

令和 6 年 6 月 7 日現在

機関番号：11301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2023

課題番号：19K23956

研究課題名（和文）二次性ガラクトース血症に潜在している新規ガラクトース血症（GALM欠損症）

研究課題名（英文）Novel galactosemia underlying secondary galactosemia

研究代表者

岩澤 伸哉（Iwasawa, Shinya）

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：30843627

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：GALM欠損症を初めて報告した。GALM遺伝子の病的バリエーションデータベースを作成し、GALM欠損症の遺伝子診断を可能とした。健康人ゲノムデータベースにGALM遺伝子の病的バリエーションが高い頻度で存在することを確認し、東北メディカルメガバンク機構のデータベースから、日本人の発症頻度は1:80,747と推定した。

GALM欠損症を初めて報告した8症例の中に門脈体循環シャントが2症例含まれていた。これまで二次性ガラクトース血症と診断されていた症例の中にもGALM欠損症が含まれているのではないかと考えた。門脈体循環シャント症例の検体収集し、遺伝子解析を行ったが、新規にGALM欠損症は確認できなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

新生児マススクリーニングでガラクトース高値を指摘されたが、既知のガラクトース血症に該当せず、また、二次性ガラクトース血症をきたす他の疾患に該当しない症例の8症例からGALM欠損症を見いだした。健康人データベースである東北メディカルメガバンク機構のデータベースからアリル頻度を求め、保因者頻度、発症頻度を推定した。全日本人の保因者頻度は1:142、発症頻度は1:80,747と推定した。これまで原因不明とされていたガラクトース血症の多くがGALM欠損症である可能性を報告できた。

研究成果の概要（英文）：We reported GALM deficiency for the first time. We created a database of pathogenic variants of the GALM gene, making genetic diagnosis of GALM deficiency possible. We confirmed that pathogenic variants of the GALM gene exist at a high frequency in the healthy human genome database, and estimated the incidence frequency in Japanese to be 1:80,747 based on the database of the Tohoku Medical Megabank Organization. Two cases of portosystemic shunt were included among the eight cases of GALM deficiency reported for the first time. We hypothesized that GALM deficiency may also be present among cases previously diagnosed as secondary galactosemia. We collected specimens from patients with portosystemic shunts and performed genetic analysis, but no new GALM deficiency was confirmed.

研究分野：小児循環器学

キーワード：ガラクトース血症 門脈体循環シャント

1. 研究開始当初の背景

ガラクトース血症は新生児マススクリーニングで診断される。早期のガラクトース摂取制限により、白内障・肝機能障害・発達遅滞などの合併症を防ぐことができる。

ガラクトースは Leloir 経路を経てグルコースに変換される。Leloir 経路に関与する酵素のうち、これまでに GALT 欠損症、GALK1 欠損症、GALE 欠損症が報告されていた。このほか、門脈体循環シャントや胆汁うっ滞性肝障害など二次性にガラクトース血症をきたす疾患もある。

申請者らは原因不明のガラクトース血症症例から、GALM タンパクの機能欠失をきたす *GALM* 遺伝子バリエントをホモ接合体で有する 8 症例を初めて報告した (Wada Y, Iwasawa S, et al. *Genet Med.* 2018)。

申請者らが報告した *GALM* 欠損症 8 症例には、これまで門脈体循環シャントと診断され、自然閉鎖した後もガラクトース血症をきたしていた 2 症例が含まれていた。門脈体循環シャントは二次性ガラクトース血症をきたす代表的疾患であり、日本人の発症頻度も約 1:30,000 と高い。しかし、小さい門脈体循環シャントは必ずしもガラクトース血症をきたさない。これまで *GALM* 欠損症は認識されていなかったために、真のガラクトース血症の原因が *GALM* 欠損症であったが、比較的軽症で必ずしもガラクトース血症を引き起こさない程度の二次的要因をガラクトース血症の原因と診断していた可能性がある。

また、健常人ゲノムデータベースに含まれる *GALM* 遺伝子バリエントの機能解析を行い、*GALM* 遺伝子病的バリエントデータベースを作成した。また、東北メディカルメガバンク機構の健常人ゲノムデータベースから、*GALM* 欠損症の日本人の発症頻度を 1:80,747 と推定し、比較的高頻度にみられることを報告した。

2. 研究の目的

門脈体循環シャントなど二次的要因によるガラクトース血症あるいは原因不明とされていたガラクトース血症の中には *GALM* 欠損症が多く存在しているのではないかと考えた。真のガラクトース血症の原因が *GALM* 欠損症であるにも関わらず、些細な二次的要因をガラクトース血症の原因と考えていた可能性がある。本研究の目的は門脈体循環シャントなど二次的要因によるガラクトース血症の中に隠れていた *GALM* 欠損症の頻度を明らかにすることである。

3. 研究の方法

東北大学病院、宮城県立こども病院、東北地方各地にある東北大学病院の関連施設から門脈体循環シャントなど二次性のガラクトース血症として経過観察をうけている患者唾液あるいは採血検体を収集し、遺伝子サンプルを得た。これら患者 DNA 検体を用いて、*GALM* 遺伝子のダイレクトシーケンシングを行った。

申請者らがすでに作成した *GALM* 病的バリエントデータベースを参照し病原性の判定を行った。*GALM* 遺伝子の病的バリエントを両アレルで認める場合は *GALM* 欠損症と診断することとした。

未報告の *GALM* 遺伝子バリエントがみられた場合は、そのバリエントを導入した *GALM* 遺伝子の発現ベクターを作成し、バリエントの機能解析を行うこととした。申請者らがすでに確立した方法に従い、タンパク発現量が著明に低下しているバリエント、あるいは酵素活性が著明に低下しているバリエントは病的バリエントと判断することとした。

4. 研究成果

東北大学病院、宮城県立こども病院から門脈体循環シャント症例を収集し、解析を行ったが、この中には GALM 欠損症はみられなかった。

二次性ガラクトース血症と考えられていた他の症例について今後検討が必要であると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Shinya Iwasawa , Atsuo Kikuchi, Yoichi Wada , Natsuko Arai-Ichinoi , Osamu Sakamoto , Gen Tamiya , Shigeo Kure
2. 発表標題 The prevalence of GALM mutations that cause galactosemia: A database of functionally evaluated variants
3. 学会等名 SSIEM2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔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
---------	---------