

男性透析患者におけるファブリー病のスクリーニング

丸山弘樹*1 清野詩子*1 石井 達*2

*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 *2 大分大学医学部マトリックス医学講座

key words : グロボトリアオシルスフィンゴシン, 遺伝子検査, 遺伝カウンセリング

要 旨

ファブリー病は、 α ガラクトシダーゼ (α -Gal) 活性の低下により慢性腎臓病を来す X 連鎖性遺伝性疾患である。 α -Gal 活性測定単独による一次スクリーニングでは、ファブリー病の遺伝子検査の候補者を適切に絞り切れない。そこで、本研究では、ファブリー病のホールマークである血漿グロボトリアオシルスフィンゴシン (lyso-Gb3) を二次スクリーニングに使った。新潟県のファブリー病と診断されていない男性透析患者 1,453 名のうち 47 名に α -Gal 活性の低値 (≤ 4.0 nmol/h/mL) が認められた (3.2%)。このうち 3 名に lyso-Gb3 が検出された (0.2%)。二次スクリーニング陽性者に遺伝カウンセリングと遺伝子検査を行った。すべてに α -Gal 遺伝子 (*GLA*) 変異が認められた。Y173X の患者は、酵素補充療法を始めた。家系調査でもファブリー病患者が発見された。E66Q の患者 2 名は酵素補充療法を始めていない。血漿 lyso-Gb3 検査は、遺伝カウンセリングと遺伝子検査が必要な患者を絞り込むのに有用な二次スクリーニング検査である可能性が示された。

1 目 的

ファブリー病は、 α ガラクトシダーゼ (α -Gal) 活性の低下が原因で、全身臓器のライソゾームにグロボ

トリアオシルセラミド (Gb3) が蓄積するライソゾーム病であり、慢性腎臓病を含む多臓器障害を来す X 連鎖性遺伝性疾患である。これまでのスクリーニングに関する報告から、 α -Gal 活性測定単独では、ファブリー病の遺伝子解析の候補者を適切に絞ることができないことが明らかである。そのため、二次スクリーニングに適切なマーカーが必要である。最近、血漿グロボトリアオシルスフィンゴシン (lyso-Gb3) はファブリー病のホールマークであることが報告された。血漿 lyso-Gb3 検査によるスクリーニングの報告はない。

近年ファブリー病に対する酵素補充療法が確立したことから、新潟県の男性透析患者にスクリーニングを行い、ファブリー病患者を発見し、早期治療に繋げることを目的とした。さらに、家系調査で、効率良くファブリー病患者を発見することも可能となる。

2 方 法

対象は、新潟県の男性透析患者 2,905 名のうちファブリー病と診断されていない 1,453 名 (血液透析患者 1,428 名、腹膜透析患者 25 名) である。検体には一次と二次の両方のスクリーニングに使えるリサンプリングが不要な血漿を用いた。一次スクリーニングとして α -Gal 活性を測定し、二次スクリーニングとして lyso-Gb3 濃度を測定した。二次スクリーニング陽性者に遺伝カウンセリングと遺伝子検査を行った。

Screening of male dialysis patients for Fabry disease by plasma globotriaosylsphingosine

Department of Clinical Nephroscience, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

Hiroki Maruyama

Utako Seino

Department of Matrix Medicine, Faculty of Medicine, Oita University

Satoshi Ishii

3 結果と考察

47名に α -Gal活性の低値(≤ 4.0 nmol/h/mL)が認められた(3.2%)。このうち3名にlyso-Gb3検出された(0.2%)。すべてに α -Gal遺伝子(*GLA*)変異が認められた。lyso-Gb3が128 nmolの1名にはY173X、1.9 nmolと3.1 nmolの2名にはE66Qを認めた。Y173Xの患者は、酵素補充療法を始めた。家系調査でもファブリー病患者が発見された。

ファブリー病を起こす遺伝子変異の中でも、E66Qは残存 α -Gal活性が高い。E66Qを持つ患者の血漿ではlyso-Gb3の検出が難しいと予想された。しかし、本研究では、血縁のない2家系のE66Qを持つ患者の血漿にlyso-Gb3を検出した。血漿lyso-Gb3の検出が*GLA*変異の存在と直接繋がっているかどうかを明らかにすることがきわめて重要である。本研究の結果はこの関係を示唆するものであった。既報では、血漿lyso-Gb3の測定の下限値が3 nmolであった。本研究では、E66Qを持つ患者に1.9 nmolの血漿lyso-Gb3を検出した。このことから、検出感度を向上できれば、血漿lyso-Gb3の検出はファブリー病の有用な診断マーカーになるかもしれない。

4 結論

本研究で得られた成果は、以下の通りである。

- ① 1,453名のうち3名(0.2%)にファブリー病(*GLA*変異)が認められた。
- ② 1名にナンセンス変異(Y173X)、2名にミスセンス変異(E66Q)を認めた。
- ③ 血漿lyso-Gb3がE66Q変異を持つ患者でも検出された。
- ④ 血漿lyso-Gb3が検出された患者のすべてに*GLA*変異が認められた。

血漿lyso-Gb3検査は、遺伝カウンセリングと遺伝子検査が必要な患者を絞り込むのに有用な二次スクリーニング検査である可能性が示された。

本研究で血漿lyso-Gb3の検出に使ったHPLCは、労力がかかるので、高速大容量のスクリーニングの手段としては使えない。今後簡単な方法が開発できれば、血漿lyso-Gb3の検出は性別を問わずファブリー病の有力なスクリーニング手段になること、さらに一次スクリーニングとしての α -Gal活性の測定が不要になることが期待される。

本研究は、日本透析医学会の平成22年度公募研究助成によるものである。