

検査案内書

ジュベール症候群遺伝子検査

【非保険検査】

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	2021/1/12	細川淳一	糸賀栄
2	一部修正	2	2021/4/13	細川淳一	糸賀栄
3	Deep intron 領域追加	3	2021/4/21	細川淳一	糸賀栄
4	一部修正	4	2021/8/18	細川淳一	糸賀栄
5	書式変更	5	2022/4/1	細川淳一	糸賀栄
6	領域追加	6	2022/11/24	細川淳一	糸賀栄
7	(11)検査依頼書の記載項目の変更	7	2023/4/1	森 千恵	糸賀栄
8	intron 領域の変更	8	2024/6/1	細川淳一	糸賀栄

検査項目：「ジュベール症候群」

検査名：【ジュベール症候群遺伝子検査】

概略

ジュベール症候群は、1969年に小脳虫部欠損と筋緊張低下、失調、発達の遅れ、眼球運動異常などを呈する疾患として報告された。その後、網膜異常、腎嚢胞、肝障害、口腔周囲、指（趾）などの幅広い臨床症状を伴うことが報告され、この疾患群には放射線学的な脳幹の形成異常（MTS: Molar Tooth Sign）を共通に有する特徴があることがわかった。そのため、このジュベール症候群を含む一連の疾患群を、ジュベール症候群とその関連疾患（JSRD）と呼ぶようになった。ジュベール症候群は、原因遺伝子の違いから28亜型に分類されている（JBTS1（OMIM: 213300）～JBTS28（OMIM: 617121））。その臨床的特徴は、脳画像のMTSと、様々な程度に知的障害、運動障害、視覚障害、肝障害、腎障害などを呈することである。成人では、肝障害、腎障害の管理が必要である。JSRDには、有馬症候群（OMIM: 243910）、セニオール・ローケン症候群（OMIM: 266900）、COACH症候群（OMIM: 216360）、口-顔-指症候群（OMIM: 258860）などが含まれる。有馬症候群では、知的障害、運動障害、視覚障害、腎障害を小児期早期から合併し、成人では、腎不全のため腎透析ないし腎移植が必要であり、最重症型である。有馬症候群は1971年に有馬正高により報告された疾患で、乳児期早期より重度精神運動発達遅滞、先天性視覚障害、嚢胞腎（ネフロン癆）、眼瞼下垂、小脳虫部欠損、下部脳幹形成異常を呈し、腎透析などを行わないと小児期までに死亡する常染色体劣性遺伝性疾患である。セニオール・ローケン症候群では、Leber先天盲、網膜変性症、ネフロン癆、腎障害を小児期より合併し、成人では視覚障害（失明を含む。）と腎不全の管理が必要である。COACH症候群では、精神遅滞、小脳失調、脈絡膜欠損、肝線維症を合併し、成人では肝線維症による静脈瘤の出血や肝不全、腎不全の管理が必要である。口-顔-指症候群では、口蓋裂などの口腔異常、顔面と指（趾）奇形、広範な脳形成異常（全前脳胞症、視床下部や下垂体の異形成）を合併する。成人では知的障害に起因する生活支援が必要である。口-顔-指症候群の一部はX染色体劣性遺伝であるが、他はいずれも常染色体劣性遺伝性疾患である。

本検査は *AHI1, ARL13B, B9D1, B9D2, C2CD3, CPLANE1, CC2D2A, CEP41, CEP104, CEP120, CEP290, CSPP1, IFT172, INPP5E, KIAA0556, KIAA0586, KIF7, MKS1, NPHP1, NPHP4, IQCB1, OFD1, PDE6D, POC1B, RPGRIP1L, TCTN1, TCTN2, TCTN3, TMEM67, TMEM107, TMEM138, TMEM216, TMEM231, TMEM237, TTC21B, ZNF423* 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%以下の稀なバリエーション、バリエーションについて報告する。ただし、*KIAA0586 cds5 chr14:58441210-58441353* は検査対象外とする。また、*TMEM231* NM_001077416 の exon2 及び 3 は一部相同領域があるため現在の短鎖リード型次世代シーケンサーでの解析では正確に解析できない可能性

がある。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、バリエ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。KIAA0586 chr14:58543872-58543977 は解析対象から除外する。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>CC2D2A</i>	chr4:15520325	c. 1149+3569A>G (NM_001080522. 2)
<i>CEP290</i>	chr12:88068657	c. 6012-12T>A (NM_025114. 4)
<i>CEP290</i>	chr12:88101183	c. 2991+1655A>G (NM_025114. 4)
<i>CEP290</i>	chr12:88114573	c. 1910-11T>G (NM_025114. 4)
<i>CEP290</i>	chr12:88119155	c. 1523-412C>T (NM_025114. 4)
<i>CEP290</i>	chr12:88141046-88141051	c. 103-18_103- 13delGCTTTT (NM_025114. 4)
<i>CPLANE1</i>	chr5:37164341	c. 7534-14G>A (NM_023073. 4)
<i>CPLANE1</i>	chr5:37247748	c. -47-3C>T (NM_023073. 4)
<i>IQCB1</i>	chr3:121828269	c. 263+201delA (NM_001023570. 4)
<i>MKS1</i>	chr17:58206561	c. 1408-14A>G (NM_017777. 4)
<i>MKS1</i>	chr17:58216280-58216422	c. 262-179_262- 37del1143 (NM_017777. 4)
<i>NPHP4</i>	chr1:5967249	c. 517+50C>G (NM_015102. 5)
<i>NPHP4</i>	chr1:5986310	c. -21C>T (NM_015102. 5)
<i>OFD1</i>	chrX:13750239	c. 935+706A>G (NM_003611. 3)
<i>OFD1</i>	chrX:13755129-13755132	c. 1130-22_1130- 19delAATT (NM_003611. 3)
<i>OFD1</i>	chrX:13755131-13755135	c. 1130-20_1130- 16delTTGGT (NM_003611. 3)
<i>OFD1</i>	chrX:13757338	c. 1412-322G>A (NM_003611. 3)
<i>POC1B</i>	chr12:89460045	c. 1033-327T>A (NM_172240. 3)
<i>RPGRIP1L</i>	chr16:53658475	c. 1351-11A>G (NM_015272. 5)
<i>RPGRIP1L</i>	chr16:53663340	c. 1243+1530G>C (NM_015272. 5)
<i>TCTN2</i>	chr12:123691097	c. 1033+423G>A (NM_024809. 5)
<i>TMEM231</i>	chr16:75541466	c. 824-11T>C (NM_001077416. 2)
<i>TMEM67</i>	chr8:93786207-93786211	c. 1289-16_1289-

		12delCTTTT (NM_153704.6)
--	--	--------------------------

(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による遺伝子配列決定を行い、検査対象遺伝子変異の有無を検出する。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

測定のご委託はありません。

(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