

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

アミノ酸代謝異常症に関する研究および成人期の診療体制に関する  
調査研究に関する研究

研究分担者 呉 繁夫

東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野・教授

研究要旨

先天代謝異常症のような希少難病の場合、患者数把握が重要な課題の一つとなる。医療機関へのアンケート調査では未受診者が把握できず限界がある。私共は次世代シーケンスの応用として、常染色体劣性先天代謝異常症の保因者頻度の推定を試みている。東北メディカル・メガバンク事業で実施されている住民コフォート 1070 名分のゲノム参照パネルを用い、変異予測ソフトによる保因者数を算定している。PKU などのスクリーニング対象疾患で推定し、スクリーニング結果と照合する方法で有効性を検証している。この方法は、我が国の遺伝性希少難病の患者数を把握する有効な一手段となる可能性がある。

A．研究目的

先天代謝異常症を含む希少難病の診療体制の整備で、初めに問題となるのが患者数把握である。整備すべき診療リソースは、患者数に依存するからである。これまで、患者数の推定には、病院などの診療機関を対象としたアンケート調査が用いられてきた。しかしながら、この方法はアンケート回収率、未受診者が把握できない、などの限界がある。先天代謝異常症においては新生児スクリーニング対象疾患であれば確度の高い患者数を求められるが、非対象疾患では患者数把握は困難である。先天代謝異常症の多くは常染色体劣性遺伝であるため、その保因者頻度が分かると Hardy-Weinberg 法則より罹患者頻度を推定できる。

本研究では、日本人ゲノム参照パネルを利用し、先天代謝異常症の病因となっている遺伝子中に、病的と考えられる変異の各頻度を *in silico* で求める。ここでは病的変異と遺伝子多型との区別が重要であるが、現在一般に利用されている変異効果予測ソフトの作動条件を検討する。本研究は、この検索結果を新生児スクリーニングの結果と比較することで、

保因者頻度推定の至適化を目的とする。

B．研究方法

日本人のゲノム・シーケンス・データ  
東北メディカル・メガバンク機構で決定した日本人ボランティア 1070 人の全ゲノム配列は、ゲノム参照パネルが整備されている。平均深度が x30 を超えているため、ヘテロ接合体保因者の検出用に十分な質を有する。

遺伝子変異の効果予測ソフト

PolyPhen2、SIFT、Mutation Taster など加え、最近発表された、CADD (Combined Annotation Dependent Depletion) ソフトウェアを用い、種々のパラメーターで予測し、変異リストを出力する。

有用性評価

フェニルケトン尿症の責任遺伝子である PAH について試行したところ、推定疾患頻度は約 4 万 5 千人に 1 人であった。一方、我が国の新生児スクリーニングにおけるフェニルケトン尿症の頻度は 5 万 3 千人に 1 人と報告されている(山口班報告書による)。

#### C. 研究結果

フェニルケトン尿症の責任遺伝子である PAH について試行したところ、推定疾患頻度は約 4 万 5 千人に 1 人であった。一方、我が国の新生児スクリーニングにおけるフェニルケトン尿症の頻度は 5 万 3 千人に 1 人と報告されている(山口班報告書による)。

#### D. 考察

フェニルケトン尿症の責任遺伝子である PAH 遺伝子の変異は殆どが点変異であり、今回の方法で予測しやすい疾患と考えられる。本法の問題点として、変異の効果予測ソフトの解析結果の信頼性、遺伝子コピー数異常が考慮されていない、稀な疾患の保因者頻度予測では 1000 人程度のデータベースでは不十分、などが挙げられる。

#### E. 結論

今後の十分な条件検討が必要であるが、ゲノム参照パネルによる疾患頻度予測は有用と考えられる。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし