

文献紹介

Recommended Reading

低ホスファターゼ症の原因となる *ALPL* 遺伝子のレアバリエーションは卵巣および子宮疾患と強く関連する

Dahir KM, Tilden DR, Warner JL, et al. Rare variants in the gene *ALPL* that cause hypophosphatasia are strongly associated with ovarian and uterine disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 ; **103** : 2234-43.

Abstract

背景

組織非特異型アルカリホスファターゼ (TNSALP) アイソザイムをコードする *ALPL* の変異は、低ホスファターゼ症 (HPP) を引き起こす。HPP は、血清アルカリホスファターゼ (ALP) 低値から疑われる。筆者らは、骨疾患または歯科疾患患者のなかに未診断の *ALPL* バリエーションによる HPP 患者がいるという仮説を立てた。本研究の目的は、ヴァンダービルト大学 DNA バイオバンク (Vanderbilt University DNA Biobank : BioVU) において、このような遺伝子バリエーションの保有率を明らかにし、表現型の関連性を評価することであった。

方法

DNA バイオバンクである BioVU に登録され、HPP の原因とされる 3 つの *ALPL* の病的レアバリエーションである、rs199669988, rs121918007, rs121918002 のうち 1 つ以上を保有する被験者を特定した。表現型の新たな関連性を評価するため、*ALPL* のバリエーションに関する一連のフェノムワイド関連解析 (phenome-wide association study : PheWAS) を行い、さらに匿名化した上で各々の記録のレビューを行い、表現型を絞り込んだ。

結果

遺伝型を決定した 25,822 例のうち女性 52 例、男性 53 例において HPP の原因となる *ALPL* の病的バリエーションを特定し、保有率は 1,000 分の 7 であった。いずれも HPP と臨床診断されていなかった。*ALPL* の病的バリエーション保有患者の平均血清 ALP は正常低値または低値であった。男性の 40% および女性の 62% において、HPP の診断と一致する骨または歯科疾患が記録されていた。女性患者の 40% では卵巣疾患やその他の婦人科疾患を有しており、対照群では 15% であった。

結論

標準的バイオマーカーである血清 ALP が低値であるか否かを問わず、*ALPL* 遺伝子の病的バリエーションは骨または歯科疾患を引き起こす。*ALPL* 遺伝子の病的変異は、現在報告されているよりも保有率が高く、適切に診断されていない。婦人科疾患は HPP の原因となる *ALPL* の病的バリエーションに関連すると考えられる。