

低ホスファターゼ症患者の国際的レジストリによる *ALPL* 遺伝子バリエーションの状況に関する新たな知見

New insights into the landscape of *ALPL* gene variants in patients with hypophosphatasia from the Global HPP Registry

Priya S Kishnani, Lothar Seefried, Kathryn M Dahir, Gabriel Ángel Martos-Moreno, Agnès Linglart, Anna Petryk, William R Mowrey, Shona Fang, Keiichi Ozono, Wolfgang Högl, Cheryl Rockman-Greenberg

Am J Med Genet A. 2024;194:e63781.

DOI: 10.1002/ajmg.a.63781.

要約

低ホスファターゼ症 (HPP) は、*ALPL* 遺伝子の病的バリエーションによる組織非特異的アルカリホスファターゼ活性の低下を特徴とする稀な遺伝性代謝疾患である。ここでは多国籍・前方視的・観察的な国際的 HPP レジストリにおける *ALPL* 遺伝子のバリエーションについて報告する。2022 年 9 月時点で登録された 1176 人の患者のうち、814 人が基準 (HPP の診断、低 ALP 血症、1 アレル以上の *ALPL* バリエーション) を満たし、地域別の割合は欧州 (48.9%)、北米 (36.7%)、日本 (10.2%)、オーストラリア (2.6%)、その他の地域 (1.6%) であった。合計 252 の固有の *ALPL* のバリエーションが特定され、74.7% の患者は 1 つ、25.3% は 2 つ以上の *ALPL* バリエーションを有していた。ほぼ全ての患者 (95.6%) は既知の疾患の原因となる病的バリエーションを有していたが、4.4% は意義不明のバリエーション (VUS) を有していた。病的バリエーションは主にミスセンスであった (770/1556 アレル)。最も一般的なバリエーションは、多い順に c.571G>A (102/1628 アレル)、c.1250A>G (66/1628 アレル)、および c.1559del (61/1628 アレル) であった。バリエーションの地域別でのプロファイルは日本を除いて概ね一貫していた。日本ではより多い割合で患者は 2 アレル以上の *ALPL* バリエーションを有しており (68.7%)、これはおそらく生後 6 か月未満で疾患を発症する患者が他地域と比べて多いためであると考えられた (日本 53.0% vs. 他地域 10.1%~23.1%)。また、日本ではフレームシフトおよびインフレーム欠失が他地域と比べてより一般的にみられた (前者 61/164 アレル、後者 7/164 アレル)。23 の新しいバリエーションがそれぞれの地域 (特にヨーロッパ) で同定された。今回の分析により、これまでに知られていた *ALPL* バリエーションの確認と、新しいバリエーションの特定がなされ、大規模な集団における *ALPL* バリエーションの頻度と種類の地理的特性が特徴付けられた。HPP の遺伝学を、罹患者の地理的、民族的、年齢的分布にわたって理解することは、この希少疾患の病因と診断に関する貴重な洞察をもたらす。

コメント

低ホスファターゼ症の原因となる *ALPL* 遺伝子のバリエーションについては、国際的なレジス

トリが構築されており (<https://alplmutationdatabase.jku.at/>)、本邦からも適宜登録が行われている。今回は、そのレジストリのデータを現時点でまとめたものである。患者1人あたりのバリエーション数、予測される機能、およびバリエーションタイプの頻度は地域全体でほぼ同様であった一方で、本邦では2つ以上のバリエーションを持つ患者の割合が高く、生後6か月未満の発症が多い点が他地域と明確に異なる結果が示された。本邦にはHPPの*ALPL* 遺伝子バリエーションに特性があり、それを理解することは本邦における臨床現場での診断や治療において重要であると考えられることから、この報告は大変貴重で興味深いと思われる。