

# 検査案内書

## （先天異常症候群遺伝子検査）

-コルネリア・デランゲ症候群、スミス・レムリ・オピッツ症候群を含む-

使用開始日 2024年6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	2018/11/5	細川淳一	森 千恵
2	一部訂正	2	2018/12/7	細川淳一	森 千恵
3	概略の修正(報告対象の明文化)	3	2019/4/1	細川淳一	糸賀栄
4	文書管理番号の修正	4	2020/4/1	細川淳一	糸賀栄
5	内容の修正	5	2020/4/2	細川淳一	糸賀栄
6	書式変更	6	2022/4/1	細川淳一	糸賀栄
7	領域追加	7	2022/11/24	細川淳一	糸賀栄
8	(11)検査依頼書の記載項目の変更	8	2023/4/1	井野元茜	糸賀栄
9	intron 領域の変更	9	2024/6/1	細川淳一	糸賀栄

## 検査項目：「 先天異常症候群 」

### 検査名：【 先天異常症候群遺伝子検査 】

#### 概略

先天異常 (malformation) 症候群は、先天的に複数の器官系統に先天異常がある疾患の総称であり、単一部位に先天異常がある疾患と区別される。障害される解剖学的部位の組み合わせにより数十から数百の疾患に分類される。先天異常症候群で問題となる症状は、影響を受ける臓器による。心肺機能・消化管機能・難治性痙攣などの中樞神経障害等より生命の危険を生じることがもあり、運動器や感覚器の進行性の機能低下による後遺症を残すこともある。本検査ではコルネリア・デランゲ症候群、スミス・レムリ・オピッツ症候群をそれぞれ個別に検査する。

コルネリア・デランゲ症候群は特徴的な顔貌（濃い眉毛、両側眉癒合、長くカールした睫毛、上向きの鼻孔、薄い上口唇、長い人中など）を主徴とする先天異常症候群である。約半数の症例に 5 番染色体短腕 (5p13) に存在する *NIPBL* 遺伝子の変異を認める。一部の症例は X 染色体上 *SMC1A* の変異により発症する。その他、*RAD21*, *HDAC8*, *SMC3* 遺伝子にも変異を認める場合がある。

先天異常症候群（コルネリア・デランゲ症候群）遺伝子検査では *NIPBL*, *SMC1A*, *RAD21*, *SMC3*, *HDAC8* 遺伝子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、次世代シーケンサーで解析し、主に検出されたアレル頻度 0.1% 以下の稀なバリエーションについて報告する。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。体細胞モザイクについてはバリエーションコーラーで検出できたものに関しては報告するが、バリエーション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。

スミス・レムリ・オピッツ症候群は、コレステロール合成の最終段階である 7-デヒドロコレステロール還元酵素をコードする *DHCR7* 遺伝子の変異によってコレステロール産生が低下することにより発症する症候群である。コレステロール産生の低下は細胞膜の構成やステロイドホルモン合成の異常をきたし、全身性の多彩な症状を呈する。特徴的な症状として成長障害、小頭症、知的障害、特徴的顔貌、口蓋裂、外性器異常（男児）、合趾等が見られる。コレステロールから生成される副腎皮質ホルモンや性ホルモンの合成障害のため、二次的な副腎・性腺機能低下があり、補充療法を要する。

先天異常症候群（スミス・レムリ・オピッツ症候群）遺伝子検査では *DHCR7* 遺伝子の

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ケンサーで解析し、主に検出されたアレル頻度 1%以下の稀な一塩基置換と短い挿入・欠失について報告する。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。体細胞モザイクについてはバリエーションコーラーで検出できたものに関しては報告するが、バリエーション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。また上記領域に加え、下記の領域も解析に追加する。

遺伝子名	position (hg38)	HGVS. c
<i>NIPBL</i>	chr5:36876791	c. -467C>T (NM_133433. 4)
<i>NIPBL</i>	chr5:36876801-36876802	c. -457_-456delGAinsAT (NM_133433. 4)
<i>NIPBL</i>	chr5:36876937-36876938	c. -321_-320delCCinsA (NM_133433. 4)
<i>NIPBL</i>	chr5:36877164	c. -94C>T (NM_133433. 4)
<i>NIPBL</i>	chr5:36953616	c. -79-2A>G (NM_133433. 4)
<i>NIPBL</i>	chr5:36959976	c. 359-1508T>G (NM_133433. 4)
<i>NIPBL</i>	chr5:36975136	c. 869-640G>C (NM_133433. 4)
<i>NIPBL</i>	chr5:37012190	c. 4560+1965G>T (NM_133433. 4)
<i>NIPBL</i>	chr5:37012294	c. 4560+2069C>T (NM_133433. 4)
<i>NIPBL</i>	chr5:37022036	c. 5329-15A>G (NM_133433. 4)
<i>NIPBL</i>	chr5:37030899	c. 5862+3487C>T (NM_133433. 4)
<i>NIPBL</i>	chr5:37036358	c. 5863-21T>G (NM_133433. 4)
<i>SMC1A</i>	chrX:53396630	c. 2563-13G>C (NM_006306. 4)

## (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**

測定のコマンドはありません。

**(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](mailto:onjk@kazusa.or.jp)