

ファブリー病

UPDate

責任編集

衛藤義勝 東京慈恵会医科大学遺伝病研究講座教授

編集

井田博幸 東京慈恵会医科大学小児科学講座教授
遠藤文夫 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学分野教授
大橋十也 東京慈恵会医科大学総合医科学研究センターDNA医学研究所遺伝子治療研究部/小児科学講座教授
奥山虎之 国立成育医療研究センターライソゾーム病センター長
櫻庭 均 明治薬科大学分析化学/臨床遺伝学教授
辻 省次 東京大学大学院医学系研究科脳神経病学専攻神経内科学教授
鄭 忠和 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科心筋症病態制御講座/循環器・呼吸器・代謝内科学教授
成田一衛 新潟大学大学院医歯学総合研究科腎・膠原病内科学教授
湯澤由紀夫 藤田保健衛生大学医学部腎内科学教授



診断と治療社

5 遺伝子異常の基礎

新潟大学大学院医歯学総合研究科腎臓病センター 石井 遼
大分大学医学部トリックス医学講座 丸山弘樹

フアラリー病 (Fabry disease) は α -ガラクトシダーゼ A (α -galactosidase A; GLA) の活性低下に起因して発症する糖脂質蓄積症であるが、活性低下の要因となる遺伝子異常はフアラリー病患者家系ごとに異なり、これまでに多様な異常が報告されている。そこで本項において、2011年12月までに論文で報告されている636種類の異常について分類し、フアラリー病における遺伝子異常の特徴を概説する。

1 α -ガラクトシダーゼ A (GLA) をコードする GLA 遺伝子

GLA 遺伝子は X 染色体長腕 (Xq22.1) に存在し、約 12kb の範囲に 7 個のエクソン (exon) からなっている (図 1)。この遺伝子座は *Alu* 配列に富む領域に位置し、GLA 遺伝子には 12 個の *Alu* 配列が存在する。コード領域の全長は 1,290 塩基で 31 残基のシグナル配列を含む 429 アミノ酸からなるポリペプチドをコードする。GLA 遺伝子は他の遺伝子と異なり、ポリ A シグナルがコード領域内にあり、3' 非翻訳領域 (three prime untranslated region; 3'UTR) が存在しない。

2 フアラリー病の遺伝子異常

Alu 配列を多く含む遺伝子であるにもかかわらず、*Alu-Alu* 組換えによる欠失は図 1 に示した 5 種類が報告されているのみである。また、50 塩基を超える比較的大きな欠失ないし挿入またはその両者が混在する変異は、これらの変異も含め 21 種類であり、これは全変異の 3.3% にすぎない。フアラリー病の遺伝子変異はそのほとんどが 50 塩基以下の小さな異常によるものであり、さらに全変異の約 85% は 1 塩基の変異 (置換、欠失または挿入) によるもの

である (図 2)。そのなかでもミスセンス変異 (missense mutation) が最も多く、全変異の 57% を占める。また、①ナンセンス変異 (nonsense mutation)、②スプライシング変異 (splicing variant)、③ 1 塩基欠失 (one-base deletion)、④ 1 塩基挿入 (one-base insertion) は、それぞれ全変異の、① 9.9%、② 6.0%、③ 7.4%、④ 4.2% であった。

次に、1 塩基の変異 (ミスセンス変異、ナンセンス変異、1 塩基の欠失または挿入) が認められたコドン (codon) を図 3 にまとめた。これらの変異はほぼ全領域で認められ、1 塩基による遺伝子変異のホットスポットは存在しない。

3 遺伝子異常と残存酵素活性

フアラリー病は比較的早期に発症し、全身性の症状を伴って典型的な経過をとる古典型と、発症が遅く心や腎にのみ障害が現れる亜型 (心亜型) や腎亜型 (cardiac variant of Fabry disease) や腎亜型 (renal variant of Fabry disease) とに分類される。こうした臨床症状の違いは GLA の残存酵素活性 (residual enzyme activity) の違いによると考えられており、古典型が完全欠損しているのに対し、亜型ではわずかな残存活性が認められる。したがって残存酵素活性を示す遺伝子異常であるかどうかは患者の臨床症状を予測するうえでも重要な要素となる。そこで以下、残存酵素活性の有無を含めて個々の遺伝子変異を解説する。

a 欠失・挿入変異

欠失変異 (deletion mutation)、挿入変異 (insertion mutation) または欠失と挿入が混在する変異が報告されているが、ほとんどの変異は古典型

の患者で認められており、残存活性をもたないと考えられる。欠失もしくは挿入変異は多くの場合、たとえ 1 塩基欠失または挿入であっても、これによってフレームシフト (frame shift) が生じ、変異部位以降のコドンに異常が生じ、機能をもたない異常蛋白質となり、速やかに分解されると考えられる。しかし、これまでに唯一の例外として亜型患者で認められた欠失変異 c.1208delTAA が報告されている⁹⁾。この変異では 3 塩基欠失 (three-base deletion) によりアルギニン 404 が欠落したポリペプチドが合成される

b ナンセンス変異

ナンセンス変異では正常より短い蛋白質が合成されるが、変異部位が C 末端に近いところであれば活性を有する可能性がある。Miyamura¹⁰⁾ は実験的に C 末端から 1 残基ずつ削った変異体を作製し、発現実験により活性の有無を調べたところ、12 残基削ると完全に酵素活性が失われることを報告した。これまで報告されているナンセンス変異はすべてこれより上流で生じており、残存活性をもたない古典型の変異として報告されている。また、一般的には遺伝子の内側

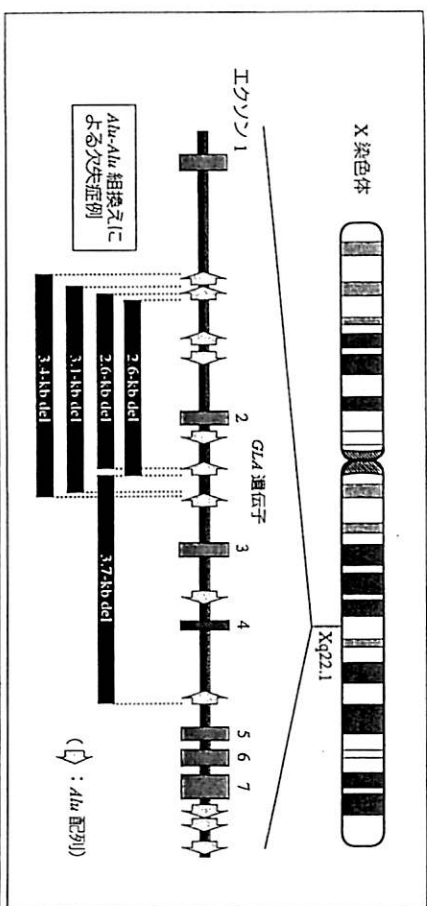


図 1 GLA 遺伝子の構造と *Alu-Alu* 組換えによる欠失

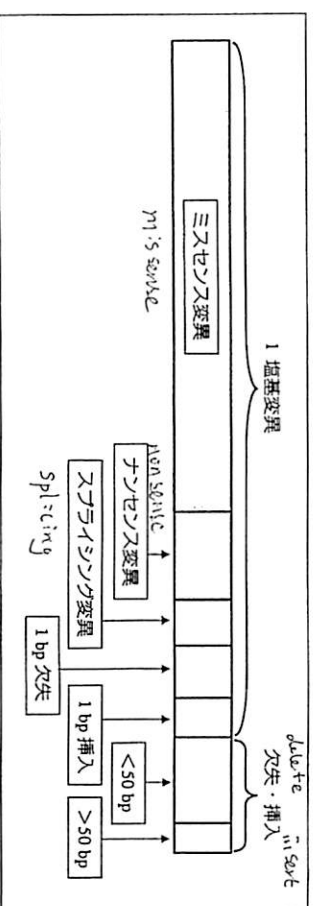


図 2 フアラリー病の遺伝子変異の分類

2011 年 12 月までに報告されている遺伝子変異 (636 種類) を分類し、その相対比率を図示したものである。

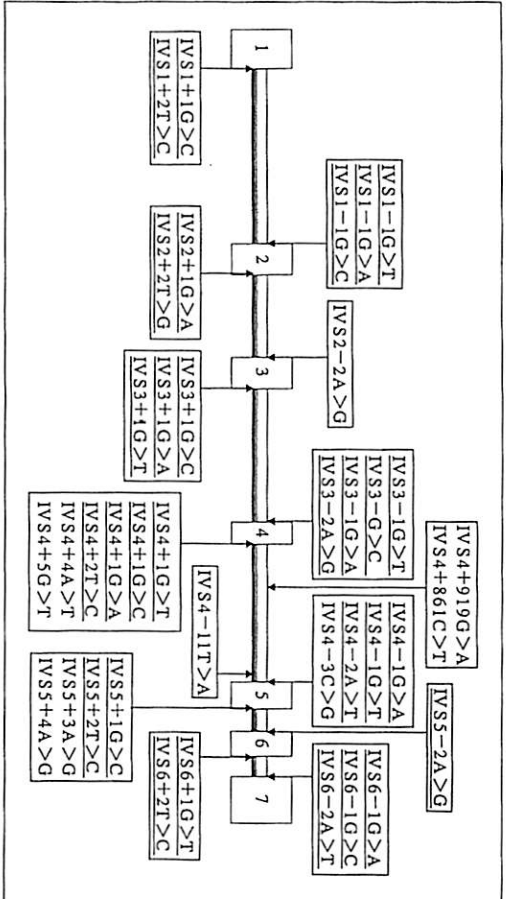


図5 フラジール一稿のヌクレオチド置換

ヌクレオチド置換の発生部位を示す。ここでIVS1+2T>Cとはイントロン1の5'側から下流へ2塩基目のTがCに置換した変異を意味し、IVS1-1G>Tとはイントロン1の3'側から上流へ1塩基目のGがTに置換した変異を示す。下線で示した変異はヌクレオチドの2塩基共通配列における変異である。

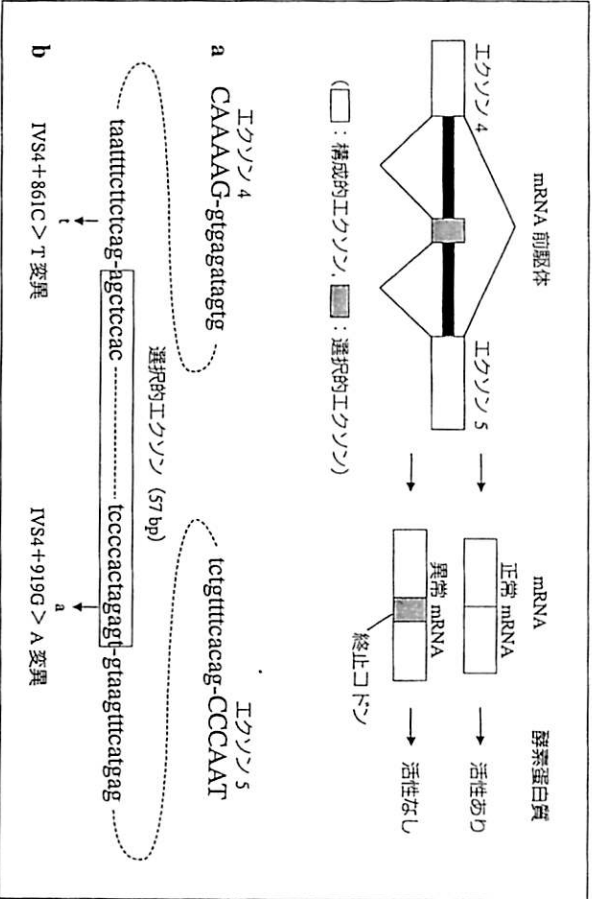


図6 GLA遺伝子における選択的ヌクレオチド置換

a: 選択的エクソンを含む領域において生じる選択的ヌクレオチド置換を模式的に示す。
 b: イントロン4に存在する選択的エクソンとその周辺で認められたヌクレオチド置換部位を示す。

ら、残存活性を有する重症の患者において認められる変異である。近年、台湾の新生児17万人を対象として行われたファミリー一稿のスクリーニングでは、このIVS4+919G>A変異が男性1,460人に1人と高頻度に認められている⁸⁾。

文 献

- 1) Dobrovoly R, Nazarenko I, Kim J, et al.: Detection of large gene rearrangements in X-linked genes by dosage analysis: Identification of novel α -galactosidase A (GLA) deletions causing Fabry disease. *Hum Mutat* 2011; 32: 688-695
- 2) Eng CM, Resnick-Silverman LA, Niehaus DJ, et al.: Nature and frequency of mutations in the α -galactosidase A gene that cause Fabry disease. *Am J Hum Genet* 1993; 53: 1186-1197
- 3) Miyamura N, Araki E, Matsuda K, et al.: A carboxy-terminal truncation of human α -galactosidase A in a heterozygous female with Fabry disease and modification of the enzymatic activity by the carboxy-terminal domain. Increased, reduced, or absent enzyme activity depending on number of amino acid residues deleted. *J Clin Invest* 1996; 98: 1809-1817
- 4) Garman SC, Garhocz DN: The molecular defect leading to Fabry disease: Structure of human α -galactosidase. *J Mol Biol* 2004; 337: 319-335
- 5) Ishii S, Chang HH, Kawasaki K, et al.: Mutant α -galactosidase A enzymes identified in Fabry patients with residual enzyme activity: biochemical characterization and restoration of normal intracellular processing by 1-deoxygalactonojirimycin. *Biochem J* 2007; 406: 285-295
- 6) Ishii S: Pharmacological chaperone therapy for Fabry disease. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2012; 88: 18-30
- 7) Ishii S, Nakano S, Minamikawa-Tachino R, et al.: Alternative splicing in the α -galactosidase A gene: increased exon inclusion results in the Fabry cardiac phenotype. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 994-1002
- 8) Hwu WL, Chien YH, Lee NC, et al.: Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the late-onset GLA mutation c.936+919G>A (IVS4+919G>A). *Hum Mutat* 2009; 30: 1-9

・本書の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権（送信可能化権を含む）は株式会社診断と治療社が保有します。

・**JCOPY**（（株）出版者著作権管理機構 委託出版物）
本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。
複写される場合は、そのつど事前に、（株）出版者著作権管理機構
（電話 03-3513-6969, FAX03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp）
の許諾を得てください。

P329

ファブリー病^{びょう} UpDate

ISBN978-4-7878-1930-7

2013年1月4日 初版第1刷発行

責任編集 えとうよしかつ
衛藤義勝
編集者 い だ ひろゆき えんどうふみお おおはしとうや おくやまたらゆき さくらぼひとし
井田博幸, 遠藤文夫, 大橋十也, 奥山虎之, 櫻庭均,
つじしやうじ ていしやうわ なりたいらえい ゆざわきお
辻省次, 鄭忠和, 成田一衛, 湯澤由紀夫
発行者 藤実彰一
発行所 株式会社 診断と治療社
〒100-0014 東京都千代田区永田町 2-14-2 山王グランドビル 4階
TEL: 03-3580-2750(編集)
03-3580-2770(営業)
FAX: 03-3580-2776
E-mail: hen@shindan.co.jp(編集)
eigyobu@shindan.co.jp(営業)
URL: http://www.shindan.co.jp/
振替: 00170-9-30203
表紙デザイン ジェイアイ
印刷・製本 株式会社 加藤文明社

©Yoshikatsu ETO, 2013. Printed in Japan.
乱丁・落丁の場合はお取り替えいたします。

[検印省略]