

検査案内書【保険】

先天性代謝異常症遺伝子検査

K010-3 / Ver 20

運用開始日 2026年6月1日

かずさ遺伝子検査室

改訂履歴

No.	改訂内容	Ver.	運用開始日	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DNAJC12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
17	遺伝子の追加	17	2023/7/26	細川淳一	糸賀栄
18	intron領域の変更	18	2024/6/1	細川淳一	糸賀栄
19	表紙の変更	19	2025/4/1	森 千恵	糸賀栄
20	様式の変更、指定難病診断基準に基づく記載整備_2026/6/1	20	2026/6/1	石毛崇之	糸賀栄

検査項目: 先天性代謝異常症

検査名: ※ 概略を参照

1. 概略

検査名: 【フェニルケトン尿症遺伝子検査】

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bioプテリン(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*GCH1*, *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。本検査ではPAH並びに鑑別診断として*GCH1*, *PCBD1*, *PTS*, *QDPR*, *SPR*, *DNAJC12*を解析する。

いずれもアレル頻度2%以下のものを報告対象とする。

報告書対象遺伝子: PAH

鑑別・補助診断用遺伝子: *GCH1*, *PCBD1*, *PTS*, *QDPR*, *SPR*, *DNAJC12*

検査名: 【メープルシロップ尿症遺伝子検査】

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潜性(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*, *DLD*遺伝子である。

いずれもアレル頻度2%以下のものを報告対象とする。

報告書対象遺伝子: *BCKDHA*, *BCKDHB*, *DBT*, *DLD*

検査名: 【ホモシスチン尿症遺伝子検査】

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。常染色体潜性(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MMACHC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, MMADHC, LMBRD1についても解析する。

いずれもアレル頻度2%以下のものを報告対象とする。

報告書対象遺伝子: CBS, MMACHC, MTHFR

鑑別・補助診断用遺伝子: MTRR, MTR, MMADHC, LMBRD1, MAT1A

検査名: 【 シトルリン血症 (I型) 遺伝子検査 】

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、常染色体潜性(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を解析する。

いずれもアレル頻度2%以下のものを報告対象とする。

報告書対象遺伝子: ASS1

鑑別・補助診断用遺伝子: SLC25A13, ASL

※ 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 】

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、常染色体潜性(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。

いずれもアレル頻度2%以下のものを報告対象とする。

報告書対象遺伝子: ASL

検査名: 【 メチルマロン酸血症遺伝子検査 】

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。いずれも常染色体潜性(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*MMUT*に加えて*ABCD4*, *HCFC1*, *LMBRD1*, *MMAA*, *MMAB*, *MMACHC*, *MMADHC*を報告書対象遺伝子として、下記のプロピオン酸血症の原因遺伝子*PCCA*, *PCCB*を鑑別診断として報告する。

いずれもアレル頻度2%以下のものを報告対象とする。

報告書対象遺伝子: *MMUT*, *ABCD4*, *HCFC1*, *LMBRD1*, *MMAA*, *MMAB*, *MMACHC*, *MMADHC*

鑑別・補助診断用遺伝子: *PCCA*, *PCCB*

検査名: 【 プロピオン酸血症遺伝子検査 】

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、常染色体潜性(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*MMUT*遺伝子を鑑別診断として報告する。

いずれもアレル頻度2%以下のものを報告対象とする。

報告書対象遺伝子: *PCCA*, *PCCB*

鑑別・補助診断用遺伝子: *MMUT*

検査名: 【 イソ吉草酸血症遺伝子検査 】

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、常染色体潜性(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、常染色体潜性(劣性)遺伝形式をとる。解析する遺伝子は*IVD*遺伝子である。

いずれもアレル頻度2%以下のものを報告対象とする。

報告書対象遺伝子: *IVD*

検査名: 【メチルクロトニルグリシン尿症遺伝子検査】

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、常染色体潜性(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。

いずれもアレル頻度2%以下のものを報告対象とする。

報告書対象遺伝子: MCCC1, MCCC2

検査名: 【HMG血症 (HMG-CoAリアーゼ欠損症) 遺伝子検査】

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、常染色体潜性(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。

いずれもアレル頻度2%以下のものを報告対象とする。

報告書対象遺伝子: HMGCL

検査名: 【複合カルボキシラーゼ欠損症遺伝子検査】

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)欠損症とビオチンダーゼ欠損症に大別される。ともに常染色体潜性(劣性)遺伝形式をとる。解析する遺伝子はHLCS, BTD遺伝子である。

いずれもアレル頻度2%以下のものを報告対象とする。

報告書対象遺伝子: HLCS, BTD

検査名: 【グルタル酸血症I型遺伝子検査】

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、常染色体潜性(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。

いずれもアレル頻度2%以下のものを報告対象とする。

報告書対象遺伝子: GCDH

検査名: 【 MCAD (中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症)遺伝子検査 】

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、常染色体潜性(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。

いずれもアレル頻度2%以下のものを報告対象とする。

報告書対象遺伝子: ACADM

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

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、常染色体潜性(劣性)遺伝形式をとる。解析する遺伝子はACADVL遺伝子である。また鑑別診断用にCPT2, CPT1A, SLC25A20, SLC22A5, ETFA, ETFB, ETFDH, FLAD1, SLC25A32, SLC52A1, SLC52A2, SLC52A3についても解析する。

いずれもアレル頻度2%以下のものを報告対象とする。

報告書対象遺伝子: ACADVL

鑑別・補助診断用遺伝子: CPT2, CPT1A, SLC25A20, SLC22A5, ETFA, ETFB, ETFDH, FLAD1, SLC25A32, SLC52A1, SLC52A2, SLC52A3

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 】

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潜性(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。

いずれもアレル頻度2%以下のものを報告対象とする。

報告書対象遺伝子: HADHA, HADHB, ACADVL

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 】

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、常染色体潜性(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を解析する。

いずれもアレル頻度2%以下のものを報告対象とする。

報告書対象遺伝子: CPT1A

鑑別・補助診断用遺伝子: CPT2, SLC25A20, SLC22A5

検査名: 【 先天性銅代謝異常症遺伝子検査 】

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染色体潜性(劣性)遺伝形式であり、ウイルソン病は常染色体潜性(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。

いずれもアレル頻度2%以下のものを報告対象とする。

報告書対象遺伝子: ATP7A, ATP7B

検査名: 【尿素サイクル異常症遺伝子検査】

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、CPS1 (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潜性(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。また鑑別診断用に、SLC25A13も解析する。

いずれもアレル頻度2%以下のものを報告対象とする。

報告書対象遺伝子: OTC, NAGS, CPS1, SLC25A15, ARG1, ASS1, ASL

鑑別・補助診断用遺伝子: SLC25A13

2. 解析対象遺伝子

※ 概略を参照

3. 検査対象領域

対象遺伝子のタンパク質コード領域（エクソンおよび近傍のスプライス部位）を解析対象とする。さらに、既知の病的バリエーションが報告されている調節領域およびイントロン深部領域（ディープイントロン領域）については、別表1に示す領域の中から、各対象遺伝子に対応するもののみを解析対象とする。*注. 別表1に示すすべてを一律に対象とするのではない。また該当遺伝子が無い場合もある。）

[別表1\(ここをクリック\)](#)

4. 検査方法

短鎖リード型次世代シーケンサーを用い、ハイブリダイゼーション法あるいはPCR法により対象領域を濃縮・配列決定する。検出対象は塩基置換および短い欠失・挿入バリエーション（アミノ酸置換、終止コドン、フレームシフト、スプライシング異常をきたすもの）とする。必要に応じてサンガー法による確認解析を行う。

5. 報告対象および制限事項

一般集団でのアレル頻度が一定基準を下回るものを報告対象とする。

体細胞モザイクは検出可能な範囲で報告対象に含める。

なお、本法では高精度な検出が困難なため、以下の項目は原則として報告対象外となる。

- ・大規模な欠失・重複等のコピー数変化
- ・大規模な構造異常

6. 検体の種類

原則として血液のみを受け付ける。

※調製済みDNAについては、やむを得ない場合に限り個別に判断し受け入れを検討する。

7. 基準値及び判定基準

国際的に標準とされるヒトゲノムリファレンス配列と比較を行い、低出現頻度バリエーションの有無を判定する。

8. 医療機関に緊急報告を行うこととする検査値の範囲

該当なし（本検査は緊急報告の対象ではない）

9. 検査に要する日数

検体が弊所に到着した日から、60営業日以内とする。

10. 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

測定の委託は行なっていない。

11. 検体の採取条件

医療機関において、検査の目的や限界について十分に説明し、本検査の申し込みに関する同意を得ること。

12. 検体の採取容器

弊所より発行した「匿名化ID記載ラベル」を貼付した採血管1本
(真空密封型採血管：EDTA-2KまたはEDTA-2Na入り)

13. 検体の採取量

血液を1 mL以上を採取する。

14. 検体の保存条件

採血後は速やかに冷蔵、または凍結にて保管する。

15. 検体の提出条件

上記12～14の条件を満たす検体については、箱に収容し、室温で弊所へ発送する。

なお、必要に応じて保冷剤の同梱も可とする。

原則として、発送日の翌日に到着するよう手配する。

16. 検査依頼書及び検体のラベルの記載項目

検体貼付用ラベルには、匿名化IDおよび検体管理用IDを記載する。

検査依頼書については、当検査室指定の様式を使用する。

主な記載項目は以下の通り。

- ・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

17. 検体を医療機関から衛生検査所まで搬送するのに要する時間

発送日の翌日着を原則とする。

土日祝日は受付業務を行っていないため、配送日時に十分注意する。

18. 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