ファブリー病 UPDate

責任編集

衞藤義勝 東京慈惠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



美 診断と治療社

遺伝子異常の基礎

U

1

新潟大学大学院医歯学総合研究科腎医学医療センター 大分大学医学部マトリックス医学講座 丸山弘樹 拉井 鰄

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

久多年於間本心等等 第二十四 α-ガラクトシダーゼ A(GLA)をコー ドする GLA 遺伝子

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

ファブリー病の遺伝子異常

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

> mutation), ②スプライシング変異(splicing 異の, ①9.9%, ②6.0%, ③7.4%, ④4.2% 塩基挿入(one-base insertion)は、それぞれ全変 variant), ③1塩基欠失(one-base deletion), ④1 ためった. を占める. また. ①ナンセンス変異(nonsense 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 %

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

遺伝子異常と残存酵素活性

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

欠失·挿入変異

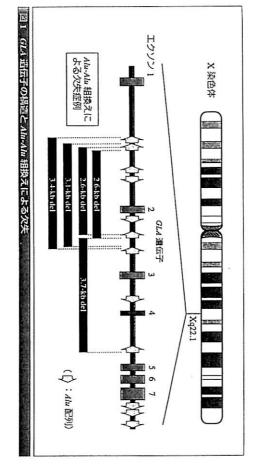
tion mutation) または欠失と挿入が混在する変異 が報告されているが、ほとんどの変異は古典型 欠失変異(deletion mutation),挿入変異(inser-

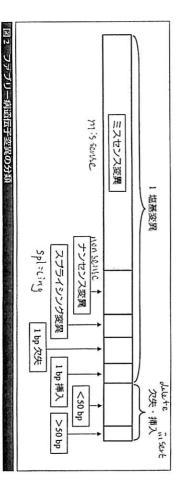
> c.1208delTAA が報告されている²⁾、この変異で の例外として亜型患者で認められた欠失変異 能をもたない異常蛋白質となり、速やかに分解 生じ、変異部位以降のコドンに異常が生じ、機 の患者で認められており、残存活性をもたない ニン 404 が欠落したポリベプチドが合成される は3塩基欠失(three-base deletion)によりアルギ されると考えられる、しかし、これまでに唯一 も、これによってフレームシフト(frame shift)が と考えられる、欠失もしくは挿入変異は多くの また変異部位がC末端に近いこともあり、ある が、その他の 428 個のアミノ酸に異常がなく, 場合,たとえ1塩基欠失または挿入であって

> > 程度機能が保たれていると考えられる

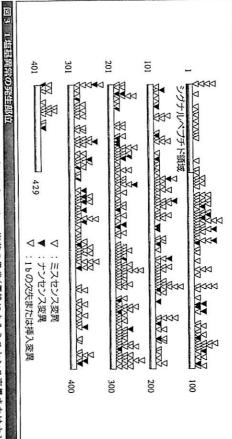
ナンセンス変異

ることを報告した. これまで報告されているナ 告されている。また、一般的には遺伝子の内側 ところ、12残基削ると完全に酵素活性が失われ を作製し、発現実験により活性の有無を調べた は実験的にC末端から1残基ずつ削った変異体 あれば活性を有する可能性がある. Miyamura ら ³⁾ 成されるが、変異部位がC末端に近いところで り、残存活性をもたない古典型の変異として報 ンセンス変異はすべてこれより上流で生じてお ナンセンス変異では正常より短い蛋白質が合





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。



a-ガラクトシダーゼ A(GLA)の 429 コドンにおいて、1 塩基の異常(置換によるミスセンス変異またはナンセ ンス変異、さらに1塩基欠失または挿入変異)が認められた部位を図示したものである.

に停止コドンが生じると mRNA の不安定性が増 mRNA 量が低下すると考えられている

ミスセンス変異

図4に示した。同一コドンで異なる変異が報告 れている。ミスセンス変異によりアミノ酸置換 されており、これらをエクソンごとにまとめて チロシン 134、システイン 142、リジン 168、ア 47、アスパラギン酸92、アスパラギン酸93、 の立体構造が明らかにされ、トリプトファン 響される. 近年, Garman らかによりヒト GLA たどのようなアミノ酸に変化するかによって影 においてどのような役割を有するかにより、ま るか否かは、変異を生じたコドンが蛋白質構造 を伴って合成された変異体蛋白質が活性を有す ドンの約半数においてミスセンス変異が報告さ されていることから207コドン、すなわち全コ ニン227、アスパラギン酸231、アスパラギン スパラギン酸170、システイン172、グルタミ とが報告された. これにより立体構造からミス 酸残基によって活性部位が形ぴくのれているこ 酸 266,それにメチオニン 267の 15 個のアミノ ン酸 203, ロイシン 206, チロシン 207, アルギ センス変異の影響を説明することが可能になっ これまでに 364 種類のミスセンス変異が報告

> ている.これら活性部位を構成するアミノ酸残 基における変異も多く、35種類の変異が報告

分解される』、これらミスフォールディング蚤 実験により判定可能であり、残存活性を有する 活性を有するか否かは哺乳類細胞を用いた発現 chaperone therapy; PCT)が開発され、現在ファ 白質に対して、その構造を矯正し、哺乳類細胞 reticulum-associated degradation) により速やかに 質であり、翻訳後、小胞体関連分解(endoplasmic が、熱安定性の低いミスフォールディング蛋白 を有する変異体蛋白質は機能的には正常である 存在が明らかとなった。また、これら残存活性 にも発現によりわずかに残存活性を示す変異の す。また古典型の患者で認められた変異のなか 亜型患者で認められた変異は高い残存活性を示 い、今後ファブリー病患者の遺伝子変異が PCI 法(enzyme replacement therapy; ERT)と異なり られている。0. PCT は残存活性を有する変異に ブリー病の新しい治療法として臨床試験が進め コロジカルシャベロン療法(pharmacological 経口的に治療を行うため患者への負担が少な 対してのみ有効な治療法であるが、酵素補充療 での酵素活性を上昇させる方法としてファーマ ミスセンス変異により生じる変異体蛋白質が

10001		LOVE	19774	1000s	12774	10.01
ロボツートは人はおお	レアンノルノロがあ	ロアン・アルノロロス	ロドン・アミノロゴロ	コドン アミノは2月	コドン アミノMEIR	コドン フェノなあら
Med - Argillet Lyst Thet	Cluss - Oly Lys Cla		Ciyisa - Asp Ala Ser Ara	A - 61 EAS	- 1	G
7	Man - Are lie Val		lynn - Cy	Dale - vitos	MelAla	Ta 340 -
1 910	ALTO - VAI	7	Levis - Cia Po	Contract of the Contract of th	18270 - Th	GIWII) -
Paris - Ser	MINTS - Th	4	Th/194 Da	August August 197	COVER - VALSOR CY.	CHERRY
Lu19 - 770	Try81 - 547	Serville	Ciy193 - Va	His 225 - Are Asp	Contra - Series	1
1 1 00	100	£		Tra226 - Arg Cys	Charry - An His Charles	1
11		Ha Tyr	Ser201 - Tyr Pac	A7227 - GIA	Cinzan - His Ser Ly	
Lead - In Ser	Leuty - Pro Are	CONTRACT CHANGE	411/4	AssZZZ - His		ALL DECEMBER
Civil A		Culti- Auturn	150.50	AT - OCEAN	Chall - Fre	2007
174 Ser	1	The state of the s		August - City Val Aus		- 1
1 2	Aug - Cit Val Aug	Cylta - Va		AL P. PERSON		AMASS
- Sallistes	Cyst - Tyrser	77014 - Ser		CONTRACTOR OF THE PARTY OF THE		ATT 156
ľ	Try05 - Ser	Cip147 - Ciu An		1	-	CILLUST
- Lau Val Ary The	Alast - Val Pro	Series - Am Ary		AND THE PERSON NAMED IN	7	850
dev fiver	25.50	A-p133- His		H419 - Th	A4291 - 77	1
I TYPE AT	GIVING I	THE PERSON NAMED IN COLUMN		114247 - Ann	PA PLA PLE - EASTER	-
- Landly	Tw104 - AT	Chief A		THE PART OF THE PARTY	ě	A-1343 -
	A1101 - Th	Asp163 - HIS VALTS				1.V - 1.LP
- Leader City Free Cys	Argina - Hu Sur Cys	Laules - Oly Val		Cinaso - Pro	•	City Sta
7.00		Laulet - Fre		יער – נענאוו		200
1	20 - 20	201 201		A14257 - Pro	L 100 - 100 H	01
And - And	ALIZI - Pro The	A30170- His Val			7	POR -
1		Girli71 - Asp Art Cri			11c303 - Ass	700-
Chisa - Tyr Pha Giy				CONTROL NA COL	Cyslon - Ass	CINJES -
CI+39 - Ly.						- 1605
1						Carter
1700 - 170				Asp264 - Val Tyr Ata	AT HE	101-101-101
				Pro263 - Arg Lev	Ω.	10107
				Tyr Val Clu	AM The	1 60 1
			_	STATES - ATTE		TWIO -
						1
					GIVI23 - Aug Ser	
					Circust - Lya Civ	
					Cly328 - Arg Ala Val	
図4 ブテブリー編	ファブリー彼のミスセンス将国	出统	Man de Sales Strategical			
9 7775	がし へいにしい	经是	A Section of the Section Secti	The second of the second	2017年中央中央	
でまたに組件され	している 364 精	数のドスナンス	が取みしない	The state of the s		
しまって独古され	している 364 程	れまで「戦音されている 364 種類のベスセンス突撃をエクンンパー・バードグルで、ベザイベルが、	変異をエクソ	ンごとに分類して示した.	て示した. たとえばコドン 66	
			かにナーケーカーンをよったことということできます。			

す. 図中の網掛けで示した変異は PCT(ファーマコロジカルシャベロン療法)応答性のミスセンス変異である. にない

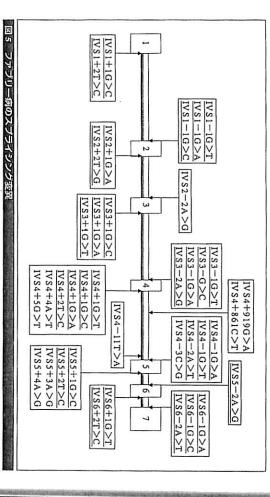
た76種類が知られている。 PCT 応答性の変異は図 4 のうちの網掛けで示し するうえで重要な情報となるであろう. 現在, 適用可能な変異であるかどうかは治療法を選択

スプライシング変異

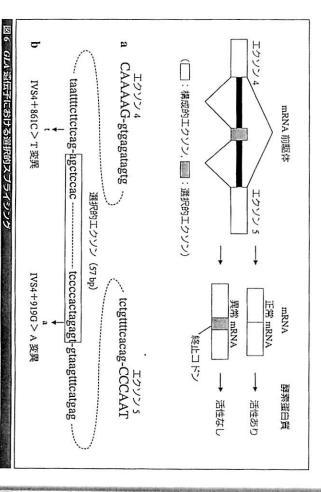
GTRAG(/はスプライシングで切断される部 スプライス部位のコンセンサス配列である AG/ 集中している. このうち. IVS4+4A>T, IVS4 の変異はイントロン4とイントロン5の上流に +5G>T, IVS5+3A>G, IVS5+4A>G | 5 異体蛋白質は活性を示さない. その他の8種類 もので、エクソンスキッピングを起こすため変 位の AG の 2 塩基共通配列における変異による する S' スプライス部位の GT と 3' スプライス部 の変異はイントロンとエクソンの境界部に存在 合致しており、現在知られている38種類のス いる(図 5). イントロンはすべて GT-AG 規則に プライシング変異のうち下線で表した30種類 クソンの境界は12か所存在する.これまでに ロン(intron)を有することから、イントロンとエ そのすべての境界部において変異が報告されて GLA 遺伝子は7個のエクソンと6個のイント

> のコンセンサス配列である CAG/R で生じたも プライシング(alternative splicing)に関連した変 IVS4+919G>AとIVS4+861C>Tは選択的ス 列に影響を与える変異である. これに対し. のであり、IVS4-11T>Aはポリピリミジン配 る. また, IVS4-3C>Gは3'スプライス部位 户 異である。 R はプリン塩基を示す)における変異であ

はわずかに正常 mRNA も産生されることか の結果、活性が低下する.しかし、この変異で mRNA の産生は非常に少ないが、IVS4+919G 短く, 活性をもたない. 健常者においては異常 常 mRNA から合成される酵素蛋白質は鎖長が 4のほぼ中央付近に57塩基の選択的エクソンが >A 変異により異常 mRNA の産生が高まり、そ は終止コドンが含まれていることから、この異 mRNA がつくられる. この選択的エクソン内に 正常mRNAと選択的エクソンを含む異常 も2種の異なるスプライシングが生じており、 存在し、変異をもたない健常者の組織において 明らかにした"、図6に示すようにイントロン らこの領域に選択的エクソンが存在することを 先に筆者らはIVS4+919G>A 変異の解析か



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塩格目のGがTに置 換した変異を示す,下線で示した変異はスプライス部位の2塩基共通配列における変異である. スプライシング変異の発生部位を示す.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



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スプライシング変異部位を示す。 a:選択的エクソンを含む領域において生じる選択的スプライシングを模式的に示す

> られる変異である.近年,台湾の新生児 17 万人 6. 残存活性を有する亜型の患者において認め

> > 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.

- を対象として行われたファブリー病のスクリー
- Dobrovolny R, Nazarenko I, Kim I, et al.: Detection of large gene rearrangements in X-linked genes by dosage analysis: Identification of novel a-galactosidase A (GLA) deletions causing Fabry disease. Hum Mutat 2011; 32: 688-695
- Eng CM, Resnick-Silverman LA, Niehaus DI, et al.: Nature and frequency of mutations in the a -galactosidase A gene that cause Fabry disease. Am J Hum Genet 1993; 53: 1186-1197
- 4) Garman SC, Garboczi DN: The molecular defect leading to Fabry disease: Structure of human a-galactosidase. J Mol Biol 3) Miyamura N, Araki E, Matsuda K, et al.: A carboxy-terminal truncation of human a-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
- 5) Ishii S, Chang HH, Kawasaki K, et al.: Mutant a-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
- Ishii S, Nakao S, Minamikawa-Tachino R, et al.: Alternative splicing in the a-galactosidase A gene: increased exon inclusion results in the Fabry cardiac phenotype. Am J Hum Genet 2002; 70: 994-1002 6) Ishii S: Pharmacological chaperone therapy for Fabry disease. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci 2012; 88: 18-30
- Hwu WL, Chien YH, Lee NC, et al.: Newborn screening for Fabry disease in Thiwan reveals a high incidence of the later-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 (他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、(他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 UpDate

ISBN978-4-7878-1930-7

2013年1月4日 初版第1刷発行

責任編集 衛藤義勝

編集者 井田博幸, 遠藤文夫, 大橋十也, 奥山虎之, 櫻庭均,

迁省次, 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]