

アミノ酸代謝異常症の発症頻度に関する調査研究  
～シトリン欠損症～

研究分担者 呉 繁夫（東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野・教授）

共同研究者 市野井那津子\*、菊池敦生\*、坂本 修\*、大浦敏博\*\*

（\*東北大学医学系研究科小児病態学分野、\*\* 仙台市立病院小児科）

研究要旨

シトリン欠損症（以下本症）は、SLC25A13の遺伝的変異により発症する常染色体劣性遺伝病である。臨床症状は肝不全を示す症例からほぼ無症状の症例まで多様で化学診断も困難であるため、診断の確定には遺伝子検査が必要である。我が国には、11種の高頻度SLC25A13変異が存在し、その迅速診断法を既に確立した（Kikuchi A, Mol Genet Metab, 2012;105:553）。東北小児科では、この迅速診断法を利用した遺伝子検査を提供している。これまで検査した114例のうち両アレルとも判明した症例は36例（31.6%）、1アレルのみ判明した症例が19例（16.7%）、両アレルとも不明であった症例は59例存在した。両アレル共に不明である症例にはシトリン欠損症以外の症例も含まれる。そこで、両アレル判明した症例数と一方のアレルのみ判明した症例数に基づき、Hardy-Weinberg法則を利用して、本解析法における変異検出効率を推定すると79%であった。一般日本人420名の中に、高頻度遺伝子変異11種類の有無を検索すると10名がいずれかの遺伝子変異を保有していた（約2.4%）。今回、本法の変異検出効率は79%であることが判明したため、我が国のシトリン欠損症の保因者頻度は約37名に1名（約3.0%）と考えられ、両アレルに変異を持つ患者の頻度は約4,500人に1人と推定された。

A. 研究目的

シトリン欠損症（以下、本症）は、SLC25A13の遺伝的変異によって発症する、常染色体劣性遺伝性疾患である。症状は、多彩で非特異的な場合が多く、その確定診断は遺伝子診断によって行われる。我々は、本症における11種（mutation [I]、[II]、[III]、[IV]、[V]、[VI]、[VII]、[VIII]、[IX]、[XIX]、[XXI]）の高頻度遺伝子変異を簡便かつ迅速に検出する方法を確立した。本遺伝子解析法によって本症と確定診断がついた患者の診断年齢、診断の契機となった症状などについて解析する。2アレルとも検出された症例数と1アレルのみ判明した症例数との比をもとに変異アレルの検出率を検討し、その結果を基に保因者頻度および患者頻度の推定を行なう。

B. 研究方法

臨床症状からシトリン欠損症が疑われ、東北大学小児科へ遺伝子検査の依頼があった114症例のDNA検

体を対象とした。遺伝子検査へのインフォームドコンセントは書面で取得した。SLC25A13 遺伝子変異は、リアルタイム PCR (LightCycler480, Roche)を用い、hybprobe 法にて変異の検出を行った（Kikuchi A, Mol Genet Metab, 2012;105:553）。検出対象とした高頻度遺伝子変異は、mutation [I]、[II]、[III]、[IV]、[V]、[VI]、[VII]、[VIII]、[IX]、[XIX]、[XXI]の11種であった。

C. 研究結果

114例中、ホモ接合体はmutation [II]が8例と最も多く、mutation [I]、mutation [IV]、mutation [VI]がそれぞれ1例ずつであった。複合ヘテロ接合体は25例であり、両アレルとも判明した症例は合わせて36例（31.6%）であった。1アレルのみ判明した症

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

例が 19 例（16.7%）であった。以上の結果から、変異アレルの変異検出効率を推定する。

- ・ 遺伝子変異 11 種類のアレル頻度の和 a
  - ・ 遺伝子変異 11 種類以外のアレル頻度 b
- とすると、 $a+b=1$ （ ）となる。

Hardy-Weinberg 法則により各遺伝子型の頻度は、

- ・ 両アレルとも判明  $a^2$
  - ・ 少なくとも一方のアレルが判明  $2ab$
  - ・ 両アレルとも不明  $b^2$
- となる。

今回の両アレルとも判明したのは 36 名、一方のアレルのみ判明したのは 19 名であったので、

$$a^2 : 2ab = 36 : 19 \quad ( )$$

から、 $a=0.79$ ,  $b=0.21$  となる。

つまり、このスクリーニング法で検出できない変異アレルは、21%存在する

以前実施した保因者頻度検索では、日本人 420 名のなかに 11 種（mutation [I]、[II]、[III]、[IV]、[V]、[VI]、[VII]、[VIII]、[IX]、[XIX]、[XXI]）の遺伝子変異のいずれかを持つ保因者は、10 名存在していた。その内訳は、mutation [I] 4 名、mutation [II] 3 名、mutation [IV] 2 名、mutation [VIII] 1 名、であることを報告した（Kikuchi A, Mol Genet Metab, 2012;105:553）。今回の研究結果から、本法では検出できない遺伝子変異が 21%存在すると考える。従って、420 名中には保因者が 12.5 名存在すると考えられ、保因者頻度は 33.6 名に 1 名と推定された。

#### D. 考察

高頻度遺伝子変異 11 種類の有無を検出する遺伝子検査にシトリン欠損症の変異アレルの検出効率は 79%と推定された。この結果をもとに以前行なった保因者頻度に修正を加えると、両アレルに変異を持つ患者の頻度（患者頻度）は、約 4.500 人に 1 人と推定された。タンデムマス検査による新生児スクリーニングから推定された頻度は約 8 万出生に 1 名であり、今回の推定とは大きな差が存在する。シトリン欠損症の浸透率はかなり低い可能性が考えられた。

#### E. 結論

遺伝検査を基に検出した保因者の頻度から推定すると、シトリン欠損症頻度は 4.5 万人に 1 名と考えられた。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし