

令和 5 年 6 月 1 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16845

研究課題名（和文）新規病因遺伝子GALMを含むガラクトース血症と若年性白内障発症との関連

研究課題名（英文）Association between juvenile cataract and galactosemia including the novel etiologic gene GALM

研究代表者

和田 陽一（Wada, Yoichi）

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：60843670

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：ガラクトースムタロターゼ欠損症は、ガラクトース代謝経路においてガラクトースムタロターゼの機能低下を原因とする先天代謝異常症である。ガラクトース代謝経路における病的バリエーションの保因者は白内障のリスク上昇に寄与しているという報告があるため、本研究では、GALM遺伝子を含むガラクトース血症の保因者が若年性白内障のリスク上昇と関連し得るかどうかを検討した。バイオリソースから取得した若年性白内障のDNAサンプルに対して遺伝子パネル解析を行ったが、ガラクトース高値を示す遺伝性疾患の保因者が公共ゲノムデータベースと比較して有意に多いという結果は得られなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、ガラクトースムタロターゼ欠損症の保因者であることは、60歳未満の白内障のリスク上昇に繋がるとは言えないという結果であり、同様の年齢層の保因者において眼科的フォローアップの必要性は一般集団と同様であると考えられた。今後は小児期や高齢者、また日本人以外の集団など、異なる対象におけるリスク評価研究が期待される。

研究成果の概要（英文）：Galactose mutarotase deficiency is an inborn error of metabolism caused by impaired function of galactose mutarotase. Since carriers of pathological variants in the galactose metabolic pathway are reported to have an increased risk of cataract, this study examined whether carriers of galactosemia, including the GALM gene, could be associated with a risk of juvenile cataract. Gene panel analysis was performed on DNA samples of juvenile cataract obtained from bioresources, but did not reveal significantly more carriers of the hereditary disease with high galactose levels compared to public genome databases.

研究分野：先天代謝異常

キーワード：GALM欠損症 ガラクトース血症IV型 若年性白内障

1. 研究開始当初の背景

白内障は水晶体が混濁するため視力低下・霧視・羞明などを呈する病気である。60歳以前の発症例を若年性白内障と呼び、一部に遺伝的素因が関係している。治療法は現在のところ外科的に眼内レンズを移植するのみであるが、長期合併症として後発白内障などが知られているが、再手術は困難である。また、若年性白内障は90万人以上と推計されており、労働力人口の対象となる年齢の人々に大きく影響しうる。したがって内科的治療の開発は、白内障患者の生涯を通じたQOLの維持に重要である。

白内障の原因となる遺伝性疾患のひとつとして、ガラクトース代謝経路の酵素欠損を原因とするガラクトース血症がある。ガラクトース血症にはGALT欠損症、GALK欠損症、GALM欠損症が知られていたが、原因不明の患者が一部存在していた。申請者らは原因不明のガラクトース血症の患者群に対して全エクソーム解析を行い、ガラクトース血症の新規病型であるGALM欠損症を世界で初めて報告した(Wada Y. et al., Genet Med 2018)。GALM欠損症でも8例中2例に白内障を認め、白内障を来しうるガラクトース血症の病型である(図1)。

さらに申請者らは公共ゲノムデータベースのバリエーション情報を用い、リコンビナントタンパクの酵素活性を網羅的に解析することで、GALM欠損症はガラクトース血症の中で最も高頻度の病型であり、保因者は121人に1人であることを報告した(Iwasawa S. Wada Y. et al, Mol Genet Metab 2019)。

今までGALT欠損症とGALK欠損症は保因者でも白内障の罹患リスク上昇に繋がる一方で、乳糖制限により白内障が改善するとの報告があるが、いずれも日本では100万人に1例の希少疾患であるため、白内障全体における影響は小さいと考えられてきた。しかしGALM欠損症を合算すると、ガラクトース血症の保因者は100人に1.1人であり、今まで考えられてきた3倍以上も多い。なお、GALE欠損症はほぼ全例が無治療でも無症状であるため、計算対象外とした。また、平成29年度の総務省の人口推計および厚生労働省の患者調査データによると、若年性白内障の罹患率は90万人であり、100人に1.0人が罹患している計算になる。アトピー性皮膚炎や外傷などの他の原因を考慮しても、ガラクトース血症の保因者は若年性白内障に相当数含まれている可能性がある。

2. 研究の目的

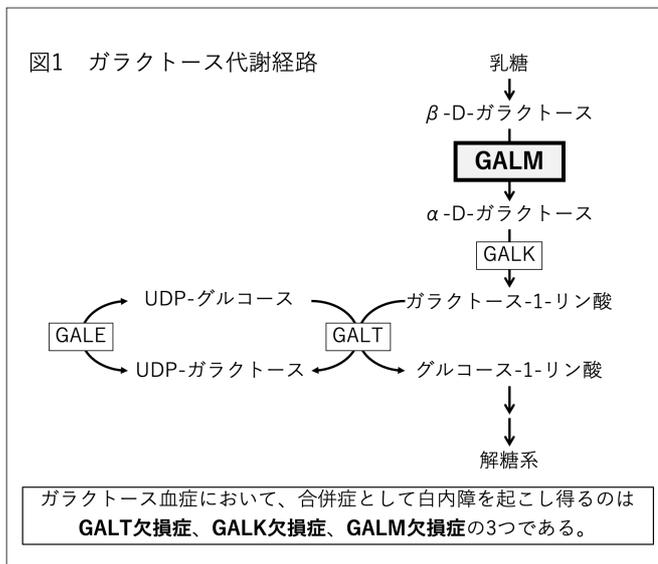
GALM欠損症を含めたガラクトース血症の保因者は、若年性白内障の罹患リスク上昇と関連することを示すことを本研究の目的とした。

3. 研究の方法

GWASでは低頻度バリエーションはインピュテーションの精度が低く、希少疾患の原因遺伝子は除外されてしまうため、白内障に対するガラクトース血症保因者の寄与率は今まで検討されていない。また一般的に希少疾患のアレル頻度は人種差が大きく、実際にGALM欠損症は日本に多いと推定されるため、日本人を対象とした研究が必要である。したがって、60歳未満に発症した若年性白内障症例のDNA検体をバイオバンク・ジャパンから取得し、ガラクトース血症に関連した病的バリエーションを検出するための遺伝子パネル解析を行い、前述の網羅的解析(Iwasawa S. Wada Y. et al, Mol Genet Metab 2019)などから得られたバリエーションの病原性評価と組み合わせることで、若年性白内障患者におけるガラクトース高値に関連した先天代謝異常の原因遺伝子の病的バリエーションの保有率を検討した。また、得られた病的バリエーションのアレル頻度と、公共ゲノムデータベースから得られた一般集団における病的バリエーションのアレル頻度を比較した。

4. 研究成果

ガラクトース高値を惹起しうる疾患群を検索するためのパネルを設計した。バイオバンク・ジャパンから予定通り得られた若年性白内障症例のDNA検体からライブラリを構築し、かざきDNA研究所でシーケンスを行って頂いた。



今回得られた解析結果からは、評価した対象集団においては *GALM* 遺伝子を始めとしたガラクトース高値に関連した先天代謝異常の原因遺伝子の病的バリエーションのアレル頻度は、公共ゲノムデータベースから得られた一般集団における病的バリエーションのアレル頻度と比べて、統計学的に有意な差を認めなかった。

GALM 遺伝子の病的バリエーションの保因者であることは、60歳未満に発症する若年性白内障のリスクを増加させるということは今回の結果から示唆されなかった。*GALM* 欠損症はガラクトース高値を呈するガラクトース血症の一病型ではあるが、ガラクトース代謝経路において *GALM* の直下に相当する *GALK* の欠損症であるガラクトース血症 II 型よりも血中ガラクトースは低い傾向にあることから、*GALM* 遺伝子の病的バリエーションを保因することによるガラクトース代謝経路への影響は *GALK1* 遺伝子の病的バリエーションを保因するよりも低い可能性が考えられた。また、*GALK1* 遺伝子の病的バリエーション自体もリスク上昇であるとは言えない結果となったが、今回の母集団と既報の対象集団が異なっていることから、既報を否定する結果とは言えないと考えられる。今後は対象となる集団を、より若年での白内障発症例や、逆により高齢での白内障発症例に変更する、または日本人以外でもアレル頻度が高いとされているアフリカやフィンランドなどの別の集団における評価を行うことで、*GALM* 欠損症の保因者は白内障発生のリスクをどの程度有するのかの方が更に明確になると予想される。また *GALM* 欠損症の罹患者であっても白内障の発症には個人差があるようであり、*GALM* 欠損症における白内障発生のリスク因子を同定することによっても、*GALM* 欠損症の保因者における白内障のリスク評価に繋がると推測される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Wada Yoichi, Arai Ichinoi Natsuko, Kikuchi Atsuo, Kure Shigeo	4. 巻 45
2. 論文標題 Galactosidase therapy can mitigate blood galactose elevation after an oral lactose load in galactose mutarotase deficiency	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Inherited Metabolic Disease	6. 最初と最後の頁 334 ~ 339
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jimd.12444	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Wada Yoichi, Arai-Ichinoi Natsuko, Kikuchi Atsuo, Sakamoto Osamu, Kure Shigeo	4. 巻 20
2. 論文標題 Hypoketotic hypoglycemia in citrin deficiency: a case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Pediatrics	6. 最初と最後の頁 1-4
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12887-020-02349-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------