Ver 8

検査案内書

（マルファン症候群遺伝子検査）

作成日　2021 年　 6 月　29 日

管　理　者　　糸賀　栄　　印

精度管理責任者　　細川　淳一　　印

改訂履歴一覧表

No.	改訂内容	Ver.	改訂日	作成者	承認者
1	新規作成	1	2017/05/31	小原 收	森 千恵
2	連絡先アドレスの訂正 検査依頼書見本(添付②)の差し替え	2	2017/7/25	小原 收	森 千恵
3	検査依頼書見本(添付②)の差し替え	3	2017/9/11	小原 收	森 千恵
4	概略の修正（変異->バリアント、アレル頻度 1%->0.1%以下）	4	2017/11/9	細川淳一	森 千恵
5	検査依頼書見本(添付②)の削除と対応する項目(11)の追記 検査項目の独立（エーラス・ダンロス症候群に関する記述を削除）	5	2018/4/2	小原 收	森 千恵
6	概略の修正(報告対象の明文化)	6	2019/4/1	細川淳一	糸賀　栄
7	intron 領域の追加	7	2020/9/9	細川淳一	糸賀栄
8	intron 領域の追加	8	2021/6/29	細川淳一	糸賀栄

検査項目：「 マルファン症候群 」

検査名：【 マルファン症候群遺伝子検査 】

概略

マルファン症候群は骨格系症状、心血管系症状、眼症状等の全身に多彩な症状を呈する結合組織疾患であり、病因はFBN1遺伝子の機能異常である。遺伝病ではあるが約25%は新生突然変異によるため、家族歴のない患者も少なくない。マルファン症候群の診断は、大動脈所見、眼所見（水晶体）や身体所見に加えて、家族歴、遺伝学的検査所見（FBN1遺伝子バリアント）が鍵となるため、機能異常をきたす*FBN1*遺伝子のバリアント同定が重要である。本検査により機能異常をきたす*FBN1*遺伝子のバリアントが同定されればマルファン症候群診断の大きな根拠となる。本検査では短鎖リード型次世代シーケンサーを用いて機能異常をきたす*FBN1*遺伝子の塩基置換及び短い欠失・挿入によるバリアント（アミノ酸置換、終止コドンバリアント、フレームシフトバリアント、スプライシング異常をきたすバリアント）を検出する。短鎖リード型次世代シーケンサーのデータの補完が必要な場合は、サンガー法によるキャピラリーシーケンサーでの解析を行う。また、また本検査では遺伝子の異常がマルファン症候群様の症状を来たす*TGFBR1*、*TGFBR2*についても検査を行う。

本検査は *FBN1, TGFBR1, TGFBR2* 及び鑑別診断用に *ACTA2, COL3A1, EFEMP2, FBN2, FLNA, MYH11, MYLK, SLC2A10, SMAD3, TGFB2, TGFB3* のタンパク質コード領域エクソンとその両端のスプライス部位領域を次世代シークエンサーで解析し、主に検出されたアレル頻度 0.1%以下の稀なバリアントについて報告する。なお大規模欠失・挿入等のコピー数変化や大規模なゲノム構造変化に関しては高精度での検出が短鎖リード型の次世代シーケンサーでは困難なため、報告対象としない。体細胞モザイクについてはバリアントコーラーで検出できたものに関しては報告するが、バリアントコーラーで検出できなかったものに関しては報告しない。なお intron 領域である *COL3A1*(chr2:189007457), *FBN1*(chr15:48429432, chr15:48446909)についても報告する。

なお、マルファン症候群の診断に際しては、類似の所見を呈することのあるロイス・ディーツ症候群、エーラス・ダンロス症候群（血管型）、家族性大動脈瘤・解離（以上「マルファン症候群類縁疾患」）の病因となる遺伝子の機能異常をきたすバリアントを認める場合には、マルファン症候群ではなく、前記のマルファン症候群類縁疾患のそれぞれの疾患と考えられるとされていることに留意する必要がある。

(1) 検査方法

血液から回収したゲノムDNAから、該当する検査対象遺伝子のたんぱく質コード

領域エクソンとそのイントロン境界部分をハイブリダイゼーションあるいは酵素的増量法（polymerase chain reaction 法、PCR 法と略）により濃縮し、次世代シーケンサーあるいはキャピラリーシーケンサーによる遺伝子配列決定を行い、検査対象遺伝子のたんぱく質コード領域における低出現頻度の塩基配列変化の有無を検出する。原則血液のみの受け入れとするが、やむを得ない場合は調整された DNA も受け入れる。この場合は個々の事例により判断するものとする。

(2) 基準値及び判定基準

国際的に用いられているヒトゲノムリファレンス配列との比較から、低出現頻度バリアントの有無を判定する。

【解析結果レポートの一例】

本案内書の末尾に一例を添付する（添付①）。

【参考データベース】

The Human Gene Mutation Database (http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php)

(3) 医療機関に緊急報告を行うこととする検査値の範囲

特になし。本検査は緊急性を要するものではありません。

(4) 検査に要する日数

検体が本所に届いた日から 60 営業日以内。

(5) 測定を委託する場合にあっては、実際に測定を行う衛生検査所の名称

測定の委託はありません。

(6) 検体の採取条件

医療機関にて検査の目的や限界について十分に説明し、本検査の申し込みの意思を確認する。

(7) 検体の採取容器

匿名化 ID 記載ラベルが貼付された採血管　2 本
（真空密封型採血管 EDTA-2K（または Na）顆粒）

(8) 検体の採取量

採血管 2 本にそれぞれ 1ml 以上ずつの血液を採血する。

(9) 検体の保存条件

採血後は、速やかに冷蔵または凍結保管する。

(10) 検体の提出条件

上記（７）、（８）、（９）を満たす検体について、保冷剤入りの発泡スチロール箱に入れて室温にて本所に発送する。発送日の翌日に到着することを原則とする。

(11) 検査依頼書及び検体のラベルの記載項目

検体貼付ラベルには匿名化 ID ならびに検体管理用 ID を記載する。

検査依頼書は、当検査室指定の様式を使用する。主な記載項目を以下に示す。

・希望する検査項目（疾患名、検査コード番号、検体数）

・医療機関情報

・遺伝カウンセリングを担当する臨床遺伝専門医

・請求書送付先情報

・匿名化 ID

(12) 検体を医療機関から衛生検査所(他の衛生検査所に測定を依頼する場合にあたっては、当該衛生検査所等)まで搬送するのに要する時間

発送日の翌日到着を原則とする。

土日祝日は受付け不可なので、医療機関には十分な注意を促す。

(13) 免責事項

(14) 検査のお申し込み、お問い合わせ

問い合わせ先：公益財団法人かずさ DNA 研究所　遺伝子検査室

〒292-0818　千葉県木更津市かずさ鎌足 2 丁目 5-23

Tel　:　0438-52-3335

E-mail　:　onjk@kazusa.or.jp

添付①

【解析結果レポートの一例】

Kazusa DNA Res. Inst.

遺伝学的検査結果報告書

医療機関名： ○○病院

担当医氏名： ○○様

検体ID： TEST0001

検体種別： 血液

検体受領日： 2018年3月28日

結果報告日： 2018年4月1日

検査名： ○○遺伝子検査

遺伝学的検査コード番号： TEST_TEST_v1

検査方法：　下記遺伝子のたんぱく質コード領域エキソンならびにそのイントロンとの境界領域（イントロン内部、10塩基まで）について、ハイブリキャプチャー法によるターゲット次世代シーケンス解析法を用いてゲノム遺伝子配列を解析し、得られた塩基配列を公開されているヒトゲノムリファレンス配列（GRCh38/hg38）と比較し、低出現頻度の塩基置換、短い塩基配列の欠失・挿入の有無をコンピュータによる解析しました。データベースに記載のないバリアントおよび出現頻度が1%以下のバリアントが検出された場合は、キャピラリーDNAシーケンサーでの確認作業を行います。

解析遺伝子名： gene1, gene2, gene3

その結果、次のバリアントが検出されました。

バリアントNo.	Gene_Name	Feature_ID	Genotype	Annotation	HGVS.c	HGVS.p	Position
1	gene1	NM_000000.0	heterozygous	miss_sense	c.XXXC>T	p.ArgYYY.Trp	chrZ:1234567

検査結果：
バリアントNo1について
ClinVarのデータベースでは「Pathogenic」とされています（rs0000000）。
ExACのデータベースには登録がありません。
HGMDには記載ありません。

コメント：

参考： 用いたバリアント頻度情報データベース：ExAc, Exac03 release 1, Nature 536, 285-291 (18 August 2016)。http://exac.broadinstitute.org/；CLINSIG, Clinvar_20180225の疾患情報;HGMD, The Human Gene Mutation Database (Professional), http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php。

<実施施設>

遺伝子解析：（公財）かずさDNA研究所遺伝子検査室

報告書作成支援：