

## 分担研究課題

次世代のマススクリーニングの在り方に関する研究

研究分担者 松原洋一（国立成育医療研究センター 研究所長）

## CPT2 欠損症の保因者頻度推定

研究協力者 呉 繁夫（東北大学大学院医学系研究科 教授）

### 研究要旨

新たなNBS対象候補疾患を検討するにあたり、当該疾患の日本人における頻度情報は不可欠である。今回、東北メディカルメガバンクにおける健常人コホートにおける全ゲノムシーケンズデータをもとに、CPT2欠損症の保因者頻度を推定することを試みた。

### A．研究目的

新たな NBS 対象候補疾患を検討するにあたり、当該疾患の日本人における頻度情報は不可欠である。従来はこれまでに報告された症例数をもとに推定されてきたが、未診断症例（特に早期死亡例など）が含まれないなどのバイアスがある。

今回、東北メディカルメガバンクにおける健常人コホートにおける全ゲノムシーケンズデータをもとに、保因者頻度および患者頻度を推定することを試みた。

### B．研究方法

東北メディカルメガバンクにおける健常人ゲノムコホート 2049 人を対象とし、その全ゲノムシーケンズデータからカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 2（CPT2）欠損症の保因者頻度と患者頻度を推定した。CPT2 欠損症は、現在のタンデムマススクリーニング一次対象疾患にはなっておらず、二次対象疾患として一部地域でスクリーニングが行われている。

（倫理面への配慮）

東北大学の倫理委員会で承認を受けている。

### C．研究結果

（スライドを参照のこと）

Human Mutation Database に収載されている CPT2 遺伝子変異をもとに解析すると、日本人における保因者頻度は約 342 人に一人となり、疾患頻度は 47 万人に一人と推定された。

一方、島根大学の患者変異リストに基づくと日本人における保因者頻度は約 102 人に一人となり、疾患頻度が 4.1 万人に一人と推定された。

### D．考察

今回の 2 つの解析結果が大きく異なる要因は S12F 変異のホモ接合体の浸透率（発症するか否か）をどうとらえるかによるところが大きい。

### E．結論

健常人ゲノムコホートデータを用いた保因者頻度、患者頻度の推定が可能であることが示された。今後、最適なゲノム参照パネルのサイズの検討とともに、CPT2 欠損症においては、さらに多くの変異解析と S12F 変異の発現解析が重要と考えられる。

「新生児マススクリーニングのコアト体制、実態体制、および精度向上に关する研究」  
平成28年12月23日、TKPファンレンスセンター

# CPT2欠損症 の 保因者頻度推定

東北大学小児科  
東北メディカル・メガバンク  
呉 繁夫

## 先天代謝異常症を含む稀少難病の 患者数把握の方法

- 1) 医療機関へのアンケート調査
  - ・未診断者数が把握できない
  - ・悉皆性に問題
- 2) 新生児スクリーニング
  - ・先天代謝異常症26疾患
  - ・副腎過形成+クレチン症
- 3) 一般集団のゲノム解析による保因者頻度推定
  - ・日本人ゲノム・レファレンス・パネル (ToMMo)
  - ・Hardy-Weinberg法則より罹患者頻度を推定  
(保因者頻度)<sup>2</sup> x 1/4 = 疾患頻度

## 東北メディカル・メガバンク機構設立の経緯

平成23年3月11日 東日本大震災



- 多くの病院が被災
- 沿岸部の医師不足の深刻化
- カルテ等の流失
- 住民への長期的な健康影響

大学病院 ⇒ 緊急の医師派遣  
2ヶ月間で延べ1500名の派遣  
医学系研究者が中・長期的に  
できることはないのか？

### 復興に向けて

- 被災地の復興・再生には「核（エンジン）」が必要
- 東北地方の発展に資する新たな目標を設定
- 日本のライフノベーションをリードする新規拠点機能を設定して被災地の復興と活性化に貢献

東北大学医学系研究科の災害対策本部  
2011年3月25日



## 地域支援仙台センター

- 10数種の詳細検査
- 詳細検査を受けられたい希望される方にはMRI調査のご案内



## 地域支援センター

- 地域住民コホートの精密な健康調査の拠点
- 三世代コホート家族の健康調査の拠点
- GMRC 171名（相乗り型も担当）



## 東北メディカル・メガバンク機構

- 機構長 山本 雅之  
副機構長 呉 繁夫、木下賢吾  
総務・企画事業部 新井 知彦（部長）  
長村 風二（副部長）  
布施 昇男（副部長）  
コホート事業部 呉 繁夫（部長）  
栗山 達一（副部長）  
清元 秀泰（副部長）  
バイオバンク事業部 塚本 直子（部長）  
鈴木 洋一（副部長）  
ゲノム・オミクス解析事業部 山本 雅之（部長）  
木下 賢吾（副部長）  
安田 純（副部長）  
長嶋 正昭（副部長）  
事務部門 小林 志雄（事務総括）  
機構長特別補佐 八重樫 伸生（東北大学病院長）  
田中 博



合計約380名のスタッフ(GMRC / TCFを含む)

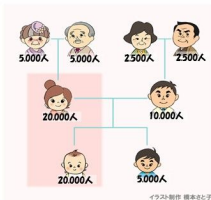
## 東北メディカル・メガバンク計画における 地域住民コホート・三世代コホート

- 地域住民コホート：
  - ・成人に協力依頼
  - ・8万人規模

- ① 集団型特定健診参加型調査
- ② 地域支援センター型健康調査



- 三世代コホート：
  - ・妊婦さんに協力依頼
  - ・子、親、祖父母の三世代
  - ・7万人規模での実施



世界初の世代横断的子どもゲノムコホート

## 日本人ゲノムレファレンス・パネル

- ・東北メディカル・メガバンク事業で作成した日本人のゲノム多型データ (Nagasaki M, Nat Commun, 2015)

- ・宮城県のゲノムコホート15万人のうち、2049名分の全ゲノム・シーケンス・データを基に作成（現在3000名終了し、来春公開予定）

## 複合データバンクとしてのスーパーコンピュータの役割

スーパーコンピュータは目的に応じてU1からU4の4つの区画に分かれ  
 ■ U1とU2はデータバンクとしての役割  
 ■ U3とU4はゲノム情報解析としての役割  
 を担っている。また、テープストレージでバックアップを行っている



コア数	16,480 Cores (401TF)
総メモリ	150 TB (127TB)
高速ストレージ	12 PB (50PBまで拡張可能)
バックアップ	3 PB (30PBまで拡張可能)



9

## 2KJPNのCPT2遺伝子変異

・160個のSNP、small del/ins

- ・このうち、**34**個がエクソン部に存在するSNP
  - ・アミ/酸の変わらないSNP **10**個
  - ・ミスセンス変異 **23**個
  - ・ナンセンス変異 **1**個(p.Q36X)

ミスセンス変異のうち  
 アレル頻度>5%、CADDスコア<15を除くと17個へ

## 2KJPN内のCPT2遺伝子変異リスト

変異	アレル数	SIFT	Polyphen2	CADD
exon1:c.C106T:p.Q36X	1	.	.	36
exon3:c.C338T:p.S113L	2	D	D	34
exon4:c.C365T:p.S122F	16	D	B	23.7
exon4:c.T470C:p.V157A	1	D	P	24.2
exon4:c.C673T:p.R225C	1	D	D	34
exon4:c.G697A:p.E233K	1	T	B	24.8
exon4:c.C959T:p.S320L	1	D	D	29.8
exon4:c.G1049A:p.R350H	1	D	D	32
exon4:c.T1148A:p.F383Y	1	T	P	18.01
exon4:c.G1408T:p.A470S	1	T	P	23.5
exon4:c.T1423C:p.F475L	1	T	D	18.35
exon4:c.T1465C:p.C489R	1	D	D	23.1
exon4:c.G1489A:p.G497S	1	D	D	33
exon4:c.C1559T:p.P520L	7	T	B	21.7
exon4:c.A1634C:p.E545A	28	D	D	26
exon5:c.C1678T:p.R560W	2	D	D	35
exon5:c.G1813C:p.V605L	1	D	P	29.6
exon5:c.C1820G:p.S607C	1	D	P	28.9

## CPT2欠損症の疾患頻度推定

変異リスト全て~保因者68名

$$(68/2049)^2 \times 1/4 = 1/3,600$$

## 2KJPN内のCPT2遺伝子変異リスト

変異	アレル数	SIFT	Polyphen2	CADD	HGMD
exon1:c.C106T:p.Q36X	1	.	.	36	
exon3:c.C338T:p.S113L	2	D	D	34	○
exon4:c.C365T:p.S122F	16	D	B	23.7	
exon4:c.T470C:p.V157A	1	D	P	24.2	
exon4:c.C673T:p.R225C	1	D	D	34	
exon4:c.G697A:p.E233K	1	T	B	24.8	
exon4:c.C959T:p.S320L	1	D	D	29.8	
exon4:c.G1049A:p.R350H	1	D	D	32	
exon4:c.T1148A:p.F383Y	1	T	P	18.01	○
exon4:c.G1408T:p.A470S	1	T	P	23.5	
exon4:c.T1423C:p.F475L	1	T	D	18.35	
exon4:c.T1465C:p.C489R	1	D	D	23.1	
exon4:c.G1489A:p.G497S	1	D	D	33	○
exon4:c.C1559T:p.P520L	7	T	B	21.7	
exon4:c.A1634C:p.E545A	28	D	D	26	
exon5:c.C1678T:p.R560W	2	D	D	35	
exon5:c.G1813C:p.V605L	1	D	P	29.6	○
exon5:c.C1820G:p.S607C	1	D	P	28.9	

## CPT2欠損症の疾患頻度推定

1)変異リスト全て~保因者68名

$$(68/2049)^2 \times 1/4 = 1/3,600$$

2)HGMD~保因者5+1名(342名に1人)

$$(1/342)^2 \times 1/4 = 1/468,000$$

## CPT2患者16名の変異解析結果 (島根大学小児科)

CPT2患者 16人(内2人、不明)、14家系			
allele	case	family	
1148T>A (F383Y)	10	8	6
520G>A (E174K)	5	4	3
338C>T (S113L)	3	2	2
365C>T (S122F)	2	1	1
151A>G (R51G)	1	1	1
370C>T (R124X)	1	1	1
452G>A (R151Q)	1	1	1
647A>G (Q216R)	1	1	1
745delG fs (X264)	1	1	1
1429C>T (R477W)	1	1	1
1508G>A (R503H)	1	1	1
1737del C (V579fsX579)	1	1	1

ホモ2人有 = 1家系  
 ホモ1人有  
 ホモ1人有  
 ホモ1人有 --- 中国では3%持っているらしい SNPかもしれない

## 2KJPN内のCPT2遺伝子変異リスト

変異	アレル数	SIFT	Polyphen2	CADD	HGMD	島根変異アレル
exon1:c.C106T:p.Q36X	1	.	.	36		0
exon3:c.C338T:p.S113L	2	D	D	34	○	3
exon4:c.C365T:p.S122F	16	D	B	23.7		2
exon4:c.T470C:p.V157A	1	D	P	24.2		0
exon4:c.C673T:p.R225C	1	D	D	34		0
exon4:c.G697A:p.E233K	1	T	B	24.8		0
exon4:c.C959T:p.S320L	1	D	D	29.8		0
exon4:c.G1049A:p.R350H	1	D	D	32		0
exon4:c.T1148A:p.F383Y	1	T	P	18.01	○	10
exon4:c.G1408T:p.A470S	1	T	P	23.5		0
exon4:c.T1423C:p.F475L	1	T	D	18.35		0
exon4:c.T1465C:p.C489R	1	D	D	23.1		0
exon4:c.G1489A:p.G497S	1	D	D	33	○	0
exon4:c.C1559T:p.P520L	7	T	B	21.7		0
exon4:c.A1634C:p.E545A	28	D	D	26		0
exon5:c.C1678T:p.R560W	2	D	D	35		0
exon5:c.G1813C:p.V605L	1	D	P	29.6	○	0
exon5:c.C1820G:p.S607C	1	D	P	28.9		0

## CPT2欠損症の疾患頻度推定

### 1) 変異リスト全て～保因者68名

$$(68/2049)^2 \times \frac{1}{4} = 1/3,600$$

### 2) HMDB～保因者5+1名(342名に1人)

$$(1/342)^2 \times \frac{1}{4} = 1/468,000$$

### 3) 島根リスト～保因者19+1名(102人に1人)

$$(1/102)^2 \times \frac{1}{4} = 1/41,000$$

## 結 語

1. HMDBにあるCPT2遺伝子変異を持つ日本人保因者頻度は、約342人に1人(疾患頻度**47万人に1人**)
2. 患者変異リストに基づく日本人保因者頻度は、102名に1人(疾患頻度**4.1万人に1名**)
3. 今後、ケ/ム参照パネルのサイズ、多くのCPT2欠損症の変異解析、S122F変異の発現解析、などが必要
4. S122F変異のホモ接合体(約6万人に1名)の浸透率?