

Title	クライシスを伴う小児内分泌代謝疾患に対する迅速遺伝子解析の有用性の検証
Sub Title	Utility of rapid genetic analysis for pediatric endocrine and metabolic diseases with crisis.
Author	鳴海, 覚志(Narumi, Satoshi)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2024
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2023.)
JaLC DOI	
Abstract	本研究を通じ分子診断にいたり特異的な治療へとつながられた一例を報告する。患者は当院入院時5か月の男児。胎児期から脳室拡大の指摘あり。出生後に筋緊張低下を認めたため前医でフォロ－されていたが、進行性の貧血、嘔吐、アシドーシス、高乳酸・ピルビン酸血症、皮膚びらんを認めるなど症状の悪化が続き、最終的には心原性ショックを認めたために当院へ転院、小児ICUへと収容された。高乳酸・ピルビン酸血症から先天性代謝疾患のクライシスを疑い、エクソーム解析の検体を提出。入院13日目にはSLC5A6遺伝子に父由来のミスセンスバリエーションと母由来のフレームシフトバリエーションを同定し、マルチビタミントランスポーター異常症と暫定的に診断。常染色体潜性遺伝形式のメンデル遺伝病であり、ミスセンス変異の病原性が問題となったが、PyMOLを用いた3次元構造分析から分子機能に影響を与える可能性が高いと判断。患者の皮膚所見がビオチン欠乏症の皮膚所見と類似していたことも参考に、ビオチンとパントテンの大量療法を開始した。治療開始後に貧血、血小板減少のすみやかな改善を認め、ついで皮膚所見も改善した。以上の経過もふまえ、臨床的にもSLC5A6遺伝子異常によるマルチビタミントランスポーター異常症と考えられた。同疾患は世界で約10例が報告されている超希少疾患であり、本邦では初の診断例となった。ビオチンとパントテン酸を輸送するトランスポーターの異常であり、これらの大量投与により全身症状の大部分に改善を得た。しかし、てんかん、重度の精神運動発達の遅れが見られており、引き続き注意深く外来での経過観察を続ける。本例はエクソーム解析が診断に結びつき、特異的な治療法の選択に有用であった。遺伝子解析はNoonan症候群のような確立した疾患の診断に有用なだけでなく、本症例のような迅速に治療対応を求められる代謝性クライシスへの鑑別診断にも有用であることが例示された。 We report a case in which molecular diagnosis and specific treatment were achieved through this study. The patient was a 5-month-old boy at the time of admission to our hospital. Enlarged ventricles were noted in the fetus. After birth, he was followed up by local hospital for myotonia, but his symptoms continued to worsen, including progressive anemia, vomiting, acidosis, hyperlactatemia, pyruvatemia and skin erosions. We suspected a crisis of congenital metabolic disease, and submitted a specimen for exome analysis. On day 13 of admission, a missense variant of paternal origin and a frameshift variant of maternal origin were identified in the SLC5A6 gene, leading to a tentative diagnosis of multivitamin transporter defect. The disease is a Mendelian inherited disease with an autosomal recessive inheritance. The pathogenicity of the missense variant was uncertain, but based on 3D structural analysis using PyMOL, it was seemed to affect molecular function. The patient's skin findings were similar to those of biotin deficiency, which also led to the initiation of high-dose biotin and pantothenic therapy. The patient's anemia and thrombocytopenia improved promptly after the start of treatment, followed by improvement of the skin findings. Based on the above, the patient was clinically considered to have multivitamin transporter defect caused by SLC5A6 gene variants. This is the first case of this disease diagnosed in Japan. Because the transporter for biotin and pantothenic acid was defective, large doses of these drugs improved most of the systemic symptoms. However, epilepsy and severe psychomotor developmental delay have been observed, and the patient will continue to be carefully monitored in the outpatient setting. In this case, exome analysis led to a diagnosis and was useful in choosing a specific treatment. This case illustrates that genetic analysis is not only useful in the diagnosis of established disorders such as Noonan syndrome, but also in the differential diagnosis of metabolic crises that require a rapid therapeutic response, as in this case.
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2023000010-20230258

2023年度 学事振興資金（個人研究） 研究成果実績報告書

研究代表者	所属	医学部臨床教室	職名	教授	補助額	1,000千円 (特A)
	氏名	鳴海 覚志	氏名(英語)	Satoshi Narumi		
研究課題（日本語）						
クライシスを伴う小児内分泌代謝疾患に対する迅速遺伝子解析の有用性の検証						
研究課題（英訳）						
Utility of rapid genetic analysis for pediatric endocrine and metabolic diseases with crisis.						
1. 研究成果実績の概要						
本研究を通じ分子診断にいたり特異的な治療へとつながられた一例を報告する。患者は当院入院時5か月の男児。胎児期から脳室拡大の指摘あり。出生後に筋緊張低下を認めたため前医でフォローされていたが、進行性の貧血、嘔吐、アシドーシス、高乳酸・ピルビン酸血症、皮膚びらんを認めるなど症状の悪化が続き、最終的には心原性ショックを認めたために当院へ転院、小児ICUへと収容された。高乳酸・ピルビン酸血症から先天性代謝疾患のクライシスを疑い、エクソーム解析の検体を提出。入院13日目にはSLC5A6遺伝子に父由来のミスセンスバリエーションと母由来のフレームシフトバリエーションを同定し、マルチビタミントランスポーター異常症と暫定的に診断。常染色体潜性遺伝形式のメンデル遺伝病であり、ミスセンス変異の病原性が問題となったが、PyMOLを用いた3次元構造分析から分子機能に影響を与える可能性が高いと判断。患者の皮膚所見がビオチン欠乏症の皮膚所見と類似していたことも参考に、ビオチンとパントテンの大量療法を開始した。治療開始後に貧血、血小板減少のすみやかな改善を認め、ついで皮膚所見も改善した。以上の経過もふまえ、臨床的にもSLC5A6遺伝子異常によるマルチビタミントランスポーター異常症と考えられた。同疾患は世界で約10例が報告されている超希少疾患であり、本邦では初の診断例となった。ビオチンとパントテン酸を輸送するトランスポーターの異常であり、これらの大量投与により全身症状の大部分に改善を得た。しかし、てんかん、重度の精神運動発達の遅れが見られており、引き続き注意深く外来での経過観察を続ける。本例はエクソーム解析が診断に結びつき、特異的な治療法の選択に有用であった。遺伝子解析はNoonan症候群のような確立した疾患の診断に有用だけでなく、本症例のような迅速に治療対応を求められる代謝性クライシスへの鑑別診断にも有用であることが例示された。						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
We report a case in which molecular diagnosis and specific treatment were achieved through this study. The patient was a 5-month-old boy at the time of admission to our hospital. Enlarged ventricles were noted in the fetus. After birth, he was followed up by local hospital for myotonia, but his symptoms continued to worsen, including progressive anemia, vomiting, acidosis, hyperlactatemia, pyruvatemia and skin erosions. We suspected a crisis of congenital metabolic disease, and submitted a specimen for exome analysis. On day 13 of admission, a missense variant of paternal origin and a frameshift variant of maternal origin were identified in the SLC5A6 gene, leading to a tentative diagnosis of multivitamin transporter defect. The disease is a Mendelian inherited disease with an autosomal recessive inheritance. The pathogenicity of the missense variant was uncertain, but based on 3D structural analysis using PyMOL, it was seemed to affect molecular function. The patient's skin findings were similar to those of biotin deficiency, which also led to the initiation of high-dose biotin and pantothenic therapy. The patient's anemia and thrombocytopenia improved promptly after the start of treatment, followed by improvement of the skin findings. Based on the above, the patient was clinically considered to have multivitamin transporter defect caused by SLC5A6 gene variants. This is the first case of this disease diagnosed in Japan. Because the transporter for biotin and pantothenic acid was defective, large doses of these drugs improved most of the systemic symptoms. However, epilepsy and severe psychomotor developmental delay have been observed, and the patient will continue to be carefully monitored in the outpatient setting. In this case, exome analysis led to a diagnosis and was useful in choosing a specific treatment. This case illustrates that genetic analysis is not only useful in the diagnosis of established disorders such as Noonan syndrome, but also in the differential diagnosis of metabolic crises that require a rapid therapeutic response, as in this case.						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			