

低身長精査から新規ミスセンス変異を有する 低ホスファターゼ症と診断された親子例

関口 早紀¹⁾・丘 逸宏¹⁾・坂本 優子²⁾

1) 順天堂大学医学部附属練馬病院 小児科

2) 順天堂大学医学部附属練馬病院 整形外科

要旨 低身長を主訴に受診した7歳・女兒について精査を行い、父子の血清 ALP 低値が明らかとなった。家族性の低ホスファターゼ症(HPP)を疑い、父子の *ALPL* 遺伝子解析を行った結果、新規のミスセンス変異を認めた。HPP の常染色体顕性遺伝家系であり既報からは比較的軽症な経過をたどることが予測される。しかし、HPP が進行性疾患であることに鑑み、軽症例においても長期的な臨床症状の観察および治療適応の検討を続けていく必要がある。

はじめに

低ホスファターゼ症(Hypophosphatasia : HPP)は、組織非特異的アルカリホスファターゼ (Tissue-Nonspecific Alkaline Phosphatase : TNAP)の活性低下により引き起こされる遺伝性骨疾患である。血清 ALP 値が低値となり、骨の低石灰化のみならず、歯科、神経、呼吸器など全身に症状を呈する。1948年 Rathbun により初めて報告され、以降多数の症例報告や遺伝子変異が報告されている。

今回、低身長精査の過程で *ALPL* 遺伝子の新規ミスセンス変異が認められた親子例を経験したので報告する。

症例

症例 : 7歳, 女兒

主訴 : 低身長

既往歴 : 1歳8か月時に歯根が残存したままの乳歯1本が早期脱落した。2歳, 4歳時と川崎病に2回罹患しているが、治療過程でステロイドの

投与はなかった。

周産期歴 : 出生週数 : 在胎41週1日, 出生体重 : 2842 g (-0.4 SD), 身長 : 48 cm (-0.19 SD) 体格を含め、周産期異常は認めない。

家族歴 : 父親が健康診断で血清 ALP 低値を指摘されていたこと以外なし。

父(当時46歳)161 cm, 母(当時45歳)152 cm
患児の予測身長 150 ± 8 cm

現病歴 : 1歳6か月から身長が -2.0 SD 前後で推移しており、7歳になっても低身長傾向の改善が乏しく、精査目的に入院とした。

入院時身体所見 : 身長 : 110.9 cm (-1.82 SD), 体重 : 18.5 kg (-1.16 SD)

内科的所見に異常はなく外表奇形も認めない。

Tanner 分類 : 乳房・外性器ともに第1期

血液検査所見 : WBC 6100/μL, Hb 12.6 g/dL, Ht 38.4%, Plt 17.8万/μL, AST 32 IU/L, ALT 11 IU/L, LDH 276 IU/L, ALP 282 IU/L (7歳・女兒の基準値 : 470~1300 IU/L), Zn 86 mg/dL, IGF-1 112 ng/mL (7歳・女兒の基準値 89~357 ng/mL), TSH 1.92 μIU/mL, FT3 4.26

Key words : hypophosphatasia(低ホスファターゼ症), missense mutation(ミスセンス変異), autosomal dominant(常染色体顕性遺伝), short stature(低身長)

連絡先 : 〒113-8431 東京都文京区本郷3-1-3 順天堂大学医学部附属練馬病院 小児科 関口早紀 電話(03)3813-3111
受付日 : 2020年7月30日

pg/mL, FT4 1.27 ng/dL, LH<0.1 mIU/mL, FSH 1.4 mIU/mL, E2 <10 pg/mL

成長ホルモン (GH) 分泌刺激試験: クロニジン負荷, アルギニン負荷いずれも頂値は>6.0 ng/mL で正常であった.

画像所見: 全身骨 X 線写真(図 1): 有意所見なし.

腰椎骨塩定量検査: 0.535 g/cm² (基準値 0.590 ~0.700 g/cm²) と軽度低下を認める.

歯科所見: 診察時は明らかに HPP と関連する所見は認められなかった.

追加検査: 尿中アミノ酸分析: 尿中ホスホエタノールアミン (PEA) 439.1 μmol/g · Cr (基準値 31.0~110.0 μmol/g · Cr)

その後の経過

患児に自覚症状はなく, レントゲン所見も典型的ではないものの, 尿中 PEA が高値であったため HPP と考えた. 本症例では父親も以前から健診にて ALP 低値を指摘されており, 家族性が疑われることから, 家族の同意を得て父子の遺伝子解析を行うこととした. *ALPL* 遺伝子各エクソンごとのスクリーニングとサンガーシーケンスを施行した

ところ, エクソン 4 にミスセンス変異 NM_000478.5: c.247G>Ap.(Glu83Lys) がヘテロ結合で検出された(図 2). RNA-seq の結果, c.247G>A 以外には変異を認めず, Splicing 異常も認められなかったため, 深部イントロン変異や遺伝子内欠失変異の存在は否定的であった. また, c.247G>A 変異部では野生型アレルと変異型アレルがほぼ 1 対 1 で発現し, mRNA 発現量は同程度であることが全長 mRNA の RT-PCR により示された. *ALPL* 遺伝子の片方のアレルには変異がなく, mRNA レベルでは正常な遺伝子発現があることが分かり, 父子で同様の遺伝子変異と遺伝子発現量を認めた(図 3)ことから, 常染色体顕性遺伝による軽症 HPP と診断した.

考 察

HPP は *ALPL* 遺伝子の機能喪失変異により発症する骨系統疾患である. The Tissue Nonspecific Alkaline Phosphatase Gene Mutations Database にこれまで報告された *ALPL* 遺伝子変異の数は 410 で, 内訳はミスセンス変異 71.2%, 次いで微小欠失 11.0% である⁴⁾. 日本人では欠失変異 c.1559delT が最多で, 保因者は 480 人に 1 人とさ

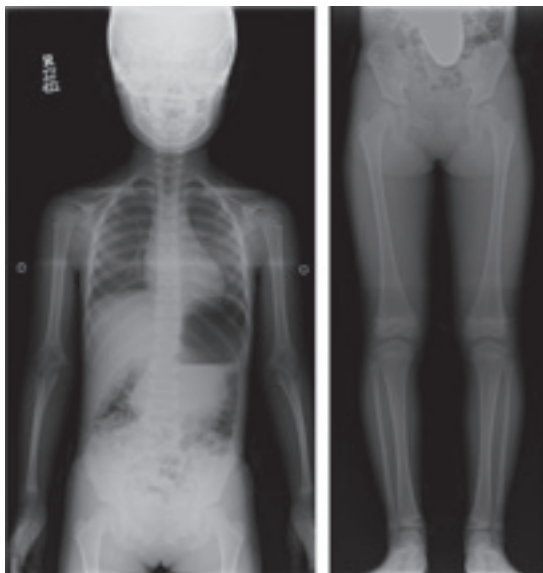


図 1. 児の全身骨 X 線写真
骨幹端の cupping や flaring, および長管骨の変形を認めない.

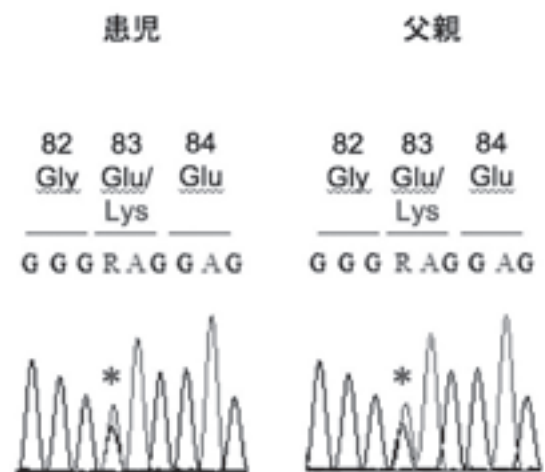


図 2. 患児と父親の *ALPL* 遺伝子エクソン 4 シークエンス解析
父子共にミスセンス変異 NM_000478.5: c.247G>Ap.(Glu83Lys) がヘテロ結合で検出された.

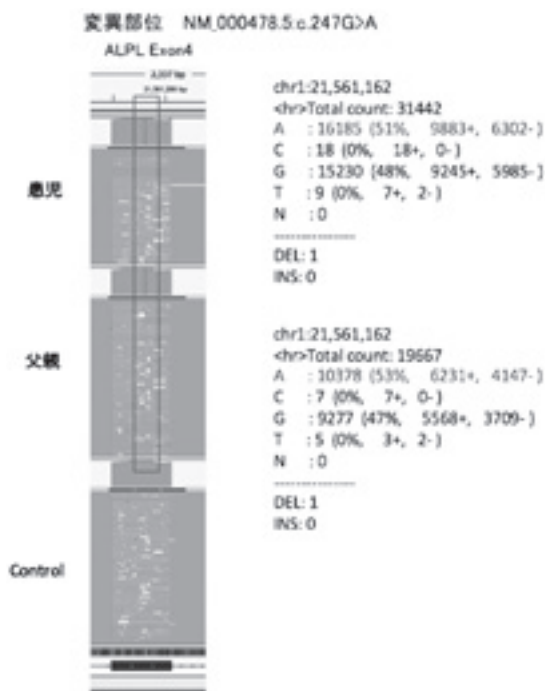


図3. 変異部における mRNA 発現量
末梢血単核球より Total RNA を抽出して作成した全長二本鎖 cDNA プールを鋳型として、ALPL 遺伝子全長を RT-PCR で増幅した。
父子共に、c.247G>A 変異部では野生型アレルと変異型アレルの mRNA が同等に発現していることが示された。

れる⁷⁾。この変異は酵素活性がほぼ喪失しており、周産期重症型や乳児型との関連が示唆されている⁵⁾。

遺伝形式は常染色体潜性遺伝 (Autosomal Recessive: AR) と常染色体顕性遺伝 (Autosomal Dominant: AD) の両方が見られるが、歯限局型を除外すると AR 形式を呈する家系が多い³⁾。AD 形式の家系では兄の突然変異例を除いて、本症例のように軽症な親が診断に至っていない例が多いと考えられる。本症例で認めた遺伝子変異は、過去に報告のない新規のものだが、未診断の軽症例において今後同変異が報告される可能性がある。遺伝子変異と臨床症状、重症度の関係を明らかにするため、重症例のみならず軽症例においても臨床症状と遺伝子解析結果の情報蓄積が望まれる。

HPP の遺伝形式と重症度の関連について既報

では、若年発症の重症者が AR 形式を、成人発症の軽症者が AD 形式を呈する傾向があると述べており³⁾、本症例もこれと矛盾しない。遺伝子変異の型や遺伝形式からある程度の経過の予測が可能と考えられる一方で、同じ遺伝子型を有する症例において臨床症状が異なる報告もある¹⁾。遺伝子解析による重症度判定にはまだ限界があるが、AR 形式の家系と AD 形式の家系では、次子が罹患者・保因者となる確率やその重症度など、家族に伝えるべき内容に大きな差がある。そのため、遺伝子解析を行うことは、診断のみならず医療者と家族で今後の見通しを考える際にも重要な情報の一つになると考える。本症例は AD 形式を呈しており、父親が現時点で無症状であることから、患児は軽症な経過をたどると予測される。しかし、歯限局型と診断されていた症例が経過中に骨症状を生じた報告もあり¹⁰⁾、遺伝子解析結果や診断時の重症度にかかわらず、長期的な臨床症状の観察が必要と考える。

HPP 患者は一般に、低身長または低身長傾向となることが知られている。本邦からの既報では、HPP 患者 52 名のうち -2 SD 以下の低身長が約半数の 21 名に認められたと報告している⁶⁾。北米を中心とした多施設の HPP 患者 173 名の既報では、全体の平均身長は -0.8 ± 1.3 SD と非罹患者より有意に低く、特に重症な病型において低身長の程度も顕著であった⁸⁾。歯限局型も有意に身長が低く、骨変形や骨格異常がない HPP 患者においても ALP の活性低下が成長に影響している可能性が考えられる。

HPP の治療は酵素補充療法が第一選択であり、高額だが重症型への治療効果は高い。無症状で発見された例への治療適応が今後の議論の一つとなると考えられるが、治療開始時期や治療を要すると判断すべき兆候など、まだ統一見解はない。特に本症例のような低身長に対する治療介入に関しては、本邦での報告では有意な改善は認められなかったが²⁾、Whyte らは有意に改善されたと報告しており⁹⁾、いまだ結論は出ていない。

HPP 患者の身長予後や酵素補充療法の効果に

については、各病型の症例蓄積および症例数を増やした検討が必要である。本症例は歯限局型か小児型、もしくは早期に発見された成人型と考えられ、現時点では低身長傾向と歯牙の早期脱落以外の症状を認めていない。そのような症例に対し低身長の改善を目的として高額で長期間の自己注射を要する治療を導入するかどうかについては慎重な検討が必要となる。

結 語

低身長の原因精査から、女兒およびその父親を常染色体顕性遺伝 HPP と診断した。患児は軽症例であり良好な経過をたどることが予測されるが、小児型や成人型へ移行し酵素補充療法の適応となる可能性を秘めている。軽症 HPP と診断した症例においても成人期を含めた長期的な臨床経過の観察および治療適応の再検討を続けていく必要がある。

謝 辞

本症例の遺伝子解析にあたり、多大なるご協力およびご指導を賜りました。金沢医科大学病院ゲノム医療センター新井田要先生に心より感謝の意を表します。

文献

- 1) Hofmann C, Girschick H, Mornet E et al : Unexpected high intrafamilial phenotypic variability observed in hypophosphatasia. *Eur J Hum Genet* **22** : 1160-1164, 2014.
- 2) Kitaoka T, Tajima T, Nagasaki K et al : Safety and efficacy of treatment with asfotase alfa in patients with hypophosphatasia : Results from a Japanese clinical trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* **87** : 10-19, 2017.
- 3) Mornet E : Hypophosphatasia. *Metabolism* **82** : 142-155, 2018.
- 4) Mornet E : The Tissue Nonspecific Alkaline Phosphatase Gene Mutations Database, [http : //www.sesep.uvsq.fr/03_hypo_mutations.php](http://www.sesep.uvsq.fr/03_hypo_mutations.php)
- 5) Sawai H, Kanazawa N, Tsukahara Y et al : Severe perinatal hypophosphatasia due to homozygous deletion of T at nucleotide 1559 in the tissue nonspecific alkaline phosphatase gene. *Prenat Diagn* **23** : 743-746, 2003.
- 6) Taketani T, Onigata K, Kobayashi H et al : Clinical and genetic aspects of hypophosphatasia in Japanese patients. *Arch Dis Child* **99** : 211-215, 2014.
- 7) Watanabe A, Karasugi T, Sawai H et al : Prevalence of c.1559delT in ALPL, a common mutation resulting in the perinatal (lethal) form of hypophosphatasia in Japanese and effects of the mutation on heterozygous carriers. *J Hum Genet* **56** : 166-168, 2011.
- 8) Whyte MP, Zhang F, Wenkert D et al : Hypophosphatasia : validation and expression of the clinical nosology for children from 25 years experience with 173 pediatric patients. *Bone* **75** : 229-239, 2015.
- 9) Whyte MP, Madson KL, Phillips D et al : Asfotase alfa therapy for children with hypophosphatasia. *JCI Insight* **1** : e85971, 2016.
- 10) Whyte MP : Hypophosphatasia-aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* **12** : 233-246, 2016.