課題として取り上げる。これらについて、わが国の現状を把握し、適切な遺伝学的検査の提供体制についての提言を行い、方策を具体化することが喫緊の課題となっている。3年間の研究の到達目標は、わが国において、遺伝学的検査の提供に関する問題点を明らかにする、海外における遺伝学的検査の提供体制に

ついて明らかにする、そして、これらの分析に基づき、わが国において遺伝学的検査の最適な提供の体制について、取るべき方策を示すことにある。本研究の特色は、わが国の適切な遺伝学的検査の提供体制の実現を目指している点にある。本研究に参加する研究者は、遺伝学的検査、遺伝診療において優れた研究実績を有している。本研究では、これまでの実績の上に、最適な遺伝学的検査提供体制の構築の実現を目指すという点にその意義がある。平成24年度の活動としては、これまでの国内、海外の調査研究に基づき、わが国における、適切な遺伝学的検査の提供体制について、提言をとりまとめ、具体的な施策に反映できるようにしていく。

B. 本研究班の研究活動

平成23年度の研究として、2回の班会議（第一回班会議：平成23年6月25日 東京国際フォーラムにて、第二回班会議：平成24年3月3日 東京国際フォーラムにて）を開催した。また、英国のUKGTN (United Kingdom Genetic Testing Network) の Dr. Mark Kroese をお招きして、「稀少疾患の遺伝学的検査：いかに持続可能なシステムを構築するか」というシンポジウムを開催し、持続可能な遺伝学的検査のあり方についての検討を行った（平成2

3年11月12日、場所幕張メッセ コンベンションホールB)。

C. 本年度の研究活動

国内の遺伝学的検査の実施体制についての調査結果の分析に基づく検討

平成22年度に行った遺伝学的検査の実施体制についての調査結果(215施設より回答あり)について、とりまとめと分析を行った。その結果、1. 1施設当たり平均4種類の遺伝子検査を提供している。2. 各施設の年間検体数はきわめて少ない(3/4の施設で10検体以下)。3. 研究費を用いて教官や大学院生によって遺伝子検査が実施されている。4. 費用負担・人員確保の点で検査提供を続けていくことが困難と考えている。などの課題が明らかになった。

この調査結果を踏まえて、①臨床的有用性(診断、治療)が確立され、すでに診療支援のために実施されている遺伝子検査については積極的に保険収載をめざすことが望ましい。②臨床的有用性が定まっておらず、遺伝子検査そのものに研究的要素が残っているものは、研究事業としての存続させる必要がある、と考えられた。

各科領域における遺伝学的検査のニーズについての検討

本研究班を構成する各診療科の委員に協力をいただき、各科領域における遺伝学的検査のニーズの推定を行った。提示された疾患の総数は、550疾患であった。年間で予測される件数については、10例未満が348疾患、10-99例が153疾患、100-999例が39疾患、1000例以上が8疾患であった。このことから、年間10例未満の希少性疾患の数が多いことが明らかとなった。

各科領域の課題について

ライソゾーム病：ライソゾーム病は30数種類の原因遺伝子が同定されており、その半分で遺伝学的検査を提供でき、8割をカバーしている。症例数は疾患によって大きく異なる、1例のみの報告がある疾患から、ファブリー病のように1000例を越える疾患もあり幅が広い。酵素補充療法が実用化されている疾患も多く、マススクリーニングの実施が課題となってきた。また、治療法の開発研究が進められているケミカルシャペロンによる治療では、変異の種類によって効果が異なることがあり、genotypeの検査が必要になると予測されている。

小児遺伝性脳疾患：報告書を作成する上で、病的変異かどうかの解釈が難しく、時間を要する。変異についての情報集積が今後の課題。遺伝カウンセラーの参加が望まれている。次世代シーケンサーを活

用した診断法の研究が必要になっている。

ミオパチー・筋萎縮症：脊髄性筋萎縮症の遺伝学的検査の件数は2008年の約100件に比べて、保険収載された現在では年間200件と約2倍に増えている。確定診断(PCR, MLPA)は保険診療で、保因者診断は自費、出生前診断は自費で検査を行っている。デュシャンヌ型筋ジストロフィー(DMD)の遺伝学的検査については、MLPA解析は保険診療だが、欠失がみつからなかった場合のシーケンス解析は自費診療となる。検査の手間がかかるものについては保険点数を上乗せしてほしい。確定診断のための遺伝学的検査は保険診療で行えると良い。現在のように病名ごとの保険収載よりも、神経疾患、血液疾患といった包括的なくくりで保険収載し、保険点数を設定した方が良い。

ミトコンドリア病：これまでのミトコンドリアDNA解析の問題点として、①従来の方法では感度が低すぎる。②血液から抽出したDNAでは3243変異の検出率が低い。PCR+RFLP法の検出限界は15%。感度の高い検出法が必要。③頻度の高い点変異に限定した検査では不十分、などの点が指摘された。今後のミトコンドリアDNAルーチン検査としては、サザン法、long PCR法による欠失検査、3243変異の定量的検査、mtDNA量の検査、ミトコンドリアDNA全周検査などが必要になる。さらに、必要に応じて陽性点変異の変異率追加検査、未知の場合は病因確定(病理、生化学的検査)の作業が必要となる。次世代シーケンサーによって、網羅的に変異を調べることができ、さらに変異率1%以下でも検出可能であると考えられるので積極的に検討する必要がある。ミトコンドリア病遺伝子検査では、①病理検査、生化学検査、遺伝子検査が一体となった検査体制が必要であり、そのような体制の整備された専門施設での検査が望ましい。

染色体異常・細胞遺伝学的検査：国際的動向としてはマイクロアレイを用いたcytogeneticsの検査を行い、そこで異常がない場合は、次世代シーケンサーを用いた全ゲノムシーケンス解析という方向になってきている。日本では医療機関の染色体検査室が閉鎖となり、検査会社の外注が主体となってきている。日本では染色体検査室で細々とG染色が行われているが、マイクロアレイを行えるところは少ない。マイクロアレイ検査の精度の確保が重要な課題となっている。マイクロアレイについて日本人専用のデータベースが必要。遺伝医療にマイクロアレイ検査を取り入れるには、アカデミア発の治験的事業が必要となると思われる(薬事承認の実現が課題となっている)。今後、マイクロアレイ検査をfirst lineとするとといったことは学会でガイドラインを整備し

ていく必要がある。

神経疾患：神経領域では比較的検査数の多い疾患もあるが、希少性疾患が多岐にわたっている。遺伝学的検査のユーザー側である医師へのアンケート調査（日本神経学会認定617施設、日本循環器学会964施設の責任者にアンケート送付）では、遺伝子診断の経験については、神経内科では約3/4経験があったが、循環器では約2割であった。遺伝子診断を行ったことがない理由としては、該当疾患がいなかったことが両科とも最も多く（神経内科48%、循環器52%）、次いで、遺伝専門医/カウンセラーがいらない（神経内科28%、循環器37%）、診断しても治療方針が変わらない（両者とも17%）の順であった。遺伝専門医/カウンセラーがいらないことで遺伝子診断を行っていない背景としては、主治医が遺伝検査前後の説明に自信がないことが伺われる。医師への再教育も必要となってくると思われる。次世代シーケンサーを用いた解析により、希少性疾患の診断が確定できた例が増えてきている。

循環器疾患：肥大型心筋症（HCM）の発症率は500人に1人。HCMの原因遺伝子はサルコメアタンパク遺伝子群が5-6割を占め、現在でもHCMの3-4割は原因遺伝子未同定。同じ変異でも表現型が異なるという特徴があり、データベースの蓄積が重要。患者数が本邦で約20万人とすると at risk者は数10万人以上となる。検査対象者数が多いので解析方法について検討していく必要がある。

難聴：耳鼻科医は遺伝子診断の経験は少ないと思われる。1割に満たないかもしれない。アメリカではアイオワ大学のOtoscopeで、56遺伝子について解析を依頼できる。変異データベースも利用できる。解析費用は1遺伝子1000ドル、全部で7500ドル。日本では一部の大学で先天性難聴の遺伝子診断を行っている。平成24年度から先天性難聴の遺伝子診断が保険収載されたが、特定の変異だけ解析するということで感度の点で課題が残る。

変異データベースをしっかりと行っていく必要がある。家族性腫瘍：家族性腫瘍は頻度の高いものから低いものまである。大腸がん、乳がんは頻度が高い。一般腫瘍と家族性腫瘍との区別が困難。遺伝子診断について保険適応がなく、コストが高い。乳がんのBRCA1, BRCA2遺伝子についてはパテントの関係で全領域のシーケンスを行うと非常に高額となる。家族性腫瘍はuncharacterized variantsが多く、解釈が難しい。変異があったという遺伝子診断の報告から、現場の医師が、SNPを病的変異と解釈し、大腸摘出の治療方針を示した例もあった。正しい解釈ができる

ように、データベースを含めたサポート体制の構築が必要。診断には病理医のように判定医が必要であろう。

遺伝学的検査の精度管理・検査部の役割：日本版ベストプラクティス・ガイドライン（2011）には検査機関の質保証システム、施設技能検査が項目として盛り込まれている。保険収載はキットに対してつくが、キットの開発コストがあわず開発が進まない。キットを使うことによってかえってコストが高くなるものもある（K-RASなど）。先進医療と薬事承認に矛盾点がある（先進医療から保険収載された遺伝学的検査の中には、薬事承認されていない機器試薬を用いることが前提なものがある）。海外EuroGen testのように質保証の点で新たな要件を審査基準とすることが必要ではないか。検査センターの課題としては検査実施件数が少なく、検査実施のコストパフォーマンスが低いとともに、精度管理が難しい。標準化されたプロトコルがないと検査を行いにくい。方策としては、①学会等で標準化されたプロトコルを作成する。②検査機関と専門家の連携。アドバイザーボードの設置。③項目別に検査機関（検査センター）の集約化。④検査の適正な評価基準（ACCE）に基づく運用体制の確立。Registryの重要性を認識する必要がある。小児白血病ではregistry（症例登録）がきちんとなされていて、統一のプロトコルで治療している。その結果、エビデンスの高い診断・治療が可能となっている。

実施体制構築に向けての提言についての総合討論

実施体制のあり方としては、1. 保険収載する、2. UKGTNのように検査提供体制を行うネットワークの構築、などが考えられる。保険収載の場合、遺伝カウンセリングの提供体制の充実などが課題となる。UKGTNをモデルとするネットワークを構築する場合、費用をどのように負担するかが課題となる。

保険収載されても遺伝学的検査を受ける患者数は増えていない。遺伝学的検査提供で体制の構築が必要。遺伝子診断ネットワークの窓口が必要。検査実施体制を構築していくには、費用（保険・公的資金・自由診療）の軸と検査施設（民間検査センター・研究室・病院検査部）の2つの軸に分けて分析する必要がある。検査施設については、検査体制の品質管理をどのように担保するかが重要である。

今回の調査で明らかになったように、年間で予測される症例数が、疾患毎に大きく異なるので、その点に配慮した検査体制の構築が望まれる。年間で10例未満のような希少性疾患は、検査センターで対応しにくい。難治疾患克服事業に採用されている分野に対して、義務として全国からの検体を受け付け、

研究費で検査を行うという体制も考慮されるが、継続性という点で課題が残る。

保険収載された遺伝学的検査について、その品質管理や運用について評価していく必要がある。

D. 本年度の研究成果

本年度の研究成果として以下に列挙する成果が得られた。ここで示されているように、わが国における遺伝学的検査の実施体制としていくつかのモデルが検討され、それぞれにおいて検討すべき課題も示された。

- ・各科領域における遺伝学的検査のニーズについての検討を行い、対象疾患として、550疾患があげられ、年間で予測される件数については、10例未満が348疾患、10-99例が153疾患、100-999例が39疾患、1000例以上が8疾患であった。
- ・変異の病的意義についての判断が困難なものが少なくなく、そのためには、変異のデータベース、疾患のregistryの構築が必要であることを指摘した。
- ・各診療科毎の課題を検討した。
- ・遺伝学的検査の実施体制としては、1. 保険収載する方向と、2. 医療機関がネットワークを構築して、遺伝学的検査の実施体制を構築する方向などが提案され、それぞれの体制の課題について検討を加えた。
- ・遺伝学的検査の感度、精度を高めるには、次世代シーケンサー、cytogenetic microarrayなど最先端の研究手法を導入していく必要があり、研究面の推進をあわせて進めていく必要がある。
- ・医療機関が行う遺伝学的検査については、その品質管理を行う体制の整備も必要である。

次年度は、これらの課題について、さらに検討を加え、わが国における遺伝学的検査の実施体制として実現性の高い提案をとりまとめていく。

Ⅱ 分担報告書

先天代謝異常症の遺伝子検査に関する調査と
NPO 法人を介した遺伝学的検査の提供に関する調査研究

研究分担者 松原洋一 東北大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨

本年度の分担研究ではまず、先天代謝異常症分野における遺伝子検査を網羅的にリストアップしてその年間推定検査数、臨床的有用性などについて検討を加えた。つぎに、国内の大学研究室をネットワーク化して遺伝子検査提供を行うシステムであるオーファンネットジャパンの活動について分析を行った。

研究協力者

小松崎匠子（東北大学・大学院医学系研究科）

A. 研究目的

遺伝性疾患の診療においては、その診断確定や治療方針の決定、さらに家族への遺伝カウンセリングをおこなうために、遺伝子診断が重要である。遺伝子診断をおこなうための遺伝学的検査の多くは、すでに研究段階を終えて臨床検査の一つとして診療のツールとなっている。

今年度の本分担研究の目的は、実際に臨床の場で用いられている遺伝学的検査について分析をおこなうことである。まず第一に、先天代謝異常症に分類される疾患 300 種類余りについて、その推定頻度数、遺伝学的検査方法、臨床的有用性などを詳細に調査した。次に、わが国の大学研究室をネットワーク化して遺伝子検査提供をおこなっている NPO 法人オーファンネットジャパンについて調査した。オーファンネットジャパンは本分担研究者が中心となって 2007 年（平成 19 年）10 月に設立した特定非営利活動法人で、全国の稀少遺伝性疾患に対する遺伝学的検査提供施設の連携をはかり、検査を依頼する医療機関との間のコーディネートを行なう機関である。

B. 研究方法

1) 先天代謝異常症分野における遺伝子検査についての調査

先天代謝異常症診療分野で国際的に汎用されている「小児代謝疾患マニュアル」（ホフマン& チョッケ著、松原洋一監訳、診断と治療社）に掲載された疾患をリストアップし、それぞれの疾患について文献検索を行って、年間推定検査数、臨床的有用性などを調査した。

2) NPO 法人による遺伝子検査提供についての分析

大学研究室のネットワークによる遺伝子検査提供をおこなっている NPO 法人オーファンネットジャパン (<http://www.onj.jp>) についてその運用実態を分析した。

（倫理面への配慮）

本研究は直接遺伝子解析を行うものではなく、遺伝子解析関連の各種ガイドラインには抵触しない。

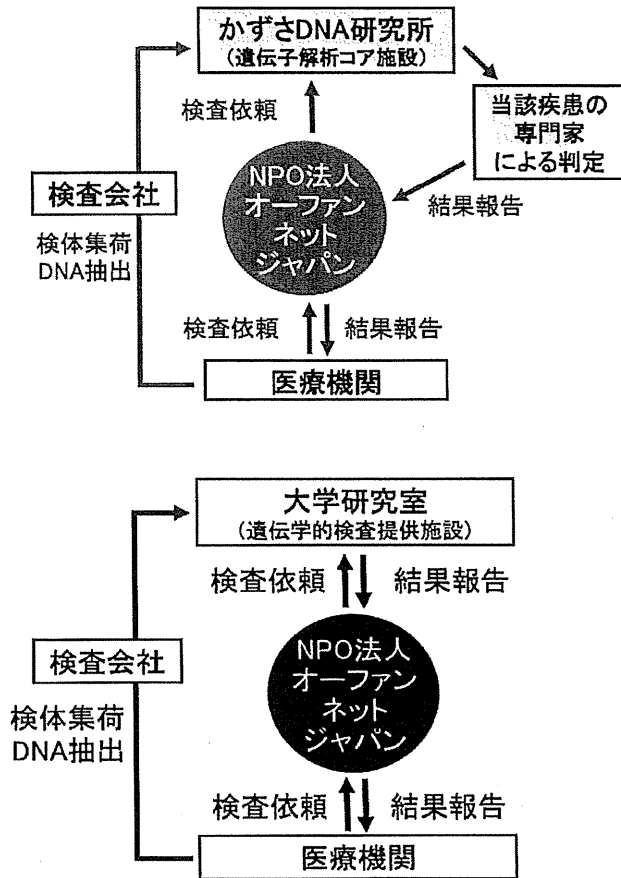
C. 研究結果

1) 先天代謝異常症分野における遺伝子検査についての調査

表 1（別添）に網羅的な文献調査を行った結

果をまとめた。ここに掲載された疾患の大多数は、年間の推定検査数は10件以下で、「超」稀少疾患と考えられる。

2) オーフアンネットジャパンによる遺伝子検査の提供



(図1) オーフアンネットジャパンによる遺伝学的検査提供体制

オーファンネットジャパンでは、図1に示すような2通りのシステムで遺伝子検査を提供している。オーファンネットジャパンにおける遺伝子検査受入状況(2011年1月~12月)は以下のとおりである。2011年3月11日に発生した東日本大震災が、オーファンネットジャパン事務局のある仙台市を直撃したため、半年間の活動休止を余儀なくされた。総検体数は34件で、以下の検査を受け入れた。

- カルニチンパルミトイル基転移酵素 II (CPT2) 欠損症 6件、家族検索 2件
- プロピオン酸血症 1件
- デュシェンヌ型/ベッカー型筋ジストロフィー 4件

- 鎖骨頭蓋骨異形成 RUNX2 1件
- Lafora病 NHLRC1(EPM2B) 1件
- マルチプルカルボキシラーゼ欠損症 1件
- Sotos症候群 5件
- メチルマロン酸血症(cblc型) 3件
- メチルマロン酸血症(mut型) 1件
- 糖原病Ia型 1件
- 糖原病Ib型 1件
- 若年性ポリポーシス症候群 BMPR1A
- 若年性ポリポーシス症候群 SMAD4 2件
- ENGとALK1のシーケンスとMLPA検査 1件
- ENG遺伝子異常の家族検索 1件
- Holt-Dram症候群(TBX5) 1件
- Pfeiffer症候群(FGFR2及びFGFR1の主要エクソン解析) 1件
- 家族性筋委縮性側索硬化症 SOD1 遺伝子 1件

また、本年度は、眼科疾患の遺伝子検査として以下の検査項目について登録を希望する研究室があった。現在、検査提供を開始するための準備中である。

- 網膜色素変性(常染色体優性遺伝)
- 網膜色素変性(X連鎖劣性遺伝)
- RHO遺伝子変異による網膜変性
- PRPH2遺伝子変異による網膜変性
- ABCA4遺伝子変異による網膜変性
- クリスタリン網膜症
- 小口病
- 眼底白点症
- 白点状網膜炎
- 若年網膜分離症

オーファンネットジャパン実際の運営を通じて、以下のような問題点が浮き彫りとなった。

(1) 臨床診断の信頼性について

しばしば臨床診断自体が間違っており、的外れの遺伝子検査依頼(とくに先天奇形症候群)をする例が少なからず認められた。遺伝学的検査を実施するための専門家からのアドバイスを行うシステムが、不適切あるいは不要な検査を排除するために望ましいと考えられる。

(2) 検査結果の解釈について

新規変異の病因性の推定にあたっては、SIFT,

PolyPhen, MutationTasterなどのコンピュータプログラムを用いて実施しているが、現在、日本人変異データベースが未整備であることから、早急な整備が望まれる。また、dbSNPにかなり病因変異が含まれているため、十分に注意を払う必要がある。

(3) 契約・運営について

大学・研究機関との契約が施設によって異なるため、複雑である。また、NPO法人としての営利事業を実施することの煩雑さがあり、会社組織への移行などを検討すべきと考えられる。

(4) 遺伝子検査の有料での提供について

現在、実費での遺伝子検査提供を行っている。有料サービスに対しては、病院・患者家族のいずれかが負担している。

D. 考察

今回、先天代謝異常症分野における遺伝子検査についてリストを作成した。治療可能な疾患が数多くあり、その確定診断のために継続的な遺伝子検査提供が必要と考えられる。

また、オーファンネットジャパンによる遺伝子検査提供についても調査を行った。提供検査数は2ケタ台にとどまっているが、検査依頼数は徐々に増加しつつある。また検査項目の登録を希望する施設も増加しており、国内での確実なニーズがあるものと考えられる。

E. 結論

先天代謝異常症分野における遺伝子検査を網羅的にリストアップしてその年間推定検査数、臨床的有用性などについて検討を加えた。また、NPO法人オーファンネットジャパンの活動について分析を行った。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, Sakamoto O, Matsubara Y, Saheki T, Kobayashi K, Ohura T, Kure S. Simple and rapid genetic testing for citrin deficiency by screening 11 prevalent

mutations in SLC25A13. *Mol Genet Metab.* 2012 Jan 8. [Epub ahead of print]

2) Narisawa A, Komatsuzaki S, Kikuchi A, Niihori T, Aoki Y, Fujiwara K, Tanemura M, Hata A, Suzuki Y, Relton CL, Grinham J, Leung KY, Partridge D, Robinson A, Stone V, Gustavsson P, Stanier P, Copp AJ, Greene ND, Tominaga T, Matsubara Y, Kure S. Mutations in genes encoding the glycine cleavage system predispose to neural tube defects in mice and humans. *Hum Mol Genet.* 2011 Dec 30. [Epub ahead of print]

3) Miyatake S, Miyake N, Touho H, Nishimura-Tadaki A, Kondo Y, Okada I, Tsurusaki Y, Doi H, Sakai H, Saitsu H, Shimojima K, Yamamoto T, Higurashi M, Kawahara N, Kawauchi H, Nagasaka K, Okamoto N, Mori T, Koyano S, Kuroiwa Y, Taguri M, Morita S, Matsubara Y, Kure S, Matsumoto N. Homozygous c.14576G>A variant of RNF213 predicts early-onset and severe form of Moyamoya disease. *Neurology* (in press)

4) Auerbach AD, Burn J, Cassiman JJ, Claustres M, Cotton RG, Cutting G, den Dunnen JT, El-Ruby M, Vargas AF, Greenblatt MS, Macrae F, Matsubara Y, Rimoin DL, Vihinen M, Van Broeckhoven C. Mutation (variation) databases and registries: a rationale for coordination of efforts. *Nature Rev Genet.* 12(12):881, 2011.

5) Wakabayashi Y, Yamazaki K, Narumi Y, Fuseya S, Horigome M, Wakui K, Fukushima Y, Matsubara Y, Aoki Y, Kosho T. Implantable cardioverter defibrillator for progressive hypertrophic cardiomyopathy in a patient with LEOPARD syndrome and a novel PTPN11 mutation Gln510His. *Am J Med Genet A.* 155A(10):2529-33, 2011

Adachi M, Abe Y, Aoki Y, Matsubara Y. Epilepsy in RAS/MAPK syndrome: Two cases of cardio-facio-cutaneous syndrome with epileptic encephalopathy and a literature review. *Seizure.* 2011 [Epub ahead of print]

- 6) Niihori T, Aoki Y, Okamoto N, Kurosawa K, Ohashi H, Mizuno S, Kawame H, Inazawa J, Ohura T, Arai H, Nabatame S, Kikuchi K, Kuroki Y, Miura M, Tanaka T, Ohtake A, Omori I, Ihara K, Mabe H, Watanabe K, Niijima S, Okano E, Numabe H, Matsubara Y. HRAS mutants identified in Costello syndrome patients can induce cellular senescence: possible implications for the pathogenesis of Costello syndrome. *J Hum Genet.* 56(10):707-15, 2011
- 7) Tamaki Y, Arai T, Sugimura H, Sasaki T, Honda M, Muroi Y, Matsubara Y, Kanno S, Ishikawa M, Hirasawa N, Hiratsuka M. Association between Cancer Risk and Drug-metabolizing Enzyme Gene (CYP2A6, CYP2A13, CYP4B1, SULT1A1, GSTM1, and GSTT1) Polymorphisms in Cases of Lung Cancer in Japan. *Drug Metab Pharmacokinet.* 26(5):516-22, 2011
- Honda M, Muroi Y, Tamaki Y, Saigusa D, Suzuki N, Tomioka Y, Matsubara Y, Oda A, Hirasawa N, Hiratsuka M. Functional characterization of CYP2B6 allelic variants in demethylation of antimalarial artemether. *Drug Metab Dispos.* 39(10):1860-5, 2011
- 8) Tamaki Y, Honda M, Muroi Y, Arai T, Sugimura H, Matsubara Y, Kanno S, Ishikawa M, Hirasawa N, Hiratsuka M. Novel Single Nucleotide Polymorphism of the CYP2A13 Gene in Japanese Individuals. *Drug Metab Pharmacokinet.* 26(5):544-7, 2011
- 9) Ohashi H, Suzumori K, Chisaka Y, Sonta S, Kobayashi T, Aoki Y, Matsubara Y, Sone M, Shaffer LG. Implications of prenatal diagnosis of the fetus with both interstitial deletion and a small marker ring originating from chromosome 5. *Am J Med Genet A.* 155A(1):192-6, 2011
- 10) Watanabe Y, Yano S, Niihori T, Aoki Y, Matsubara Y, Yoshino M, Matsuishi T. A familial case of LEOPARD syndrome associated with a high-functioning autism spectrum disorder. *Brain Dev.* 33(7):576-9, 2011
- 11) Kamada F, Aoki Y, Narisawa A, Abe Y, Komatsuzaki S, Kikuchi A, Kanno J, Niihori T, Ono M, Ishii N, Owada Y, Fujimura M, Mashimo Y, Suzuki Y, Hata A, Tsuchiya S, Tominaga T, Matsubara Y, Kure S. A genome-wide association study identifies RNF213 as the first Moyamoya disease gene. *J Hum Genet.* 56(1):34-40, 2011

2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

分野: 先天代謝異常症

担当者: 松原洋一、小松崎匠子

<診断的側面>

- C1. 確定診断に必要不可欠で代替の検査がない
- C2. 確定診断のための代替の検査よりも優れている(たとえば患者への侵襲が少ない)
- C3. 遺伝子検査は第一選択ではなく補助診断的な役割
- C4. 未発症者(発症前)診断・保因者診断のために必要不可欠
- C5. 出生前診断のために必要不可欠
- C6. 臨床診断としての意義は定まっておらず、研究的要素が強いもの(たとえばMODY以外の糖尿病)

<治療的側面>

- T1. 治療方針の決定に不可欠(甲状腺腫瘍におけるRET検査~手術術式の選択)
- T2. 治療方針の決定には直接関わらないが、確定診断するために必要

<研究的側面>

- R0. 研究的側面はない
- R1. 国内でその疾患に対する研究がこれからも続けられていく可能性が高い
- R2. 国内でその疾患に対する研究が続けられる可能性は極めて低い(例: 超稀少疾患で研究者が1名しかおらず定年目前)

病態との関与が不明・原因遺伝子が不明・病的意義がないもの

日本人における頻度

C1: シトルリン欠損症のみ

C2: 尿素サイクル異常症と肝型糖原病

C6: 一般臨床検査であるかどうか疑問があるもの(まだ研究的側面が強いと考えられるもの)(1990年代以降に初めて報告され、かつこれまでの報告数が100症例以下のもの)

T1: BH4反応型かどうかの判定

頻度およびおおよその件数算出法

(出生数を100万人として計算)

- ・1/1万以上: 100件
- ・1/1万~1/1.5万: 60~100件
- ・1/1.5万~1/3万: 30~60件
- ・1/3万~1/5万: 20~30件
- ・1/5万~1/10万: 10~20件
- ・1/10万~1/25万: 4~10件
- ・1/25万~1/50万: 2~4件
- ・1/50万~1/100万: 1~2件

頻度の記載がないもの: 1~2件

上記の基準をまたぐもの(例: 1/2万~1/8万): 出生数を100万として計算し、中間値をとる

13

	疾患名	第3版	遺伝子名	遺伝子検査の方法	コメント	参考URL等	頻度	頻度の出典	おおよその件数(日本全体で)	診断的側面	治療的側面	研究的側面	
1 アミノ酸およびタンパク質の代謝	1.1 尿素サイクル異常症	カルバミルリン酸合成酵素 I (CPS1)欠損症	p59	CPS1	シークエンス法	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1217/	1;62,000	scriver text p1937	10~20件	C2	T2	R0	
		オルニチントランスカルバミラーゼ(OTC)欠損症	p59	OTC	シークエンス法、FISH法	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1217/	1;14,000		30~50件(出生男児50万人として計算)	C2	T2	R0	
		シトルリン血症I型	p59	ASS1(第3半ではASSと記載)	シークエンス法	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK51784/	1;210,000	山口先生タンデムマススクリーニングパイロットスタディーより	4~10件	C2	T2	R0	
		アルギニノコハク酸尿症	p59	ASL	シークエンス法	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK51784/	1;1,040,000	山口先生タンデムマススクリーニングパイロットスタディーより	1~2件	C2	T2	R0	
		アルギニン血症	p59	ARG1	シークエンス法	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1159/	1;363,000		2~4人	C2	T2	R0	
		高アンモニア血症、高オルニチン血症、ホモシトルリン尿症(HHH)症候群	p59	SLC25A15	シークエンス法			世界で40人以上	scriver text p1882	1~2人	C2	T2	R0
		シトルリン血症II型	p60	SLC25A13	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1217/	1;17,000	マニュアル第3版	30~60人	C1	T1	R0
	N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症	記載なし	NAGS	シークエンス法	稀、国内で診断された患者いない	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1217/	不明		1~2人	C2	T2	R0	
	1.2有機酸代謝異常症	グルタル酸尿症I型(GA1)	p62	GCDH	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1134/	1;100,000	Lindner et al. 2004. Neonatal screening for glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency, JIMD	10~20人	C3	T2	R0
		プロピオン酸尿症(PA)	p62	PCCA, PCCB	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1134/	1;210,000	山口先生タンデムマススクリーニングパイロットスタディーより	4~10人	C3	T2	R0
メチルマロン酸尿症(MMA)		p62	MUT	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1231/	1;40,000	山口先生タンデムマススクリーニングパイロットスタディーより	20~30人	C3	T2	R0	

イソ吉草酸尿症(IVA)	p63	IVD	シーケンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1134/	1;350,000	山口先生タンデムマススクリーニングパイロットスタディーより	2-4人	C3	T2	R0
3-メチルグルタコン酸尿症(MGAs)	p63	AUH,TAZ,OPA3,DNAJ C19, TMEM70, SUCLA2,P OLG1, RYR1など	シーケンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1473/	Type I 8人 Type II>30人 Type III>39人	Scriver text p2130	1-2人	C3	T2	R0
3-メチルクロニルグリシン尿症	p63	MCCC1, MCCC2	シーケンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1134/	1;170,000	山口先生タンデムマススクリーニングパイロットスタディーより	4-10人	C3	T2	R0
D-2ヒドロキシングタル酸尿症	p64	D2HGDH, IDH2	シーケンス法		http://www.omim.org/entry/600721?search=number%3A%28600721%20OR%20609186%29&highlight=600721%20609186	世界で20人程度報告(1999年に報告、2005年に遺伝子同定)		1-2人	C6	T2	R2
L-2ヒドロキシングタル酸尿症	p64	L2HGDH	シーケンス法		http://www.omim.org/entry/236792?search=number%3A%28236792%20OR%20609584%29&highlight=609584%20236792	世界で30人程度報告(1980年に報告、2004年に遺伝子同定)		1-2人	C6	T2	R2
エチルマロン酸脳症	p64	ETHE1	シーケンス法		http://www.omim.org/entry/602473?search=number%3A%28602473%20OR%20608451%29&highlight=602473%20608451	世界での報告数>40(1991年に報告、2004年に遺伝子同定)		1-2人	C6	T2	R2
2-メチル-3-ヒドロキシブチル酸尿症	p65	HSD17B10	シーケンス法		http://www.omim.org/entry/300438?search=number%3A%28300438%20OR%20300438%29&highlight=300438%20300438	>19人(2000年に報告、2004年に遺伝子同定)	Zschocke, 2012. HSD10 disease: clinical consequences of mutations in the HSD17B10 gene	1-2人	C6	T2	R2
マロン酸尿症	p65	MLYCD	シーケンス法		http://www.omim.org/entry/248360?search=number%3A%28248360%20OR%20606761%29&highlight=248360%20606761	16人(1984年に報告、1999年に遺伝子同定)	Scriver text p2131	1-2人	C6	T2	R2
Canavan病	p65	ASPA	シーケンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1234/	1;6,400-13,000	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1234/	1-2人	C3	T2	R0
イソブチル酸尿症	p65	ACAD8		incidental finding in NBS							
3-ヒドロキシイソブチル酸尿症	p65	不明		incidental finding							
2-メチルブチル酸尿症	p65	ACADSB		incidental finding in NBS							
1.3 分枝鎖アミノ酸代謝異常症											
メーブルシロップ尿症(MSUD)	p66	BCKDHA, BCKDHB, DBT, DLD	シーケンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1319/	1,500,000	Tada et al, 1984. Follow-up study of a nation-wide neonatal metabolic screening program in Japan. A collaborative study group of neonatal screening for inborn errors of metabolism in Japan. Eur J Pediatr	1-2人	C3	T2	R0
高ロイシン-インロイシン、高バリン血症	p66	不明		uncertain clinical relevance							
3-ヒドロキシイソブチルCoAデアシラーゼ欠損症	p66	HIBCH	シーケンス法			2人(1982年に報告、2007年に遺伝子同定)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17160907 , http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1722152	1-2人	C6	T2	R2
1.4 フェニルアラニン・チロシン代謝異常症											
フェニルケトン尿症(PKU)	p67	PAH	シーケンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1504/	1;60,000	山口先生タンデムマススクリーニングパイロットスタディーより	10-20人	C3	T1	R0
高チロシン血症 I 型	p68	FAH	シーケンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1515/	1;100,000-120,000	Scriver p1787	4-10人	C3	T2	R0
高チロシン血症 II 型	p68	TAT	シーケンス法			日本人では4人のみ確定診断	http://www.nanbyou.or.jp/entry/695	1-2人	C3	T2	R0
アルカプトン尿症	p68	HGD	シーケンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1454/	1;250,000-1,000,000	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1454/	1-2人	C3	T2	R0
高チロシン血症 III 型	p68	HPD		uncertain clinical relevance		4人	Scriver p1782				
ホーキンソン尿症	p68	不明		doubtful clinical relevance		5人	Scriver p1783				
1.5 含硫アミノ酸代謝異常症											
高メチオニン血症	p70	MAT1A	シーケンス法			48人	Scriver p2007	1-2人	C3	T2	R0
Sアデノシルホモシステイン加水分解酵素欠損症	p70	AHCY	シーケンス法	第3版で追加	http://www.omim.org/entry/613752?search=number%3A%28613752%20OR%20613752%29&highlight=613752%20613752	<10人(1990年に報告、2004年に遺伝子同定)	pub medで数えた	1-2人	C6	T2	R2

	メチオニン合成酵素欠損症 (cblG欠損症)	p70.157	MTR	シークエンス法	13.1 コバラミン代謝の項目に重複	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1328/	>10人(1996年に報告)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1328/	1-2人	C3	T2	R2
	軽症高ホモシスチン尿症	p71	MTHFR	シークエンス法	心血管系イベント発症のリスクに関する多型の報告							
	古典的ホモシスチン尿症	p71	CBS	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1524/	1:1,000,959	Tada et al. 1984. Follow-up study of a nation-wide neonatal metabolic screening program in Japan. A collaborative study group of neonatal screening for inborn errors of metabolism in Japan. Eur. J. Pediatr.	1-2人	C3	T2	R0
	亜硝酸酸化酵素欠損症、補酵素モリブデン欠損症	p71	MOCS1, MOCS2, GEPH	シークエンス法			22人(2003年に遺伝子同定)	Tan et al. 2005. Isolated sulfite oxidase deficiency: a case report with a novel mutation and review of the literature. Pediatrics	1-2人	C3	T2	R2
1.6 ヒスチジン・トリプトファン・リジン代謝異常症	ヒスチジン血症	p72	HAL		incidental finding, asymptomatic	http://www.omim.org/entry/235800?search=number%3A%28235800%20OR%20609457%29&highlight=235800%20609457	1,840	Suchi et al. 1995. Molecular cloning and structural characterization of the human histidase gene (HAL)				
	トリプトファン血症	p73	不明		incidental finding,		1:10,000	第3版				
	ウロカナールゼ欠損症	p73	UROCI		probably asymptomatic		3人	pub medで数えた				
	ホルムイミトランスフェラーゼ欠損症	p73	FTCD		mostly asymptomatic	http://www.omim.org/entry/229100?search=number%3A%28229100%20OR%20606806%29&highlight=229100%20606806	?多くが1980年代までの報告					
	2アミノアジピン酸セミアルデヒド脱水素酵素欠損症	p73.160	ALDH7A1 (13.4 ピリドキシン代謝の項目参照)									
	高リジン血症 I 型・II 型	p73	AASS		uncertain clinical relevance	http://www.omim.org/entry/238700?search=number%3A%28238700%20OR%20605113%29&highlight=238700%20605113	?多くが1980年代までの報告					
	2-アミノアジピン酸尿症	p73	不明		uncertain clinical relevance	http://www.omim.org/entry/20475						
	ヒドロキシキヌレニン尿症	p73	不明		deficiency of kynureninase?	http://www.omim.org/entry/236800?search=hydroxykynureninuria&highlight=hydroxykynureninuria						
	ヒドロキシリジン尿症	p73	不明		deficiency of hydroxylysine kinase?	http://www.omim.org/entry/236900?search=hydroxylysinuria&highlight=hydroxylysinuria	1969,1970年に報告あるのみ					
1.7 セリン・グリシン・グリセリン酸代謝異常症	3ホスホグリセリン酸脱水素酵素欠損症	p74	PGDH	シークエンス法		http://www.omim.org/entry/601815?search=number%3A%28601815%20OR%20606879%29&highlight=601815%20606879	>10人(1996年に報告、2009年に遺伝子同定)	pub medで数えた	1-2人	C6	T2	R2
	3ホスホセリンアミノトランスフェラーゼ欠損症	p74	PSAT	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17436247	2人(2007年に報告された)	Hart et al. 2007. Phosphoserine aminotransferase deficiency: a novel disorder of the serine biosynthesis pathway.	1-2人	C6	T2	R2
	3ホスホセリンホスファターゼ欠損症	p74	PSPH	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%20Phosphoserine%20phosphatase%20deficiency%20in%20a%20patient%20with%20Williams%20synd	1人	Jacken et al. 1997. Phosphoserine phosphatase deficiency in a patient with Williams syndrome.	1-2人	C6	T2	R2
	非ケトーシス型高グリシン血症 (NKH)	p74	GLDC, AMT, CCSH	シークエンス法・MLPA法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1357/	1:63,000	Applegarth et al. 2000. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia. Pediatrics.	10-20人	C3	T2	R0
	サルコシン血症	p74	SARDH		probably incidental finding	http://www.omim.org/entry/268900?search=number%3A%28268900%20OR%20604455%29&highlight=604455%2068900	1,350,000	Levy et al.1984. Massachusetts metabolic disorders screening programme.III. Sarcosinemia. Pediatrics	2-4人			
	Dグリセリン酸尿症	p74	GLYCTK		第3版で追加, may be incidental		12人	Sass et al. 2010. D-Glyceric aciduria is caused by genetic deficiency of D-Glycerate Kinase (GLYCTK). Hum Mutat.	1-2人			

1.8 オルニチン・プロリン代謝異常症	脳回状網脈絡膜萎縮症	p75	OAT	シークエンス法		http://www.omim.org/entry/258870?search=number%3A%28258870%20OR%20613349%29&highlight=258870%20613349	1;50,000	The hyperornithinemias, In: Scriver, C. R.; Beaudet, A. L.; Sly, W. S.; Valle, D. (eds.): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, Vol. II. New York: McGraw-Hill (8th ed.): 2001. Pp. 1857-1895.	10-20人	C3	T2	R0
	高プロリン血症 I 型	p75	PRODH		incidental finding/ related to schizophrenia?	http://www.omim.org/entry/239500?search=number%3A%28239500%20OR%20606810%29&highlight=239500%20606810						
	高プロリン血症 II 型	p75	ALDH4A1		may be asymptomatic	http://www.omim.org/entry/239510?search=number%3A%28239510%20OR%20606811%29&highlight=239510%20606811	>50人	Flynn et al, 1989. Type II hyperprolinaemia in a pedigree of Irish travellers. Arch Dis Child.				
	低プロリン血症	p75	P5CS	シークエンス法			3家系(2000年-20011年に報告にされた)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22170564	1-2人	C6	T2	R2
	Δ1ピロリン5カルボン酸還元酵素欠損症	p75	PYCR1	シークエンス法	第3版で追加	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mutation%20in%20PYCR1%20cause%20cutis%20laxa%20with%20progeroid%20feature.%20Nat%20	>40人(2009年に初めて報告された)	Reversade et al. 2009. Mutation in PYCR1 cause cutis laxa with progeroid feature. Nat Genet	1-2人	C6	T2	R2
	Hadroxyprorinemia	p75	hydroxy-L-proline oxidase		probably non-disease	http://www.omim.org/entry/237000	2人(1979年に報告にされた)	Roesel et al, 1979. Hydroxyproline metabolism in two sisters with hydroxyprolinemia. Hum Hered.				
1.9 アミノ酸輸送障害	リジン尿性タンパク不耐症	p76	SLC7A7	シークエンス法/欠失・重複の検出(研究目的)		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1361/	1;57,000	Koizumi et al, 2000. A cluster of lysinuric protein intolerance patients in a northern part of Iwate, Japan due to a founder effect. Hum Mutat	10-20人	C3	T2	R0
	シスチン尿症	p76	SLC3A1, SLC7A9	シークエンス法		http://www.omim.org/entry/220100?search=number%3A%28104614%20OR%20220100%20OR%20604144%29&highlight=220100%20104614	1;18,000	Ito et al, 1983, The incidence of cystinuria in Japan. J Urol.	30-600人	C3	T2	R0
	Hartnup病	p76	SLC6A19	シークエンス法		http://www.omim.org/entry/234500?search=number%3A%28234500%20OR%20608893%29&highlight=608893%20234500	1;16,000	Kuhara et al, 1999. Pilot study of gas chromatographic-mass spectrometric screening of newborn urine for inborn errors of metabolism after treatment with urease. J Chromatogr B Biomed Sci Appl	30-600人	C3	T2	R0
	イミノグリシン尿症	p76	SLC6A20, SLC6A19, SLC36A2		incidental finding, asymptomatic	http://www.omim.org/entry/242600						
1.10 その他のアミノ酸代謝異常症	グルタミン酸シンテンターゼ欠損症	p77	GS	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16763901	2人(2005年に報告にされた)	Häberle et al, 2005. Congenital glutamine deficiency with glutamine synthetase mutations.	1-2人	C6	T2	R2
1.11 γ-グルタミル回路異常症	γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ欠損症	p78	GGT1	シークエンス法		http://omim.org/entry/231950	>3人(1975, 1980, 1995年に報告にされた)	Wright et al, 1980. Gamma-glutamyl transpeptidase deficiency. J Inherit Metab Dis. etc.	1-2人	C3	T2	R0
	膜結合型ジペプチダーゼ(システイニルグリシナーゼ)欠損症	p78	DPEP3?			http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17397529	1人(2005年に報告にされた)	Ristoff, et al, 2007. Inborn errors in the metabolism of glutathione. Orphanet J Rare Dis.	1-2人			
	5-オキソプロリナーゼ欠損症	p78	OPLAH		possibly asymptomatic	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17397529	8人(1975-2005年に報告にされた)	Ristoff, et al, 2007. Inborn errors in the metabolism of glutathione. Orphanet J Rare Dis.	1-2人			
	γ-グルタミルシステイン合成酵素欠損症		GCLC	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17397529	9人(1974-2006年に報告にされた)	Ristoff, et al, 2007. Inborn errors in the metabolism of glutathione. Orphanet J Rare Dis.	1-2人	C3	T2	R0
	グルタチオン合成酵素欠損症	p78	GSS	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17397529	>70人	Ristoff, et al, 2007. Inborn errors in the metabolism of glutathione. Orphanet J Rare Dis.	1-2人	C3	T2	R0

1.12ペプチド代謝異常症	プロリダーゼ欠損症	p79	PEPD	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Human%20prolidase%20and%20prolidase%20deficiency%3A%20an%20overview%20of%20the%20characterization%20of%20the%20enzyme%20involved%20in%20proline%20recycling%20and%20on%20the%20effects%20of%20ist%20mutations	1~2:1,000,000	Roesel et al, 2008. Human prolidase and prolidase deficiency: an overview on the characterization of the enzyme involved in proline recycling and on the effects of its mutations. Amino Acids.	1~2人	C3	T2	R0
	高カルノシン血症	p79	CNSN		may be an incidental finding	http://www.omim.org/entry/21220						
	ホモカルノシン血症	p79	不明									
2 炭水化物代謝異常症	2.1 ガラクトース・フルクトース代謝異常症	p81	KHK		incidental finding							
	本態性フルクトース尿症	p81	ALDOB	シークエンス法			1:20,000	第3版	30~60人	C3	T2	R0
	古典型ガラクトース血症	p82	GALT	シークエンス法			1:20,000~50,000	Erin et al, 2009. Increased prevalence of mutant null alleles that cause hereditary fructose intolerance in the American population. J Inherit Metab Dis	10~20人	C3	T2	R0
	ガラクトキナーゼ欠損症	p82	GALK1	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1518/	1:100,000	Bosch et al, 2005. Identification of novel mutations in classical galactosemia. Hum Mutat	4~10人	C3	T2	R0
	UDP-ガラクトースエピメラーゼ欠損症	p82	GALE	シークエンス法			1:23,000	Misumi et al, 1981. Detection of UDP-galactose-4-epimerase deficiency in a galactosemia screening program. Clin Chim	30~60人	C3	T2	R0
2.2 糖新生異常症	フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ欠損症	p83	FBP1	シークエンス法			>日本人家系20	Kikawa et al, Identification of genetic mutations in Japanese patients with fructose-1,6-bisphosphatase deficiency Am J	1~2人	C3	T2	R0
	ホスホエノールピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症	p83	不明		unconfirmed disease entity							
2.3 糖原病	糖原病I型	p83	G6PC, SLC37A4	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1312/	1:100,000	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1312/	4~10人	G2	T2	R0
	糖原病II型	p84	GAA	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1261/	1:14,000~60,000	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1261/	20~60人	G2	T2	R0
	糖原病III型	p84	AGL	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26372/	1:100,000	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26372/	4~10人	G2	T2	R0
	糖原病IV型	p84	GBE1	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5300/	>30 Ashkenazi Jewish	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5300/	1~2人	G2	T2	R0
	糖原病VI型	p85	PYGL	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5941/	1:100,000	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5941/	4~10人	G2	T2	R0
	糖原病IX型	p85	PHKA2, PHKB, PHKG2	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55061/	1:100,000	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55061/	4~10人	G2	T2	R0
	糖原病0型	P85	GYS2	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Mutations%20in%20the%20liver%20glycogen%20synthase%20gene%20in%20children%20with%20hypoglycemia%20due%20to%20glycogen%20storage%20disease%20type%200	9人(1998, 2010年に報告にされた)	Orho et al, 1998. Mutations in the liver glycogen synthase gene in children with hypoglycemia due to glycogen storage disease type 0. J Clin Invest	1~2人	C6	T2	R2
	糖原病V型	p85	PYGM	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1344/	1:100,000	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1344/	4~10人	C3	T2	R0
	糖原病VII型	p85	PFKM	シークエンス法			?		1~2人	C3	T2	R0
	糖原病XI型	P85	SLC2A2	シークエンス法		http://www.omim.org/entry/227810?search=number%3A%28138160%20OR%20227810%29&highlight=227810%20138160	>112人	Santer et al, 2002. Fanconi-Bickel syndrome—a congenital defect of facilitative glucose transport	1~2人	C3	T2	R0
2.3 グリセロール代謝異常症	グリセロール不耐症	p86	不明		pathogen unknown							
	グリセロキナーゼ欠損症	p86	GK	シークエンス法/隣接遺伝子症候群(欠失の検出)		http://www.omim.org/entry/307030?search=number%3A%28300474%20OR%20307030%29&highlight=300474%20307030	>100人(1985年に報告にされた)	Sjarif et al, 2000. isolated and contiguous glycerol kinase gene disorders: review. J Inherit Metab Dis.	1~2人	C3	T2	R0
2.4 ペントース(五炭糖)/ポリオール代謝異常症	トランスアルドラーゼ欠損症	p87	TALDO1	シークエンス法		http://www.omim.org/entry/606003?search=number%3A%28602063%20OR%20606003%29&highlight=602063%20606003	<10人(2001年に報告にされた)		1~2人	C6	T2	R2