

	リボース-5-リン酸イソメラーゼ欠損症	p87	RPIA	シークエンス法			<10人(2005年に報告にされた)	Huck et al. 2004. Ribose-5-phosphate isomerase deficiency, new inborn error in the pentose phosphate pathway associated with a slowly progressive leukoencephalopathy	1-2人	C6	T2	R2
	本態性ペントース尿症	p87	DCXR		benign							
	食事性ペントース尿症	p87	?		benign							
	L-アラビノース尿症	p87	?arabitol dehydrogenase 欠損		described in a single patient							
2.5 糖輸送異常症	SGLT1欠損症: グルコース・ガラクトース吸収不全	p87	SLC5A1	シークエンス法		http://www.omim.org/entry/606824?search=number%3A%28182380%20OR%20606824%29&highlight=182380%20606824	>60人(1996年に報告にされた)	http://www.omim.org/entry/606824?search=number%3A%28182380%20OR%20606824%29&highlight=182380%20606824	1-2人	C6	T2	R2
	SGLT2欠損症: 腎性糖尿	p87	SLC5A2		benign		>30人(2002に報告にされた)	pub medで数えた	1-2人			
2.6 先天性高インスリン血症	先天性高インスリン血症	p88	KCNJ11, ABCC8, GCK, GLDH, SLC16A1.	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1375/	1,50,000	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1375/	10-20人	C3	T2	R0
3 脂肪酸・ケトン体代謝異常症	3.1 脂肪酸酸化およびケトン産生系の異常症											
	カルニチン輸送体欠損症(原発性カルニチン欠損症、カルニチン輸送異常症)	p92	SLC22A5	シークエンス法		http://www.omim.org/entry/212140?search=number%3A%28212140%20OR%20603377%29&highlight=603377%20212140#reference18	1,260,000	Koizumi et al. 1999. Genetic epidemiology of the carnitine transporter OCTN2 gene in a Japanese population and phenotypic characterization in Japanese pedigrees with primary systemic carnitine deficiency. Hum Molec. Genet.	2-4人	C3	T2	R0
	カルニチンパルミトイル基転移酵素 I (CPT1) 欠損症	p92	CPT1A	シークエンス法		http://www.omim.org/entry/212140?search=number%3A%28212140%20OR%20603377%29&highlight=603377%20212140	1,350,000	yamaguchi tandem#	2-4人	C3	T2	R0
	カルニチントランスロカーゼ(カルニチンアシルカルニチン輸送体)欠損症	p92	SLC25A20	シークエンス法		http://www.omim.org/entry/212138	>10(1996年に報告にされた)	Galron et al. 2004. Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: identification of a novel molecular defect in an Bedouin patient. J Inherit Metab Dis.	1-2人	C6	T2	R2
	カルニチンパルミトイル基転移酵素 II(CPT2) 欠損症	p92	CPT2	シークエンス法		http://www.omim.org/entry/212138	1,350,000	山口先生タンデムマスキリーニングパイロットスタディーより	2-4人	C3	T2	R0
	(極)長鎖アシルCoA脱水素酵素(VLCAD)欠損症	p93	ACADVL	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6816/	1,170,000	山口先生タンデムマスキリーニングパイロットスタディーより	4-10人	C3	T2	R0
	ミトコンドリア三頭酵素(MTP)欠損症, 長鎖ヒドロキシアシルCoA脱水素酵素(LCHAD)欠損症	p93	HADHA, HADHB	シークエンス法		http://www.omim.org/entry/609015?search=number%3A%28143450%20OR%20600890%20OR%20609015%29&highlight=600890%20143450	1,62,000	Ibdah et al. 1999. A fetal fatty acid oxidation disorders as a cause of liver disease in pregnant woman. N Engl J Med.	10-20人	C3	T2	R0
	中鎖アシルCoA脱水素酵素(MCAD)欠損症	p93	ACADM	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1424/	1,150,000	山口先生タンデムマスキリーニングパイロットスタディーより	4-10人	C3	T2	R0
	短鎖アシルCoA脱水素酵素(SCAD)欠損症	p94	ACADS	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63582/#scad.REF.vanmaldegem.2006.943	1,50,000	van Maldegem et al. 2006. Clinical, biochemical, and genetic heterogeneity in short-chain-acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. JAMA	10-20人	C3	T2	R0
	マルチプルアシルCoA脱水素酵素欠損症(グルタル酸尿症II型)	p94	ETFA,ETFB,ETFDH	シークエンス法		http://www.omim.org/entry/231680?search=number%3A%28130410%20OR%20231675%20OR%20231680%20OR%20608053%29&highlight=130410%20231675	1,260,000	山口先生タンデムマスキリーニングパイロットスタディーより	2-4人	C3	T2	R0
	HMG-CoA合成酵素欠損症	p94	HMGCS2	シークエンス法		The diagnosis of mitochondrial HMG-CoA synthetase deficiency	4人(1997年に報告にされた)	Zschocke et al. 2002. The diagnosis of mitochondrial HMG-CoA synthetase deficiency. J	1-2人	C6	T2	R2
	HMG-CoAリアーゼ欠損症	p94	HMGCL	シークエンス法		http://www.omim.org/entry/246450	日本人は5人	http://www.omim.org/entry/246450#reference14	1-2人	C3	T2	R0

3.2 ケトン体分解異常症	サクシニルCoA:3-オキソ酸CoA転移酵素(SCOT)欠損症	p95	SCOT	シークエンス法	http://www.omim.org/entry/245050?search=scot&highlight=scot	>10人	pub medで数えた	1-2人	C3	T2	R0	
	3-オキソチオラーゼ(ミトコンドリア・アセトアセチルCoA リアーゼ)欠損症	p95	AGAT1	シークエンス法	http://www.omim.org/entry/203750?search=number%3A%28203750%20OR%20607809%29&highlight=607809%20203750	1,232,000	Sarafoglou et al, 2011. Siblings with mitochondrial acetylcoyl-CoA thiolase deficiency not identified by newborn screening.	4-10人	C3	T2	R0	
4 エネルギー代謝	4.1 ピルビン酸代謝とKrebs回路異常	ピルビン酸脱水素酵素複合体(PDHC)欠損症	p97	PDHA1, PDHB,DLA T,DLD,PDH	シークエンス法		>400人		20-50人	C3	T2	R0
		ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症	p97	PC	シークエンス法	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6852/	1,250,000	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6852/	2-4人	C3	T2	R0
	2-オキソグルタル酸脱水素酵素複合体(KDHC)欠損症	p98	OGDH, DLST, DLD	シークエンス法		?		1-2人	C6	T2	R2	
	フマラーゼ欠損症(フマル酸尿症)	p98	FH	シークエンス法	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1506/	<100人(1983年に報告、1993年に遺伝子同定)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1506/	1-2人	C3	T2	R0	
4.2 ミトコンドリア呼吸鎖異常症	Leigh症候群	p106	MT-ATP6, SURF1, SDHAPDHA1	シークエンス法	http://www.omim.org/entry/256000?search=number%3A%28157655%20OR%20161015%20OR%20185620%20OR%20220110%20OR%20256000%20OR%20300078%20OR%20600857%20OR%20601825%20OR%20602125%20OR%20602141%20OR%20602694%20OR%20603644%20OR%20603647%20OR%20604272%20OR%20609653%29&highlight=157655%20161015	1.2;100,000	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1203/	1-2人	C3	T2	R0	
	mtDNA欠乏症候群	p106	POLG, DGUOK, C10ORF2, MPV17,TK2, SUCLA2, SUCLG1, RRM2B	シークエンス法		1.2;100,000	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1203/	1-2人	C3	T2	R0	
	Alpers症候群	p106	POLG, C10ORF2	シークエンス法		1.2;100,000	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1203/	1-2人	C3	T2	R0	
	MELAS症候群	p107	MT-TL1, MT-ND5, POLG	シークエンス法	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1233/	16.3;100,000	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1233/	10-20人	C3	T2	R0	
	LHON症候群	p107	MT-ND4, MT-ND1, MT-ND6	シークエンス法	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1298/	1;30,000-50,000	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1298/	20-30人	C3	T2	R0	
	CPEO症候群	p107	mtDNA deletion, POLG, POLG2, C10ORF2, SLC25A4, RRM2B	シークエンス法		1.2;100,000	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1203/	60-100人	C3	T2	R0	
	Kearns-Sayre(KSS)症候群	p107	large mtDNA deletion+/-duplication,	シークエンス法		1.2;100,000	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1203/	60-100人	C3	T2	R0	
	Pearson症候群	p108	large mtDNA deletion+/-	シークエンス法	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1520/	1.2;100,000	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1203/	60-100人	C3	T2	R0	
	MNGIE症候群	p108	TYMT	シークエンス法	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1179/	<70人	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1179/	1-2人	C3	T2	R0	
	MERRF症候群	p108	MT-TK	シークエンス法	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1520/	1;50,000-400,000	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1520/	10-20人	C3	T2	R0	

4.3 クレアチン合成異常症	グアニジノ酢酸メチル基転移酵素 (GAMT) 欠損症	p111	GAMT	シーケンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3794/	52(1990年代報告)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3794/	1-2人	C6	T2	R2	
	アルギニン:グリシンアミノ基転移酵素 (AGAT) 欠損症	p111	GATM	シーケンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3794/	7(1990年代報告)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3794/	1-2人	C6	T2	R2	
	クレアチン輸送体欠損症	p111	SLC6A8	シーケンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3794/	>150人	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3794/	1-2人	C3	T2	R0	
5.1 プリン代謝異常症	ホスホリボシルピロリン酸合成酵素 (PRPS) の過剰な活性増加	p113	PRPS1	シーケンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1973/	30人(1973年に報告、1986年に遺伝子同定)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1973/	1-2人	C3	T2	R0	
	アデニルコハク酸リアーゼ (ADSL) 欠損症	p114	ADSL	シーケンス法		http://www.omim.org/entry/608222?search=Adenylosuccinate%20lyase%20deficiency&highlight=deficiency%20lyase%20adenylosuccinate	<60人(1997年に報告)	Jurecka et al. 2012. Magnetic resonance imaging of the brain in adenylosuccinate lyase deficiency: a report of seven cases and a review of the literature.	1-2人	C6	T2	R2	
	5-アミノ-4-イミダゾールカルボキサミドリボシド尿症	p114	ATIC	シーケンス法	第3版で追加			1人(2004年に報告にされた)	Maré et al. 2004. AICA-ribosiduria: a novel, neurologically devastating inborn error of purine biosynthesis caused by mutation of ATIC. Am J Hum Genet.	1-2人	C3	T2	R2
	筋アデニル酸デアミナーゼ (AMPD1) 欠損症	p114	AMPD1		unlikely to be a clinical relevance				Hanisch et al. 2008. AMP deaminase deficiency in skeletal muscle is unlikely to be of clinical relevance. J Neurol.				
	アデノシンデアミナーゼ (ADA) 欠損症	p114	ADA	シーケンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1483/	1,200,000-1,000,000	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1483/	4-10人	C3	T2	R0	
	プリンヌクレオシドホスホリラーゼ (NP) 欠損症	p114	PNP	シーケンス法				67人(1976年に報告にされた)	Walker et al. 2011. Purine Nucleoside phosphorylase deficiency: A mutation update. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.	1-2人	C3	T2	R0
	キサンチン尿症	p114	XDH	シーケンス法		http://www.omim.org/entry/278300?search=number%3A%28278300%20OR%20607633%29&highlight=607633%20278300	>20(1959年に報告、1997年に遺伝子同定)	pub medで数えた	1-2人	C3	T2	R0	
	家族性若年性高尿酸血症性腎症	p115	UMOD, REN	シーケンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53700/	10家系(1950年代から報告されている)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53700/	1-2人	C3	T2	R0	
	レッシュナイハン症候群	p115	HPRT	シーケンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1149/	1,380,000	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1149/	2-4人	C3	T2	R0	
	アデニン ホスホリボシルトランスフェラーゼ (APRT) 欠損症	p115	APRT	シーケンス法		http://www.omim.org/entry/102600	>72家系	Kamatani et al. 1992. Only three mutations account for almost all defective alleles causing adenine phosphoribosyltransferase deficiency in Japanese patients. J Clin Invest.	1-2人	C3	T2	R0	
	5.2 ピリミジン代謝異常症	遺伝性オロト酸尿症	p115	UMPS	シーケンス法		http://www.omim.org/entry/258900?search=number%3A%28258900%20OR%20258920%20OR%20613891%29&highlight=258920%20258900	>15人(1964年に報告、1997年に遺伝子同定)	http://www.omim.org/entry/258900?search=number%3A%28258900%20OR%20258920%20OR%20613891%29&highlight=258920%20258900	1-2人	C3	T2	R0
		ピリミジン-5'-ヌクレオチダーゼ欠損症	p115	NT5C	シーケンス法			>40人(1970年代に報告)	Marinaki et al. 2001. Genetic basis of hemolytic anemia caused by pyrimidine 5' nucleotidase deficiency. Blood.	1-2人	C3	T2	R0
ジヒドロピリミジン脱水素酵素 (DPD) 欠損症		p116	DPYD	シーケンス法		http://www.omim.org/entry/274270?search=number%3A%28274270%20OR%20612779%29&highlight=274270%20612779#reference13	1:10,000	Sumi et al. 1996. Dihydropyrimidinuria without clinical symptoms. J Inher Metab Dis.	100人	C3	T2	R0	
ジヒドロピリミジナーゼ (DHP) 欠損症		p116	DPYS		may be asymptomatic								
ウレイドプロピオナーゼ欠損症		p116	UPB1	シーケンス法		http://www.omim.org/entry/210100?search=number%3A%28210100%20OR%20606673%29&highlight=210100%20606673	6人(1950年代報告)	Yapito-Lee et al. 2008. Beta-ureidopropionase deficiency presenting with congenital anomalies of the urogenital and colorectal systems. Mol Genet Metab.	1-2人	C3	T2	R0	

5.3 その他のヌクレオチド代謝異常症	ヌクレオチダーゼの過剰な活性増加(ヌクレオチド欠乏症候群)	p116	?															
6 ス テ ロ ー ル 代 謝	6.1 ステロール生合成異常症																	
	メバロン酸尿症、高IgD症候群	p118	MVK	シークエンス法			http://www.omim.org/entry/610377?search=number%3A%28251170%20OR%20610377%29&highlight=251170%20610377	>180人	Haas et al, 2006. Mevalonate kinase deficiencies: from mevalonic aciduria to hyperimmunoglobulinemia D. <i>Am J Hum Genet</i> .	1-2人	C3	T2	R0					
	デスマステロロシス	p118	DHCR24	シークエンス法			http://www.omim.org/entry/602398?search=number%3A%28602398%20OR%20606418%29&highlight=606418%20602398	2人(1992年に報告、1998年に遺伝子同定)	Zolotushko et al. The desmosterolosis phenotype: spasticity, microcephaly and micrognathia with agenesis of corpus callosum and loss of white matter. <i>Eur J Hum Genet</i> .	1-2人	C6	T2	R2					
	Antley-Bixler症候群(ラノステロロシス)	p118	POR	シークエンス法			http://www.omim.org/entry/274270?search=number%3A%28274270%20OR%20612779%29&highlight=274270%20612779#reference13	>50(1979年に報告、1994年に遺伝子同定)	http://www.omim.org/entry/274270?search=number%3A%28274270%20OR%20612779%29&highlight=274270%20612779#reference13	1-2人	C3	T2	R0					
	3βヒドロキシステロールΔ14レダクターゼ異常(Greenberg異形成、Pelger-Huet奇形)	p118	LBR	シークエンス法			http://www.omim.org/entry/215140?search=number%3A%28215140%20OR%20600024%29&highlight=215140%20600024	>20 家系(1988年に報告、2003年に遺伝子同定)	Herman et al, 2003 Disorders of cholesterol biosynthesis. <i>Hum Mol Genet</i> .	1-2人	C3	T2	R0					
	ステロールC4メチルオキシダーゼ欠損症	p118	SC4MOL	シークエンス法	第3版で追加			1人(2011年に報告)	He et al, 2011. Mutations in the human SC4MOL gene encoding a methyl sterol oxidase cause psoriasisform dermatitis, microcephaly, and developmental delay. <i>J Clin Invest</i> .	1-2人	C6	T2	R2					
	CHILD症候群(X連鎖優性)	p119	NSDHL	シークエンス法			http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK51754/	>60人(1968年に報告、2000年に遺伝子同定)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK51754/	1-2人	C3	T2	R0					
	Conradi-Hünemann点状軟骨異形成(X連鎖性優性)	p119	EBP	シークエンス法			http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55062/	>80人(1971年に報告、1999年に遺伝子同定)	Herman et al, 2003 Disorders of cholesterol biosynthesis. <i>Hum Mol Genet</i> .	1-2人	C3	T2	R0					
	ラノステロロシス	p119	SC5DL	シークエンス法				2人(2002年に報告)	Herman et al, 2003 Disorders of cholesterol biosynthesis. <i>Hum Mol Genet</i> .	1-2人	C6	T2	R2					
Smith-Lemli-Opitz症候群	p119	DHCR7	シークエンス法			Herman et al, 2003 Disorders of cholesterol biosynthesis. <i>Hum Mol Genet</i> .	1;50,000	Herman et al, 2003 Disorders of cholesterol biosynthesis. <i>Hum Mol Genet</i> .	10-20人	C3	T2	R0						
6.2 胆汁酸生合成異常症	胆汁うっ滞と吸収不良を伴う胆汁酸合成異常症	p120	HSD3B7, AKR1D1, CYP7B1	シークエンス法			http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22095780	HSD3B7 (1 家系、2011年) AKR1D1(6人、2003年)、CYP7B1 (3人、1998年)			C6	T2	R2					
	脳髄黄色腫症	p120	CYP27A1	シークエンス法	第3版で追加		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1409/	1;50,000	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1409/	10-20人	C3	T2	R0					
	コレステロール7αヒドロキシラーゼ欠損症	p120	CYP7A1	シークエンス法	第3版で追加		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12093894	1人(2002年に報告)		1-2人	C6	T2	R2					
	胆汁酸アミド化障害	p120	BAAT	シークエンス法			http://www.omim.org/entry/607748?search=number%3A%28602938%20OR%20607748%29&highlight=602938%20607748	2人(1997年に報告、2002年に遺伝子同定)		1-2人	C6	T2	R2					
7 ポ ル フ イ リ ン	急性間欠性(肝性)ポルフィリン症	p122	HMBS	シークエンス法			http://www.omim.org/entry/176000?search=number%3A%28176000%20OR%20609806%29&highlight=176000%20609806	188	Kondo et al, 2003. Porphyrrias in Japan: compilation of all cases reported through 2002. <i>Int J Hemat</i>	4-10人	C3	T2	R0					
	多様性ポルフィリン症	p122	PPOX	シークエンス法	第3版で追加		http://www.omim.org/entry/176200?search=number%3A%28176200%20OR%20600923%29&highlight=176200%20600923	54	Kondo et al, 2003. Porphyrrias in Japan: compilation of all cases reported through 2002. <i>Int J Hemat</i>	4-10人	C3	T2	R0					

		遺伝性コプロポルフィリン症	p122	CPOX	シーケンス法	第3版で追加	http://www.omim.org/entry/121300?search=number%3A%28121300%20OR%20612732%29&highlight=121300%20612732	37	Kondo et al. 2003. Porphyrias in Japan: compilation of all cases reported through 2002. Int J Hemat	4-10人	C3	T2	R0
		アミノレブリン酸デヒドラターゼ欠損性ポルフィリン症	p122	ALAD	シーケンス法	第3版で追加	http://www.omim.org/entry/612740?search=number%3A%28125270%20OR%20612740%29&highlight=125270%20612740	1	Kondo et al. 2003. Porphyrias in Japan: compilation of all cases reported through 2002. Int J Hemat	1-2人	C3	T2	R0
		晩発性皮膚ポルフィリン症(慢性肝性ポルフィリン症)	p123	UROD	シーケンス法		http://www.omim.org/entry/176090?search=number%3A%28176090%20OR%20176100%20OR%20613521%29&highlight=176100%20176090	303	Kondo et al. 2003. Porphyrias in Japan: compilation of all cases reported through 2002. Int J Hemat	4-10人	C3	T2	R0
		肝赤芽球性ポルフィリン症	p123	UROD	シーケンス法	第3版で追加	http://www.omim.org/entry/176090?search=number%3A%28176090%20OR%20176100%20OR%20613521%29&highlight=176100%20176090	5	Kondo et al. 2003. Porphyrias in Japan: compilation of all cases reported through 2002. Int J Hemat	1-2人	C3	T2	R0
		先天性赤芽球性ポルフィリン症	p123	UROS	シーケンス法		http://www.omim.org/entry/263700?search=number%3A%28263700%20OR%20606938%29&highlight=263700%20606938	34	Kondo et al. 2003. Porphyrias in Japan: compilation of all cases reported through 2002. Int J Hemat	4-10人	C3	T2	R0
		赤芽球性(肝型)プロトポルフィリン症	p123	FECH	シーケンス法		http://www.omim.org/entry/612386?search=number%3A%28177000%20OR%20612386%29&highlight=612386%20177000	154	Kondo et al. 2003. Porphyrias in Japan: compilation of all cases reported through 2002. Int J Hemat	4-10人	C3	T2	R0
		X連鎖性プロトポルフィリン症	p123	ALAS2	シーケンス法	第3版で追加	http://www.omim.org/entry/300751?search=number%3A%28300751%20OR%20301300%29&highlight=300751%20301300			1-2人	C3	T2	R0
8 リ ポ タ ン パ ク 代 謝	8.1 高コレステロール血症	家族性高コレステロール血症(FH)	p125	LDLR	シーケンス法		http://www.omim.org/entry/143890?search=number%3A%28143890%20OR%20606945%29&highlight=143890%20606945	1;1,000,000	http://www.omim.org/entry/143890?search=number%3A%28143890%20OR%20606945%29&highlight=143890%20606945	1-2人	C3	T2	R0
		家族性ApoB-100欠損症(FDB)	p125	APOB	シーケンス法		http://www.omim.org/entry/144010?search=number%3A%28107730%20OR%20144010%29&highlight=107730%20144010	1;700	第3版	100人	C3	T2	R0
		シトステロール血症(= フィトステロール血症)	p125	ABCG5, ABCG8	シーケンス法		http://www.omim.org/entry/210250?search=number%3A%28210250%20OR%20605459%20OR%20605460%29&highlight=210250%20605459	45人(1974年に報告、2000年に遺伝子同定)	Pullinger et al. 2003. Primary hypercholesterolemia: genetic causes and treatment of five monogenic disorders. Expert Rev Cardiovasc Ther	1-2人	C3	T2	R0
8.2 高中性脂肪血症	家族性高カイロミクロン血症 (Fredericksonの分類における高リポタンパク血症の I・V型)	p126	LPL, APOC2	シーケンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1308/	1;1,000,000	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1308/	1-2人	C3	T2	R0	
	家族性高中性脂肪血症	p126	APO5, LIP1		mostly asymptomatic, metabolic syndrome								
8.3 混合型高脂血症	家族性複合型高脂血症	p126	USF1	シーケンス法			1;100	http://www.nanbyou.or.jp/entry/9	100人	C3	T2	R0	
	Ⅲ型高脂血症(家族性異βリポタンパク血症)	p126	APOE	シーケンス法			1;3,300-5,000	http://www.nanbyou.or.jp/entry/9	100人	C3	T2	R0	
	肝リパーゼ欠損症	p126	LIPC	シーケンス法		http://www.omim.org/entry/614025?search=number%3A%28151670%20OR%20614025%29&highlight=151670%20614025	本邦では1家系のみ	http://system.nanbyou.or.jp/kenkyuhan/pdf/11_taisya.pdf	1-2人	C3	T2	R0	
8.4 HDL代謝異常症	アポリポタンパク I 欠損症	p127	APOA1	シーケンス法		http://www.omim.org/entry/604091?search=number%3A%28107680%20OR%20604091%29&highlight=107680%20604091	>10人(1994年に報告)		1-2人	C6	T2	R2	
	Tangier病	p127	ABCA1	シーケンス法		http://www.omim.org/entry/205400?search=number%3A%28205400%20OR%20600046%29&highlight=600046%20205400	50人(1961年に報告、1999年に遺伝子同定)	pub medで数えた	1-2人	C3	T2	R0	

		レシチン・コレステロール・アシルトランスフェラーゼ欠損症	p127	LCAT	シークエンス法	第2版ではFish-eye diseaseと記載	http://www.omim.org/entry/245900?search=number%3A%28136120%20OR%20245900%20OR%20606967%29&highlight=245900%20136120	(1967年に報告、1983年に遺伝子同定。遺伝子同定前はfish eye syndromeと称されていたが、現在はLCAT欠損)	rare	1-2人	C3	T2	R0
		家族性高 α リポタンパク血症	p127	G6PD		病的意義なし(長寿になるだけ?)							
8.5LDLコレステロールおよび中性脂肪の低下をきたす疾患		家族性無 β リポタンパク血症	p128	MTTP	シークエンス法		http://www.omim.org/entry/200100?search=abetalipoproteinemia&highlight=abetalipoproteinemia	本邦では3家系	http://system.nanbyou.or.jp/kenkyuhan/pdf/11_taisyu.pdf	1-2人	C3	T2	R0
		家族性低 β リポタンパク血症	p128	APOB	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12639976	>7家系(1998年に報告)		1-2人	C6	T2	R2
		Anderson病	p128	SAR1B	シークエンス法		http://www.omim.org/entry/246700?search=chryomicron%20retention&highlight=chryomicron%20retention	35人(1961年に報告、2003年に遺伝子同定)	Dannoura et al, 1999. Anderson's disease: exclusion of apolipoprotein and intracellular lipid transport genes.	1-2人	C3	T2	R0
							http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1162/	1,100,000-500,000	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1162/	4-10人	C3	T2	R0
9 ライソゾーム代謝	9.1 ムコ多糖症 (MPS)	MPS I型(Hurler病、Scheie病)	p133	IDUA	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1162/	1,100,000-500,000	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1162/	4-10人	C3	T2	R0
		MPS II型(Hunter病)	p134	IDS	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1274/	1,100,000-170,000	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1274/	4-10人	C3	T2	R0
		MPS III型(Sanfilippo病)	p134	SGSH, NAGLU, HGSNAT, GNS	シークエンス法		http://www.omim.org/entry/252920?search=number%3A%28252920%20OR%20609701%29&highlight=252920%20609701	1,58,000	http://www.omim.org/entry/252920?search=number%3A%28252920%20OR%20609701%29&highlight=252920%20609701	10-20人	C3	T2	R0
		MPS IV型(Morquio病)	p134	GALNS, GLB1	シークエンス法		http://www.omim.org/entry/253000?search=number%3A%28253000%20OR%20612222%29&highlight=253000%20612222	1,640,000	http://www.omim.org/entry/253000?search=number%3A%28253000%20OR%20612222%29&highlight=253000%20612222	1-2人	C3	T2	R0
		MPS VI型(Maroteaux-Lamy病)	p134	ARSB	シークエンス法		http://www.omim.org/entry/253200?search=number%3A%28253200%20OR%20611542%29&highlight=253200%20611542	1,320,000	http://www.omim.org/entry/253200?search=number%3A%28253200%20OR%20611542%29&highlight=253200%20611542	2-4人	C3	T2	R0
		MPS VII型(Sly病)	p134	GUSB	シークエンス法		http://www.omim.org/entry/253220?search=number%3A%28253220%20OR%20611499%29&highlight=611499%20253220	1,2,111,000	Meikle et al, 1999. Prevalence of lysosomal storage diseases. JAMA.#	1-2人	C3	T2	R0
		MPS IX型(Natowicz病)	p134	HYAL1	シークエンス法				2人(1996, 1999年に報告)	Natowicz et al, 1996. Clinical and biochemical manifestations of hyaluronidase deficiency. New Eng J Med.	1-2人	C6	T2
9.2 オリゴ糖症		α -マンノシドーシス	p135	MAN2B1	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1396/	1,500,000	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1396/	1-2人	C3	T2	R0
		シアリドーシス	p135	NEU1	シークエンス法			1,4,222,000	Meikle et al, 1999. Prevalence of lysosomal storage diseases.	2-4人	C3	T2	R0
		β -マンノシドーシス	p135	MANBA	シークエンス法		http://www.omim.org/entry/248510?search=number%3A%28248510%20OR%20609489%29&highlight=248510%20609489	20人(1986年に報告、1998年に遺伝子同定)	Sabourdy et al, 2009. A MANBA mutation resulting in residual beta-mannosidase activity associated with severe leukoencephalopathy: a possible pseudodeficiency variant. BMC Med Genet.	1-2人	C3	T2	R0
		フコシドーシス	p135	FUCA1	シークエンス法		http://www.omim.org/entry/230000?search=number%3A%28230000%20OR%20612280%29&highlight=230000%20612280#reference34	<100人(1967年に報告、1988年に遺伝子同定)	Willems et al, 1991. Fucosidosis revisited: a review of 77 patients. Am J Med Genet.	1-2人	C3	T2	R0
		Schindler病	p135	NAGA	シークエンス法		http://www.omim.org/entry/609241?search=number%3A%28104170%20OR%20609241%29&highlight=104170%20609241	>11人(1987年に報告、1996年に遺伝子同定)	Bakker et al, 2001. Human alpha-N-acetylglactosaminidase deficiency: no association with neuroaxonal dystrophy? Europ J Hum Genet.	1-2人	C3	T2	R0
		アスパルチルグルコサミン尿症	p135	AGA	シークエンス法		http://www.omim.org/entry/208400?search=number%3A%28208400%20OR%20613228%29&highlight=208400%20613228	>130人	http://www.omim.org/entry/208400?search=number%3A%28208400%20OR%20613228%29&highlight=208400%20613228	1-2人	C3	T2	R0

9.3 スフィンゴリ ピドーシス	GM ₁ ガングリオシドーシス	p136	GLB1	シークエンス法		http://www.omim.org/entry/230500?search=number%3A%28230500%20OR%2030600%20OR%20230650%20OR%20611458%29&highlight=230600%20230500	1,422,000	Meikle et al, 1999. Prevalence of lysosomal storage diseases. JAMA.#	2-4人	C3	T2	R0
	GM ₂ ガングリオシドーシス(Tay Sachs病、Sandhoff病)	p137	HEXA, HEXB	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1218/	1,250,000-360,000	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1218/	2-4人	C3	T2	R0
	異染性脳白質変性症(MLD)	p137	ARSA	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1130/	1,400,000-160,000	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1130/	4-10人	C3	T2	R0
	Krabbe病(グロボイド細胞性脳白質変性症)	p137	GALC	シークエンス法、欠失の検出		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1238/	1,100,000	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1238/	4-10人	C3	T2	R0
	ニーマンピック病I型(A、B型)	p138	SMPD1	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1370/	1,250,000	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1370/	2-4人	C3	T2	R0
	ニーマンピック病II型(=C、D型)	p138	NPC1, NPC2	シークエンス法	第3版ではD型が削除	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1296/	1,150,000	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1296/	4-10人	C3	T2	R0
	ゴーシェ病	p138	GBA	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1269/	1,40,000-60,000	http://www.japan-lsd-mhlw.jp/lzd_doctors/gaucher.html	20-30人	C3	T2	R0
	ファブリー病	p139	GLA	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1292/	1,3000	Spada et al, 2006. High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. Am J Hum Genet.	100人	C3	T2	R0
	Farber病	p139	ASAH	シークエンス法		http://www.omim.org/entry/228007?search=number%3A%28228000%20OR%20613468%29&highlight=228000%20613468	>50人(1962年に報告、1996年に遺伝子同定)	http://www.omim.org/entry/228007?search=number%3A%28228000%20OR%20613468%29&highlight=228000%20613468#reference4	1-2人	C3	T2	R0
9.4 神経セロイド リポフスチン症	先天性神経セロイドリポフスチン症	p140	CTSD	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1428/	1.5-9;1,000,000	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1428/	10-60人	C3	T2	R0
	乳児型(Santavuori-Haltia病、CLN1)	p140	PPT1	シークエンス法					10-60人	C3	T2	R0
	遅発乳児型神経セロイドリポフスチン症(CLN2、CLN5、CLN6、CLN7)	p140	TPP1, CLN5, CLN6, MFSD8	シークエンス法					10-60人	C3	T2	R0
	若年型神経セロイドリポフスチン症(Batten病、Vogt-Spielmeyer病、CLN3)	p141	CLN3, PPT1, TPP1	シークエンス法					10-60人	C3	T2	R0
	成人型神経セロイドリポフスチン症(Kufs病、CLN4)	p141	CTSD, PPT1, CLN3, CLN5	シークエンス法					10-60人	C3	T2	R0
9.5 ライソゾーム 膜の転送障害	システチン症	p141	CTNS	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1400/	1,100,000-200,000	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1400/	4-10人	C3	T2	R0
	シアル酸蓄積病(Salla病)	p141	SLC17A5	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1470/	>150人	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1470/	1-2人	C3	T2	R0
9.6 その他のライ ソゾーム病	ムコリピドーシスII型(I-cell病)	p142	GNPTA	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1828/	1,252,000	Okada et al, 1985. I-cell disease: clinical studies of 21 Japanese cases. Clin Genet.	2-4人	C3	T2	R0
	ムコリピドーシスIII型	p142	GNPTA, GNPTG	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1875/	1;1,100,000-2,500,000	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1875/	1-2人	C3	T2	R0
	ムコリピドーシスIV型	p142	MCOLN1	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1214/	>20人(1974年に報告、2000年に遺伝子同定)	http://www.omim.org/entry/252650?search=number%3A%28252650%20OR%20605248%29&highlight=605248%20252650	1-2人	C3	T2	R0
	Wolman病	p142	LIPA	シークエンス法			1,704,000	Meikle et al, 1999. Prevalence of lysosomal storage diseases.	1-2人	C3	T2	R0
	Danon病	p142	LAMP2	シークエンス法	第3版で追加		>84(1940年に報告、2000年に遺伝子同定)	http://www.omim.org/entry/300257?search=number%3A%28300257%20OR%20309060%29&highlight=309060%20300257	1-2人	C3	T2	R0
	カテプシンA欠損症(ガラクトシアリドーシス)	p142	PPGB	シークエンス法		http://www.omim.org/entry/603174?search=number%3A%28236250%20OR%20603174%20OR%20607093%29&highlight=236250%20603174	>日本人19人(1979年に報告、1991年に遺伝子同定)	http://www.omim.org/entry/603174?search=number%3A%28236250%20OR%20603174%20OR%20607093%29&highlight=236250%20603174	1-2人	C3	T2	R0

		カテプシンC欠損症 (Papillon-Lefevre症候群)	p142	CTSC	シークエンス法	第3版で追加	http://www.omim.org/entry/245000?search=number%3A%28245000%20OR%20602365%29&highlight=602300%20245000	>50人(1988年に報告、1999年に遺伝子同定)		1-2人	C3	T2	R0
		カテプシンK欠損症	p142	CTSK	シークエンス法	第3版で追加	http://www.omim.org/entry/265800?search=number%3A%28265800%20OR%20601105%29&highlight=265800%20601105	>24人(1962年に報告、1996年に遺伝子同定)		1-2人	C3	T2	R0
10.	ペルオキシソーム代謝	ペルオキシソーム生合成異常症 (Zellweger症候群スペクトラム)	p143,144	PEX1,2,3,5,10,12,14,16,19,26	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1448/	1,500,000	Shimozawa 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.	1-2人	C3	T2	R0
		ペルオキシソームβ酸化障害	p144	HSD17B4, ACOX, SCP2	シークエンス法		http://www.omim.org/entry/261515?search=number%3A%28261515%20OR%20601860%29&highlight=261515%20601860	>120人	http://www.omim.org/entry/261515?search=number%3A%28261515%20OR%20601860%29&highlight=261515%20601860	1-2人	C3	T2	R0
		肢根型点状軟骨異形成症	p144	PEX7, AGPS, GNPAT	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1270/	1,100,000	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1270/	4-10人	C3	T2	R0
		X連鎖性副腎白質ジストロフィー(ALD)	p145	ABCD1	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1315/	1:20,000-50,000	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1315/	20-30人	C3	T2	R0
		Refsum病	p145	PHYH	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1353/	1:1,000,000	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1353/	1-2人	C3	T2	R0
		α-メチル-アシル-CoAラセマーゼ欠損症	p145	AMACR	シークエンス法		http://www.omim.org/entry/604489	6人(2000年に報告)	pub medで数えた	1-2人	C3	T2	R2
		無カタラーゼ血症	p145	CAT	シークエンス法			>13家系 (1948年に報告)	Goth et al. A new type of inherited catalase deficiencies: ist characterization and comparison to the Japanese and Swiss type of acatalasemia	1-2人	C3	T2	R0
		原発性高シュウ酸尿症1型	p145	AGXT	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1283/	1-3;1,000,000	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1283/	1-2人	C3	T2	R0
		マリブレー低身長症	p145	TRIM37	シークエンス法	第3版で追加	http://www.omim.org/entry/253250?search=number%3A%28253250%20OR%20605073%29&highlight=605073%20253250	>110人	Karkberg et al, 2004, Mulibrey nanism: clinical features and diagnostic criteria. J Med Genet.	1-2人	C3	T2	R0
11.	11.1 先天性グリコシル化(糖化)異常症 (CDG)	CDG Ia型	p148	PMM2	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1110/	1,200,000	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1110/	30-60人	C6	T2	R2
		CDG Ib型	p148	PMI	シークエンス法		http://www.omim.org/entry/602579?search=number%3A%28154550%20OR%20602579%29&highlight=602579%20154550	>30人	http://www.omim.org/entry/602579?search=number%3A%28154550%20OR%20602579%29&highlight=602579%20154550	1-2人	C6	T2	R2
		CDG Ic型	p148	ALG6	シークエンス法		http://www.omim.org/entry/603147?search=number%3A%28603147%20OR%20604566%29&highlight=603147%20604566	>10人	http://www.omim.org/entry/603147?search=number%3A%28603147%20OR%20604566%29&highlight=603147%20604566	1-2人	C6	T2	R2
		CDG Id型	p148	ALG3	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1332/	2人	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1332/	1-2人	C6	T2	R2
		CDG Ie型	p148	DPM1	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1332/	5人	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1332/	1-2人	C6	T2	R2
		CDG If型	p148	MPDU1	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1332/	5人	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1332/	1-2人	C6	T2	R2
		CDG Ig型	p148	ALG12	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1332/	7人	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1332/	1-2人	C6	T2	R2
		CDG Ih型	p148	ALG8	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1332/	4人	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1332/	1-2人	C6	T2	R2
		CDG Ii型	p148	ALG2	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1332/	1人	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1332/	1-2人	C6	T2	R2
		CDG Ik型	p149	ALG1	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1332/	4人	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1332/	1-2人	C6	T2	R2
		CDG Il型	p149	ALG9	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1332/	2人	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1332/	1-2人	C6	T2	R2

	CDG Im型	p149	DOLK	シーケンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1332/	4人	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1332/	1-2人	C6	T2	R2	
	CDG In型	p149	RFT1	シーケンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1332/	7人	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1332/	1-2人	C6	T2	R2	
	CDG Io型	p149	DPM3	シーケンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1332/	1人	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1332/	1-2人	C6	T2	R2	
	CDG Ip型	p149	ALG11	シーケンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1332/	1人	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1332/	1-2人	C6	T2	R2	
	CDG Iq型	p149	SRD5A3	シーケンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1332/	19人	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1332/	1-2人	C6	T2	R2	
	CDG IIa型	p149	MGAT2	シーケンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1332/	4人	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1332/	1-2人	C6	T2	R2	
	CDG IIb型	p149	GCS1	シーケンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1332/	2人	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1332/	1-2人	C6	T2	R2	
	CDG IIc型	p149	FUCT1	シーケンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1332/	2人	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1332/	1-2人	C6	T2	R2	
	CDG IId型	p150	B4GALT1	シーケンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1332/	2人	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1332/	1-2人	C6	T2	R2	
	CDG IIe型	p150	COG7	シーケンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1332/	2人	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1332/	1-2人	C6	T2	R2	
	CDG IIIf型	p150	SLC35A1	シーケンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1332/	2人	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1332/	1-2人	C6	T2	R2	
	CDG IIg型	p150	COG1	シーケンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1332/	2人	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1332/	1-2人	C6	T2	R2	
	CDG IIh型	p150	COG8	シーケンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1332/	2人	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1332/	1-2人	C6	T2	R2	
	CDG IIi型	p150	ATP6V0A2	シーケンス法	gene reviewでは、III、ILのみ research on!	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1332/	2人	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1332/	1-2人	C6	T2	R2	
	CDG IIj型	p150	COG4	シーケンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1332/	2人	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1332/	1-2人	C6	T2	R2	
	CDG IIk型	p150	COG5	シーケンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1332/	2人	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1332/	1-2人	C6	T2	R2	
	CDG IIl型	p150	COG6	シーケンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1332/	2人	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1332/	1-2人	C6	T2	R2	
12 神 経 伝 達 物 質	12.1 生体アミン 代謝異常症	ドーパ反応性ジストニア(瀬川病)	p152	GCH1	シーケンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1508/	1,500,000	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1508/	1-2人	C3	T2	R0
		テトラヒドロピオプテリン(BH ₄)欠損症(非典型的フェニルケトン尿症)	p153	GCH1, PTS,QDPR, PCBD1, SPR	シーケンス法		http://www.omim.org/entry/233910?search=number%3A%28233910&OR%20600225%29&highlight=233910%20600225	>15人(1984年に報告、1995年に遺伝子同定)		1-2人	C3	T2	R0
		チロシン水酸化酵素(TYH)欠損症	p153	TH	シーケンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1437/	>76人(1985年に報告、1999年に遺伝子同定)	Willemsen et al, 2010. Tyrosine hydroxylase deficiency: a treatable disorder of brain catecholamine biosynthesis.	1-2人	C3	T2	R0
		芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)欠損症	p153	DDC	シーケンス法		http://www.omim.org/entry/608643?search=number%3A%28107930&OR%20608643%29&highlight=107930%20608643	>50人(1990年に報告、1998年に遺伝子同定)	http://www.omim.org/entry/608643?search=number%3A%28107930%20OR%20608643%29&highlight=107930%20608643	1-2人	C6	T2	R2
		ドーパミンβ水酸化酵素(DBH)欠損症	p153	DBH	シーケンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1474/	20人(1986年に報告、1986年に遺伝子同定)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1474/	1-2人	C3	T2	R0
		モノアミンオキシダーゼ(MAO)欠損症	p153	MAOA	シーケンス法/欠失の検出		http://www.omim.org/entry/309850	>110人	http://www.omim.org/entry/309850	1-2人	C3	T2	R0
12.2 GABA代謝 異常症	GABAアミノ基転移酵素欠損症	p154	ABAT	シーケンス法		http://www.omim.org/entry/137150	3人(1984年に報告)	Tsuji et al, 2010. A new case of GABA transaminase deficiency facilitated by proton MR spectroscopy. J Inherit Metab Dis.	1-2人	C3	T2	R0	
		p154	ALDH5A1	シーケンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1195/	>450人	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1195/	1-2人	C3	T2	R0	
		p155	SLC2A1	シーケンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1430/	1:90,000	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1430/	10-20人	C3	T2	R0	
12.3 その他の神 経代謝疾患	驚愕過剰症	p155	GLEA1, SLC6A5	シーケンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1260/	>70家系(1958年に報告、1992年に遺伝子同定)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1260/	1-2人	C3	T2	R0	

13.1 コバラミン再吸収・輸送・代謝異常	内因子欠損症	p156	GIF	シークエンス法		http://www.omim.org/entry/261000?search=number%3A%28261000%20OR%20609342%29&highlight=261000%20609342	>12人(1964年に報告、1992年に遺伝子同定)	http://www.omim.org/entry/261000?search=number%3A%28261000%20OR%20609342%29&highlight=261000%20609342	1-2人	C3	T2	RO
	Imerslund-Gräsbeck症候群	p156	CUBN, AMN	シークエンス法		http://www.omim.org/entry/261100?search=number%3A%28261100%20OR%20602997%20OR%20605799%29&highlight=602997%20261100	>50人(1962年に報告、2003年に遺伝子同定)	http://www.omim.org/entry/261100?search=number%3A%28261100%20OR%20602997%20OR%20605799%29&highlight=602997%20261100	1-2人	C3	T2	RO
	cbIF欠損症	p156	LMBD1	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1328/	<10人(1998年に報告、2005年に遺伝子同定)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1328/	1-2人	C6	T2	R2
	cbIC欠損症	p156	MMACHC	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1328/	>100人(1975年に報告、2006年に遺伝子同定)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1328/	1-2人	C3	T2	RO
	cbID欠損症	p156	MMADHC	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1328/	<10人(1970年に報告、2008年に遺伝子同定)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1328/	1-2人	C3	T2	RO
	cbIE欠損症	p157	MTRR	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1328/	>10人(1984年に報告)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1328/	1-2人	C3	T2	RO
	cbIG欠損症	p157	MTR	シークエンス法		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
13.2 葉酸代謝・輸送障害	遺伝性葉酸吸収異常症	p157	SLC46A1	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1673/	>22人(1965年に報告、2002年に遺伝子同定)	http://www.omim.org/entry/229050?search=number%3A%28229050%20OR%20611672%29&highlight=611672%20229050	1-2人	C3	T2	RO
	脳葉酸輸送体欠損症	p157	FOLR1	シークエンス法		http://www.omim.org/entry/613068?search=number%3A%28136430%20OR%20613068%29&highlight=613068%20136430	2(2009年に報告)	Steinfeld et al. 2009.Folate receptor alpha defect causes cerebral folate transport deficiency: a treatable neurodegenerative disorder associated with disturbed myelin metabolism. Am J Hum Genet.	1-2人	C6	T2	R2
	ジヒドロ葉酸還元酵素欠損症	p157	DHFR	シークエンス法			3人	Cario et al.2011. Dihydrofolate reductase deficiency due to a homozygous DHFR mutation causes megaloblastic anemia and cerebral folate deficiency leading to severe neurologic disease. Am J Hum Genet.	1-2人	C3	T2	RO
	メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(MTHFR)欠損症	p158	MTHFR		二分脊椎・無脳症のリスク等への関与など	http://www.omim.org/entry/236250?search=number%3A%28236250%20OR%20601634%20OR%20607093%29&highlight=236250%20601634	?					
13.3 ビオチン代謝異常症(マルチプルカルボキシラーゼ欠損症)	ピオチナーゼ欠損症	p159	BTD	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1322/	1;137,401	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1322/	4-10人	C3	T2	RO
	ホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症	p159	HLCS	シークエンス法		http://www.omim.org/entry/253270?search=number%3A%28253270%20OR%20609018%29&highlight=609018%20253270#reference27	>20人	http://www.omim.org/entry/253270?search=number%3A%28253270%20OR%20609018%29&highlight=609018%20253270	1-2人	C3	T2	RO
13.4 ビリドキシン代謝異常症	ビリドキサルリン酸反応性けいれん	p160	PNPO	シークエンス法		http://www.omim.org/entry/610090?search=number%3A%28603287%20OR%20610090%29&highlight=603287%20610090	>10(2002年に報告)	http://www.omim.org/entry/610090?search=number%3A%28603287%20OR%20610090%29&highlight=603287%20610090	1-2人	C6	T2	R2
	低リン血症	p160	ALPL	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1150/	1;100,000	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1150/	4-10人	C3	T2	RO
	ビリドキシン(ビタミンB6)反応性けいれん	p160	ALDH7A1	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1486/	1;100,000-700,000	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1486/	4-10人	C3	T2	RO
13.5 その他のビタミン代謝異常症	チアミン反応性巨赤芽球貧血	p161	SLC19A2	シークエンス法		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1282/	<40家系(1969年に報告、2000年に遺伝子同定)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1282/	1-2人	C3	T2	RO
	ピオチン反応性基底核病	p161	SLC19A3	シークエンス法	第3版ではSLC19A2になっているが、SLC19A3の誤りと思われる	http://www.omim.org/entry/607483?search=number%3A%28606152%20OR%20607483%29&highlight=607483%20606152	12人(1998年に報告)	http://www.omim.org/entry/607483?search=number%3A%28606152%20OR%20607483%29&highlight=607483%20606152	1-2人	C6	T2	R2

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

分担研究者 奥山 虎之（国立成育医療研究センターライソゾーム病センター長）

研究要旨

近年、ライソゾーム病の治療薬の開発研究が進んでいる。それに伴い、早期診断、早期発見の必要性は以前に比べて、極めて増してきている。しかし、診断のための遺伝学的検査の供給体制は十分ではない。本研究では、ライソゾーム病の診断に必要な3種類の検査（蓄積物質の化学診断、先天的に欠損している酵素の活性測定、DNA診断）について、その意義と供給体制の実情を調査した。さらに、早期発見に欠かせないスクリーニング検査の実情と今後の展望について検討した。

A. 研究目的

近年、治療法の開発研究が急速に進展しているライソゾーム病において、早期診断の重要性は著しく増している。一方、ライソゾーム病の診断およびスクリーニング体制の整備は未だ進んでいないのが現状である。本研究では、ライソゾーム病の遺伝学的検査の実態を把握し、その改良に向けた提言を行うことを目的とする。

B. 研究方法

ライソゾーム病の診断に必要な3種類の検査である「蓄積物質の化学診断」、「先天的に欠損している酵素の活性測定」および「遺伝子の変異解析」について、それぞれ我が国における供給体制を調査し検討する。また保険診療との関係も調査する。加えて早期発見に重要なスクリーニング検査の実施状況を調査する。

（倫理面への配慮）

本研究では、倫理的問題は生じない。

C. 研究結果

1) 蓄積物質の化学診断

蓄積物質の化学診断はライソゾーム病の病態を直接的に評価する検査である。血液中、尿中での蓄積物質の定量のほか、ポンペ病の筋組織診断

のような病理組織学的な検査も広い意味でこの範疇に入る。臨床経過や一般的な臨床検査等でライソゾーム病を疑った場合に初めに行うべき検査であるが、実際には臨床所見から特定の疾患を疑った場合、本検査を行わないで、直接、酵素活性測定を行い、その結果で診断に至っている場合も少なくない。その原因は、保険収載されている検査が皆無であること、検査センターで対応できるのは、「尿中ムコ多糖の定量と分画検査」のみであり、その他の検査については研究施設でのボランティアワークに依存しているためである、と考えられる。

2) 酵素活性測定

先天的に欠損している酵素を、酵素活性測定することにより直接評価する方法である。ほとんどのライソゾーム病は酵素活性測定により確定診断をしている。ライソゾーム病のなかの5疾患（ムコ多糖症I型、同II型、ファブリ病、ゴーシェ病、ポンペ病）の酵素診断は、すでに保険収載されているが、その他の疾患の診断のための酵素活性測定検査は保険未収載検査である。これらの検査の相当数は検査センターでも実施可能である。しかし、ライソゾーム病のような希少疾患の場合、診断・治療等の相談をまず専門医療施設にすることが多く、その専門医療施設で酵素活性測定を実

施することも広く行われている。ポンペ病のG576S変異、ファブリー病のE66Q変異など特定の遺伝子多型では、酵素活性が正常下限にまで低くなっている場合がある。しかし、一般にこれらの遺伝子多型はライソゾーム病を発症することはない。すでに発症しているライソゾーム病の診断では、酵素活性測定が確定診断において最も重要な指標となるが、上記の例外もあるので酵素活性値の測定結果だけで判断しないで、臨床症状を注意深く検討することが重要となる。

3) DNA診断

すでに疾患を発症しているライソゾーム病患者の診断において、DNA診断は通常必須ではない。しかし、保因者診断や出生前診断などを行う場合には有用である。また、酵素活性低下を生じる特定の遺伝子多型解析による診断は、誤診を防ぐ意味で重要である。今後、ケミカルシャペロン治療が行われるようになると、遺伝子診断の結果がresponderかどうかを判断する重要な指標となるので、DNA診断を行うことの臨床的な意義も変化しつつある。DNA診断については、5つのライソゾーム病（ムコ多糖症I型、同II型、ファブリー病、ゴーシェ病、ポンペ病）が保険収載されているが、検査センターなどで対応できる物はほとんどなく、専門医療施設や研究施設での対応となる。

D. 考察

近年、ライソゾーム病の治療法の進歩は著しく、それに伴い早期診断の必要性も増してきている。究極の早期診断法として、新生児スクリーニング法の検討も行われ、ポンペ病やファブリー病の新生児マススクリーニングパイロット研究が国立成育医療研究センターや熊本大学で実施されている。このように診断法の研究的・技術的な進歩は着実であるが、診断体制そのものは、まだ不十分である。確定診断となる酵素活性測定やDNA診断の中で、保険収載されているのは5疾患に対してのみで、その他の多くの疾患の検査は研究施設での対応に依存している。今後、新たな酵素補充療法やケミカルシャペロン療法の臨床開発が進展し、

遺伝子治療臨床研究も始まりつつある状況を考えると早急に保険適応疾患の拡大が望まれる。

E. 結論

ライソゾーム病の治療の進歩により、早期発見の重要性が増しているが、診断体制の整備は不十分であり、早急に改善する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Oda E, Tanaka T, Migita O, et al: Newborn screening for Pompe disease in Japan. *Mol Genet Metab.*104:560-565,2011.
- 2) Furujo M, Kubo T, Kosuga M, et al :Enzyme replacement therapy attenuates disease progression in two Japanese siblings with mucopolysaccharidosis type VI. *Mol Genet Metab.* 104:597-602,2011
- 3) Shigeto S, Katafuchi T, Okada Y, et al:Improved assay for differential diagnosis between Pompe disease and acid α -glucosidase pseudodeficiency on dried blood spots. *Mol Genet Metab.* 103:12-17,2011.

2. 学会発表

- 1) Motomichi Kosuga, Eri Oda, Toju Tanaka, Kazuhiro Kida, Torayuki Okuyama. The Feasibility of Newborn Screening for Pompe Disease in Japanese Population. The 7th Congress of Asian Society for Pediatric Research Hosted with the pediatric Academic Societies' Annual meeting. Denver, USA. April 30, 2011.
- 2) 小須賀基通、木田和宏、藤 直子、小田絵里、奥山虎之. 乳児型ポンペ病新生児スクリーニングのパイロットスタディ. 第53回日本先天代謝異

常学会・第10回アジア先天代謝異常症シンポジウム、千葉、2011.11.26.

3) 小須賀基通、木田和宏、藤直子、小田絵里、奥山虎之. 国立成育医療研究センターにおける新生児型ポンペ病マススクリーニングパイロットスタディの結果報告. 第38回日本マス・スクリーニング学会、福井、2011.10.29.

4) 木田和宏、開山麻美、藤直子、小須賀基通、奥山虎之. タンデムマス質量分析計を用いた乾燥血液ろ紙中グリコサミノグリカン量の測定. 第38回日本マス・スクリーニング学会、福井、2011.10.29.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当無し

2. 実用新案登録

該当無し

3. その他

ミトコンドリア病の遺伝学的検査に関する研究

分担研究者 後藤 雄一 国立精神・神経センター神経研究所 部長

ミトコンドリア病の病因は核 DNA 上の遺伝子の場合、ミトコンドリア DNA の変異の場合など多様である。最近の核 DNA 上の責任遺伝子数の増加が著しく、それらに対応する必要性が高まっている。またミトコンドリア DNA 変異の場合は、遺伝子検査のみで診断が確定するというよりは、病理・生化学検査と併用させることが必要になる。また検体の種類（血液では診断できない）が問題になったり、ミトコンドリア DNA 全体の塩基配列決定が不可欠な状況になってきた。このようなミトコンドリア病における遺伝子検査の特徴を踏まえて、その提供のありかたを具体的に考察した。

A. 研究目的

ミトコンドリア病の病因は、核 DNA 上に存在する種々の遺伝子、もしくはミトコンドリア DNA の変異、もしくはその両方の場合など多様である。それらを一度に網羅的に検査し、確定診断に至ることは現状では無理である。

このようなミトコンドリア病の遺伝子検査の問題点を把握し、具体的な提供のあり方を考察した。

B. 研究方法

ミトコンドリア病の遺伝学的検査の特徴をまとめて、その問題点を確実に把握する。その上で、我が国におけるミトコンドリア病の遺伝子検査をどのように進めて行くかを考える。具体的に先進医療、保険収載、検査ネットワーク方式などの方法のどれが望ましいかを検討する。

C. 研究結果と考察

1) ミトコンドリア病遺伝子検査の特徴

ア) 核 DNA 上の病因遺伝子の急増

次世代シーケンサーを用いた検討などにより、新しい核 DNA 上の病因遺伝子が急速に増加している。すでに 100 を超える遺伝子が同定されており、これらを効率的に調べる方法が臨床的にも必要な状況になってきている。

イ) ミトコンドリア DNA 検査方法の改善

これまで比較的頻度の高い変異を調べる方法が一般的であったが、頻度は低くても明らかな病因と考えられる変異が数多く報告されてきている。これに対応するには、ミトコンドリア DNA の全周シーケンスを行うことしかない状況になっている。

さらに、未報告の変異は同定された場合には、詳細な機能解析を行ってその病因性を確かめることが必要で、その意味で検査結果の意義を調べられる研究機関の存在がきわめて重要であると考えられる。

ウ) 検体の種類

通常核 DNA 上の遺伝子を調べる検査では、血液中の白血球由来の DNA を用いる。しかしながら、ミトコンドリア DNA 検査の場合は、血液では遺伝子変異を捉えられないことがある、罹患臓器を使用する必要がある。その点、骨格筋を用いると変異を捉えやすいことが報告されている。

エ) 生殖補助医療

ミトコンドリア DNA の一部の変異については、出生前診断、着床前診断などが主に欧州で応用されている。さらに英国では受精卵の核をミトコンドリア DNA 変異の少ない細胞質をもつ卵に移し替える核移植の臨床応用が試みられつつある。これらの生殖補助医療を我が国でも適切に行うためには、確実なミトコンドリア DNA 検査が必須になってきている。

2) 我が国におけるミトコンドリア病遺伝子検査の現状

ア) 遺伝子検査実施機関

国立精神・神経医療研究センター、埼玉医科大学（千葉こども病院）、久留米大学、東京大学、鹿児島大学などの医療研究機関と検査会社数社で行われている。検査数としては、国立精神・神経医療研究センターと埼玉医科大学が多いと考えられ、国立精神・神経医療研究センターでは10種類の点変異検査と欠失検査を先進医療として行ってきた。しかし、その検査法がミトコンドリア病遺伝子検査の現況に合わないことから、平成22年度末に先進医療から取り下げた。

検査会社はそれぞれ個別の方法（invader 法、PCR-Luminex 法など）で依頼検査を受けている。

イ) ミトコンドリア病認定基準

平成21年秋にミトコンドリア病が厚生労働省難治性疾患克服研究事業の特定疾患に認定され、その基準が公布された。その中にミトコンドリアDNA検査が項目としてあげられており、その提供体制を早急に整える必要に迫られている。

D. 考察

ミトコンドリア病の遺伝子検査を核DNAとは異なる特徴を有している。容易に採取できる血液では不十分な場合があるなど、その検査方法は専門性が高いために、解析を行う機関を限定し、質を担保する必要がある。特に、ミトコンドリアDNAの全周検査を行う場合には、未報告の変異などが同定されることがあるため、詳細な機能解析を行える研究機関がバックについていることが要求される。

一方で、ミトコンドリア病に関連する核DNA上の責任遺伝子の検査は、我が国では一向に進んでおらず大きな課題である。この対処法は、次世代シーケンサーを用いたキャプチャー解析やエキソーム解析を積極的に開発する必要がある。

具体的な遺伝子検査の提供のあり方として、先進医療、保険収載、検査可能施設がネットワークを組んで行う方法、などが考えられる。

先進医療は、平成22年度まで国立精神・神経医療研究センターで行われていた。この方法は、

専門診断施設で検査が可能であり、背景に研究的な解析もできる体制であり、現状のミトコンドリア病遺伝子検査にはもっとも適した方法に見える。ただし、先進医療制度は保険収載を踏まえた暫定的な制度であることを踏まえて検査システムを構築する必要がある。

その意味で保険収載を早急に進めるべきかどうかも検討する必要がある。現状を鑑みると、安易な検査オーダーが増加する可能性、検査の意味や結果の解釈などについて適切に患者に説明できる体制になっているかに疑問を挟まざるとを得ず、診断医の知識の向上、遺伝カウンセリング体制の整備が前提とする必要がある。

中核的な解析施設がネットワークを組んで妥当な遺伝子検査を供給する体制（検査ネットワーク）は、現状でも十分可能であると考えられる。このような方法で適切な遺伝子検査体制が供給可能かどうかを検討してみるべきである。

E. 結論

ミトコンドリア病の遺伝子検査の特徴とその供給体制について考察した。上記の遺伝子検査供給体制の課題は、ミトコンドリア病固有の問題以外に、我が国が抱えている全日本的な問題も内包している。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

（原著論文）

なし

（著書）

後藤雄一. MELAS 症候群. 症候群ハンドブック、中山書店、東京、pp. 73-74、2011

後藤雄一. ミトコンドリア病. 小児科診療ガイドライン-最新診断指針-第2版、総合医学社、東京、pp. 250-251、2011

2. 学会発表
(国際学会)

Sato Y, Ikegami Y, Minami N, Okamoto N, Mori M, Murata M, Goto Y. Predictive testing for adult-onset neuromuscular diseases. 12th International Congress of Human Genetics, 61st American Society of Human Genetics Annual Meeting, 11-15 Oct 2011, Montreal

Matsushima Y, Goto Y, Laurie S, Kaguni. Protein Turnover in Regulation of Mitochondrial DNA Copy Number and Gene Expression. The eighth European Meeting on Mitochondrial Pathology, Zaragoza, Spain, 6.20-23, 2011

Matsushima Y, Goto Y, Laurie S, Kaguni. Mitochondrial Lon protease regulates mitochondrial DNA copy number and transcription. 5th Biennial Meeting of Society for Free Radical Research-Asia, 8th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine, 11th Conference of Japanese Society of Mitochondrial Research and Medicine, Kagoshima, Japan, Aug. 31-Sep.4, 2011

Ishiyama A, Komaki H, Saito T, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Nishino I, Goto Y. Mitochondrial Disease with unusual exocrine pancreatic manifestations. 5th Biennial Meeting of Society for Free Radical Research-Asia, 8th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine, 11th Conference of Japanese Society of Mitochondrial Research and Medicine, Kagoshima, Japan, Aug. 31-Sep.4, 2011

Goto M, Komaki H, Saito T, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Nishino I, Goto Y. MELAS phenotype associated with the m.3243A>G mutation in the mitochondrial tRNA-Leu(UUR) gene. 5th Biennial Meeting of Society for Free Radical Research-Asia, 8th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine, 11th Conference of Japanese Society of

Mitochondrial Research and Medicine, Kagoshima, Japan, Aug. 31-Sep.4, 2011

(国内学会)

後藤雄一. 精神遅滞の遺伝学的研究の現状と課題. 第53回日本小児神経学会 モーニングセミナー3, 横浜. 5.27, 2011

白幡恵美, 伊東愛子, 清和ちづる, 加藤光広, 後藤雄一, 早坂清. ミトコンドリア DNAG14459A 変異を有する Leigh 脳症の2家系3症例の臨床像. 第53回日本小児神経学会, 横浜. 5.26, 2011

後藤雄一. ミトコンドリア病. 第2回遺伝カウンセリング研究会, 相模原, 7.17, 2011

後藤雄一. ミトコンドリア病の基礎と臨床. 第114回日本小児科学会, 東京, 8.13, 2011

H. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

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

研究分担者 斎藤加代子

東京女子医科大学附属遺伝子医療センター所長・教授

研究要旨

Duchenne 型筋ジストロフィー、福山型筋ジストロフィー、脊髄性筋萎縮症などの保険収載以来、遺伝子検査の件数が増加している。遺伝子検査は侵襲性がなく正確で有用な情報を速やかに提供することができる。従来の検査法では変異を同定できなかった症例において、次世代シーケンサーにより確定診断が可能となった。研究から臨床への応用には、分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性、倫理的法的社会的課題(ACCE)の確立が必要である。ACCE が確立している神経筋疾患をはじめとする遺伝性疾患の遺伝子検査は、罹患者本人に関しては保険収載とすべきである。さらに、十分な説明を行い患者・患家支援システムを形成するためには、現行の遺伝子検査結果の開示の時の1回の遺伝カウンセリング加算ではなく、複数回の遺伝カウンセリングに対する保険収載も必要である。

共同研究者

近藤 恵里、松尾 真理、山内 あけみ、浦野 真理、相楽 有規子、青木 亮子（東京女子医科大学附属遺伝子医療センター）

A. 研究目的

小児遺伝性疾患において、確定診断のための遺伝学的検査は非侵襲性および得られる情報の有用性ゆえに、生検などの侵襲的な手法に代わり臨床現場で実施されてきている。Duchenne 型筋ジストロフィー(DMD)、福山型筋ジストロフィー(FCMD)、脊髄性筋萎縮症(SMA)に関して保険収載され、診療現場において遺伝子検査による確定診断がなされている。さらに、DMD を中心に遺伝子変異に合わせた治療の方向性が示され、迅速な遺伝子診断の必要性は一層高まっている。東京女子医科大学遺伝子医療センターにおけるDMD、FCMD、SMA などの遺伝子検査の提供体制を通して、提言を述べる。

B. 研究方法

- 1) 2008 年と 2011 年の東京女子医科大学遺伝子医療センターを受診した患者の内訳を比較した。
- 2) 2008 年から 2011 年までに当センターで実施した遺伝子検査件数の推移を検討した。他施設の患者は主治医からの依頼により遺伝子医療センターに郵送された血液から DNA を調製して遺伝子検査を行った。
- 3) 臨床診断が困難な症例においては次世代シーケンサー SOLiD システム (ABI 社)におけるカスタム液層アレイによるターゲット遺伝子の網羅的解析を行った(図1)。

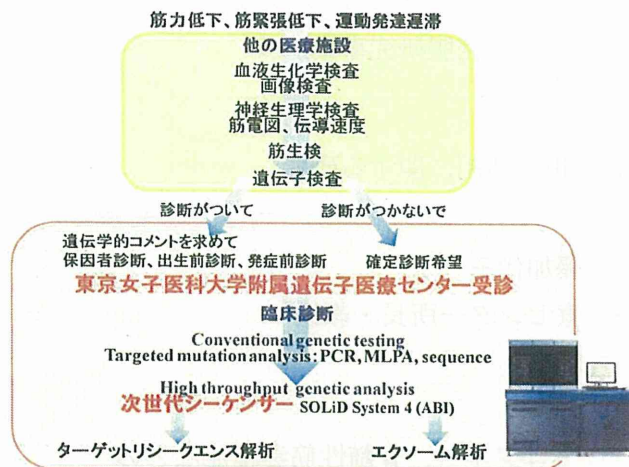


図1 遺伝性神経筋疾患患者の診断のための検査の進め方

(倫理面への配慮)

遺伝子検査の実施に当たっては、受診者は遺伝子医療センターの外来において遺伝カウンセリングを実施した。他施設の患者に関しては、説明文書と同意書を郵送し、それぞれの施設にてインフォームドコンセント、遺伝カウンセリングを実施した。遺伝子検査においては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守した。

C. 研究結果

1) 2008年、2011年の東京女子医科大学遺伝子医療センターを受診した患者の内訳

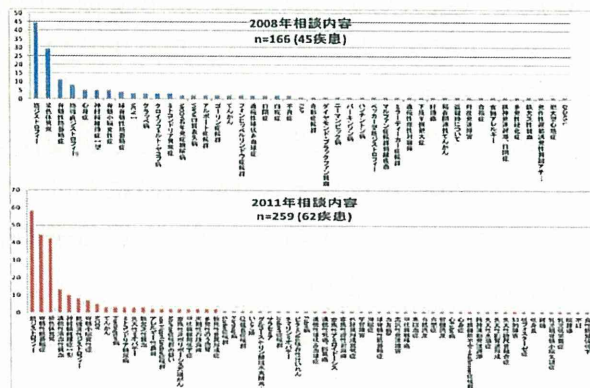


図2 東京女子医科大学遺伝子医療センターにおける初診患者の診断

図2に示すように、筋ジストロフィー患者が最も多く、2011年には脊髄性筋萎縮症が次いで多い。

2) 2008年から2011年までに当センターで実施した遺伝子検査件数

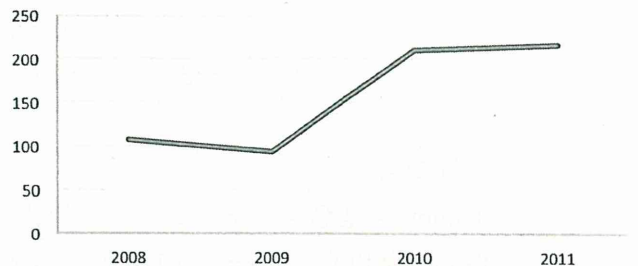


図3 東京女子医科大学遺伝子医療センターにおける遺伝子検査実施件数

図3に示すように、遺伝子検査件数は2010年以降、それ以前より2倍に増加した。

3) 次世代シーケンサーによる解析

症例: 2歳1ヶ月 男児 RYR1異常による初めてのネマリンミオパチー症例。

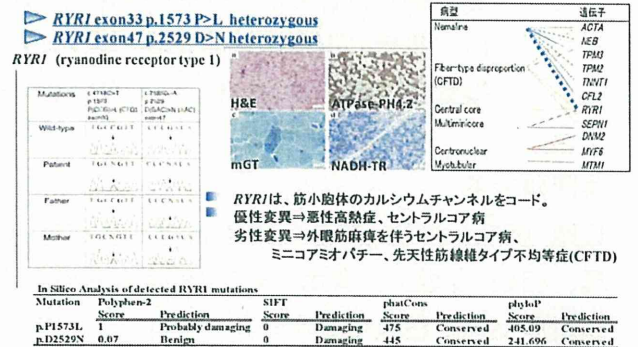


図4 次世代シーケンサにより同定したRYR1遺伝子変異によるネマリンミオパチー

様々な方法によっても臨床診断が困難であったり、遺伝子変異が同定されなかった症例30例に次世代シーケンサにおける解析を行い、10例で遺伝子変異を同定できた。図4はリアノジンリセプター1 (RYR1) 遺伝子に、新規で pathogenic と判断される2つのミスセンス変異を同定したネマリンミオパチーの例である。

D. 考察

DMD、FCMD、SMA の遺伝子検査が保険収載されたが、健康保険で遺伝子検査が可能となっている疾患は、まだ 15 疾患のみである。遺伝カウンセリングシステムの充実が図られてきている背景で、これらの DMD、FCMD、SMA の遺伝子検査の実施システムが順調に稼働している状況を考えると、小児を含む難治性疾患、多くの遺伝性疾患の患者のためには、侵襲性がなく正確で有用な情報を速やかに提供することができる遺伝子検査をさらに保険収載していくことが必要である。また、遺伝子検査において十分な説明を行い患者・患家支援システムを形成するためには、遺伝子検査結果の開示の時の 1 回の遺伝カウンセリング加算ではなく、複数回の遺伝カウンセリングに対する保険収載も必要である。染色体疾患における染色体検査が古くから保険収載されているにもかかわらず、遺伝子変異による疾患はその多くが保険収載されていない。保険収載される疾患、されていない疾患に関して、患者の間では不公平感がある。

次世代シーケンサーが臨床応用されて、確定診断が可能となる時代となってきている。本報告では、その 1 例として RYR1 遺伝子変異によるネマリンミオパチーを呈示したが、分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性、倫理的法的社会的課題 (ACCE) の確立に伴い、遺伝子検査、ゲノム解析は「研究」から「臨床」に移行する。患者自身の確定診断としての遺伝子検査を適切に提供する体制を、迅速に整えて行くことが必要であると考えられる。

E. 結論

遺伝子検査は侵襲性がなく正確で有用な情報を速やかに提供することができる。従来の検査法では変異を同定できなかった症例において、次世代シーケンサーにより確定診断が可能となった。研究から臨床への応用には、分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性、倫理的法的

社会的課題 (ACCE) の確立が必要である。ACCE が確立している神経筋疾患をはじめとする遺伝性疾患の遺伝子検査は、罹患者本人に関しては保険収載とすべきである。さらに、十分な説明を行い患者・患家支援システムを形成するためには、現行の遺伝子検査結果の開示の時の 1 回の遺伝カウンセリング加算ではなく、複数回の遺伝カウンセリングに対する保険収載も必要である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kondo E, Nishimura T, Kosho T, Inaba Y, Mitsuhashi S, Ishida T, Baba A, Koike K, Nishino I, Nonaka I, Furukawa T, Saito K. Recessive *RYR1* Mutations in a Patient With Severe Congenital Nemaline Myopathy With Ophthalmoplegia Identified Through Massively Parallel Sequencing. *American Journal Of Medical Genetics. Part A*; 2012.

2. Takahashi Y, Hosoki K, Matsushita M, Funatsuka M, Saito K, Kanazawa H, Goto Y, and Saitoh S. A Loss-of-Function Mutation in the *SLC9A6* Gene Causes X-Linked Mental Retardation Resembling Angelman Syndrome. *American Journal Of Medical Genetics. Part B* 156(7):799-807; 2011.

2. 齋藤加代子、浦野真理、松尾真理、佐藤裕子. 遺伝子診療のなかでの遺伝カウンセリングの基礎と実践. *産婦人科の実際*. 60(9): 1253-1260; 2011.

3. 齋藤加代子、松尾真理、菅野仁、浦野真理、相楽有規子. 小児科領域における研究と治療の進歩 遺伝子医療. *東京女子医科大学雑誌*. 81(5): 349-355; 2011.

4. 齋藤加代子、荒川玲子. 遺伝カウンセリング. *総合臨床*. 60(4): 599-600; 2011.