

検査案内書

(先天性代謝異常症遺伝子検査)

使用開始日 2023年4月1日

管理者 (発行者) 糸賀 栄

精度管理責任者 細川 淳一

改訂履歴一覧表

No.	改訂内容	Ver.	使用開始日	作成者	承認者
1	新規作成	1	2017/05/31	小原 収	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 収	森 千恵
3	検査項目名の修正（アルギニノコハク酸尿症→アルギノコハク酸血症、LCAHD → LCHAD） 検査依頼書見本(添付②)の差し替え	3	2017/9/11	小原 収	森 千恵
4	概略の修正(解析遺伝子の変更)	4	2017/10/16	小原 収	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 解析対象遺伝子の追加（CPS1）	5	2018/1/11	細川淳一	森 千恵
6	解析対象遺伝子の変更	6	2018/4/2	細川淳一	森 千恵
7	概略の修正(報告対象の明文化)	7	2019/4/1	細川淳一	糸賀栄
8	解析対象遺伝子の変更	8	2020/4/1	細川淳一	糸賀栄
9	intron 領域の追加	9	2020/8/26	細川淳一	糸賀栄
10	intron 領域の追加	10	2021/6/29	細川淳一	糸賀栄
11	遺伝子の追加	11	2021/10/8	細川淳一	糸賀栄
12	書式変更	12	2022/4/1	細川淳一	糸賀栄
13	SLC25A13 IVS16ins3kb の明記	13	2022/4/1	細川淳一	糸賀栄
14	フェニルケトン尿症遺伝子検査に <i>DNAJC12</i> を追加	14	2022/6/9	細川淳一	糸賀栄
15	領域追加	15	2022/11/24	細川淳一	糸賀栄
16	(11)検査依頼書の記載項目の変更	16	2023/4/1	森 千恵	糸賀栄

検査項目：「先天性代謝異常症」

本検査所で実施する先天性代謝異常症遺伝子検査には 18 種類の疾患が検査対象に含まれる。以下に各検査名と概略を示す。またそれぞれの検査において、該当する遺伝子があった場合には下記の領域も解析に追加する。

遺伝子名	position(hg38)	HGVS. c
<i>ABCD4</i>	chr14:74286541	c. 1753-12G>A (NM_005050. 4)
<i>ACADM</i>	chr1:75733498	c. 287-30A>G (NM_000016. 6)
<i>ACADM</i>	chr1:75734772	c. 388-19T>A (NM_000016. 6)
<i>ACADM</i>	chr1:75734777	c. 388-14A>G (NM_000016. 6)
<i>ACADM</i>	chr1:75745788	c. 600-18G>A (NM_000016. 6)
<i>ACADM</i>	chr1:75750434	c. 850-17A>G (NM_000016. 6)
<i>ACADVL</i>	chr17:7219841	c. -144_- 132delCCCAGCATGCCCCinsT (NM_000018. 4)
<i>ACADVL</i>	chr17:7221931	c. 623-21A>G (NM_000018. 4)
<i>ACADVL</i>	chr17:7222150	c. 753-27C>T (NM_000018. 4)
<i>ACADVL</i>	chr17:7222166	c. 753-11T>G (NM_000018. 4)
<i>ACADVL</i>	chr17:7222880	c. 1077+15C>T (NM_000018. 4)
<i>ACADVL</i>	chr17:7223629	c. 1183-15A>G (NM_000018. 4)
<i>ACADVL</i>	chr17:7224083	c. 1434+14T>A (NM_000018. 4)
<i>ACADVL</i>	chr17:7224575	c. 1678+23C>T (NM_000018. 4)
<i>ARG1</i>	chr6:131580608	c. 306-611T>C (NM_000045. 4)
<i>ASL</i>	chr7:66082353	c. 208-15T>A (NM_000048. 4)
<i>ASS1</i>	chr9:130452214	c. -5-10C>G (NM_000050. 4)
<i>ASS1</i>	chr9:130457282	c. 175-1119G>A (NM_000050. 4)
<i>ASS1</i>	chr9:130479849	c. 773+49C>T (NM_000050. 4)
<i>ATP7A</i>	chrX:78011163	c. 1870-13T>G (NM_000052. 7)
<i>ATP7A</i>	chrX:78023559	c. 2916+2480T>G (NM_000052. 7)
<i>ATP7A</i>	chrX:78032345	c. 3294+763C>G (NM_000052. 7)
<i>ATP7B</i>	chr13:51944303	c. 3061-12T>A (NM_000053. 4)
<i>ATP7B</i>	chr13:51947999	c. 2866-1521G>A (NM_000053. 4)
<i>ATP7B</i>	chr13:51960341	c. 1947-19T>A (NM_000053. 4)
<i>ATP7B</i>	chr13:52011415	c. -78A>C (NM_000053. 4)
<i>ATP7B</i>	chr13:52011460	c. -123C>A (NM_000053. 4)

<i>ATP7B</i>	chr13:52011470	c. -133A>C (NM_000053. 4)
<i>ATP7B</i>	chr13:52011547	c. -210A>T (NM_000053. 4)
<i>ATP7B</i>	chr13:52011759- 52011773	c. -436_- 422de1TGGCCGAGACCGCGG (NM_000053. 4)
<i>ATP7B</i>	chr13:52011779	c. -442G>A (NM_000053. 4)
<i>ATP7B</i>	chr13:52011784	c. -447C>T (NM_000053. 4)
<i>BCKDHA</i>	chr19:41422972	c. 996-26A>G (NM_000709. 4)
<i>BCKDHA</i>	chr19:41424831	c. *223T>A (NM_000709. 4)
<i>BTBD</i>	chr3:15601895	c. -17+1G>A (NM_001370658. 1)
<i>BTBD</i>	chr3:15645647	c. *159G>A (NM_001370658. 1)
<i>CPS1</i>	chr2:210573272	c. 127-26_127-24de1TAAinsCAG (NM_001875. 5)
<i>CPS1</i>	chr2:210588034	c. 622-24A>G (NM_001875. 5)
<i>CPS1</i>	chr2:210642466	c. 2960-18A>G (NM_001875. 5)
<i>CPS1</i>	chr2:210655780	c. 3559-745A>G (NM_001875. 5)
<i>CPS1</i>	chr2:210674663	c. 4102-239A>G (NM_001875. 5)
<i>CPT1A</i>	chr11:68793234	c. 967+81C>T (NM_001876. 4)
<i>DBT</i>	chr1:100207186	c. 1018-550A>G (NM_001918. 5)
<i>GCDH</i>	chr19:12899457	c. 1244-11A>G (NM_000159. 4)
<i>GCHI</i>	chr14:54902685	c. -22C>T (NM_000161. 3)
<i>HADHB</i>	chr2:26277774	c. 442+614A>G (NM_000183. 3)
<i>HADHB</i>	chr2:26277823	c. 442+663A>G (NM_000183. 3)
<i>HADHB</i>	chr2:26279397	c. 811+82A>G (NM_000183. 3)
<i>HCFC1</i>	chrX:153971810	c. -970T>C (NM_005334. 3)
<i>MCCC2</i>	chr5:71643807	c. 1073-12C>G (NM_022132. 5)
<i>MTHFR</i>	chr1:11790916	c. 1753-18G>A (NM_005957. 5)
<i>MTR</i>	chr1:236808538	c. 340-166A>G (NM_000254. 3)
<i>MTR</i>	chr1:236813932	c. 609+1088G>A (NM_000254. 3)
<i>MTR</i>	chr1:236894161	c. 3205-196A>G (NM_000254. 3)
<i>MTRR</i>	chr5:7883746	c. 903+469T>C (NM_002454. 3)
<i>NAGS</i>	chr17:44001566	c. -3098C>T (NM_153006. 3)
<i>NAGS</i>	chr17:44001599	c. -3065A>T (NM_153006. 3)
<i>NAGS</i>	chr17:44001600	c. -3064C>A (NM_153006. 3)
<i>NAGS</i>	chr17:44001638	c. -3026C>T (NM_153006. 3)
<i>NAGS</i>	chr17:44005415	c. 427-222G>A (NM_153006. 3)

<i>NAGS</i>	chr17:44005419	c. 427-218A>C (NM_153006. 3)
<i>OTC</i>	chrX:38343313	c. -9384G>T (NM_000531. 6)
<i>OTC</i>	chrX:38352331	c. -366A>G (NM_000531. 6)
<i>OTC</i>	chrX:38352540	c. -157T>G (NM_000531. 6)
<i>OTC</i>	chrX:38352555	c. -142G>A (NM_000531. 6)
<i>OTC</i>	chrX:38352558	c. -139A>G (NM_000531. 6)
<i>OTC</i>	chrX:38352581	c. -116C>T (NM_000531. 6)
<i>OTC</i>	chrX:38352582	c. -115C>T (NM_000531. 6)
<i>OTC</i>	chrX:38352591	c. -106C>A (NM_000531. 6)
<i>OTC</i>	chrX:38401693	c. 540+265G>A (NM_000531. 6)
<i>OTC</i>	chrX:38410151	c. 867+1126A>G (NM_000531. 6)
<i>OTC</i>	chrX:38413090	c. 1005+1091C>G (NM_000531. 6)
<i>PAH</i>	chr12:102839031	c. *144A>G (NM_000277. 3)
<i>PAH</i>	chr12:102843144	c. 1199+502A>T (NM_000277. 3)
<i>PAH</i>	chr12:102843626	c. 1199+20G>C (NM_000277. 3)
<i>PAH</i>	chr12:102843629	c. 1199+17G>A (NM_000277. 3)
<i>PAH</i>	chr12:102843790	c. 1066-11G>A (NM_000277. 3)
<i>PAH</i>	chr12:102843792	c. 1066-13T>G (NM_000277. 3)
<i>PAH</i>	chr12:102843793	c. 1066-14C>G (NM_000277. 3)
<i>PAH</i>	chr12:102844095	c. 1065+241C>A (NM_000277. 3)
<i>PAH</i>	chr12:102854768	c. 706+368T>C (NM_000277. 3)
<i>PAH</i>	chr12:102894931	c. 169-13T>G (NM_000277. 3)
<i>PCCA</i>	chr13:100305776	c. 1285-1416A>G (NM_000282. 4)
<i>PCCB</i>	chr3:136284409	c. 654+462A>G (NM_000532. 5)
<i>PTS</i>	chr11:112228271	c. 84-323A>T (NM_000317. 3)
<i>PTS</i>	chr11:112228303	c. 84-291A>G (NM_000317. 3)
<i>PTS</i>	chr11:112229492	c. 164-716A>T (NM_000317. 3)
<i>PTS</i>	chr11:112229536	c. 164-672C>T (NM_000317. 3)
<i>QDPR</i>	chr4:17499167	c. 436+2552A>G (NM_000320. 3)
<i>SLC22A5</i>	chr5:132369824	c. -149G>A (NM_003060. 4)
<i>SLC22A5</i>	chr5:132378362	c. 394-16T>A (NM_003060. 4)
<i>SLC22A5</i>	chr5:132386973	c. 825-52G>A (NM_003060. 4)
<i>SLC25A20</i>	chr3:48884134	c. 199-10T>G (NM_000387. 6)
<i>SPR</i>	chr2:72887420	c. -13G>A (NM_003124. 5)

検査名：【 フェニルケトン尿症遺伝子検査 】

概略

フェニルケトン尿症（PKU）に代表とされるフェニルアラニンの代謝経路の障害によって引き起こされる疾患群は高フェニルアラニン血症（高 Phe 血症）を来す。高 Phe 血症は、フェニルアラニン水酸化酵素（PAH）遺伝子異常に起因する PAH 欠損症と PAH の補酵素であるテトラヒドロbiopterin（BH4）の合成系あるいは再生系の酵素遺伝子の異常に起因する BH4 欠損症とに大別できる。BH4 代謝系には *GCHI*, *PCBD1*, *PTS*, *QDPR*, *SPR* 遺伝子異常が存在する。さらに、分子シャペロンとして PAH タンパクの安定化に関わるとされる *DNAJC12* 遺伝子異常も疾患原因として近年報告されている。PKU は新生児マススクリーニングの対象疾患である。本検査で解析する遺伝子は代表的な *PAH* である。本検査は *PAH* 並びに鑑別診断として *GCHI*, *PCBD1*, *PTS*, *QDPR*, *SPR*, *DNAJC12* 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、次世代シーケンサーで解析し、主に検出されたアレル頻度 2%以下の稀な塩基置換及び短い欠失・挿入によるバリエーション（アミノ酸置換、終止コドンバリエーション、フレームシフトバリエーション、スプライシング異常をきたすバリエーション）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。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。

検査名：【 メープルシロップ尿症遺伝子検査 】

概略

メープルシロップ尿症は分枝鎖ケト酸脱水素酵素の異常により、分枝鎖アミノ酸であるバリン、ロイシン、イソロイシン由来の分枝鎖ケト酸の代謝が障害される疾患である。この酵素は E1 α , E1 β , E2, E3 の 4 つの遺伝子によってコードされる複合体であり、いずれの異常も常染色体劣性の遺伝形式を示す。E3 はピルビン酸脱水素酵素複合体、 α ケトグルタル酸脱水素酵素複合体とも共通のサブユニットであるため、その異常では高乳酸血症、 α ケトグルタル酸の上昇も認める。新生児マススクリーニングの対象疾患である。本検査において解析する遺伝子は *BCKDHA*, *BCKDHB*, *DBT*, *DLA* 遺伝子である。本検査は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、次世代シーケンサーで解析し、主に検出されたアレル頻度 2%以下の稀な塩基置換及び短い欠失・挿入によるバリエーション（アミノ酸置換、終止コドンバリエーション、フレームシフトバリエーション、スプライシング異常をきたすバリエーション）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。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。

検査名：【 ホモシスチン尿症遺伝子検査 】

概略

ホモシスチン尿症は先天性アミノ酸代謝異常症の一種であり、メチオニンの代謝産物であるホモシステインが血中に蓄積することにより発症する。常染色体劣性遺伝形式をとる。狭義のホモシスチン尿症はシスタチオニンβ合成酵素（CBS）欠損症で、CBSの活性低下によりホモシステインが蓄積する。新生児マススクリーニングの対象疾患である。シスタチオニンβ合成酵素は補酵素としてビタミンB12を必要とし、その生合成の異常においてもホモシスチン上昇をきたす。解析する遺伝子は、古典的とされるホモシスチン尿症I型においてはCBS遺伝子である。ビタミンB12補酵素生合成の異常によるホモシスチン尿症II型はMTRR, MTR, MMACHC, MMADHC, LMBRD1の遺伝子異常による。また、ホモシスチン尿症III型はMTHFR遺伝子異常による。高メチオニン血症にはメチオニンアデノシル転移酵素欠損症（MAT1A）も考えられる。本検査では代表的なCBS遺伝子とその鑑別疾患となるメチオニンアデノシル転移酵素欠損症のMAT1Aを解析する。並びに鑑別診断としてMTRR, MTR, MMACHC, MMADHC, LMBRD1, MTHFRについても解析する。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、次世代シーケンサーで解析し、主に検出されたアレル頻度2%以下の稀な塩基置換及び短い欠失・挿入によるバリエーション（アミノ酸置換、終止コドンバリエーション、フレームシフトバリエーション、スプライシング異常をきたすバリエーション）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。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。

検査名：【 シトルリン血症（I型）遺伝子検査 】

概略

シトルリン血症I型は尿素サイクル異常症の1つで、argininosuccinate synthetase（ASS）の欠損により高アンモニア血症を来す疾患であり、常染色体劣性遺伝形式をとる。新生児マススクリーニングの対象疾患である。解析する遺伝子はASS1遺伝子である。本検査はASS1並びに鑑別診断としてSLC25A13, ASL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、次世代シーケンサーで解析し、主に検出されたアレル頻度2%以下の稀な塩基置換及び短い欠失・挿入によるバリエーション（アミノ酸置換、終止コ

ドンバリエント、フレームシフトバリエント、スプライシング異常をきたすバリエント)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。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。いわゆる *SLC25A13* の IVS16ins3kb については、全長解析は行わないが、存在の有無は検査対象内とする。

検査名：【 アルギノコハク酸血症遺伝子検査 】

概略

アルギノコハク酸血症は尿素サイクル異常症の1つで, argininosuccinate lyase (ASL) の欠損により高アンモニア血症を来す疾患であり, 常染色体劣性遺伝形式をとる。新生児マススクリーニングの対象疾患である。解析する遺伝子は *ASL* 遺伝子である。本検査は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, 次世代シーケンサーで解析し, 主に検出されたアレル頻度 2% 以下の稀な塩基置換及び短い欠失・挿入によるバリエント (アミノ酸置換、終止コドンバリエント、フレームシフトバリエント、スプライシング異常をきたすバリエント) 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。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。

検査名：【 メチルマロン酸血症遺伝子検査 】

概略

メチルマロン酸血症は, メチルマロニル CoA (MM-CoA) ムターゼ (MUT) の活性低下によって, メチルマロン酸をはじめとする有機酸が蓄積し, 代謝性アシドーシスに伴う各種の症状を呈する疾患である。本疾患は新生児マススクリーニングの対象疾患である。メチルマロニル CoA の代謝に障害を来す原因としては, (1) MUT 欠損症と, (2) MUT がアデノシルコバラミン (コバマミド) を補酵素として必要とするためそのビタミン B12 障害でもメチルマロン酸血症をきたす。いずれも常染色体劣性遺伝性疾患である。ビタミン B12 補酵素生合成の異常には *ABCD4*, *HCFC1*, *LMBRD1*, *MMAA*, *MMAB*, *MMACHC*, *MMADHC* の遺伝子異常が存在する。本検査では代表的な *MUT* 遺伝子について, 下記プロピオン酸血症の原因遺伝子 *PCCA*, *PCCB* とともに報告する。また、鑑別診断として *ABCD4*, *HCFC1*, *LMBRD1*, *MMAA*, *MMAB*, *MMACHC*, *MMADHC* も遺伝子検査を行うが、これらの遺伝子に関しては報告書とは別に低頻度バリエントを抽出した表を付加する。また、これらの遺伝子に関しては sanger

法による追試は行わない。本検査は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、次世代シーケンサーで解析し、主に検出されたアレル頻度 2%以下の稀な塩基置換及び短い欠失・挿入によるバリエント（アミノ酸置換、終止コドンバリエント、フレームシフトバリエント、スプライシング異常をきたすバリエント）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。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。

検査名：【 プロピオン酸血症遺伝子検査 】

概略

プロピオン酸血症（PA）は、プロピオニオニル CoA カルボキシラーゼの活性低下によって、プロピオン酸をはじめとする有機酸が蓄積し、代謝性アシドーシスに伴う各種の症状を呈する疾患である。本疾患は新生児マススクリーニングの対象疾患であり、常染色体劣性遺伝形式をとる。本酵素は PCCA, PCCB の 2つのサブユニットからなり、解析する遺伝子は PCCA, PCCB 遺伝子である。上記メチルマロン酸血症の MUT 遺伝子とともに報告する。本検査は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、次世代シーケンサーで解析し、主に検出されたアレル頻度 2%以下の稀な塩基置換及び短い欠失・挿入によるバリエント（アミノ酸置換、終止コドンバリエント、フレームシフトバリエント、スプライシング異常をきたすバリエント）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。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。

検査名：【 イソ吉草酸血症遺伝子検査 】

概略

イソ吉草酸血症はロイシンの中間代謝過程で働くイソバレリル CoA 脱水素酵素 (IVD) の障害によって生じる、常染色体劣性遺伝の疾患である。本疾患は「足の蒸れたような」とか「汗臭い」と形容される特徴的な体臭を呈し、多くは新生児期に哺乳不良や嘔吐、意識障害で発症する。強い代謝性アシドーシスや高アンモニア血症、低血糖などがしばしば認められる。本疾患は新生児マススクリーニングの対象疾患であり、常染色体劣性遺伝形式をとる。解析する遺伝子は IVD 遺伝子である。本検査は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、次世代シーケンサーで解析し、主に検出された

アレル頻度 2%以下の稀な塩基置換及び短い欠失・挿入によるバリエント（アミノ酸置換、終止コドンバリエント、フレームシフトバリエント、スプライシング異常をきたすバリエント）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。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。

検査名：【 メチルクロトニルグリシン尿症遺伝子検査 】

概略

メチルクロトニルグリシン尿症（MCG）はロイシンの中間代謝過程で働く 3-メチルクロトニル CoA カルボキシラーゼ（MCC）の障害によって生じる、常染色体劣性遺伝の疾患である。ケトアシドーシス、Reye 症候群などで急性発症したり、精神運動発達遅滞で発症するまれな疾患と考えられてきたが、タンデムマス・スクリーニングが開始されてから無症状の患児の発見が増加した。新生児マススクリーニングの対象疾患である。本酵素は 2つのサブユニットから構成されているため、解析する遺伝子は *MCCC1*, *MCCC2* 遺伝子である。本検査は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、次世代シーケンサーで解析し、主に検出されたアレル頻度2%以下の稀な塩基置換及び短い欠失・挿入によるバリエント（アミノ酸置換、終止コドンバリエント、フレームシフトバリエント、スプライシング異常をきたすバリエント）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。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。

検査名：【 HMG 血症（HMG-CoA リアーゼ欠損症）遺伝子検査 】

概略

ミトコンドリアにおいてロイシン異化過程とケトン体産生に重要な HMG-CoA リアーゼの欠損症であり、常染色体劣性遺伝をとる。新生児マススクリーニング対象疾患である。約半数が新生児期に、その他の症例も乳幼児期に高アンモニア血症、代謝性アシドーシス、肝機能障害などを伴う非ケトン性低血糖発作をきたす。解析する遺伝子は *HMGCL* 遺伝子である。本検査は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、次世代シーケンサーで解析し、主に検出されたアレル頻度2%以下の稀な塩基置換及び短い欠失・挿入によるバリエント（アミノ酸置換、終止コドンバリエント、フレームシフトバリエント、スプライシング異常をきたすバリエント）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。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。

検査名：【 複合カルボキシラーゼ欠損症遺伝子検査 】

概略

ヒトには4種類のカルボキシラーゼの存在が知られている。プロピオニル CoA カルボキシラーゼ (PCC) , メチルクロトニル CoA カルボキシラーゼ (MCC) はアミノ酸代謝, ピルビン酸カルボキシラーゼ (PC) は糖新生, アセチル CoA カルボキシラーゼ (ACC) は脂肪酸合成の重要な酵素である。これらは水溶性ビタミンであるビオチンを補酵素とする。先天性ビオチン代謝異常ではこれらの活性が同時に低下する複合カルボキシラーゼ欠損症 (マルチプルカルボキシラーゼ欠損症) となる。新生児マススクリーニング対象疾患である。本疾患は2つの疾患, ホロカルボキシラーゼ合成酵素 (HCS) 欠損症とビオチニダーゼ欠損症に大別される。ともに常染色体劣性遺伝形式をとる。解析する遺伝子は *HLCS*, *BTB* 遺伝子である。本検査は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, 次世代シーケンサーで解析し, 主に検出されたアレル頻度 2%以下の稀な塩基置換及び短い欠失・挿入によるバリエーション (アミノ酸置換、終止コドンバリエーション、フレームシフトバリエーション、スプライシング異常をきたすバリエーション) 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。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。

検査名：【 グルタル酸血症 I 型遺伝子検査 】

概略

グルタル酸血症 I 型 (GA1) はリジン, ヒドロキシリジン, トリプトファンの中間代謝過程で働くグルタリル CoA 脱水素酵素 (GCDH) の障害によって生じる, 常染色体劣性遺伝の疾患である。中間代謝産物であるグルタル酸 (GA) , 3-ヒドロキシグルタル酸 (3-OH-GA) などの蓄積が中枢神経, 特に線条体の尾状核や被殻の障害をきたす。新生児マススクリーニングの対象疾患である。解析する遺伝子は *GCDH* 遺伝子である。本検査は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, 次世代シーケンサーで解析し, 主に検出されたアレル頻度 2%以下の稀な塩基置換及び短い欠失・挿入によるバリエーション

アント（アミノ酸置換、終止コドンバリエント、フレームシフトバリエント、スプライシング異常をきたすバリエント）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。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。

検査名：【 MCAD(中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症) 遺伝子検査 】

概略

中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症は、アシル CoA の中でも中鎖（炭素数 4～10）の直鎖の脂肪酸を代謝する MCAD の欠損症であり、常染色体劣性遺伝形式をとる。3～4 歳以下の、急性発症までは何ら特徴的所見や既往を持たない小児が、感染や飢餓を契機に急性脳症様／ライ様症候群様の症状を呈する。いったん発症すると死亡率が高く、乳幼児突然死症候群（SIDS）の一因として知られている。しかしながら、無症状で成人に達する例も存在する。新生児マススクリーニングの対象疾患である。解析する遺伝子は *ACADM* 遺伝子である。本検査は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、次世代シーケンサーで解析し、主に検出されたアレル頻度 2% 以下の稀な塩基置換及び短い欠失・挿入によるバリエント（アミノ酸置換、終止コドンバリエント、フレームシフトバリエント、スプライシング異常をきたすバリエント）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。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。

検査名：【 VLCAD(極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症) 遺伝子検査】

概略

極長鎖アシル CoA 脱水素酵素（very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase：VLCAD）はミトコンドリア内膜上内側に存在する酵素であり、三頭酵素とともに長鎖脂肪酸の β 酸化を担う。本酵素の欠損症の臨床像は幅広く、新生児期もしくは乳児期早期から重度の心筋症や低血糖を来し、生命予後の改善が困難である症例から、乳幼児期にライ様症候群で発症する症例、幼児期以降に横紋筋融解症を呈する症例、成人期における筋痛、筋力低下のみの場合もある。新生児マススクリーニングの対象疾患であり、常染色体劣性遺伝形式をとる。解析する遺伝子は *ACADVL* 遺伝子である。本検査は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、次世代シーケンサーで解析し、主に検出されたアレル頻度 2%以下の稀な塩基置換及び短い欠失・挿入によるバリエーション（アミノ酸置換、終止コドンバリエーション、フレームシフトバリエーション、スプライシング異常をきたすバリエーション）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。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。

検査名：【 MTP（ミトコンドリア 3 頭酵素欠損症, LCHAD 長鎖 3 ヒドロキシアシル-CoA 脱水素酵素欠損症を含む） 遺伝子検査 】

概略

ミトコンドリアの β -酸化系のうち、ミトコンドリア内膜に結合した長鎖脂肪酸の β 酸化回路を形成する 2 酵素のひとつで、長鎖脂肪酸 β 酸化回路の第 2 の酵素 enoyl-CoA hydratase (LCEH), 第 3 の 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD), 第 4 の 3-ketoacyl-CoA thiolase (LCKT) の 3 つの機能を持った蛋白である。 α サブユニットに LCEH と LCHAD 酵素活性があり、 β サブユニットに LCKT 活性がある。本酵素欠損症は常染色体劣性遺伝の疾患で、新生児マススクリーニング対象疾患である。臨床的には新生児発症～骨格筋型まで幅広い。解析する遺伝子は *HADHA*, *HADHB* 遺伝子である。本検査では上記 VLCAD 欠損症の *ACADVL* 遺伝子についても併せて報告する。本検査は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、次世代シーケンサーで解析し、主に検出されたアレル頻度 2%以下の稀な塩基置換及び短い欠失・挿入によるバリエーション（アミノ酸置換、終止コドンバリエーション、フレームシフトバリエーション、スプライシング異常をきたすバリエーション）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。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。

検査名：【 CPT1(カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 1)欠損症遺伝子検査 】

概略

カルニチンサイクルを構成する 3 酵素の最初の酵素であるカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 1 (CPT1) 欠損症は長鎖脂肪酸のミトコンドリア内への転送が障害され、脂肪酸代謝が十分行われなくなり、その結果エネルギー産生の低下を引き起こす疾患である。新生児マススクリーニング対象疾患で、常染色体劣性遺伝形式をとる。解析す

る遺伝子は *CPT1A* 遺伝子である。本検査は *CPT1A* 並びに鑑別診断として *CPT2*, *SLC25A20*, *SLC22A5* 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、次世代シーケンサーで解析し、主に検出されたアレル頻度 2%以下の稀な塩基置換及び短い欠失・挿入によるバリエーション（アミノ酸置換、終止コドンバリエーション、フレームシフトバリエーション、スプライシング異常をきたすバリエーション）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。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。

検査名：【 先天性銅代謝異常症遺伝子検査 】

概略

先天性銅代謝異常症には、ATP7A 蛋白の活性低下によって銅の吸収と利用障害が生じて銅欠乏状態となるメンケス病と、ATP7B 蛋白の活性低下により銅の排泄が障害され銅が蓄積するウイルソン病の2つの疾患がある。メンケス病は成長・発達の障害、神経障害ならびに結合織障害等を生じる。ウイルソン病は肝障害や神経障害を呈する。メンケス病は X 染色体劣性遺伝形式であり、ウイルソン病は常染色体劣性遺伝形式である。解析する遺伝子は *ATP7A*, *ATP7B* 遺伝子である。本検査は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、次世代シーケンサーで解析し、主に検出されたアレル頻度 2%以下の稀な塩基置換及び短い欠失・挿入によるバリエーション（アミノ酸置換、終止コドンバリエーション、フレームシフトバリエーション、スプライシング異常をきたすバリエーション）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。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。

検査名：【 尿素サイクル異常症遺伝子検査 】

概略

尿素サイクル異常症は、体内で生成されるアンモニアを解毒するための機構に必要な酵素の欠損によって高アンモニア血症をきたす疾患群の総称である。欠損している酵素によって、NAGS（N-アセチルグルタミン酸合成酵素）欠損症、CPSI（カルバミルリン酸合成酵素 I）欠損症、OTC（オルニチントランスカルバミラーゼ）欠損症、シトルリン血症 I 型、アルギニノコハク酸尿症、アルギニン血症、高オルニチン血症・高アンモニア血症・ホモシトルリン尿症がある。OTC 欠損症は X 連鎖性、それ以外は常染色体劣性遺伝形式をと

る。シトルリン血症 I 型とアルギニノコハク酸尿症は、新生児マススクリーニングの対象疾患である。本検査で解析する遺伝子は、*OTC*、*NAGS*、*CPS1*、*SLC25A15*、*ARG1*、*ASS1*、*ASL* 遺伝子である。本検査は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、次世代シーケンサーで解析し、主に検出されたアレル頻度 2%以下の稀な塩基置換及び短い欠失・挿入によるバリエント（アミノ酸置換、終止コドンバリエント、フレームシフトバリエント、スプライシング異常をきたすバリエント）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。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。

(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、低出現頻度変異の有無を判定する。

(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

測定を委託はありません。

(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

弊所発行の匿名化 ID 記載ラベルが貼付された採血管 1 本
（真空密封型採血管 EDTA-2K（または Na）顆粒）

(8) 検体の採取量

血液 1mL 以上を採血する。

(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、箱に入れて室温にて本所に発送する
（必要に応じて、保冷剤の同梱も可）。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。

- ・匿名化 ID
- ・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
- ・ガイドライン遵守の確認
- ・請求書送付先情報

**(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。

土日祝日は受け付け不可なので、医療機関には十分な注意を促す。

(13) 免責事項

なし

(14) 検査のお申し込み、お問い合わせ

公益財団法人かずさ DNA 研究所 遺伝子検査室（かずさ遺伝子検査室）
〒292-0818 千葉県木更津市かずさ鎌足 2 丁目 5-23
<https://www.kazusa.or.jp/genetest/index.html>

E-mail : onjk@kazusa.or.jp