

# ファブリー病の 遺伝子検査を 考えている方へ



遺伝子検査とは  
どのような検査ですか？

遺伝子検査に関するQ&A

遺伝子とは？

監修

熊本大学大学院生命科学研究部  
小児科学講座 教授

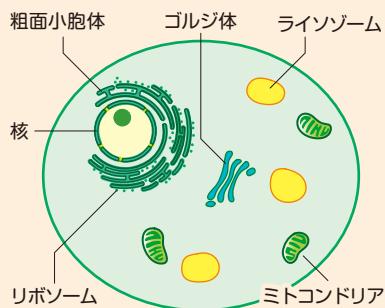
中村 公俊 先生

# ファブリー病は どのような病気ですか？

細胞の中の「ライソゾーム」という器官では、体の中でいらなくなった物質を「酵素」というタンパク質により分解しています。

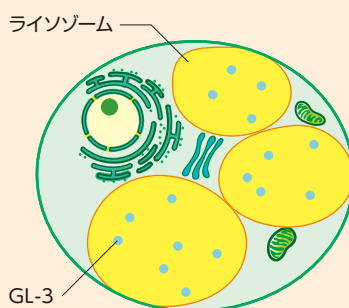
ファブリー病では、その酵素の一つである $\alpha$ -ガラクトシダーゼ A( $\alpha$ -Gal A)をつくるための情報を持った *GLA* 遺伝子に変化（遺伝子変異）することにより発症します。*GLA* 遺伝子の変化により、 $\alpha$ -Gal A が全くつくられない、または正常な  $\alpha$ -Gal A とは少し形の違う不安定な構造の酵素がつくられることでライソゾームで働くことができないために、ライソゾームの中に通常分解されるグロボトリアオシルセラミド (GL-3) という物質がたまる疾患です。

## ファブリー病ではない方の細胞



ライソゾーム内で $\alpha$ -Gal Aが働いて  
GL-3を分解します

## ファブリー病患者さんの細胞



ライソゾーム内で $\alpha$ -Gal Aが働かないために、  
分解できないGL-3がたまっていきます

全身のさまざまな細胞の中にGL-3がたまることによって、心臓や腎臓などにさまざまな症状があらわれます。

ファブリー病は遺伝性の疾患であり、親から子へファブリー病の原因となる遺伝子の変化が伝わることにより発症します\*。

\*頻度は低いですが、遺伝ではなく、突然変異した遺伝子により発症することもあります。

# ファブリー病は どのように診断するのですか？

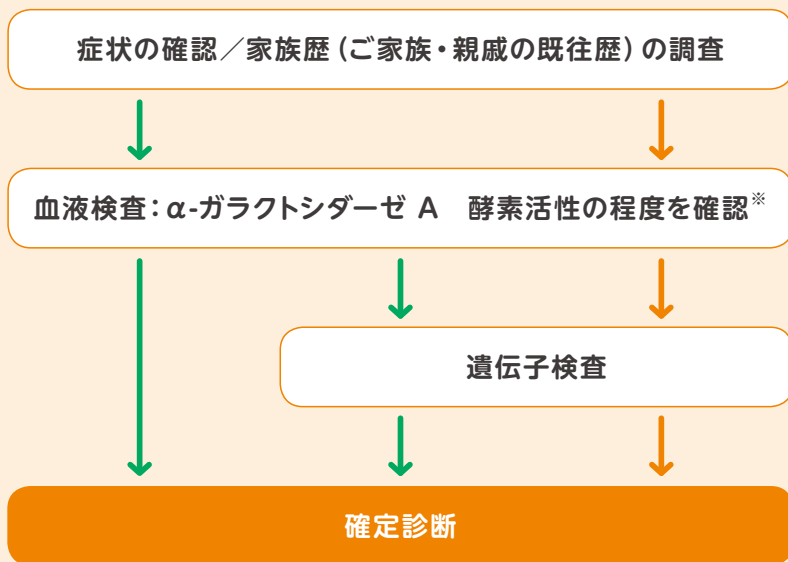
ファブリー病を診断するためには症状の確認、家族歴の調査、酵素活性の測定、遺伝子検査などが行われます。

ファブリー病の男性では明らかな酵素活性の低下が見られますが、女性では酵素活性が正常に近い値を示すことが多いため、性別で診断までの流れが少し異なります。

ファブリー病の男性の場合は、血液検査による酵素活性の程度のみで確定診断を行い、遺伝子検査を行わないこともあります。

## 診断の流れ

↓ 男性の場合    ↓ 女性の場合



※この他に、たまっているGL-3の量を測定するために血液検査または尿検査を行うこともあります。

# ファブリー病は どのように治療するのですか？

ファブリー病では、ライソゾーム内で働く酵素である $\alpha$ -Gal Aが、全くつくられないためにライソゾーム内に酵素が足りない状態、または、構造が不安定な $\alpha$ -Gal Aがつくられたためにすぐに分解されてしまい、ライソゾームに酵素が運ばれない状態になっています。

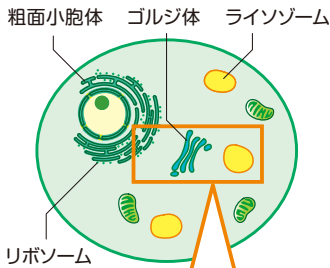
この状態を改善するために、酵素補充療法と薬理的シャペロン療法という2つの治療方法があります。

## 酵素補充療法

不足している酵素である $\alpha$ -Gal Aを体外から点滴で補充して、ライソゾームの中にたまったグロボトリアオシルセラミド(GL-3)を分解する治療方法です。現在、国内で承認されている酵素製剤はすべて2週間に1回の点滴による治療です。

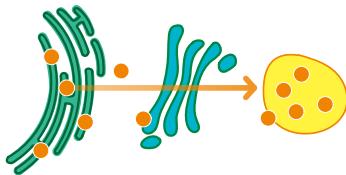
## 薬理的シャペロン療法

飲み薬として服用した薬理的シャペロンが、細胞内で構造が不安定な $\alpha$ -Gal Aの形を整え、安定化させてライソゾームに運ばれることをサポートする治療方法です。シャペロンにサポートされてライソゾームに運ばれた $\alpha$ -Gal Aはライソゾームの中で働いて、たまったGL-3を分解します。



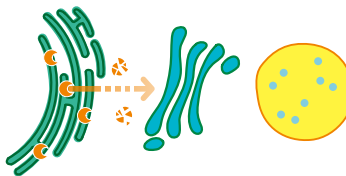
シャペロン療法は遺伝子の変化のタイプによって治療方法に反応するタイプとしないタイプがあります。このため、治療を始める前に、患者さんの遺伝子の変化のタイプを調べることが必要となります。

### 正常な $\alpha$ -Gal Aの場合



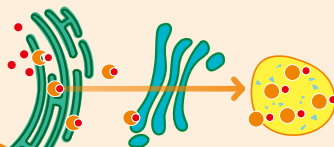
小胞体でつくられた $\alpha$ -Gal Aは、ライソソーム内に運ばれてGL-3を分解する働きを持ちます

### 構造が不安定な $\alpha$ -Gal Aの場合

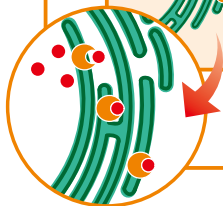


不安定な構造の $\alpha$ -Gal Aは、ライソソームに運ばれる前に分解されてしまうため、GL-3がライソソーム内にたまってしまいます

### シャペロン療法を行った場合



シャペロンが不安定な構造の $\alpha$ -Gal Aを安定化させて、ライソソームに運ばれることをサポートするため、運ばれた $\alpha$ -Gal Aはライソソームの中で働いて、たまったGL-3を分解します



●  $\alpha$ -Gal A    ● 不安定な $\alpha$ -Gal A    ● 薬理的シャペロン

# 遺伝子検査とは どのような検査ですか？

ファブリー病の遺伝子検査は、採血で遺伝子の状態を調べる検査です。診断を行う時または薬理的シャペロン療法への反応性を確認するために行います。

## ファブリー病の診断時に 遺伝子検査を行う目的

ファブリー病は治療可能な疾患であり、早期診断・治療が重要です。遺伝子検査を行いファブリー病の原因となる *GLA* 遺伝子に変化がある場合、ファブリー病と確定診断されます。ファブリー病の原因となる遺伝子の変化が見つかった場合には、患者さん本人と同じ遺伝子の変化があるかどうかを調べることにより、患者さんのご家族の早期診断にも検査結果を活かすことができます。





## シャペロン療法への反応性の確認時に 遺伝子検査を行う目的

ファブリー病の原因となる *GLA* 遺伝子の変化にはたくさんの種類があります。遺伝子の変化のタイプによって、シャペロン療法で酵素の働きをサポートできるかどうかが決まります。酵素の働きをサポートできる変化のタイプの場合には、シャペロン療法による治療を考慮することができます。

### 遺伝子検査実施による治療の選択肢

遺伝子検査を実施

シャペロン療法に  
反応性のある  
遺伝子の変化

シャペロン療法に  
反応性のない  
遺伝子の変化

薬理的シャペロン療法  
または  
酵素補充療法 (ERT)

酵素補充療法 (ERT)

# 遺伝子検査に関する Q & A

## Question 1

私は遺伝子検査をまだ行っていません。  
酵素活性の測定の結果で  
ファブリー病の確定診断がついています。

**遺伝子検査を行えば  
必ず変化が見つかりますか？**



**A 遺伝子検査でも  
変化が見つからない場合もあります。**

酵素活性値の低下を認めており、ファブリー病と既に診断されている場合でも、遺伝子検査の結果、変化が見つからない場合があります。遺伝子検査ではすべての変化を必ず見つけられるわけではありません。しかしファブリー病の確定診断が否定されるものではなく、また、今受けている診療を続けることができます。





## Question 2

以前、遺伝子検査を受けましたが、私の**遺伝子の変化はどのようなタイプ**なのかわかりません。どうすればよいでしょうか？

**A** 主治医の先生に、**遺伝子検査の結果を確認してみましょう。**

### 検査結果報告書の例

検査結果：  
GLA遺伝子を解析した結果、下記の変異が認められました。

検査所見：  
・Exon5  
c.644A>G(p.N215S)

この部分に記載されている内容が、患者さんの遺伝子の変化のタイプです。遺伝子の変化はどのように英数字と記号で表されています。遺伝子のどこの位置がどのような変化をおこなっているかが示されています。  
(c.644A>Gを別の記載方法で表すとp.N215Sとなります)

遺伝子検査の結果は、患者さん本人やご家族の診断・治療において重要な情報になるので、結果を確認する際は検査結果の報告書を参照する／報告書が手元にない場合には検査を実施した施設に問い合わせをするなど、正確な情報が得られるようにしておくことが大切です。

### Question 3

遺伝子検査を行って、遺伝子の変化が見つかりました。  
私のきょうだいや子どもも**同じ遺伝子の変化を持っていた場合、**  
**私と全く同じ症状が出てくるのでしょうか？**

**A** 同じ遺伝子の変化を持っている場合でも、  
出てくる症状が異なる場合があります。

女性の場合は、遺伝子の変化のタイプによらず、  
症状がほとんどない人からさまざまな症状を認め  
る人まで、出現する症状には個人差があります。  
また、遺伝子の変化のタイプと出現する症状の関係  
については、一部のタイプを除いてまだわかって  
いません。同じ家系内でも出てくる症状が異なる  
場合もあります。



### Question 4

シャペロン療法に**反応性のある**  
**遺伝子の変化**はどのくらいあるのですか？

**A** 国内の報告<sup>\*</sup>では、約3割(28.7%)が  
シャペロン療法に**反応性のある遺伝子の変化を持つ**  
**家系であったというデータがあります。**

<sup>\*</sup>出典：Kobayashi M et al. Mutation spectrum of  $\alpha$ -Galactosidase gene in Japanese patients with Fabry disease. *J Hum Genet.* 2019; 64(7): 695-699.



読んでもわからないことがあるなあ・・・  
もう少し、**説明を聞いてみたい**。



何だか不安だなあ・・・  
詳しい人に**相談したい**なあ・・・



### そんなときは**遺伝カウンセリング**を利用してみましょう

遺伝カウンセリングでは遺伝の専門家（臨床遺伝専門医と認定遺伝カウンセラー）から病気や遺伝について、わかりやすい説明を受けたり、遺伝性の疾患についての不安や悩みについて、心理的なサポートを受けたりすることができます。

ファブリー病の遺伝や遺伝子検査について、詳しく知りたい、聞きたいことがある、話を聞いてほしいというような場合には遺伝カウンセリングを利用するのも、一つの方法になります。

遺伝カウンセリングを利用してみたい場合には、主治医の先生に確認してみましょう。

# 遺伝子とは？

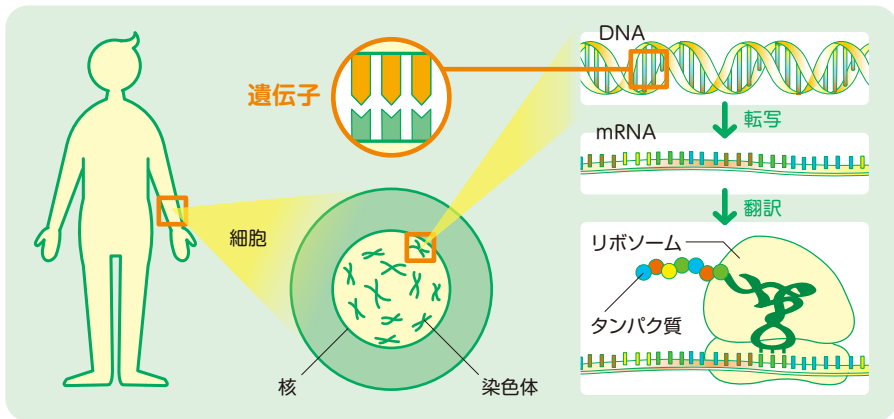
ヒトの体には心臓や筋肉、骨などさまざまな器官がありますが、これらはすべて細胞からできています。

細胞の中心には核があり、核の中に染色体があります。

染色体はDNAという長いひも状の分子からつくられています。

さらに、DNAを細かく見ると、4種類の核酸塩基（アデニン：A、グアニン：G、シトシン：C、チミン：T）が並んでDNAがつくられています。

このDNAの4種類の核酸塩基はタンパク質をつくる一種の暗号になっていて、その組み合わせによって異なるタンパク質がつけられるということが明らかになっています。そしてこの暗号によってタンパク質をつくるDNAの一部分のことを遺伝子と呼びます。



医療機関名