

## 「ファブリー病診断における血漿 lyso-Gb3 アナログ測定の有用性の検討」について

現在、筑波大学附属病院循環器内科では、新潟大学を中心とした他施設と共同で、標題の臨床研究を実施しております。

本研究の概要は以下のとおりです。

### 1. 研究の目的

希少疾患ファブリー病は、細胞のライソゾーム内にある加水分解酵素のひとつ $\alpha$ -ガラクトシダーゼ A の活性が先天性に不足または欠損しているために起こる、X 染色体連鎖性の遺伝性疾患です。従来、診断の指標として $\alpha$ -ガラクトシダーゼ A 酵素の活性が用いられてきました。男性患者では $\alpha$ -ガラクトシダーゼ A 酵素の活性が低下するので有用です。しかし女性患者では多くの場合 $\alpha$ -ガラクトシダーゼ A 酵素の活性が基準範囲内にあるので診断には使えません。古典型と比べて、ファブリー病に特徴的な早期症状を欠く遅発型の診断はむずかしいです。腎生検や心筋生検などの組織所見がファブリー病を疑うきっかけになることが多いです。確定診断には、 $\alpha$ -ガラクトシダーゼ A の遺伝子を解析します。ファブリー病を疑って、 $\alpha$ -ガラクトシダーゼ A 酵素の活性の低下を確認した上で遺伝子を解析しても、結果的にファブリー病でない人にも遺伝子解析をしてしまうことが多い状況です。

近年、血漿 lyso-Gb3 がファブリー病のスクリーニング（診断）の指標として有用であることが報告され（Maruyama et al. Genetics in Medicine, 2019）、血漿 lyso-Gb3 検査では、血漿 $\alpha$ -ガラクトシダーゼ A 酵素活性の検査では診断がむずかしい女性患者および遅発型患者を発見することができました。血漿 lyso-Gb3 検査は確定診断のための遺伝子解析が必要な被検者を選択するのに有用な指標になると考えられます。しかしながら、lyso-Gb3 測定結果の陽性・陰性を識別する数値を設定するので、この値未満を示すファブリー病患者が存在する場合には見落としてしまう危険があります。その解決法として lyso-Gb3 だけでなくそのアナログとの組み合わせを考えています。

本研究ではファブリー病が強く疑われる被検者の lyso-Gb3 とともにそのアナログを測定して同時に $\alpha$ -ガラクトシダーゼ A 遺伝子を解析します。これらの検査結果を分析して、lyso-Gb3 単独よりもアナログを組み合わせることで診断の精度を上げることができるのか検討します。

### 2. 研究対象者

#### ●研究に参加していただける方の主な条件

古典型ファブリー病が疑われる方

小児期から肢端感覚異常、群発性被角血管腫、渦巻き状角膜混濁のいずれかが認められる方

遅発型ファブリー病が疑われる方

肢端感覚異常、群発性被角血管腫、渦巻き状角膜混濁のいずれも認められないが、

腎生検あるいは心筋生検などの組織所見からファブリー病が疑われる方

ファブリー病の家族歴がある方

尿中マルベリー小体（細胞）が認められる方

## ●研究に参加していただけない方の主な条件

すでに病原性の $\alpha$ -ガラクトシダーゼ A 遺伝子の変化が認められてファブリー病と診断されている方

その他、いくつかの基準がありますが、診察や検査の結果から担当医師が判断しますので、詳しくは担当医師にお尋ねください。

## 3. 研究の方法

この検査のために通常の採血方法を用いて、4.5ml の血液を採取させていただきます。株式会社グライコファーマで血漿 lyso-Gb3 とともにそのアナログ、 $\alpha$ -ガラクトシダーゼ A 酵素の活性を測定します。新潟大学大学院医歯学総合研究科腎医学医療センターと株式会社ベックスで  $\alpha$ -ガラクトシダーゼ A 遺伝子を解析します。すべての結果が出るのは、採血から 1 - 2 ヶ月後になります。結果は新潟大学大学院医歯学総合研究科腎医学医療センターから当院の主治医の先生に報告され、主治医から説明させていただきます。

この検査を受けることであなたが危険な状態になることはありません。

## 4. 研究期間

研究全体の予定期間は、当院倫理審査委員会承認日から 2024 年 3 月 26 日です。

研究の経過次第では、倫理審査委員会の承認を受けた上で延長される場合があります。

## 5. 個人情報の保護

この研究の結果が学会や医学雑誌などに発表されることもあります。ただし、いずれの場合にも、あなたの個人情報（名前や住所、電話番号など）が公表されることは一切ありません。

将来、この研究で得られたデータおよび血液検体を別の研究に利用する可能性や他の研究機関に提供する（二次利用）可能性があります。そのような場合も、あなたの実名を出すようなことは一切ありません。あなたの病状や名前などに関する情報を含め、個人情報は厳重に守ります。

二次利用する場合には、改めてその研究計画を新潟大学遺伝子倫理審査委員会において審査し、データ類の扱いも含め、適切な研究計画であるかどうか評価がなされて、必ず院長の承認を得て、初めて実施されます。また、二次利用の内容について当院のホームページで情報を公開します。このような確認の過程を経ず、勝手に二次利用されることはありません。

## 6. 本研究における資金源と利益相反について

利益相反とは、外部との経済的な利益関係等によって、研究データの改ざん、特定企業の優遇など研究が公正かつ適切に行われていないと第三者から懸念されかねない事態のことを指します。

この研究は、アミカス・セラピューティクス株式会社、株式会社ジェイ・エム・エス、テルモ株式会社からの資金提供を受けておりますが、特定の企業の利益を優先させて、あなたの治療方針を変えてしまったり、研究の公正さを損なったりすることはありません。

この研究における当院の研究者の利益相反については、当院の利益相反マネジメント専門委員会で審

査され、適切に管理されています。

また、研究代表者等の研究組織に係る研究者の利益相反については、それぞれが所属する機関の利益相反委員会で審査され、適切に管理されています。

7. 試料・情報管理について責任を有する者

筑波大学 医学医療系 循環器内科 准教授 村越伸行

8. 研究機関名および研究責任者名

(研究代表) 新潟大学大学院 医歯学総合研究科 腎医学医療センター 特任教授 丸山弘樹

(筑波大学) 筑波大学 医学医療系 循環器内科 教授 家田真樹

9. 本研究への参加を希望されない場合

患者さんやご家族が本研究への参加を希望されず、情報の利用又は提供の停止を希望される場合は、下記の問い合わせ先へご連絡ください。すでに研究結果が公表されている場合など、ご希望に添えない場合もございます。

10. 問い合わせ連絡先

(研究代表) 新潟大学大学院 医歯学総合研究科 腎医学医療センター 特任教授 丸山弘樹

住所：新潟市中央区旭町通 1-757

連絡先：025-227-0436

(筑波大学) 研究責任医師：筑波大学 医学医療系 循環器内科 教授 家田真樹

研究分担者：筑波大学附属病院 循環器内科 病院講師 山本昌良

連携研究者：筑波大学 医学医療系 循環器内科 安部悠人

住所：茨城県つくば市天王台 1-1-1

連絡先：029-853-3143 (循環器内科医局 平日 9～17 時)

029-853-3525 (筑波大学附属病院 代表)