

## 先天代謝異常症の保因者頻度と成人期のフォローに関する研究

分担研究者： 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

次の2つの課題に関する研究を実施した。

#### 1. 保因者頻度の推定

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シングの応用として、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。

#### 2. 成人期のフォロー

近年の小児期医療の進歩により原疾患の生命予後が改善されたことから、原疾患自体や合併症が持続しながら思春期・成人期を迎える患者も多くなっている。今回ガイドラインの改定を見据えて、CBS 欠損症の成人期の現状と問題点について文献的に検討した。本邦においては成人期の CBS 欠損症が 20 症例以上存在することが推察される。また、診断後においても循環系、神経系、栄養系の問題に対し専門的な管理が必要となるため、CBS 欠損症は長期的な療養を必要とする疾患と考えられる。

研究協力者 坂本 修（東北大学大学院医学系  
研究科小児病態学分野・特命教授）

### A. 研究目的

#### < 保因者頻度の推定 >

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。

#### < 成人期のフォロー >

近年の小児期医療の進歩により原疾患の生命予後が改善されたことから、原疾患自体や合併症が持続しながら思春期・成人期を迎える患者

も多くなっている。小児科学会では、移行期医療の取り組みが必要との提言があり、先天代謝異常領域においても例外ではない。

今回、今後のガイドラインの改定を見据えて、ホモシスチン尿症(CBS 欠損症)の成人期の現状と問題点について検討した。

## B．研究方法

### < 保因者頻度の推定 >

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 などに加え、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

新生児スクリーニングの対象疾患の保因者頻度の予測を行ない、実際の頻度との比較により評価する。

### < 成人期のフォロー >

- 1) 既存統計資料からの成人患者数の推定
- 2) 医学中央雑誌での検索による成人患者数の推定と問題点の抽出

(倫理面への配慮)

既に公表されているデータを用いた解析研究である。

## C．研究結果

### < 保因者頻度の推定 >

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)。

### < 成人期のフォロー >

- 1) 既存統計資料からの成人患者数の推定
- (1) 「先天代謝異常及び B 型肝炎母子感染防止事業実施状況」(厚生省児童家庭母子保健課(当時))

昭和 52 年から平成 8 年までに 152 人との集計値

がある。

ただしこの資料は報告ベースのため、高メチオニン血症(MAT 欠損症)が鑑別されずに報告されている可能性があり、実数はこれより少ないものと考えられる。

### (2) サイスタダン R 使用実績(レクメド社提供資料)

CBS 欠損症として 26 名が投与されており、うち成人は 16 名である。

### 2) 医学中央雑誌での検索による成人患者数の推定と問題点の抽出

医学中央雑誌における「ホモシスチン尿症 + 成人」での検索で、1980-2016 の報告として 85 編をピックアップした。うち「解説」、「MTFHR 欠損症・MTFHR C667T 多型によるもの」、「施設名から重複と考えられるもの」を除いたところ、27 編となった。さらに文献・抄録を確認できたものは 21 編(24 症例)であった。なお、検索外 4 編 4 症例(発表当時は成人ではなかった検索に乗らなかったものの、現在成人になっているもの)を加え、25 編(28 例)を確認できた。

報告での年齢に発表年からさらに経過した年月を加えた予想される現在の年齢は 20-90 歳であった。15 例は新生児マススクリーニング開始(1977 年)以前の症例であり、11 例が内科などの成人科からの報告であった(血栓症、ジストニアなど)。マススクリーニング以後の 13 例のうち、3 例はマススクリーニングすりぬけ例(思春期以降に脳梗塞での発症)であった。マススクリーニング発見例でも長期管理の経過中に、白質脳症、慢性血栓性肺高血圧、精神症状、低栄養などを来した例の報告がある。また女性患者の出産例もあり、血栓症を予防するような分娩管理を要している。

## D．考察

### < 保因者頻度の推定 >

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。

#### < 成人期のフォロー >

本邦においては成人期の CBS 欠損症が 20 症例以上存在することが推察される。マススクリーニング以前の例（もしくはマススクリーニング以後でも未受験例・すりぬけ例）では以後の例に比して知的予後が悪く、また血栓症で初めて診断がついた例では生活の質が極めて下がっている例もある。また、診断後においても循環系、神経系、栄養系でのトラブルが認められ、女性例では妊娠・出産が血栓症のリスク回避のため専門的な管理が必要となる。

### E . 結論

#### < 保因者頻度の推定 >

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。

#### < 成人期のフォロー >

本邦においては成人期の CBS 欠損症が 20 症例以上存在することが推察される。マススクリーニング以前の例（もしくはマススクリーニング以後でも未受験例・すりぬけ例）では以後の例に比して知的予後が悪く、また血栓症で初めて診断がついた例では生活の質が極めて下がっている例もある。また、診断後においても循環系、神経系、栄養系でのトラブルが認められ、女性例では妊娠・出産が血栓症のリスク回避のため専門的な管理が必要となる。

### F . 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Katata Y, Uematsu M, Sato H, Suzuki S, Nakayama T, Kubota Y, Kobayashi T, Hino-Fukuyo N, Saito H, Kure S. Novel missense mutation in CLN8 in late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: The first report of a CLN8 mutation in Japan. *Brain Dev.* 38:341-345, 2016
- 2) Togawa T, Sugiura T, Ito K, Endo T, Aoyama K, Ohashi K, Negishi Y, Kudo T, Ito R, Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, Kure S, Saitoh S. Molecular genetic dissection and neonatal/infantile intrahepatic cholestasis using targeted next-generation

sequencing. *J Pediatr.* 171:171-177, 2016

3) 坂本修、市野井那津子、呉繁夫 新生児マススクリーニング C3, C3/C2 陽性を契機に発見されたプロピオン酸血症 - PCCA 変異例と PCCB p.Y435C 変異例との比較 *日本マススクリーニング学会誌* 26:59-64, 2016

4) 吉田美智子、三上仁、池田秀之、梅木郁美、西野美奈子、星能元、島岡理、市野井那津子、菊池敦生、呉繁夫 新生児マススクリーニングでのシトルリン/セリン比が早期診断の契機となったシトルリン欠損症 *岩手県立病院医学会雑誌* 56:55-59, 2016

### 2. 学会発表

1) 市野井那津子、菊池敦生、坂本修、大浦敏博、呉繁夫 代償期に診断されたシトルリン欠損症 18 例における診断契機の特徴 第 119 回日本小児科学会学術集会（札幌、2016 年 5 月 13-15 日）

2) 市野井那津子、坂本修、小林正和、中村尚子、黒田宙、呉繁夫 妊娠中に高アンモニア血症を呈し尿素サイクル異常症が疑われる 1 例 第 58 回日本先天代謝異常学会総会（東京、2016 年 10 月 27-29 日）

### G . 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