

# ファブリー病の診断における問題点



座長  
新潟大学大学院医歯学総合研究科  
腎・膠原病内科学  
成田 一衛 先生



座長  
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 心筋症病態制御講座  
(現：垂水市立医療センター 垂水中央病院)  
竹中 俊宏 先生



東京大学医学部附属病院 神経内科  
三井 純 先生

## ファブリー病の診断における問題点 E66Qに関連して

現在、E66Qアミノ酸置換 (E66Q) に関して、「ファブリー病」という病態との関連があるかどうかの問題になっている。E66Qに限らず、変異を発見した場合には、疾患との関連や意義を解釈する上で機能解析が最も重要となるが、その一方で、該当する変異が一般集団や患者集団でどの程度存在するかという頻度情報も非常に重要となってくる。

疾患の遺伝因子の研究において今後の課題となってくると思われるのが意義づけされていないrare variantsである。たとえば、遺伝性疾患の原因遺伝子において、病原性の有無がわからないrare variantsを発見することがしばしばある。E66Qもその一つであると言える。疾患原因遺伝子の探索研究においてはこれまで、臨床診断から疾患の候補遺伝子を挙げ、遺伝子それぞれについて変異を調べるという1対1の対応であったが、次世代シーケンサーと総称される新しいシーケンサーの登場により、より広くvariationを見つけることができる時代となってきた。

当施設のゲノム医学センターでは、遺伝子診断や疾患遺伝子研究領域においてExome解析や全ゲノム解析を多数行っており、変異の頻度情報やアノテーションのデータベース化を行っている(図)。その過程で我々は、パーキンソン

病の疾患感受性遺伝子の探索過程において、E66Qの頻度が一般集団に比べてパーキンソン病患者で高いと推察されることから本変異に注目し、検討を行ってきた。

当科でこれまでに解析が完了している316検体の全エクソン・全ゲノム解析データからα-ガラクトシダーゼ遺伝子 (GLA) のE66Qの頻度について解析を行ったところ、E66Q変異の頻度は0.8% (E66Qアレル数/アレル数: 4/474) であった。なお、本解析の対象検体にはさまざまな神経筋疾患患者および対照者が含まれる(日本人疾患対照群)。これに対して、Sanger法によるシーケンシングで得られた日本人パーキンソン病患者におけるE66Qアレル頻度は1.5% (同4/260)、日本人正常対照群では0.5% (同2/399) であった。Leeら(2010年)による韓国人の一般集団における頻度は1.0% (同12/1176) と報告されている。

以上より、これまで検討では、日本人集団におけるE66Qの頻度は日本人正常対照者と日本人疾患対照者を合計した0.7%と推測される(表)。また、解析ではパーキンソン病だけでなく、多系統萎縮症でもE66Qアレル頻度が2.2%と高い可能性が示された。今後も解析規模を拡大して検討を行っていく必要がある。さらに、rare variantsの意義づけを検討する上で、日本人集団の大規模なvariation databaseの構築は必須の課題であると言える。

図 東京大学病院ゲノム医学センターの取り組み

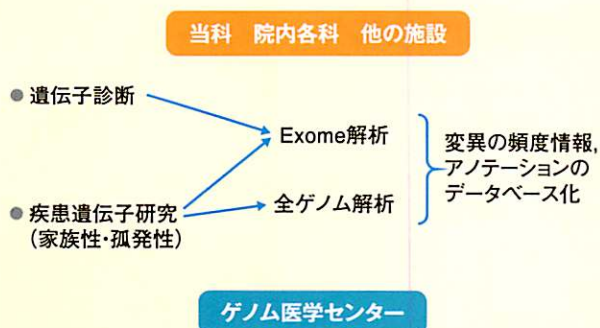


表 E66Qのアレル頻度

	アレル数	E66Qアレル頻度	p値*
日本人パーキンソン病患者群	260	4/260(1.5%)	0.25
日本人多系統萎縮症患者群	185	4/185(2.2%)	0.08
日本人正常対照群+日本人疾患対照群	873	6/873(0.7%)	
韓国人正常対照群	1,176	12/1,176(1.0%)	

\*Fisherの正確確率検定