

ファブリー病の分子病態研究：遺伝子変異、変異酵素蛋白質及び蓄積糖脂質について

○月村 考宏¹, 中野 早知栄^{2,3}, 兎川 忠靖¹, 田中 利絵¹, 片山 昌勲¹,
齋藤 静司⁴, 芝崎 太³, 櫻庭 均¹(¹明治薬大, ²シンセラ・テクノロジーズ, ³都医
学研, ⁴北海道情報大)

【目的】ファブリー病は、 α -ガラクトシダーゼ A (GLA) の遺伝子変異に基づく活性低下により、糖脂質グロボトリアオシルセラミドやグロボトリアオシルスフィンゴシン (Lyso-Gb3) が蓄積する X 染色体性の遺伝病である。ファブリー病は、若年期から発症する古典型と中年期以降に発症する遅発型とに分類されるが、それらの分子病態の違いに関しては不明な点が多い。我々は、イムノ PCR をベースとした MUSTag 法を開発し、血漿中の GLA 蛋白質を高感度に検出することを可能とした。今回、ファブリー病の分子病態の解明を目的に、ファブリー病患者の血漿中の GLA 活性、GLA 蛋白質濃度及び Lyso-Gb3 濃度について、遺伝子変異や臨床型との関係を解析した。【方法】血漿中の GLA 活性は蛍光法、GLA 蛋白質濃度は MUSTag 法、Lyso-Gb3 濃度は HPLC 法で測定した。試料は、古典型と遅発型の男性患者、女性患者及び健常者の血漿を用いた。【結果】血漿中の GLA 蛋白質濃度と GLA 活性は、殆どの症例で相関しており、遅発型男性患者の血漿中 GLA 蛋白質濃度は、古典型男性患者に比べ高かった。また、遅発型男性患者のうち R112H 変異と M296I 変異を持つ患者は、血漿中 GLA 活性が低いにも関わらず GLA 蛋白質濃度が保たれていた。多くの患者では血漿中 Lyso-Gb3 濃度の著しい増加が見られるが、これらの男性患者ではその増加の程度は低かった。【考察】血漿中 Lyso-Gb3 濃度が殆ど増加しない R112H 変異や M296I 変異を持つ患者では、ごく軽度の活性を持つ GLA が変性した状態で血中に存在している可能性が示唆された。このように、血漿中の GLA 蛋白質量を測定することで、ファブリー病の分子病態が解明されると期待される。