

遺伝カウンセリングガイド
患者さんご家族のための
ハンドブック
～ファブリー (Fabry) 病～

監修

大竹 明先生

埼玉医科大学 特任教授 ゲノム医療科・小児科・難病センター



医療機関の連絡先



ファブリー病の診断前および 診断されて治療中の 患者さんご家族の方へ

この冊子はファブリー病と診断される前の患者さんから、現在治療中の方、そしてそのご家族を対象に作成いたしました。

診断前および診断されてすぐの患者さんは、ファブリー病はどんな病気なんだろう、治療法はあるのか、家族にどんな影響があるのだろう、と思ったり、遺伝性の病気というけれど家族にはどう話したらいいのだろうか、先生に何を聞けばいいのか、など困りごとに直面したり、もっとファブリー病について詳しく知りたい、と思われたりするかもしれません。

また、ファブリー病と診断された患者さんは、どうしてこの病気になったのだろうか、どうして親の性別によってファブリー病の伝わり方や症状の出方が違うのだろうか、と疑問を感じているかもしれません。そのため、この冊子では、ファブリー病の発症にかかわる遺伝や遺伝子について詳しく解説いたしました。一部専門的な内容も含まれますので、ご自身の興味・必要性に合わせてご活用ください。

大竹 明

埼玉医科大学 特任教授 ゲノム医療科・小児科・難病センター

目次

ファブリー(Fabry)病 ～遺伝子、酵素、細胞の関係、そして発症に至るしくみ～	4
ファブリー病とは	6
ファブリー病の分類/ファブリー病の症状とその進行/ファブリー病の頻度	
遺伝子と病気のかかわり	8
遺伝子とは?/遺伝子と病気/遺伝情報を受け継ぐしくみ(遺伝)/性別を決める「性染色体」/病気の遺伝の仕方	
コラム「豆知識 ゲノムとは?」	
ファブリー病と遺伝子の変化	12
ファブリー病の原因/ファブリー病の遺伝のしくみ/ファブリー病の症状の現れ方	
ファブリー病に関するQ&A	16
Q1. ファブリー病はどのように診断するのですか?	
Q2. ファブリー病と診断されました。遺伝性の病気ということですが、家族も同じ病気の可能性がありますか?	
Q3. ファブリー病と診断されたら、家族にはどのように伝えたらいいですか?	
Q4. 家系図とは何ですか?	
Q5. ファブリー病はどのように治療するのですか?	
遺伝カウンセリングとは	21
用語解説	22
便利情報	23

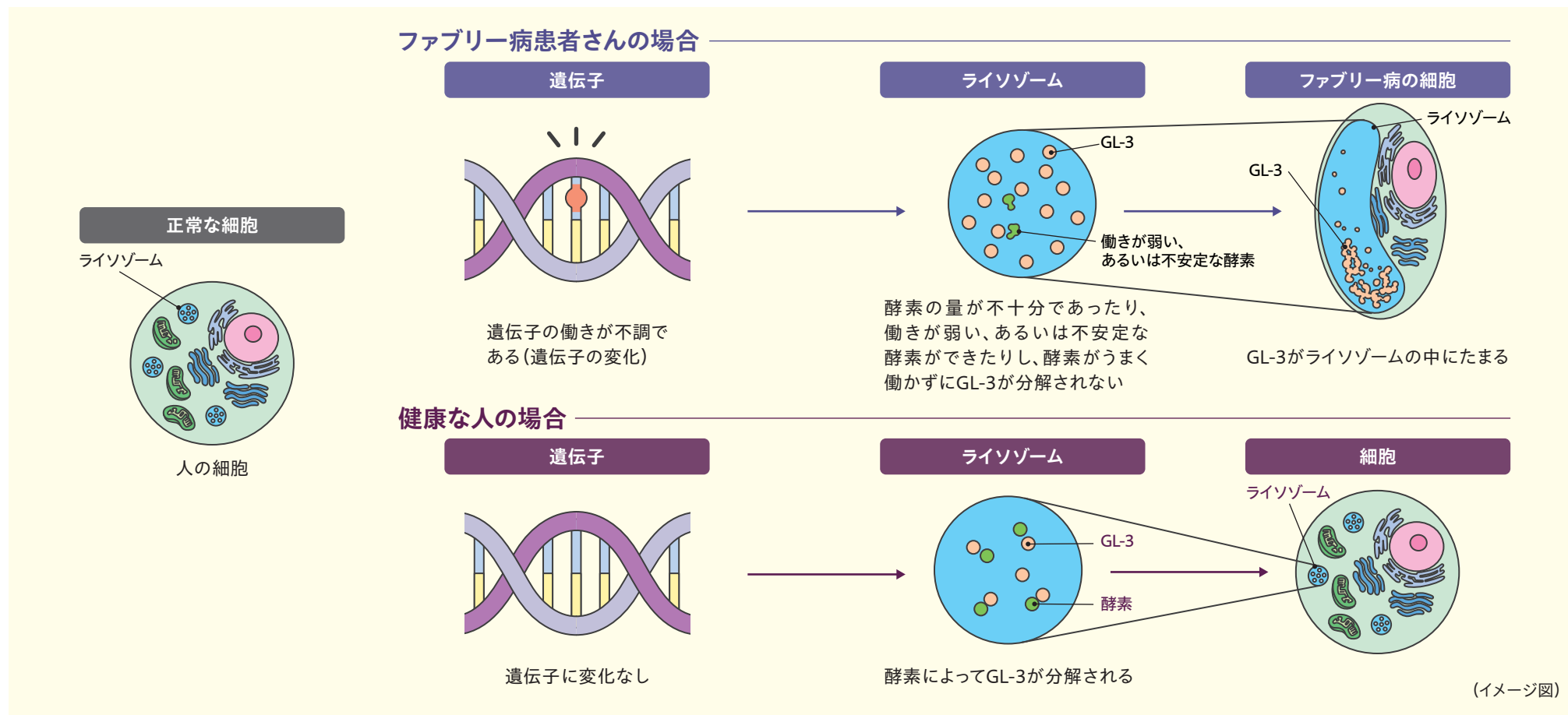
ファブリー (Fabry) 病 ~遺伝子、酵素、細胞の 関係、そして発症に至るしくみ~ (図1)

ファブリー病は染色体にある遺伝子の変化で起こる遺伝性の病気です。

人の体の細胞内には、ライソゾームと呼ばれる小さな器官があり、細胞内で不要になった老廃物ろうはいぶつを集めて、様々な種類の酵素とうそで分解し、細胞外に排出する働きがあります。ライソゾームで本来分解されるはずの物質が分解されずにたまってしまふ病気をライソゾーム病といい、ファブリー病もその一つです。ファブリー病では、たまっていく物質の影響により、手足末端の痛みなどの神経症状をはじめ、皮膚、眼、耳、消化器、心臓、腎臓などの全身に多彩な症状が現れます。

どうしてライソゾームに分解されるべき物質がたまるのでしょうか？そのはじめは遺伝子の変化による遺伝子の働きの不調にあります。ライソゾームの中で働くべき酵素を作る遺伝子が変わると、酵素の量が不十分になったり、働きが弱い、あるいは不安定な酵素ができたりします。すると酵素がうまく働かずに、分解されるべき物質(ファブリー病の場合はGL-3またはGb3: グロボトリアオシルセラミド、P12参照)がライソゾームの中にとまります。

図1 ファブリー病患者さんの遺伝子、ライソゾーム、細胞



ファブリー病とは

＊ ファブリー病の分類

ファブリー病は性別や症状により3つに分類されます(表)。幼少期から症状が現れ、全身に進行性の症状が現れるタイプを古典型ファブリー病と呼びます。発症年齢が比較的遅く、心臓や腎臓などの一部の臓器の症状に限られる遅発型と呼ばれるタイプも存在します。また、保因者女性は無症状のこともあれば男性と同様の症状が現れることもあります。保因者女性をヘテロ接合体(P22参照)女性とよぶこともあります。

表 ファブリー病の分類

古典型(男性)	遅発型(男性)	保因者女性 (ヘテロ接合体女性)
幼少期から症状が現れ、全身に進行性に症状が出てくるタイプ。個人によって症状の程度は異なる。	発症年齢が比較的遅いタイプ。心臓や腎臓などの一部臓器の症状に限られることがある。	無症状から男性と同様の症状が現れることもあり様々である。症状のある保因者女性を顕性ヘテロ接合体女性と表現することもある。

＊ ファブリー病の症状とその進行

ファブリー病の症状や発症時期、症状の程度には個人差がありますが、多くは幼児期や学童期に手足の痛みや汗をかかない、汗をかきにくいといった症状から現れます。ファブリー病は不要な物質が体内にたまって、進行していく病気です(図2)。無治療のまま症状が進行すると、青年期や中年期に腎臓、心臓、脳血管など大切な臓器に症状が現れます(図3)。

＊ ファブリー病の頻度

ファブリー病はまれな病気ではありますが、従来予想されていたよりも発症頻度が高いことが明らかになっています。国内では、新生児の約1/7,000人にファブリー病が見つかったという報告があります^{1,2)}。

1) Inoue T, et al. J Hum Genet. 2013; 58: 548-552.
2) Sawada T, et al. Mol Genet Metab Rep. 2020; 22: 100562.

図2 GL-3の蓄積とファブリー病の進行¹⁾

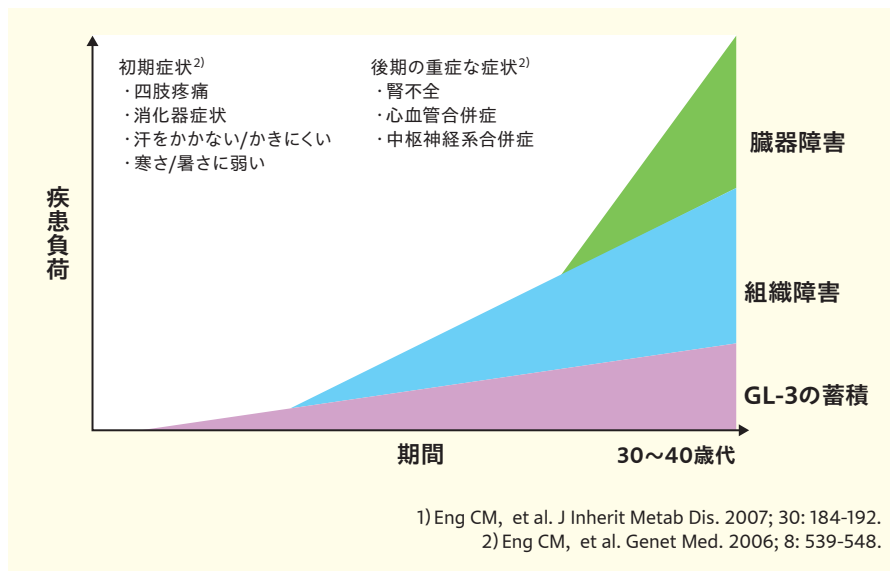
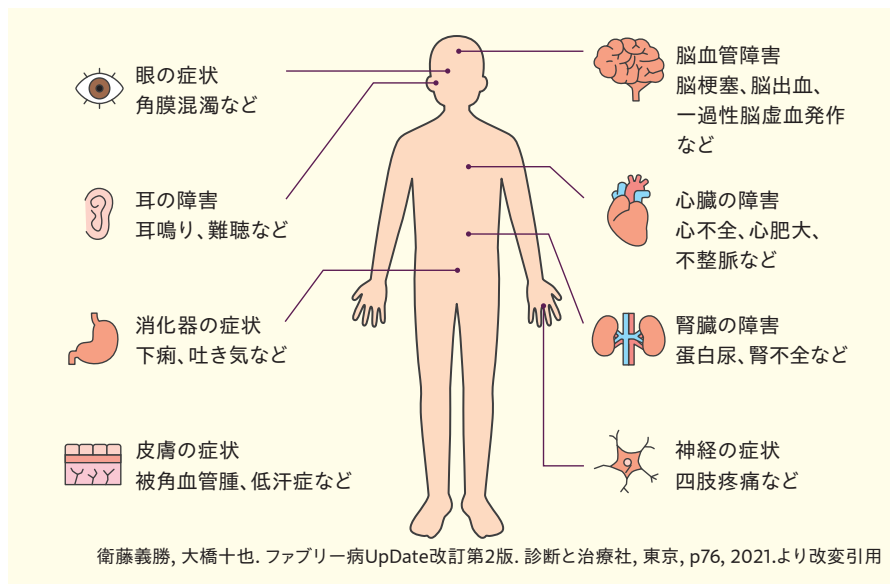


図3 ファブリー病の臨床症状



遺伝子と病気のかかわり

* 遺伝子とは？

遺伝子は人の体を作る設計図に例えられます。遺伝子には体を構成し、生命活動の維持に大切な役割を果たすタンパク質の情報などが書き込まれています。

人では約2万数千個の遺伝子があるといわれており、遺伝子ごとに作られるタンパク質が、様々な臓器でそれぞれの役割を果たすことで、体の細胞は正しく働くことができます(図4)。

図5に示すように、人の場合は細胞の核という部分に46本の染色体があります。染色体とはDNA(デオキシリボ核酸)が折りたたまれたもので、DNAは4種類の塩基(A、G、C、T)が約30億塩基対(60億塩基)も並んだ長い鎖で、アデニン(A)は必ずチミン(T)と、シトシン(C)は必ずグアニン(G)と向かい合って結合し、らせん状にからみ合った2本の鎖のような構造をしています。30億をわかりやすく説明すると、広辞苑一冊が150万文字ですので、その200冊分になります。

DNAには、タンパク質を作る情報が書き込まれた部分である「遺伝子」と、情報を持たない「遺伝子間領域」が存在します。

例えば、染色体は「本」であり、DNAという「文字」で書かれていて、その中で遺伝子は「意味のある単語・文章」になります。人の細胞の一つ一つは、染色体という本を46冊ずつ持っていて、その中にある情報を細胞ごとにうまく使うことで正しく働いているのです。

* 遺伝子と病気

このように大切な情報が書き込まれている遺伝子に変化が起きると、正しいタンパク質が作られず、病気の原因になることがあります。

基本的に、遺伝子の変化には、両親から受け継ぐ先天的なもの、生まれた後に起こる後天的なものがあります。

生まれつき持った染色体や遺伝子の変化によって起こる病気を「遺伝性疾患」といいます。ファブリー病も「遺伝性疾患」の一つであり、親から子へと伝わる病気です。

図4 遺伝子の役割

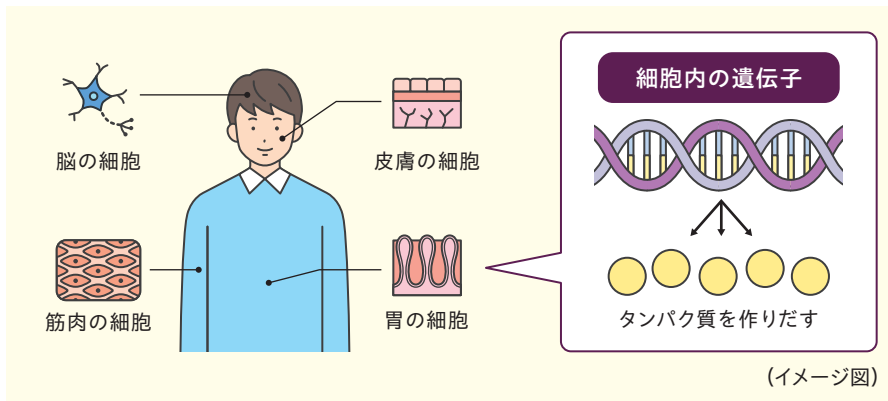
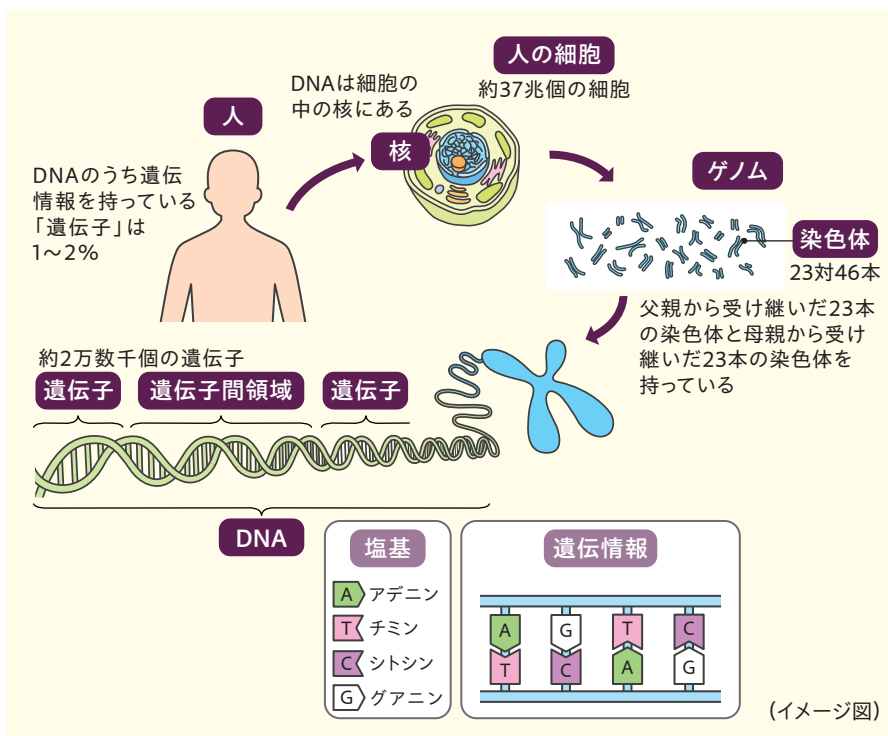


図5 染色体、遺伝子、DNAの関係性



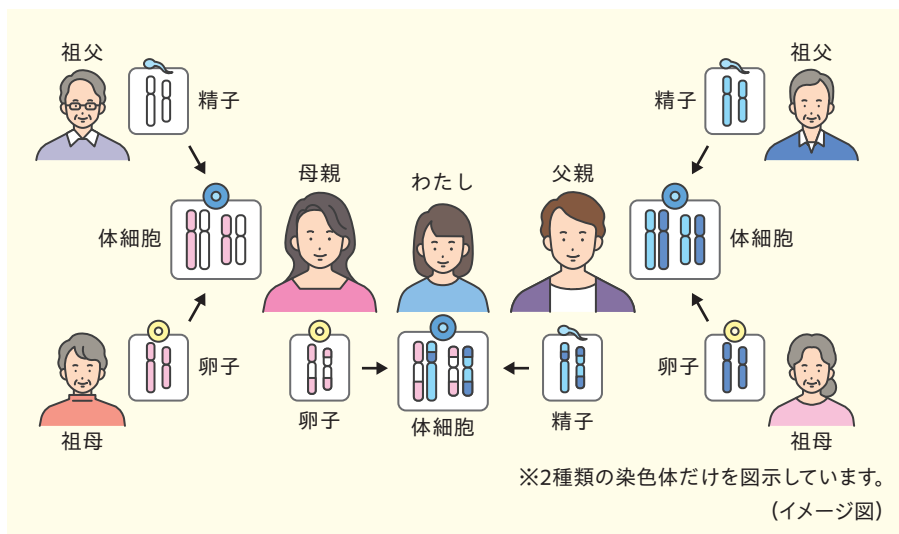
★ 遺伝情報を受け継ぐしくみ (遺伝)

わたしたちの細胞は、体細胞(身体を作る細胞)と生殖細胞(精子、卵子)からなります。父親の遺伝情報を持つ精子と母親の遺伝情報を持つ卵子が会って、新しい組み合わせの遺伝情報を持つ子どもが生まれます。

人の塩基数は約30億塩基対(60億塩基)ですが、個人による違いは0.1~0.4%といわれています。このごく一部の違いによって、わたしたち一人一人の個性が生まれ、外見や性格、病気のなりやすさなどが違ってくると考えられています。

このような遺伝情報は、生殖細胞(精子、卵子)を介して親から子に伝わっていくのです(図6)。

図6 遺伝情報を受け継ぐしくみ

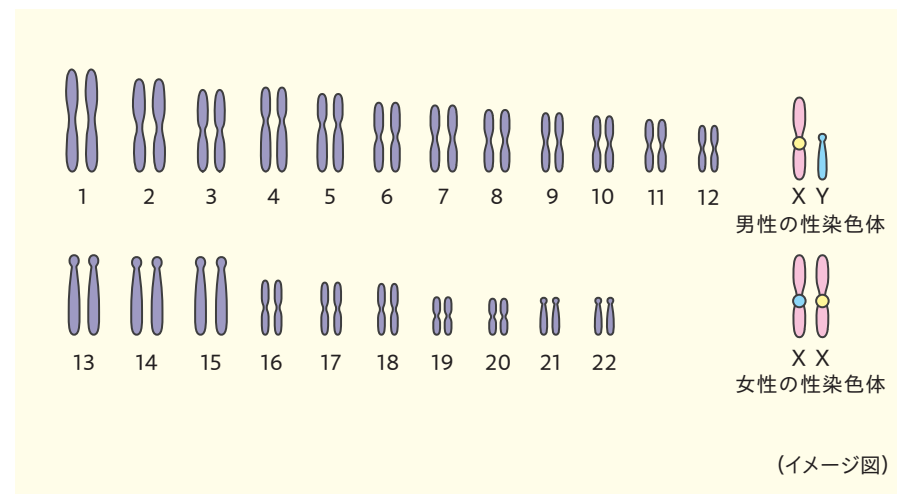


★ 性別を決める「性染色体」

男女の性別は、受精のときに決まります。ヒトの染色体は23対46本ですが、1~22番と名付けられた22種類の常染色体と、XとYと呼ばれる性染色体があります(図7)。

性別は、性染色体の組み合わせによって決まり、XYの組み合わせの場合は男性、XXの組み合わせの場合は女性になります。

図7 染色体



★ 病気の遺伝の仕方

病気の遺伝の仕方は、顕性遺伝(優性遺伝)(両親から受け継いだ2つの遺伝子のうち1つのみが病的であれば発病する)と潜性遺伝(劣性遺伝)(2つとも病的なときのみ発病する)の大きく分けて2つあり、原因となる遺伝子の変化が常染色体にあるか性染色体にあるかでさらに種類が分かります。

X染色体上にある遺伝子の変化によって発症する疾患をX連鎖性遺伝性^{えつくすれんせいいでんせい}といいます。ファブリー病もその一つです(P14参照)。

豆知識

ゲノムとは?

生物の個体の維持、繁殖などの生命活動に必要な遺伝情報をゲノムと呼びます。遺伝子をはじめとした遺伝情報の全体を意味します。

gene 遺伝子
+) ome 全体 もしくは 染色体 ome
genome ゲノム(遺伝情報全体)

※ゲノムの名前の由来は2つの説が知られています。

ファブリー病と遺伝子の変化

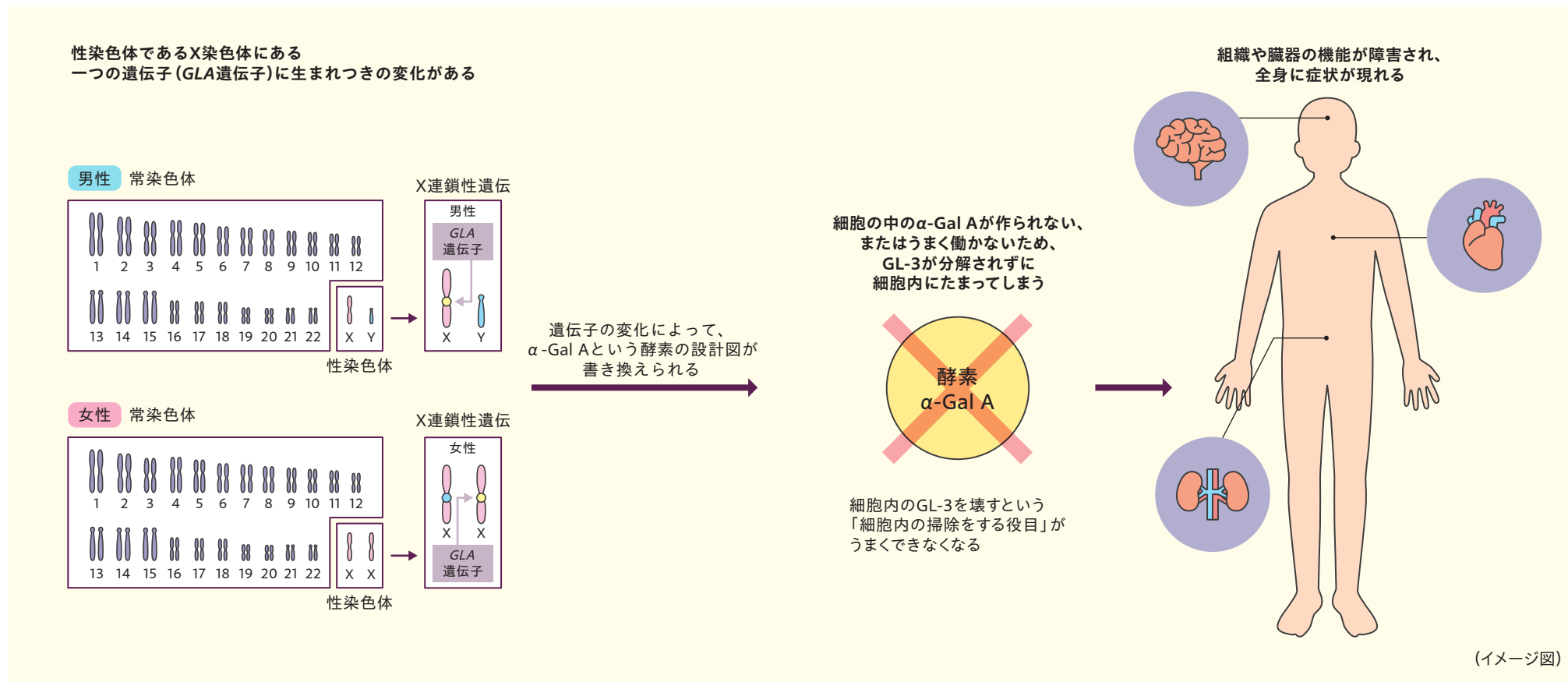
* ファブリー病の原因

ファブリー病は α -ガラクトシダーゼ遺伝子 (*GLA* 遺伝子) という遺伝子の変化が病気の主な原因です。

GLA 遺伝子の変化によって、 α -ガラクトシダーゼA (α -Gal A) という酵素の設計図の文章が書き換えられてしまいます。もともと、 α -Gal A は細胞内ライソゾーム中の加水分解酵素であり、「GL-3 または Gb3」という糖脂質を分解する働きを持ちます。通常は、*GLA* 遺伝子から α -Gal A

が作られ、ライソゾームで GL-3 が分解されます。しかし、図8のようにファブリー病で *GLA* 遺伝子に変化があると、P5でも説明したように、 α -Gal A が作られない、あるいは作られたとしても構造に変化が生じて酵素の働きが弱くなったり不安定になり、GL-3 の分解が不十分になります。そのため、細胞内に GL-3 がたまり、徐々に組織に影響が及び、臓器機能が障害され、様々な症状が現れます。

図8 ファブリー病の病態



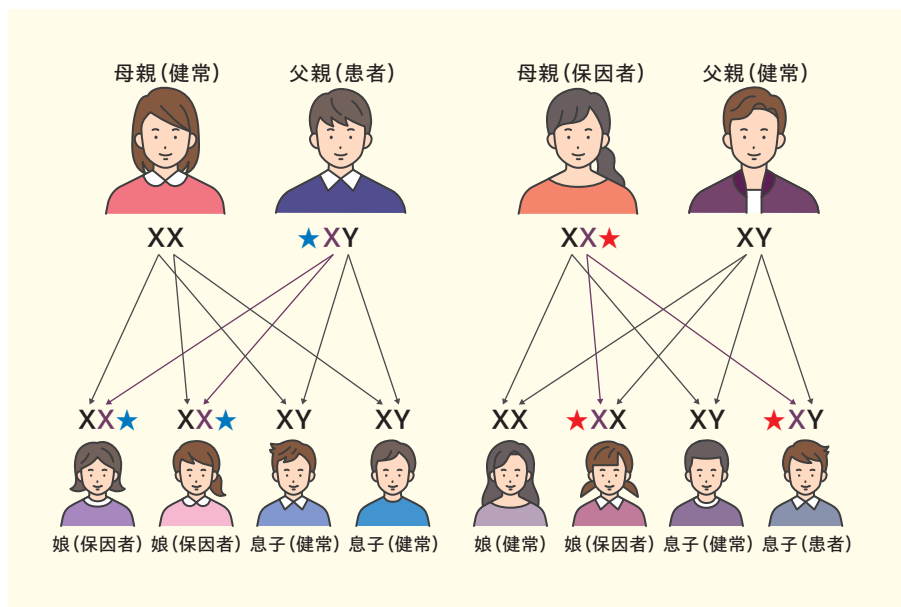
★ ファブリー病の遺伝のしくみ ～親から子へ、あるいは新生変異(突然変異)について～

ファブリー病の主な原因となるGLA遺伝子は、性染色体であるX染色体に存在します。ファブリー病は、X染色体により伝わる「X連鎖性遺伝」であり、父親から息子にはX連鎖形質は引き継がれません。父親からX染色体をもらった子どもは、皆女兒になるからです。ファブリー病は、必ず親から子へ伝わるわけではなく、ある世代で偶然の新生変異(突然変異)によって発症することもあります。

GLA遺伝子の変化を持つ父親の場合、息子には遺伝子の変化は伝わりませんが、娘には必ず遺伝子の変化が伝わります。男の子は性染色体の組み合わせがXYなので、X染色体は必ず母親から、Y染色体は必ず父親から伝わるからです。女の子の場合、性染色体の組み合わせはXXで、母親と父親からそれぞれ1本ずつX染色体を受け継ぐため、必ず父親由来のGLA遺伝子の変化のあるX染色体を受け継ぐことになります(図9の★マーク)。

また、GLA遺伝子の変化を持つ母親(保因者/ヘテロ接合体)の場合、息子・娘ともに50%(1/2)の確率で遺伝子の変化が伝わります(図9の★マーク)。

図9 ファブリー病の遺伝形式



★ ファブリー病の症状の現れ方 ～女性にみられるX染色体の不活化～

ファブリー病と診断された患者さんには、症状が強い人と軽い人がいます。

一般的に、女性はX染色体を2本持っているため、病気の原因となるX染色体のGLA遺伝子の変化(酵素をうまく作れない)は、もう一つのX染色体の遺伝子に補われ、ファブリー病を発症しにくいとされます。一方、男性の場合は、X染色体は1本であり、GLA遺伝子の変化を補う遺伝子がY染色体に存在しないため、発症しやすいとされています。

しかし、ヘテロ接合体女性のなかでも症状が強く現れる方がいます。この理由の一つとしてX染色体の「不活化」があります。2本のX染色体がともに働くとヒトは生きて行くことができないからです。女性が受精卵の時期に2本のX染色体のうち、どちらが細胞の中で実際に働くのか、どちらが休むのかがランダムに決められるため、細胞によって働くX染色体が異なります。これをX染色体の不活化といいます。このとき、正常なGLA遺伝子ののったX染色体の不活化の割合が高ければ、病気の原因となる変化のあるGLA遺伝子の影響が強くなります。その結果、女性でもα-Gal A(酵素)が少ない/働きが弱くなってしまい、分解されるべきGL-3が細胞内にたまり、ファブリー病の症状が現れると考えられています。

ファブリー病が親から子どもに伝わるしくみの主な特徴

- 男性が主に発病しますが、保因者女性も軽症から重症まで様々な程度の症状が出る危険があります。
- 父親が患者の場合、娘はすべて保因者(GLA遺伝子の変化あり)です。
- 父親が患者の場合、息子への遺伝はありません。
- 母親が保因者の場合、息子・娘ともに50%(1/2)の確率で伝わります。

ファブリー病に関する Q & A

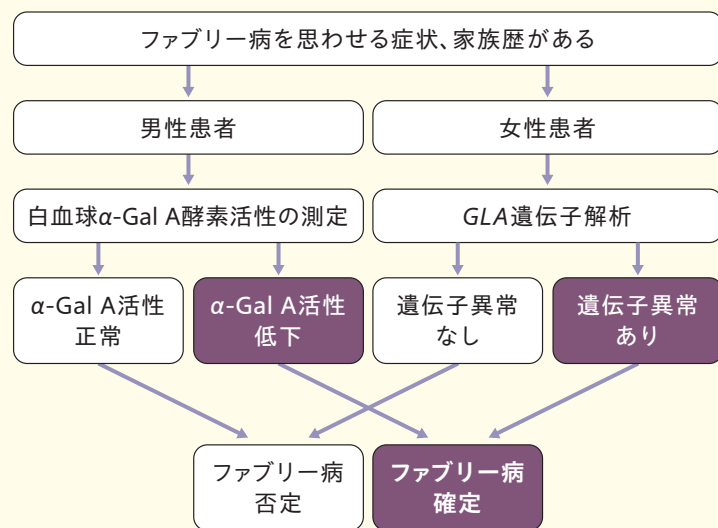
Q 1. ファブリー病はどのように診断するのですか？

A 男性の場合、 α -Gal A活性を測定し、 α -Gal A活性が低い、またはない場合にファブリー病と診断されます。女性では α -Gal A活性が正常範囲であることも多いため、GLA遺伝子の変化を調べる遺伝学的検査の結果と症状、家族歴などを総合的に判断して診断します。

男性 血液検査、乾燥ろ紙血検査、遺伝学的検査など

女性 血液検査、尿検査、遺伝学的検査など

ファブリー病診断のためのフローチャート



日本先天代謝異常学会、ファブリー病診療ガイドライン2020。診断と治療社、2021。を一部改変（大竹明先生監修）

- この他グロボトリアオシルスフィンゴシン (Lyso-GL-3) 値 (酵素が分解する基質) による診断の有用性が報告されています (保険適応外)。
- 通常の遺伝子解析では遺伝子異常の見つからない患者さんは約5%いらっしゃいます。
- 遺伝学的検査 (酵素活性と遺伝子検査、Lyso-GL-3他の蓄積物質検査をすべて含みます) や症状、家族歴などを総合的に判断して診断します。

Q 2. ファブリー病と診断されました。遺伝性の病気ということですが、家族も同じ病気の可能性がありますか？

A P14でも説明したように、ファブリー病は遺伝性の病気であるため、親から子に遺伝することがあります。そのため、家族にもファブリー病の患者さんがいらっしゃる可能性があります。

ファブリー病と診断された患者さんには、まず初めにその方の症状や診断歴と家族・血縁内に同じ疾患や症状を持つ人がいるかをお聞きします。ファブリー病では、将来、症状が現れる可能性がある人やすでに症状があるのに未診断の人がいないかをお聞きすることで、早期診断・治療につながるため、家族歴を確認することがとても重要です。

1 家族構成

家族構成は、家族歴の骨組みとなる情報です。病気のない人も含めて、男女の別、年齢、親子や婚姻関係、きょうだいとその順番などをお聞きします。わからない場合や答えたくない場合は、可能な範囲でお答えください。

2 病気に関する情報

家系内の病気に関する情報をお聞きします。ファブリー病と診断されている人はいないか、ファブリー病の症状が現れている人がいないか、わかる範囲でお答えください。

Q 3. ファブリー病と診断されたら、家族にはどのように伝えたいですか？

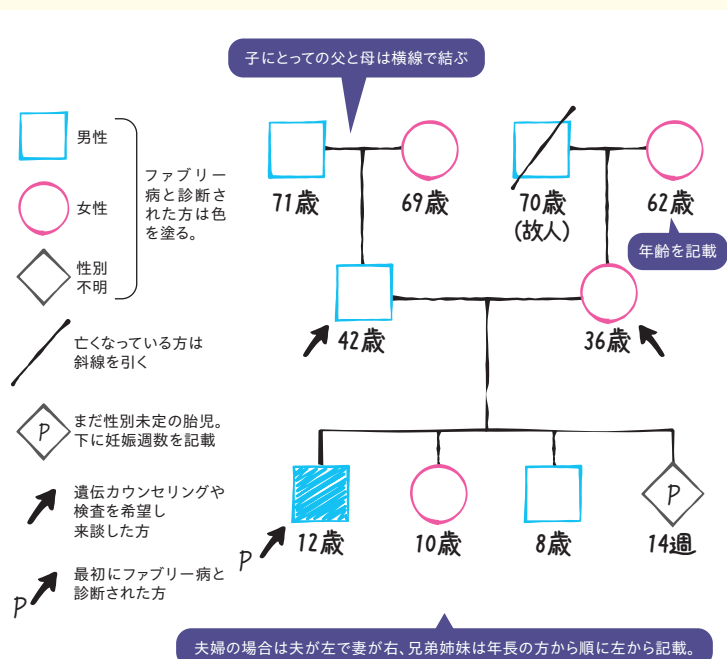
A 家族に話した方がいいのか、いつどのように話したらいいのかと、迷うことがあるかもしれません。そんなときは、主治医に相談したり、患者会に問い合わせしてみたりすることができます。また、家族への話の仕方や、家族の診断の具体的な方法について相談できる場所が遺伝カウンセリングです。患者さんそれぞれの状況に合わせて、いっしょに考え話し合う場としてご利用ください。

Q 4.家系図とは何ですか？

A 家族歴を家系図として保管することで、患者さんと医療者、および医療者同士の共通理解のツールとして役立てることができます。また家系図を作成することにより、家族構成や症状のある方の関係が一目瞭然となり、患者さん本人だけでなく家族の健康管理に役立つ可能性があります。家系図には標準的な記載法がありますので、ここでは家系図に用いる基本事項を紹介します。

以下が家系図の参考例になります。ご自身の正式な家系図をご希望の場合には、主治医や遺伝の専門外来などにご相談ください。

家系図の記入例



Bennett RL, et al. J Genet Couns. 2008; 17: 424-433.を参考に作成

家系図は左ページの「家系図の記入例」を参考に、ご自身で描いてみることもできますし、以下のファブリー病Webサイトの「ファブリー病 家系図作成ツール」を利用して作成することもできます。

ファブリー病Webサイト

ファブリーツリー(武田薬品工業株式会社)

<https://www.fabrytree.jp/>

あなたの家系図を描いてみましょう



Q 5. ファブリー病はどのように治療するのですか？

A ファブリー病は症状がない間にGL-3が少しずつたまり、病気が進行する病気です。この状態を改善するために、酵素補充療法とシャペロン療法と呼ばれる2種類の治療法があります。

酵素補充療法

不足している α -ガラクトシダーゼ (α -GAL) 酵素を点滴により補充する方法です。たまったGL-3を分解し、症状の改善や病気の進行を抑える治療法です。

シャペロン療法

シャペロンとは、働きの悪い α -Gal Aの構造を安定化させるように設計された小分子です。シャペロンは一部の遺伝子型にのみ作用するため、遺伝学的検査を行いシャペロン療法(経口薬による治療)の適応かどうかを確認する必要があります。



まだわからないことがあったり、
もう少し、説明を聞いてみたい方には・・・

遺伝カウンセリングを利用することもできます。

遺伝カウンセリングとは

ファブリー病は男性だけでなく女性でも発症することがあり、家系内に複数の患者さんがいらっしゃる場合があります。ご家族への影響について気になる場合や、ご家族がファブリー病かどうか調べたいという場合には、主治医や遺伝の専門外来などに気軽に相談してみましょう。

遺伝カウンセリングは、遺伝のかかわる体質や病気に関連する困りごとや疑問、不安などについて話し合う場です。遺伝のことはもちろん、病気のこと、これからのこと、家族にどう伝えたらいいのか、検査のこと、不安でたまらない、など様々なテーマについて話し合うことができます。一般的には、臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラー、主治医や疾患の専門医、その他のスタッフがチームを組んで対応します。遺伝のことで一人で悩まずに遺伝カウンセリングをどんどん活用してください。



遺伝カウンセリングを受けられる医療機関を探すことができる検索サイトもありますので、ご活用ください。

全国遺伝子医療部門連絡会議

登録機関遺伝子医療体制検索・提供システム

<http://www.idenshiiryoubumon.org/search/>

用語解説

酵素

酵素は様々な物質を変化させる触媒的な機能を有するタンパク質です。ヒトの体内では、消化、吸収、代謝などの化学反応を促進します。

α-ガラクトシダーゼA(α-Gal A)

酵素の一つで、ライソゾームでGL-3という糖脂質を分解します。ファブリー病はこのα-Gal Aの形が不安定であったり、全く作られなくなったりするために起こります。

グロボトリアオシルセラミド(別名セラミドトリヘキソシド、GL-3、Gb3)

糖脂質の一つ。糖脂質とは脂質に糖がくっついたもの。

X連鎖性遺伝

X染色体上にある遺伝子に疾患の発症にかかわる変化がある場合をX連鎖性遺伝といいます。ファブリー病はX連鎖性の疾患です。

ヘテロ接合体

保因者といわれることもあります。ヘテロとは「違う」という意味ですが、ファブリー病では女性の持つ2つのX染色体の一つのみにGLA遺伝子の変化があり、正常と変化のある遺伝子の組み合わせになることからヘテロ接合体という表現をします。

表紙のデザインコンセプト

デザインコンセプトは「多様性」です。
ファブリー病はヒトの多様な体質のうちの一つであること、その症状の出方や程度も多様であることを表現するために、色彩豊かに、ファブリー病に関係する検査・診断ツール、言葉、DNAや遺伝子などのシルエットを模様として散りばめました。

便利情報

公的助成制度

小児慢性特定疾病医療費助成制度 小児慢性特定疾病情報センター

<https://www.shouman.jp/>

指定難病医療費助成制度 難病情報センター

<https://www.nanbyou.or.jp/>

ファブリー病の患者団体(五十音順)

一般社団法人 全国ファブリー病患者と家族の会
(別称)ふくろうの会

<http://www.fabrynet.jp/>

Fabry NEXT

<https://fabry-next.com/>

患者さんサポーター

