

## 한국인에서의 사이트린 결핍증의 경험

김주현, 김구환, 유한욱  
울산의대 서울아산병원 소아과학교실, 아산생명과학연구소,  
선천성기형 및 유전질환 유전체 연구센터

≡ Abstract ≡

### **Korean Experiences of Citrin Deficiency: Seven cases of citrin deficiency and nine major mutation screening in newborns in Korea**

Ju-Hyun Kim, Gu-Hwan Kim, Han-Wook Yoo  
Department of Pediatrics, Medical Genetics Clinic & Laboratory, Asan Medical Center,  
University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Citrin deficiency resulting from mutations of *SLC25A13* is associated with two major clinical phenotypes; neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD) and adult-onset type 2 citrullinemia (CTLN2). In Korea, 7 cases of citrin deficiency have been diagnosed based on biochemical and molecular findings. Four NICCD cases were identified by newborn screening using MS/MS or presenting symptoms like cholestatic jaundice. They are all males, presenting with conjugated hyperbilirubinemia, elevated liver enzymes, hypoalbuminemia, mild hyperammonemia, elevated citrullin, methionine and threonine. All of them have been spontaneously recovered from hepatic manifestation by the age of 6-8 months. Mutation analysis has been performed using their genomic & cDNAs obtained from skin fibroblasts. They turned out to be compound heterozygotes carrying each of 851del4, IVS11+1G>A, and IVS13+1G>A. Three CTLN2 patients were identified. Two adult male patients presented with a sudden loss of consciousness, seizure, vomiting, hyperammonemia and citrullinemia in their twenties. They

carried an IVS13+1G>A, 851del4, and IVS11+1G>A mutant alleles. The other CTLN2 patient was 52 year old female patient, manifesting lethargy, altered consciousness, irritability and hyperammonemia. Similar clinical symptoms had recurred at the delivery of first and second babies in her past medical history. She was managed by hemodialysis and survived with neurological sequellae. Also, we screened the presence of 9 common mutations in 500 Korean newborns using dried blood spot of filter papers. Only a allele carried 854del4 mutation. In conclusion, the entire picture of citrin deficiency in Korea including incidence, genotype, clinical features and natural courses, is still vague at the present time.

## 서 론

성인 연령에 갑작스런 의식소실과 전신 무력감, 고암모니아혈증으로 발병하여 여러 생화학적 지표상 시투롤린혈증을 의심케 하여 성인형 시투롤린혈증으로 불리어져 왔으며 이들에서 argininosuccinic acid synthetase (ASS) 효소의 단백질량은 저하되어 있으나 유전자의 이상은 발견되지 않아서 ASS 유전자 이상에 의해 발생하는 전형적인 시투롤린혈증과는 다른 질환으로 여겨져 왔다. 1999년 원인 유전자를 일본 가고시마대학의 Kobayshi와 Saheki group이 발견하였는데 이는 SLC25A13라는 유전자로서 칼슘과 결합하는 사립체의 용해성 carrier 단백질로 사이트린(citrin)으로 명명하였다<sup>1)</sup>. 이 단백질의 기능은 간에서 칼슘이론에 자극받는 aspartate-glutamate carrier로 알려져 있다. 최근 상염색체 열성 방식으로 유전되는 citrin deficiency가 일본에 아주 흔하여 그 보인자 빈도가 1/65정도라고 하며 한국인, 중국인등에 흔하다고 보고되었다<sup>2,3)</sup>. Citrin 결핍은 성인형 시투롤린혈증

(adult onset type II citrullinemia: CTLN2)만을 유발하는 것이 아니라 신생아시기에 담즙정체성간염이 동반되는 NICCD (neonatal hepatitis associated with intrahepatic cholestasis)의 원인임이 밝혀졌다. 저자들은 가고시마 group과의 국제 공동연구를 수행하고 있는바 한국인 citrin 결핍환자들의 유전자형을 분석하고 그들의 임상형을 분석 고찰하고자 하였고 신생아 유전성 대사질환 스크리닝에 사용된 여과지혈흔의 유전자형을 분석하여 한국인에서의 이 질환의 보인자 빈도를 알아보려고 하였다.

## 대상 및 방법

서울아산병원 의학유전학 클리닉에서 생화학적 분자 유전학적으로 진단받은 환자와 문헌에 보고된 환자의 임상상을 종합하고 NICCD의 경우 1-2년간 추적경과를 관찰하였다. Citrin 결핍의 진단은 혈장 아미노산분석, 갈락토스농도, 암모니아, 간기능 검사, 혈액응고검사등의 생화학적 소견과 말초혈액림프구 DNA에서 ASS유전자

와 SLC25A13 유전자의 염기서열을 분석하였다. 한편 신생아 대사질환 스크리닝에 사용되고 남은 혈흔을 이용하여 DNA를 분리하고 다음과 같은 9종의 SLC25A13 유전자의 대표적 돌연변이의 보인자 빈도를 알아보고자 하였다.

- [ I ]854del4 1000alleles(500명),
- [ II ]IVS11+1G>A 782alleles(391명)
- [ III ]1638ins23 1000alleles(500명)
- [ IV ]S225X 544alleles(272명)
- [ V ]IVS13+1G>A 836alleles(418명)
- [ VI ]1800ins1 552alleles(276명)
- [ VII ]R605X 474alleles(237명)
- [ VIII ] [ IX ]E601X, E601K 858alleles(429명)

유전자형의 결정은 PCR-RFLP, heteroduplex assay 등을 이용하였다.

## 결 과

### 1. 한국에 보고된 citrin결핍증 환자의 임상상

(1) 증례 1: 39일 된 남자 신생아로 MS/MS를 이용한 신생아 대사질환 스크리닝에서 시투롤린이 상승되어 (331 uM) 자세한 검사위해 내원하였다. 내원 당시 황달과 간종대는 없었으나 혈장 갈락토스가 32.5 mg/dL, 암모니아가 285 umol/L로 증가되었고 ASS유전자분석은 정상소견을 보였으나 SLC25A13 유전자분석상 c.1177+1G>A 소견을 보였다. 모든 소견은 6개월 이내에 정상화 되었으며 현재 20개월로 정상 성장 발달을 보인다.

(2) 증례 2: 30일 된 여아로 MS/MS를 이용한 신생아 대사질환 스크리닝에서 시투롤린이 상승되어(888 uM) 전원되었다. 진찰소견상 황달과

간종대가 관찰되었다. 고암모니아혈증(201 umol/L)과 갈락토스혈증(24.3 mg/dL)이 있었다. 직접형 빌리루빈 상승, 저단백혈증이 있었다. SLC25A13 유전자분석상 c.1230+1G>A 소견을 보였다. 모든 소견은 9개월 이내에 정상화 되었으며 현재 20개월로 정상 발달 및 성장보이며 햄과 계란을 즐겨 먹는다.

(3) 증례 3: 37일 된 남자 신생아로 MS/MS를 이용한 신생아 대사질환 스크리닝에서 시투롤린이 상승되어(189 uM) 자세한 검사위해 내원하였다. 진찰소견상 황달과 간종대가 관찰되었다. 혈장 갈락토스가 42.6 mg/dL, 암모니아가 129 umol/L로 증가되었고 ASS유전자분석은 정상소견을 보였으나 SLC25A13 유전자분석상 c.852\_855 del 소견을 보였다. 모든 소견은 6개월 이내에 정상화 되었으며 현재 33개월로 정상 성장 발달을 보인다. 햄과 계란, 고기 등을 즐겨 먹는다.

(4) 증례 4: 3개월 된 남아로 담즙 정체성 황달과 회색변을 주소로 전원되어 검사 소견상 고암모니아혈증(155 uM), 갈락토스혈증(162 mg/dL), 저알부민혈증 등이 있었으나 5개월 후 모든 소견 정상화 되었으나 유전자분석은 하지 않았다.

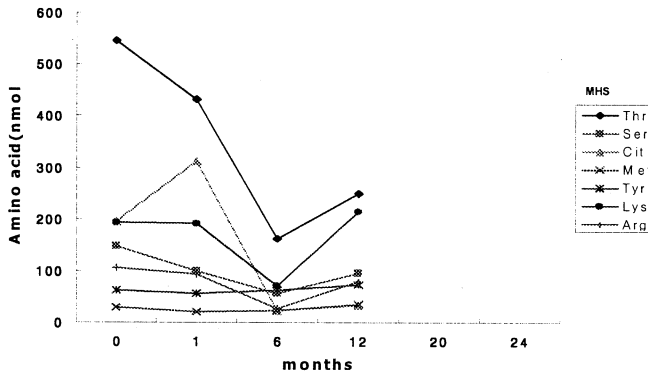
(5) 증례 5: 28세 된 남자로 반복되는 갑작스런 의식소실, 경련 구토 등으로 내원하여 고암모니아혈증 및 시투롤린혈증 보여 ASS유전자 분석 시행하였으나 정상이었고 SLC25A13유전자분석은 c.1230+1G>A 소견을 보였다. 혈액투석 후 의식을 회복하였고 정상 생활을 하고 있다. 콩으로 된 음식과 단백질 풍부한 음식을 선호한다.

(6) 증례 6: 52세 된 여자 환자로 문헌에 보고되었다. 주로 출산과 연관된 반복적인 의식변화, 경련, 고암모니아혈증, 시투롤린혈증이 동반되었다. 유전자분석은 시행되지 않았고 신경학적 손상이 후유증으로 남았다.

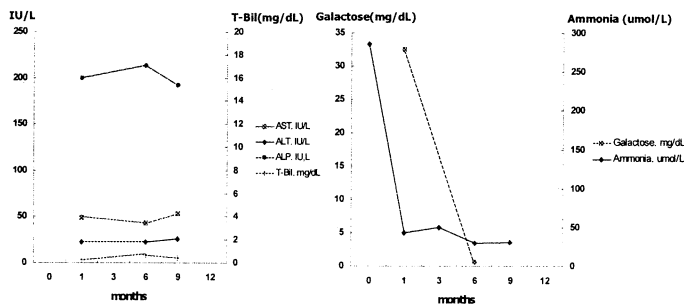
(7) 증례 7: 38세 된 남자로 간기능 이상과 갑작스런 의식혼탁, 기면상태로 내원하였다. 경도의

암모니아혈증 (153 uM)과 간기능이상이가 있으며 시투롤린수치가 경하게 상승되어 있었다. 전신적 무력감을 호소하며 고단백식을 선호하였다. ASS유전자 분석 시행하였으나 정상이었고 SLC25A13유전자분석은 c.1177+1G>A과 c.852\_855del compound heterozygote 소견을 보였다.

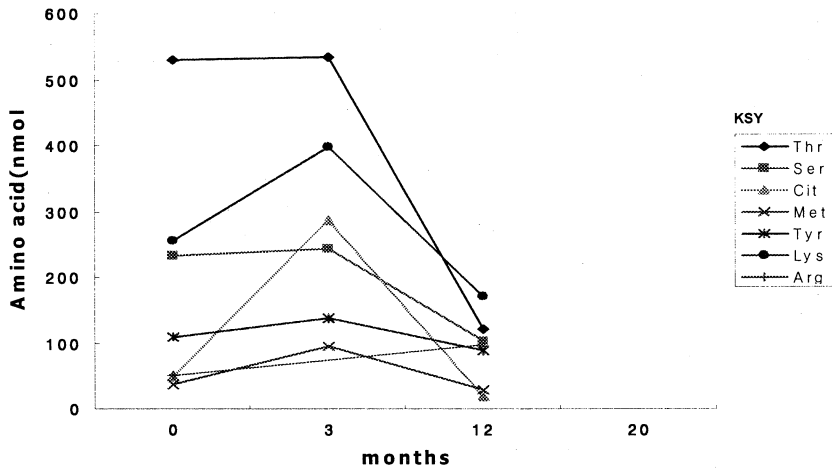
Sequential change of serum amino acid profiles (Case #1)



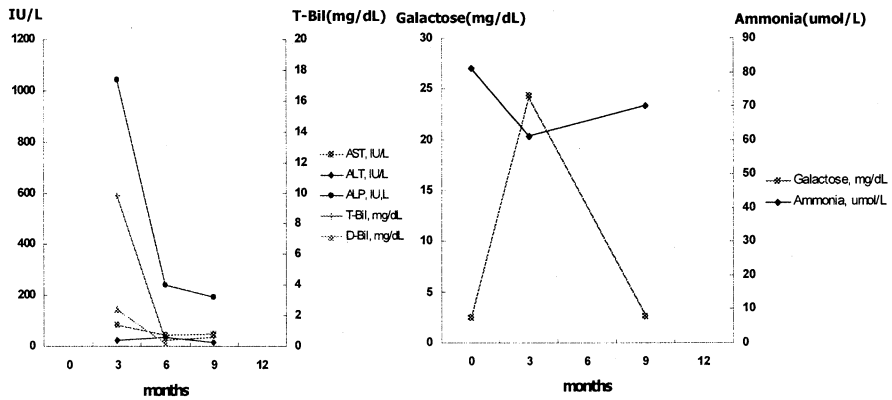
Sequential change of liver function, plasma galactose and ammonia (Case #1)



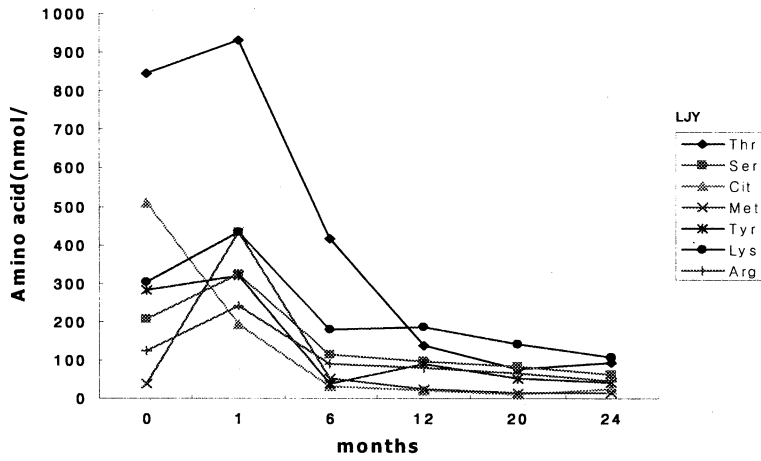
**Sequential change of serum amino acid profiles  
(Case #2)**



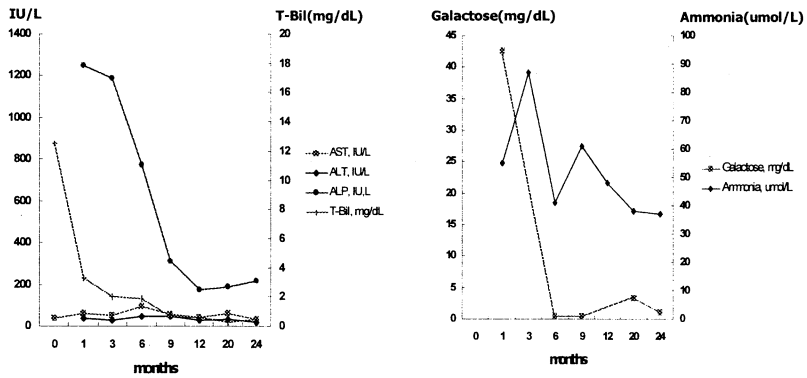
**Sequential change of liver function,  
plasma galactose and ammonia  
(Case#2)**



Sequential changes of serum amino acid profiles  
(Case #3)



Sequential change of liver function,  
plasma galactose and ammonia  
(Case #3)



**2. 한국인 신생아에서의 citrin deficiency 돌연 변이 보인자 빈도**

[ I ]854del4 1000alleles(500명) 중 1 allele  
에서만 양성을 보였다. 기타  
[ II ]IVS11+1G>A 782alleles(391명)  
[ III ]1638ins23 1000alleles(500명)

[ IV ]S225X 544alleles(272명)  
[ V ]IVS13+1G>A 836alleles(418명)  
[ VI ]1800ins1 552alleles(276명)  
[ VII ]R605X 474alleles(237명)  
[ VIII ] [ IX ]E601X, E601K  
858alleles(429명)에서는 한 allele도 돌연변이를  
지니고 있지 않았다.

**Summary of Citrin Deficiency Cases in Korea**

Cases	Clinical Phenotype	Age at Dx/ Sex	Presenting Symptoms	Biochemical findings	Mutation of <i>SLC25A13</i>	Outcome
1	NICCD	Newborn/ Male	Picked up by MS/MS	Hyperammonemia, hypercitrullinemia, galactosemia	c.1177+1G>A	Resolved by 9months
2	NICCD	Newborn/ Female	Picked up by MS/MS	Hyperammonemia, hypercitrullinemia, galactosemia, cholestasis, hypoproteinemia	c.1230+1G>A	Resolved by 10 months
3	NICCD	Newborn/ Male	Picked up by MS/MS	Hyperammonemia, hypercitrullinemia, galactosemia, cholestasis, hypoproteinemia	c.852_855del	Resolved by 12 months
4	NICCD	3 months/ Male	Cholestatic jaundice, gray-colored stool	Hyperammonemia, hypercitrullinemia, galactosemia, cholestasis	ND	Resolved by 5 months
5	Adult onset CTLN2	28 yrs/ Male	Loss of consciousness, vomiting, seizure	Hyperammonemia, hypercitrullinemia	c.1230+1G>A	Recovered without sequellae
6	Adult onset CTLN2	52 yrs/ Female	Altered consciousness, lethargy	Hyperammonemia, hypercitrullinemia, hypoargininemia	ND	Neurologica- lly handicapped
7	Adult onset CTLN2	38 yrs/ Male	Altered consciousness, lethargy, hepatitis	Hyperammonemia, hypercitrullinemia	c.852_855del/ c.1177+1G>A	Recovered without sequelle

## 고 찰

1999년 Kobayashi에 의해 성인형 시투롤린혈증이 SLC25A13유전자의 이상에 의해 초래됨이 알려진 이후 이 유전자의 기능과 이와 연관 질병의 스펙트럼이 점차 알려지고 있다. 임상 양상을 보면 크게 (1) NICCD(neonatalintrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency)로 신생아 시기에 담즙정체성 간염과 지방간을 보여 일반적 신생아 간염이나 선천성 담도폐쇄증 등을 의심하게 하는 질환이나 임상증상은 매우 다양하다. 즉 무증상으로 신생아 대사질환 검사에서 의심되어 진단되든지 타이로신혈증 같은 양상을 보이든지, 용혈성 빈혈, 케톤성 저혈당증, 백내장 등을 동반하기도 한다. 검사소견으로는 혈청 담즙산농도의 상승,  $\alpha$ -fetoprotein의 상승, r-GTP의 상승, 저단백혈증, 비타민 K의존성 혈액응고 감소, 갈락토스혈증, 시투롤린혈증 등을 보인다. 간조직 검사상 지방침윤을 보인다. 간조직의 ASS 효소감소는 없다. 혈장 아미노산 분석상 메티오닌, 타이로신, 리신, 트레오닌, 아르기닌이 상승한다, 알라닌, 글라이신, branched 아미노산은 감소한다. 그러나 이러한 이상 소견들은 1세 이내에 호전된다. 드물게 간이식을 해야 하는 간부전에 이르는 환자도 보고되어 있다<sup>4-6)</sup>. (2) 무증상 적응기 (Adaptive period)로서 별증상이 없는 것처럼 보이나 아직 이 그룹에 대한 자세한 정보는 전무한 형편이다. (3) 성인형 시투롤린혈증(CTLN2)로서 성인에서 고암모니아혈증, 시투롤린혈증, 신경, 정신과적 증상(갑작스런 의식 소실)을 보이며 간 조직에서의 ASS효소의 기능은 감소되어 있으나 유전자이상은 없다. 발병연령은 11-79세까지 다양하다. enuresis, 사춘기 지연, 불면증, night sweat, 구토, 설사,

tremor 등 발현증상도 매우 다양하다. 아마도 citrin결핍과 다른 환경적 요인 등이 어우러져 발병에 기여하는 것이 아닌가 생각된다. 예후는 매우 예측불가능한데 진행성 간기능 부전으로 간이식을 하게 되는 경우나 뇌부종으로 사망 또는 신경학적 손상이 발생하기도 한다. 최근 이러한 임상형 이외에도 간경변증 없이 발생하는 간암환자나 청소년기에 발생하는 췌장염 환자에서 citrin유전자의 이상이 발견됨이 알려졌다. CTLN2환자의 10%에서 췌장염이 발생하며, 8%에서 hepatocellular carcinoma가 발생하고, 5%에서 고지질혈증이 있다. CTLN2환자의 간조직에서 pancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI)가 고도로 발현된다. 혈장에서도 PSTI 농도가 높아져 있어서 중요한 진단적 가치를 지닌다. 본 연구에서도 4명의 환자는 NUCCD 였고 이들 대부분은 신생아 대사질환 스크리닝에서 진단이 의심되었고 3명의 환자는 CTLN2 환자였다. 이들의 특이한 식품 선호는 햄, 고기, 콩 등 단백질이 아주 풍부한 식이를 즐기는 것이었는데 이는 일본 환자들의 보고와 같다<sup>7-9)</sup>.

Citrin은 675아미노산으로 이루어진 74 Kda 크기의 단백질로 세포내 사립체에 존재하는 칼슘의존성 solute transporter protein이다. 요소 회로계 대사에서 요소합성과 malate-aspartate shuttle에서 중요한 aspartate-glutamate carrier (AGC) 역할을 한다. Citrin은 주로 간, 신장, 피부조직에서 발현되며 유전자는 상염색체 7q21.3에 위치하며 18개exon으로 구성되어 있다. cDNA의크기는 3.4 Kb 정도 된다. Citrin결핍에 의해 질환이 발생하는 기전을 몇 가지로 설명하고 있는데 (1) 사립체에서 세포질로 aspartate를 내보내는데 문제가 있어서 세포질에서 ASS효소의 활성화에 필요한 aspartate의



농도가 감소하여 세포질에 시투롤린이 축적되고 요소회로가 원활히 작동하지 않아서 암모니아 농도가 증가한다. 이는 필수 아미노산화합물 arginine 합성이 저하되어 저단백혈증이 발생한다. (2) malate-aspartate shuttle의 장애는 세포질의 NADH/NAD<sup>+</sup> 비율을 상승시켜 glycolysis와 gluconeogenesis를 억제한다. 또한 NADH는 UDP galactose -4-epimerase 를 억제시켜 갈락토스혈증을 초래한다. 그러나 이외에도 아직 규명되지 않은 기전들이 관여하는 것으로 여겨진다<sup>10,11)</sup>.

1999년 Kobayashi등이 homozygosity mapping과 positional cloning방법으로 이 질환이 새로운 유전자 SLC25A13의 돌연변이에 의하여 규명된 이래 일본인에서는 다음과 같은 11가지 형태의 돌연변이가 주요한 원인임이 밝혀졌다. [I]c.851\_854 del [II]IVS11+1G>A, [III]c.1638\_1660 dup, [IV]p.S225X, [V]IVS13+1G>A, [VI]c.1800-1801 insA, [VII]p.R605X, [VIII][IX]p.E601X, p.E601K [X] IVS6+5G>A, [XI] p.R184X이고 이스라엘 환자에게서[XIV] IVS6+1G>C등이며 이외에도 다양한 돌연변이들이 보고되고 있다. 국내 환자의 경우도 이미 일본인에게서 발견된 돌연변이들을 지니고 있었다. 2005년 Saheki 등이 상기한 12종류의 돌연변이의 대립유전자 빈도를 신생아에서 조사하고 일본인에서의 대립유전자빈도는 일본인에서는 1/65, 한국인에서는 1/112, 양자강 북부의 중국인에서는 1/940, 남부의 중국인(타이완 포함)에서는 1/65라고 보고했다<sup>2,3,12)</sup>. 이는 한국인에서의 발병빈도가 1/50,000, 일본인에서는 1/19,000임을 뜻한다. 그러나 본 연구에서는 [I]854del4 1000alleles(500명) 중 1 allele에서만 양성을 보였다. 즉 대립유전자빈도가

1/1,000정도로 중국인의 양자강 북부의 빈도와 같은 것이며 Saheki 등이 보고한 것과 10배 정도 차이가 있다. 향후 한국인에서의 이 질환의 자세한 유전적 역학을 이해하기 위해서는 더 많은 예의 신생아와 9종의 유전자형 이외에 2종을 추가하여 광범위한 연구가 필요하다고 하겠다.

Citrin결핍증의 조기 진단과 신생아 스크리닝을 위해 여러 연구가 진행되고 있다. SLC25A13의 유전자 돌연변이가 대부분 nonsense또는 frame shift, aberrant splicing임으로 대개는 CRIM-negative임으로 단백을 직접 citrin에 대한 항체를 이용하여 Western blotting으로 스크리닝을 할 수가 있다. 한편으로는 MS/MS를 이용한 신생아 대사질환 스크리닝으로 선별할 수도 있는데 citrulline이 30 nmol/ml이면서 citrulline/serine>0.34이고 동시에 methionine >60 nmol/ml, phe>120 nmol/ml, 또는 arg>100 nmol/ml이면 양성예측도를 높일 수 있다. 대개는 citrulline>50 nmol/ml, methionine>60 nmol/ml, Phe>120이면 의심할 수 있으며 갈락토스가 상승되어 있으면 더욱 그렇다<sup>13)</sup>. 일본의 보고를 보면 MS/MS 선별검사에서 발견된 citrin결핍환자의 빈도는 1/40,000 정도라 한다. 한국인에서 저자가 발견한 NICCD의 경우도 대부분 MS/MS 선별검사에서 발견한 환자들이었다.

Citrin결핍증의 치료에 대해서는 논란이 많다. 특히 단백질식이제한 문제인데 결론적으로 이야기하면 고암모니아혈증의 급성기를 제외하면 오히려 충분한 단백질 섭취를 권장하며 arginine을 보충할 필요가 있다. 탄수화물식을 오히려 제한해야 한다<sup>14)</sup>. 이 질환은 단백질 대사 질환이라기보다는 탄수화물중독 질환으로 여겨진다. 저단백 고탄수화물식은 해당작용과 젖산의 이

용 등으로 세포질에서의 NADH의 농도를 상승시킨다. 그러나 citrin결핍증환자는 간에서 NADH를 reoxidation시키는데 장애가 있다. 환자들 스스로도 밥, 야채, 과일과 단것들을 싫어하고 단백질이 풍부한 고기, 달걀, 콩 등을 선호함은 잘 알려진 사실이다. 최근 일본에서는 sodium pyruvic acid를 투여하여 좋은 결과를 얻었다는 보고도 있다. 그러나 아직도 이 질환의 자연경과를 잘 이해하고 있지 못하고 있기 때문에 구체적인 치료 방법에는 논란이 많다<sup>15)</sup>.

### 결론

Citrin결핍증은 임상증상이 매우 다양하며 동아시아 지방의 인구에서 호발하는 상염색체 열성 유전성 대사질환으로서 요소회로계 및 탄수화물 대사 이상 질환이다. 유전자형이 매우 동질적이며 보인자 빈도가 높은 것이 특징이며 병의 자연경과와 치료 방법이 아직 잘 알려지지 않았으나 환에 따라서는 매우 치명적인 질환이다. 이 질환의 발견은 일본 소아과학계가 세계의 의학에 기여한 세 가지 중의 하나로 꼽고 있는데 첫째가 조산아에서의 surfactant치료이며 둘째가 Kawasaki병의 발견이며 셋째가 citrin결핍증이라고 할 정도로 매우 그 연구 성과에 대해 자랑스러워한다.

### 참고문헌

- 1) Kobayashi K, Sinasac DS, Iijima M, Boright AP, Begum L, Lee JR, Yasuda T, Ikeda S, Hirano R, Terazono H, Crackower MA, Kondo I, Tsui L-C, Scherer SW, Saheki T. The gene mutated in adult-onset type II citrullinaemia encodes a putative mitochondrial carrier protein. *Nat Genet* 1999;22:159-63.
- 2) Kobayashi K, Lu YB, Li MX, Nishi I, Hsiao K-J, Choeh K, Yang YL, Hwu W-L, Reichardt J, Palmieri F, Okano Y, Saheki T. Screening of nine SLC25A13 mutations; their frequency in patients with citrin deficiency and high carrier rates in Asian populations. *Mol Genet Metab* 2003;80:356-59.
- 3) Lu YB, Kobayashi K, Ushikai M, Tabata A, Iijima M, Li MX, Lei L, Kawabe K, Taura S, Yang Y, Liu TT, Chiang SH, Hsiao KJ, Lau YL, Tsui LC, Lee DH, Saheki T. Frequency and distribution in East Asia of 12 mutations identified in the SLC25A13A gene of Japanese patients with citrin deficiency. *J Hum Genet* 2005;50:338-46.
- 4) Tamamori A, Okano Y, Ozaki H, Fujimoto A, Kajiwara M, Fukuda K, Kobayashi K, Saheki T, Tagami Y, Yamano T. Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency; severe hepatic dysfunction in an infant requiring liver transplantation. *Eur J Pediatr* 2002;161:609-13.
- 5) Hachisu M, Oda Y, goto M, Kobayashi K, Saheki T, Ohura T, Noma S, Kitanaka S. Citrin deficiency

- presenting with ketotic hypoglycaemia and hepatomegaly in childhood. *Eur J Pediatr* 2005;164:109-10.
- 6) Tazawa Y, Kobayashi K, Abukawa D, Nagata I, Maisawa S, Sumazaki R, Iizuka T, Hosoda Y, Okamoto M, Murakami J, Kaji S, Tabata A, Lu YB, Sakamoto O, Matsui A, Kanzaki S, Takada G, Saheki T, Inuma AK, Ohura T. Clinical heterogeneity of neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency; case reports from 16 patients. *Mol Genet Metab* 2004;83:213-19.
- 7) Ikeda S, Yazaki M, Takei Y, Ikegami T, Hashikura Y, Kawasaki S, Iwai M, Kobayashi K, Saheki T. Type II (adult onset) citrullinaemia; clinical pictures and the therapeutic effect of liver transplantation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:663-70.
- 8) Ikeda S, Kawa S, Takei Y, Yamamoto K, Shimojo H, Tabata K, Kobayashi K, Saheki T. Chronic pancreatitis associated with adult-onset type II citrullinemia; clinical and pathologic findings. *Ann Intern Med* 2004;141:W109-W110.
- 9) Tomomasa T, Kobayashi K, Kaneko H, Shuimura H, Fukusato T, Tabata M, Inoue Y, Ohwada S, Kasabara M, Morishita Y, Kimura M, Saheki T, Morikawa A. Possible clinical and histologic manifestations of adult-onset type II citrullinemia in early infancy. *J Pediatr* 2001;138:741-43.
- 10) Saheki T, Kobayashi K, Iijima M, Horiuchi M, Begum L, Jalil MA, Li MX, Lu YB, Ushikai M, Tabata A, Moriyama M, Hsiao K-J, Yang Y. Adult-onset type II citrullinemia and idiopathic neonatal hepatitis caused by citrin deficiency; involvement of the aspartate glutamate carrier for urea synthesis and maintenance of the urea cycle. *Mol Genet Metab* 2004;81:S20-S26.
- 11) Sinasac DS, Crackower MA, Lee JR, Kobayashi K, Saheki T, Scherer SW, Tsui L-C. Genomic structure of the adult-onset type II citrullinemia gene, SLC25A14, and cloning and expression of its mouse homologue. *Genomics* 1999;62:289-92.
- 12) Yamaguchi N, Kobayashi K, Yasuda T, Nishi I, Iijima M, Nakagawa M, Osame M, Kondo I, Saheki T. Screening of SLC25A13 mutations in early and late onset patients with citrin deficiency and in the Japanese populations; identification of two novel mutations and establishment of multiple DNA diagnosis methods for nine mutations. *Hum Mutat* 2002;19:122-30.
- 13) Tamamori A, Fujimoto A, Okano Y, Kobayashi K, Saheki T, Tagami Y, Yorifuji T, Igarashi N, Ohura T, Shimizu T, Inui K, Sakai N, Abukawa

- D, Miyakawa T, Matsumori M, Ban K, Kaneko H, Yamano T. Effect of citrin deficiency in the perinatal period; feasibility of newborn mass screening for citrin deficiency. *Pediatr Res* 2004;56:609-14.
- 14) Imamura Y, Kobayashi K, Shibatou T, Aburada S, Tahara K, Kubozono O, Saheki T. Effectiveness of carbohydrate restricted diet and arginine granules therapy for adult-onset type II citrullinemia; a case report of siblings showing homozygous SLC25A13 mutation with and without the disease. *Hepatol Res* 2003;26:68-72.
- 15) Saheki T, Kobayashi K. Mitochondrial aspartate glutamate carrier (citrin) deficiency as the cause of adult-onset type II citrullinemia (CTLN2) and idiopathic neonatal hepatitis (NICCD). *J Hum Genet* 2002;47:333-41.

### Acknowledgement

본 연구는 보건복지부 지정 “선천성 기형 및 유전질환 유전체 연구센터” 연구비 01-PJ10-PG6-01GN15-0001로 이루어 졌음