

201128139A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

遺伝性ポルフィリン症の全国疫学調査
ならびに診断・治療法の開発に関する研究

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 川 田 暁

平成 24 (2012) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

- 遺伝性ポルフィリン症の全国疫学調査ならびに診断・治療法の開発に関する研究 …… 1
川田 暁 (近畿大学医学部)
(資料) 班会議議事録

II. 分担研究報告

1. 遺伝性ポルフィリン症の全国疫学調査に関する研究 …… 21
川原 繁
2. 遺伝性ポルフィリン症第1例報告(1920年)から91年間(2010年)の累積 …… 24
近藤雅雄
3. ポルフィリン症の病型と一般生化学検査所見との関連性 …… 31
網中雅仁 近藤雅雄
4. 皮膚型ポルフィリン症の遺伝子変異検出法の開発および実態 …… 34
中野 創
5. ポルフィリア症の分子解析 …… 38
竹谷 茂
6. 異型ポルフィリン症(VP)の手術治療における光線過敏への対応法の開発、
及び、病因遺伝子異常解析 …… 41
大門 真
7. 急性ポルフィリン症の遺伝子解析 …… 43
前田直人
8. 遺伝性ポルフィリン症の光線過敏に対する新規治療薬の開発と有用性の検討 …… 49
川田 暁
9. 皮膚ポルフィリン症の診断法・治療法の開発 …… 52
上出良一
10. 皮膚型ポルフィリン症患者におけるQOL評価に関する研究 …… 56
高村 昇
11. 遺伝性ポルフィリン症の診断・治療の手引き(案)作成に関する研究 …… 60

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

IV. 研究成果の刊行物・別刷

略語及び用語の定義一覧

略語	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
AP	Acute porphyria	急性ポルフィリン症
AIP	Acute intermittent porphyria	急性間欠性ポルフィリン症
HCP	Hereditary coproporphyrria	遺伝性コプロポルフィリン症
VP	Variegate porphyria	多様性ポルフィリン症
CEP	Congenital erythropoietic porphyria	先天性赤芽球性ポルフィリン症
ADP	ALAD deficiency porphyria	ALAD 欠損性ポルフィリン症
EPP	Erythropoietic protoporphyria	赤芽球性プロトポルフィリン症
PCT	Porphyria cutanea tarda	晩発性皮膚ポルフィリン症
HEP	Hepato-erythropoietic porphyria	肝・骨髄性ポルフィリン症
ALAS	δ -Aminolevulinic acid synthase	δ -アミノレブリン酸合成酵素
ALAD	δ -Aminolevulinic acid dehydratase	δ -アミノレブリン酸脱水酵素
HMBS	Hydroxymethylbilane synthase	ハイドロキシメチルビリラン合成酵素
PBGD	Porphobilinogen deaminase	ポルホビリノーゲン脱アミノ酵素
UROS	Uroporphyrinogen synthase	ウロポルフィリノーゲン合成酵素
UROD	Uroporphyrinogen decarboxylase	ウロポルフィリノーゲン脱炭素酵素
FECH	Ferrochelatase	鉄導入酵素
ALA	δ -Aminolevulinic acid	δ -アミノレブリン酸
PBG	Porphobilinogen	ポルホビリノーゲン
HMB	Hydroxymethylbilane	ハイドロキシメチルビリラン

I . 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)

総括研究報告書

遺伝性ポルフィリン症の全国疫学調査ならびに
診断・治療法の開発に関する研究

研究代表者: 川田 暁 近畿大学医学部皮膚科教授

研究要旨

遺伝性ポルフィリン症は、ヘム合成系に関与する酵素群のいずれかが遺伝的に障害されることによって発症する代謝異常症である。本症は患者の QOL を著しく損ない、また根本的治療はいまだなく、重篤な後遺症を残し、あるいは致命的ともなりうる。2009-2010 年度に本研究班は初めて組織的、体系的にその実態を明らかにすべく研究を開始した。

本研究ではまず、2010 年度に開始した全国疫学二次調査を継続し、本邦の診療の現状を把握する。各患者本人及びその家族の遺伝子診断を中心とした家系調査を詳細に行ない、より正確な患者数および遺伝子キャリアの実態を把握する。分子生物学的な手法を用いて遺伝子解析をし、引き続き本症の病態解明に努力する。2009-2010 年度に開始した新しい治療法や予防法の開発を進展させる。得られたデータをもとに、「遺伝性ポルフィリン症の診断・治療の手引き」を作成し、医療従事者に疾患の啓蒙を行なう。

同時に患者の QOL の向上のために、現状の QOL の調査を行なう。ホームページの追加や市民講座開催によって本症の認知度を上げる。さらに「患者の会」と「ポルフィリン症相談窓口」のネットワークを改良し、患者及び家族へのサポート体制を整備強化する。

分担研究者

上出 良一	慈恵医大第三病院皮膚科教授	竹谷 茂	京都工芸繊維大学大学院応用生
川原 繁	金沢赤十字病院皮膚科部長		物学部門細胞分子工学講座教授
近藤 雅雄	東京都市大学人間科学部教授	中野 創	弘前大学医学部皮膚科准教授
大門 真	山形大学医学部第三内科准教授	前田直人	鳥取大学医学部消化器内科講師
高村 昇	長崎大学大学院医歯薬研究科教授		

研究協力者	
赤坂英二郎	弘前大学医学部皮膚科助教
難波栄二	鳥取大学生命機能研究支援センター遺伝子探索分野教授
諏佐真治	山形大学医学部第三内科助教
林田直美	長崎大学医歯薬学総合研究科助教
堀江 裕	済生会江津総合病院院長
網中雅仁	聖マリアンナ医科大学予防医学教室助教
落合香織	東京北社会保険病院

A. 研究目的

遺伝性ポルフィリン症はヘム合成系に関与する 7 つの酵素のいずれかの遺伝子異常によって発症する代謝異常症である。本症は患者の QOL を著しく損ない、根本的治療はいまだなく、重篤な後遺症を残し、あるいは致死的ともなりうる。2009-2010 年度に本研究班は初めて組織的、体系的にその実態を明らかにすべく研究を開始した。

本研究ではまず、2010 年度に開始した全国疫学二次調査を継続し、過去 91 年間の累積調査と併せて本邦の診療の現状を把握する。患者と家族の遺伝子診断を中心とした家系調査を詳細に行ない、より正確な患者数および遺伝子キャリアの実態を把握する。分子生物学的な手法を用いて遺伝子解析をし、引き続き本症の病態解明に努力する。

2009-2010 年度に開始した新しい治療法や予防法の開発を継続かつ発展させる。得られたデータをもとに、「遺伝性ポルフィリン

症の診断・治療の手引き」を作成し、医療従事者に疾患の啓蒙を行なう。

遺伝性ポルフィリン症の患者 QOL は強く阻害されている。そこで患者の QOL の向上のために、現状の QOL の調査を行なう。ホームページの追加や市民講座開催によって本症の認知度を上げる。さらに「患者の会」と「ポルフィリン症相談窓口」のネットワークを改良し、患者及び家族へのサポート体制を整備強化する。

以上の点で本研究は独創的であり、その一方で、本邦においてポルフィリン症の研究や診療にエキスパートとして従事してきた研究者らによってなされるため、世界的なレベルの研究が遂行される。さらにその過程において、遺伝子工学や生化学的手法を用いた新たな診断法の開発、及びより具体的な治療法開発の研究を包含する。

B. 研究方法

今回「全国疫学二次調査及び累積調査による」、「診断基準の作成」、「遺伝子解析による実態解明」、「実際的な治療法の開発」、「遺伝性ポルフィリン症の診断・治療の手引きの作成」、「患者の QOL の向上」、「患者相談窓口の構築」の調査研究を行ない、現時点で得られた研究成果を報告する。

(倫理面への配慮)

1) データの管理・保管について

患者および医師の個人名など、個人情報に関わる情報と測定データは別途管理する。プライバシーに関わる情報は紙あるいは電

子媒体で鍵のかかる保管庫で管理し、研究の終了と同時に焼却あるいは電氣的に消去する。測定データの管理は個人が特定できないように ID 番号で管理した。

2) インフォームド・コンセントについて

本研究におけるデータの収集および解析にあたっては、あらかじめ本研究の目的・内容・方法について記載された「説明書」、「同意書」および「同意撤回書」を作成し、それぞれの担当主治医により患者本人または家族の同意を得た上で行なった。患者及び家族の解析結果については本疾患が遺伝性疾患であることを鑑みて、当人の要求があった場合にのみ担当主治医を介して報告するものとし、それ以外の場合は一切報告しない。

3) 情報公開について

解析によって得られた新知見の公表にあたっては患者およびその家族のプライバシーを尊重し、連結不可能匿名化するなど個人情報の厳格な保護に留意した。

C. 研究結果および考察

遺伝性ポルフィリン症の疾患概念の確立を目指し、① 患者の実態調査に関する研究、② 診断基準の作成に関する研究、③ 遺伝子解析による実態解明に関する研究、④ 治療法開発に関する研究、⑤ 疾患の手引き作成に関する研究、⑥ 患者の QOL 向上に関する研究、⑦ 相談窓口の全国ネットワークの構築に関する研究、を中心として行なった。

1. 全国疫学調査研究と累積調査

1) 全国疫学調査研究

川原は本症の一次調査を 2009 年度に施行した。2010 年度には個々の症例について二次調査を開始した。今年度は二次調査を継続した。35 例の骨髄性プロトポルフィリン症 (EPP) (回収率 56%) と 6 例の晩発性皮膚ポルフィリン症を集計した。EPP では 10 歳までに光線過敏で発症した症例が 77% であった。約半数が発症後早期には診断されていなかった。肝障害合併例 (死亡例を含む) が 25% にみられた。今後他のポルフィリン症についても解析する予定である。

2) 過去 91 年間の累積調査の研究

近藤は 2009 年度に 1920 年から 89 年間の累積調査を報告した。今年度はさらに 2 年分の追加調査により 926 症例を見出した。PCT が 35%、EPP が 22% であり、50% 以上が皮膚型ポルフィリン症であった (図 1)。急性ポルフィリン症の中では AIP が 21%、VP、HCP が 5~6% であった (図 1)。

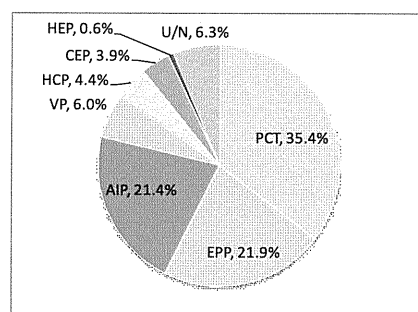


図 1. 各病型別患者頻度

2. 診断基準の作成に関する研究

2010 年度に近藤は臨床症状と生化学検査データによる診断基準案を作成した。今年度、網中と近藤は本症の 355 件という大量

の試料について検討した。肝機能と造血機能検査値に病型ごとの特徴が見られた。

3. 遺伝子解析による診断法の確立および患者の実態解明に関する研究

1) 皮膚型ポルフィリン症

中野は新たな遺伝子変異検出法を開発した。今年度に新たに5家系のEPP症例を収集し、3家系でフェロケラターゼ遺伝子に変異(うち新規変異は2例)を同定し得た。また、イントロン3の遺伝子多型IVS3-48Cが発症を規定していることを確認した。RNAの一次構造解析法と新規開発したMLPA法(図2)によって、エクソン単位での欠失を明らかにし、今後遺伝子診断の精度の向上が可能であると考えられた。

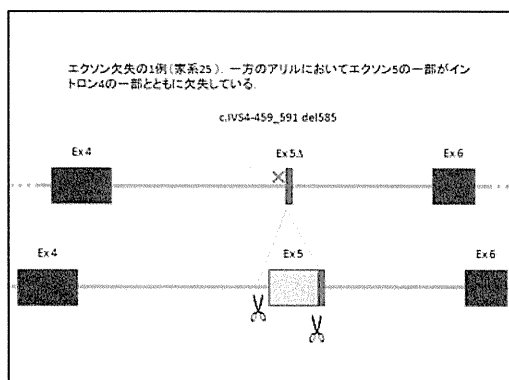


図 2.

竹谷は、EPPの発症の分子機構を解明する研究を行なった。本邦6人のEPP患者と家族のフェロケラターゼ遺伝子の正常側の多型がすべてIVS3-48Cに相当した。さらにIVS3-48C型での活性低下とEPP発症との関

連を明らかにした。日本人はEPP発症率が他の人種に較べて高いことが分った。

ALA由来のプロトポルフィリンの蓄積に関与する因子、CPOX変異体によるharderoporphyrinの蓄積の変化を解析した。

2) 異型ポルフィリン症と急性ポルフィリン症の遺伝子解析

大門は異型ポルフィリン症(VP)の病因遺伝子の解析システムの構築しVPの1症例を解析し、有用性を確認した。患者PPOX遺伝子に新規ミスセンス変異を認め、世界的にも新規の変異であることがわかった。

前田は急性間欠性ポルフィリン症(AIP)の責任酵素であるヒドロキシメチルビレンシンターゼ(HMBS)の遺伝子解析を行なった。3症例中1例に世界初のHMBS遺伝子変異を確認し、これはframeshiftによる異常蛋白が酵素活性の低下に影響したと推測した。本邦では固有のホットスポットといえる変異はなく、各家庭で異なる変異を有している事が明らかとなった。また現在までに9家系16症例で変異が確認された。

以上の遺伝子学的研究結果から、本症の病態機序の解明及び早期確定診断の確立が今後可能であることが判明した。また、本症の遺伝子異常が欧米と大きく異なっていることが初めてわかり、本邦独自の検討が特に重要であることが示された。

4. 治療に関する研究

川田は2009-2010年度に予防的な外用剤の組み合わせ(リキッドファンデーション+

パウダーファンデーション)を新規開発した。今年度はさらに新規の外用剤の組み合わせ(リキッドファンデーション+リキッドファンデーション)を開発した。ポルフィリン症患者19例での有効性と安全性を評価した。効果判定では、有効が4例、やや有効が6例で、変化なしが3例、無効は1例であった。副作用は認めなかった。今後より多くの患者に臨床応用し、有効性と安全性を確認する。

上出は皮膚ポルフィリン症の光線過敏症状の予防法を確立した。22例という多数例で検討し、赤血球中プロトポルフィリン値2000 μ g/dlRBC以上での衣類と光線遮蔽化粧品の併用、3,000 μ g/dlRBC以上での大量の光線曝露による急性肝不全の発症への注意喚起も提言された。

これらの2つの治療法と予防法の研究成果は、具体的かつ実践的な手段を用いることによって、患者自身のQOLの向上にすぐに役立つという意味で、きわめて意義が大きい。一般的に難治性疾患の場合、治療や予防に具体的な方法が見出せない場合が多い。本研究ではこの分野に直接アプローチし、かつ着実な成果を生んでいるという点で独創的かつ意義があると思われる。

5. 「遺伝性ポルフィリン症の診断・治療の手引き」作成

2010年度に一般医療従事者の本症に対する理解度を上げることを目的として、(案)を作成した。今年度はそれをより詳細かつ正確なものとして作成し、発表した。

6. 患者 QOL の研究

高村は QOL の評価に関する研究を 2010 年度に引き続き行なった。皮膚ポルフィリン症患者 8 名に 4 種類の方法を用いて QOL 調査を行なった。皮膚疾患特異的 QOL と一般的な精神的健康度との関連が示唆された。

7. 患者の相談窓口に関する研究

2010 年度に堀江・近藤は「ポルフィリン症」の相談窓口の全国展開に関する研究を行なった。今年度も継続した。

8. ホームページ追加と市民講座

まず医療従事者への疾患の啓蒙を目的に 2010 年度にホームページ (医療関係者向け) を立ち上げ、今年度もそれを継続した。次年度は一般の人々を対象にホームページを立ち上げる予定である。

2010 年度は市民講座を大阪市で主催した (2011 年 1 月 9 日)。今年度は東京で市民講座を主催し (2011 年 7 月 31 日)、33 名の出席があった。次年度も開催を予定している。

D. 研究評価等について

1. 達成度について

本研究では、厚生労働科学研究費難治性疾患克服研究事業研究奨励分野の研究の趣旨において「治療のための指針またはそれに順ずるものを取りまとめ、疾病の実態把握に努めること」とあることから、2009-2010 年度に引き続いて研究を継続することができた。当研究費によってポルフ

イリン症の実態把握について 1 年間で得た研究成果を検討してみた結果、相当程度達成できたと考えられる。すなわち、① 全国疫学調査、② 診断基準の作成、③ 遺伝子解析による診断法の確立および患者の実態解明に関する研究、④ 治療法の開発、⑤ 「遺伝性ポルフィリン症の診断・治療の手引き(案)」作成、⑥ 患者の QOL の向上、⑦ 患者の相談窓口の全国展開、⑧ ホームページの作成と市民講座の開催について、多大な成果を得ることができた。ポルフィリン症研究に経験の深い 8 施設の分担研究者と連携し、研究協力者を含めると 11 施設からなる壮大なプロジェクトによってなされた研究成果は非常に高く評価されるものと確信している。今後詳細な実態把握についてはさらなる検討が必要である。以下に各分野における達成度評価を記載した。

1) 全国疫学調査研究

本課題については、難治性疾患克服研究事業の「特定疾患の疫学に関する研究」班、永井正規研究代表者および中村好一自治医科大学教授の指導を得て、2009 年度に一次調査を終えた。2010 年度はそれを受けて、二次調査を開始し、皮膚型ポルフィリン症の半数程度の調査が終了した。今年度はさらに症例を増加し、35 例の骨髄性プロトポルフィリン症 (EPP) と 6 例の晩発性皮膚ポルフィリン症について詳細なデータが得られた。残りの症例及び他のポルフィリン症における二次調査を次年度も継続する必要がある。

近藤は 1920 年から 91 年間の累積調査を行なった。926 症例を見出し詳細に検討し、本邦における遺伝性ポルフィリン症の実態解明に大きく寄与した。

2) 診断基準の作成に関する研究

ポルフィリン症の診断には臨床症状、血液検査、肝機能検査、遺伝子診断、酵素診断、生化学診断、光化学的検査、病理学的検査など多項目の検査が必要である。特に重要なのが、血液、尿尿中のポルフィリンおよびその前駆体 (δ -アミノレブリン酸、ALA、ポルフォビリノーゲン、PBG) を測定する生化学的検査である。

近藤は、2010 年度に多数の患者から得られた血液、尿、糞便中の各種ポルフィリン関連物質の測定法並びに測定値 (生化学検査データ) を統計学的に解析し、診断基準案を作成した。今年度、網中と近藤は本症の 355 件という大量の試料について生化学データを詳細に検討した。特に肝機能と造血機能検査値に病型ごとの特徴が見られた。

これらの生化学的データと臨床症状との関係を個々の患者において検討する必要があるため、本研究は次年度以降も継続されることが望ましい。今後、疫学調査による実態調査結果を踏まえてさらに修正、検討する必要がある。

3) 遺伝子解析による診断法の確立および患者の実態解明に関する研究

a) 皮膚型ポルフィリン症の遺伝子解析

2009-2010 年度の研究によって、光線過敏

症をきたす皮膚型ポルフィリン症のすべて (CEP、EPP、HCP、PCT、HEP) のそれぞれの原因遺伝子について、遺伝子変異検出法を確立することができた。今年度中野は、特にEPPについては5家系を新規に検討し、従来の家系を合わせると36家系という多数の症例について遺伝子解析を行うことができた。このような多数例の解析データは外国でもきわめて稀であり、我々の研究のインパクトが非常に高いことが示された。本研究の成果は国際的な英文学術雑誌に投稿準備中である。

中野は新たな遺伝子変異検出法を開発した。RNAの一次構造解析法とMLPA法(図2)の両者を用いることによって、エクソン単位での欠失を明らかにすることが可能となった。今後遺伝子診断の精度の向上につながることを期待できる。

竹谷は、EPPの発症の分子機構を解明する研究を行ない、本邦のEPP患者と家族におけるフェロケラターゼ遺伝子の正常側の多型と活性低下との関連を明らかにした。

これらの成果は学術的にきわめて意義深いものと考えられた。遺伝性ポルフィリン症の患者数や予後については未だその全貌が明らかでなく、さらなる分子遺伝学的調査によって実態を把握し、発症予防や重篤な病状への進展を抑えるべく、研究を継続すべきであると考ええる。

b) 急性ポルフィリン症の遺伝子解析

大門は異型ポルフィリン症 (VP) の病因遺伝子の解析システムの構築し、VP症例を

解析した。患者 PPOX 遺伝子にミスセンス変異を認め、世界的にも新規の変異であることを報告した。

前田は急性間欠性ポルフィリン症 (AIP) の責任酵素であるヒドロキシメチルピレンシンターゼ (HMBS) の遺伝子解析を行った。世界初の HMBS 遺伝子変異を確認し、酵素活性の低下との関連を推測した。

以上の研究結果から VP と AIP における遺伝子解析は診断の確定のみならず、病態解明にも有効であることが示唆され、今後さらに症例の検討を重ねていく必要がある。

以上の今年度における遺伝子学的研究結果から、本症に対する病態機序の解明及び早期確定診断の確立が今後可能であり、さらに症例数を増やして検討することが必要であることがわかった。また、本症の遺伝子異常が欧米と大きく異なっていることが初めて解明され、本邦独自の検討がさらに継続して必要であると思われた。したがって、本邦におけるポルフィリン症の実態解明のためには、遺伝子学的研究が次年度の中心的な課題となることが考えられるため、次年度への継続が必要である。

4) 治療法の開発

ポルフィリン症の治療指針はまだ確立していないが、遺伝子異常であることから、本研究では対症療法としての治療法の開発を試みてきた。まず、皮膚型ポルフィリン症の光線過敏に対する外用治療薬として、高い防御効果と実用性を有する試料の新規

開発に成功した。さらに実際の患者の多数例に使用してもらい、その安全性と有効性を確認した。特に安全性においては、長期使用での安全性を確認することができた。このような研究は諸外国にはないものである。さらに実際の患者のQOLを直接向上しうることができたため、きわめて意義が大きい。今後症例数を増やし、さらに長期使用の安全性を確認するため、次年度以降の継続研究が必要である。

また光線過敏の予防法を確立し、衣類と光線遮蔽化粧品の併用というきわめて実用的な方法を提案し、実際に多くの患者に実行してもらった。さらに赤血球中プロトポルフィリン値が高値の場合の、大量の光線曝露による急性肝不全の発症への注意喚起も提言された。患者や医師に対する新しい情報としてきわめて有用である。

急性ポルフィリン症に対してはヘム製剤の投与が諸外国にては承認され使用されている。わが国でも現在その認可に向けた治験が実施中である。次年度には認可後の本剤の治療の成果検討を行なう予定である。それによって、急性ポルフィリン症の治療指針がさらに充実すると考えられる。

5) 「遺伝性ポルフィリン症の診断・治療の手引き(案)」作成

2010年度に各研究分担者と研究協力者によって、遺伝性ポルフィリン症の各疾患における診断・治療の手引き(案)を作成した。今年度はさらに新知見を加えて改訂した。今回作成したものは最新のポルフィリン症

についての医学的情報が全て網羅されており、きわめて貴重なものとする。今後の本邦での患者実態調査をふまえて、より詳細かつ正確なものとして、次年度に作成・一般公開する予定である。

6) 患者のQOLの検討

遺伝性ポルフィリン症においては患者のQOLは著しく低下することが多い。本研究では皮膚型ポルフィリン症患者におけるQOLの評価に関する研究を行なった。皮膚ポルフィリン症患者8名について種々のQOL尺度を用いて検討した結果、皮膚疾患特異的なQOLが全般的な精神的健康度と関連していることが示唆された。このことから、患者の精神的な部分にもアプローチする必要性が明らかにされた。次年度ではさらなる解析症例の積み重ねによって、より詳細なデータを集積したい。そして精神的な側面から患者QOLが向上するようなプランを作成する予定である。

7) 患者の相談窓口の全国展開に関する研究

2009年度から新潟、東京、大阪、広島、島根の済生会の5病院で形成したネットワークを用いて、相談窓口をインターネット上に開設している。今年度は多くの患者から相談を受けて、本症についての情報を提供した。今後は全国の医師からも情報を共有できるシステムを構築する予定であり、次年度への継続が必要である。

8) ホームページの創設と市民講座の開催

医療従事者に本症の認知度を高め、さら

に疾患の内容を正しく理解してもらうことを目的に 2010 年度にホームページ、「遺伝性ポルフィリン症ホームページ (医療関係者向け)」を立ち上げた。今年度はこれを継続した。次年度には一般人向けのホームページも立ち上げる予定である。

本研究班の活動として、患者や一般市民と直接交流することはきわめて重要である。一般市民及び患者家族における本症の認知度を高め、さらに疾患の内容を正しく理解してもらうことを目的に 2010 年度に 1 回目の市民講座「ポルフィリン症市民講座-ポルフィリン症を正しく知ろう-」を大阪市で主催し成功を得た。今年度は東京で 2011 年 7 月 31 日に開催し、33 名の出席があり、患者及び家族から好評を得た。

次年度にも開催を予定している。

2. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

① 全国疫学調査、② 診断基準の作成、③ 遺伝子解析による診断法の確立および患者の実態解明に関する研究、④ 治療法の開発、⑤ 「遺伝性ポルフィリン症の診断・治療の手引き (案)」作成、⑥ 患者の QOL の向上、⑦ 患者の相談窓口の全国展開、⑧ ホームページの創設と市民講座の開催、に関する研究について、本報告書の C. 研究結果及び考察ならびに D. 研究評価の達成度に示した。日本において初めてポルフィリン症のプロジェクト研究が行われたこと、しかも厚生労働科学研究費補助金の難治性克服研究事業の研究奨励分野として 3

年目に行われたことは極めて重要であり、その成果は極めて大きい。しかし、本プロジェクト研究は当然 3 年間では十分とは言えず、今後の継続が期待される。

遺伝性ポルフィリン症は国際的にも重要な疾患であり、かつ難病としての側面もある。しかし、これらの総合的な検討は海外ではほとんどみられない。したがってその意味からも、今後本研究班の研究が世界で注目されることと思われる。特に本研究で行なわれた遺伝子学的研究と生化学的な研究は、学術的にきわめて高いレベルにある。さらに本研究は「患者の立場に立った総合的研究」という視点のもとで遂行されている。特に治療法・予防法の開発、患者 QOL の向上、ホームページ・市民講座などの活動はより患者に寄与する部分大きい。今後の難病研究の在り方としてもそのモデルとして注目されると思われる。さらに今回得た研究成果は学術的・国際的・社会的意義は極めて高いものと確信している。

3. 今後の展望について

今年度本研究によって解明することができた内容は、① 全国疫学二次調査による患者実態の把握、② 遺伝子学・生化学的解析、③ 治療法・予防法の開発、④ 一般医療者向けの診断・治療の手引き作成、⑤ 患者 QOL 向上の直接的な試み、に分類できる。それぞれの内容のレベルは、諸外国のそれと比較してもきわめて高い。さらに患者のために直接役立つ部分がきわめて強いという点が、特に優れていると思われる。しかし、

現状の患者の実態については、全国疫学調査の二次調査が進捗しているところであり、今後継続して研究を進めることによって、より重要なエビデンスが得られる。遺伝子学・生化学的解析は単に診断するためだけではなく、病態解明につながるより高度な段階に入っている。今後継続すれば、さらに重要な情報が得られる。治療についても、皮膚型ポルフィリン症における光線過敏症の治療と予防、致命的となる肝障害の機序やその治療など、まだ未解決のものが多く、問題は山積している。急性ポルフィリン症についてもヘム製剤が治験中であり、精神・神経症状発症の機序解明の問題などを含め、今後の継続が必要である。患者のQOLの向上、早期診断、治療、予防などを総合的に確立していくためには、本研究班における今後の活動がきわめて重要であると考えられる。

4. 研究内容の効率性について

従来ポルフィリン症の研究は、各研究者によって個別に行なわれてきた。それぞれの研究レベルは国際的にも高かったが、基礎・臨床・疫学の相互の交流がなく、研究が非効率的であったといえる。2009-2010年度及び今年度の班研究において、我が国の主要なポルフィリン症研究者のほぼ全員を研究協力者及び研究分担者として集めた。実際には厚生労働科学研究費にて分担研究として8施設を募り、さらに研究協力者として3施設、合計11施設で共同研究を行ない、研究がきわめて効率化できた。すなわ

ち本研究では疫学、基礎医学、臨床医学の各専門家から成るプロジェクトを構築し、それぞれの専門家が精力的に研究を行い、それぞれの研究の進捗状況の発表会など合計2回にわたる班会議にて議論を重ね、現在の問題点を共有することによって、研究の効率化を図ることができた。さらに従来にない、患者と直接交流して、研究を進めていくことができた。これらの結果は、遺伝性ポルフィリン症のまだ不明の分野（特に治療法の開発）や患者のQOL向上に大きな光明をもたらすものと思われる。今後の研究の継続によって発展することが期待される。

E. 結論

遺伝性ポルフィリン症は極めて稀な疾患であり、これまでわが国における本症の実態は不明であった。2009-2010年度及び今年度の難治性疾患克服研究事業の研究奨励分野として、本研究班による研究「遺伝性ポルフィリン症の全国疫学調査ならびに診断・治療法の開発に関する研究」が実施された。全国疫学調査（一次及び二次調査）による患者数と患者実態の把握、遺伝子学・生化学的解析、治療法・予防法の開発、一般医療者向けの診断・治療の手引き作成などに大きな成果を挙げた。これらを通じて、遺伝性ポルフィリン症の疾患概念を確立し患者の実態を明らかにするという、本研究事業の目的は十分に達成することができたと確信する。

さらに診断するだけでなく、実際の治

療・予防への応用や患者 QOL 向上の試みなどを通じて、患者自身に直接的な利益をもたらすことができたことは、きわめて有用かつ意義深いと考える。従って、より多くの患者を対象として今後も研究を拡大・継続すべきであると考えられる。

F. 健康危険状況

なし。

G. 研究発表

今年度は以下の研究発表が行なわれた。今後国内外にて、学会報告や原著論文として多くの業績が期待される。

1. 論文発表

1. 川原 繁. 光線防御 光線過敏症患者の遮光指導. *Visual Dermatol* 10: 488-489, 2011.
2. Yasuma A, Ochiai T, Azuma M, Nishiyama H, kikuchi K, Kondo M, Handa H. Exogenous coproporphyrin III production from *Corynebacterium aurimucosum* and *Microbacterium oxydans* in erythrasma lesions. *J Med Microbiol* 60:1038-1042, 2011.
3. Kondo M. Abnormal porphyrin metabolism, aminolevulinic acid. In: *Aminolevulinic acid – Science, Technology and Application in Agriculture and Healthcare*. Pp.11-22, Tokyo Institute of Technology Press, 2011.
4. 近藤雅雄, 網中雅仁, 石塚昌宏. 遺伝性ポルフィリン症の生化学診断法および診断基準案の作成. *ALA-porphyrin-science* 1: 印刷中
5. 近藤雅雄. 臨床検査ガイド 2001~2012~ これだけは必要な検査のすすめかた・デー

タのよみかた. pp.961-964, 文光堂, 2011.

6. Ohgari Y, Miyata Y, Chau TT, Kitajima S, Adachi Y, Taketani S. Quinolone compounds enhance δ -aminolevulinic acid (ALA)-induced accumulation of protoporphyrin IX and photosensitivity of tumor cells. *J Biochem* 149: 153-160, 2011.
7. Gotoh S, Nakamura T, Kataoka T, Taketani S. Egr-1 regulates the transcriptional repression of mouse δ -aminolevulinic acid synthase 1 by heme. *Gene* 472: 28-36, 2011.
8. Ohgari Y, Miyata Y, Miyagi T, Gotoh S, Ohta T, Kataoka T, Furuyama K, Taketani S. Roles of porphyrin and iron metabolisms in the δ -aminolevulinic acid (ALA)-induced accumulation of protoporphyrin and photo-damage of tumor cells. *Photochem Photobiol* 87: 1138-1145, 2011.
9. Chau TT, Ishigaki M, Kataoka T, Taketani S. Ferrochelatase catalyzes the formation of Zn-protoporphyrin of dry-cured ham via the conversion reaction from heme in meat. *J Agric Food Chem* 59:12238-12245, 2011.
10. 中野 創. 遺伝性皮膚ポルフィリン症の遺伝子診断. *Visual Dermatol* 10: 459-461, 2011.
11. 古市恵, 牧野輝彦, 松永憲治, 中野 創, 澤村大輔, 清水忠道. フェロケラターゼ遺伝子解析により診断した骨髄性プロトポルフィリン症. *皮膚臨床* 53: 1043-1046, 2011.
12. 舩岡恵津子, 尾藤利憲, 岡昌宏, 中野 創, 錦織千佳子. 遺伝子解析により診断した異型ポルフィリン症の 1 例. *皮膚臨床* 53:

277-282, 2011.

13. Masuda T, Ota R, Ando T, Maeda N, Horie Y, Yoshimura T, Motomura M, Kawakami A. False-positive accumulation of metaiodobenzylguanidine in a case with acute intermittent porphyria. Intern Med 50:1029-32, 2011.
14. 上出良一. 皮膚病変から学ぶアレルギーの鑑別. 皮膚アレルギーフロンティア 9: 139-141, 2011.
15. 上出良一. 知っているようで知らない疾患のトリセツ(file_015)薬剤性光線過敏症. Credentials 33: 20-21, 2011.
16. 小林光, 上出良一. 光線過敏症カンファレンス 蕁麻疹様紅斑で始まる多形日光疹. Visual Dermatol 10: 465-467, 2011.
17. 小林光, 上出良一. 光線過敏症カンファレンス ティーエスワンによる薬剤誘発性ループス. Visual Dermatol 10: 472-473, 2011.
18. 高坂美帆, 上出良一. 光線過敏症カンファレンス 乾癬患者に生じたプレミネントによる光線過敏型薬疹. Visual Dermatol 10: 474-475, 2011.
19. 小野竜輔, 正木太朗, 竹内聖二, 上出良一, 錦織千佳子. 光線過敏症カンファレンス スプライス異常の複合ヘテロ接合型変異による色素性乾皮症バリエーション型の1例. Visual Dermatol 10: 484-485, 2011.
20. 須甲礼奈, 上出良一. 配合降圧剤による光線過敏症. 臨皮 65: 15-19, 2011.

2. 学会発表

1. 太田麗, 佐野悠樹, 井上克司, 石塚昌宏, 田

中徹, 近藤雅雄. 鉄による ALA 由来の PPIX 蓄積抑制効果の検討. 第 1 回ポルフィリン-ALA 学会年会, 東京, 2011.5.7

2. Nakano H. What's new in the porphyrias - in Asia. The World Photodermatology Day, Seoul, 2011.05.24

3. Kawara S, Kawada A, Nakano H. Clinical and genetic study of 18 patients from eight families with erythropoietic protoporphyria. 22nd World Congress of Dermatology, Seoul, 2011.5.24-29

4. 中野 創. 骨髄性プロトポルフィリン症の遺伝子診断: 本邦 30 家系の解析. 遺伝医学合同学術集会 2011, 京都, 2011.6.19

5. 平尾文香, 川田 暁, 川原 繁, 上出良一, 浅野 新, 寺村 崇. 遺伝性ポルフィリン症に対する光線防御剤の開発と有用性の検討.

33 回日本光医学・光生物学会, 大阪, 2011.7.22-23

6. 川原 繁, 川田 暁, 上出良一, 中野 創, 近藤雅雄. 骨髄性プロトポルフィリン症の疫学二次調査結果報告. 33 回日本光医学・光生物学会, 大阪, 2011.7.22-23

7. 中野 創, 川原 繁, 上出良一, 川田 暁. 骨髄性プロトポルフィリン症における定量的遺伝子解析によるフェロケラターゼ遺伝子変異の新規同定. 33 回日本光医学・光生物学会, 大阪, 2011.7.22-23

8. 竹谷 茂. 癌細胞におけるミトコンドリアの鉄代謝の機能低下と ALA-PDT. 84 回日本生化学会, 京都, 2011.9.21

9. 川原 繁, 川田 暁, 中野 創. 骨髄異形成症候群を伴った骨髄性プロトポルフィリン症の 1 例. 63 回日本皮膚科学会西部支部学

術大会, 沖縄市, 2011.10.8-9

10. 中野 創, 川原 繁, 上出良一, 川田 暁,
錦織千佳子, 清水忠道, 穂山雄一郎, 赤坂
英二郎, 金子高英, 澤村大輔. 遺伝性皮膚
ポルフィリン症の遺伝子診断. 63回日本皮
膚科学会西部支部学術大会, 沖縄市,
2011.10.8-9

11. 前田直人, 村脇義和, 堀江 裕. 急性間欠性
ポルフィリン症における遺伝子解析. 53回
日本消化器病学会大会, 福岡, 2011.10.21

12. 諏佐真治, 海野航, 高瀬薫, 柄澤繁, 和田
輝里子, 亀田亘, 大泉俊英, 大門 眞, 加藤丈夫.
胆嚢摘出術を施行した異型ポルフィリン症
の一例. 56回日本人類遺伝学会, 千葉市,
2011.11.11

13. 平尾文香, 川田 暁, 川原 繁, 上出良一,
浅野 新, 寺村 崇. 遺伝性ポルフィリン症
に対する新規光線防御剤の有用性. 62回日
本皮膚科学会中部支部学術大会, 四日市,
2011.11.19-20

14. 網中雅仁, 近藤雅雄, 高田礼子, 山内 博.
ポルフィリン症の病型と一般生化学検査所
見との関連性. 第82回日本衛生学会総会.
京都 2012.3.25

G. 知的所有権の取得状況

なし。

平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
遺伝性ポルフィリン症の全国疫学調査ならびに診断・治療法の開発に関する研究
課題番号：H23-難治-一般-180
研究期間：平成 23 年 4 月 1 日から平成 24 年 3 月 31 日まで

第 1 回班会議 議事録

日時：平成 23 年 7 月 30 日（土）13：30～19：00
場所：品川イーストワンタワー、貸会議室 21F「ミーティングルーム I」
東京都品川区区品川 電話 03-6718-9117
出席者：川田 暁、近藤雅雄、川原 繁、前田直人、諏訪真治、竹谷 茂、中野 創、
上出良一、川田 暁、堀江 裕、網中雅仁（敬称略）

議 題

1. はじめに

研究の趣旨、内容、日程などが報告された。

平成 22 年度の研究を引き継ぐこととなった。当分野の研究期間は原則として 1 年間（平成 23 年度）までとなっている。前年度の目標である「治療のための指針またはそれに準ずるものを取りまとめ、疾病の実態把握に努めること」から、本研究期間内に「疫学調査」、「診断基準」、「遺伝子診断」、「治療指針」をまとめ、これを報告する。また、次年度に向けた班研究継続の検討も合わせて行う。

2. 分担研究者の研究紹介

各出席研究者の現在のポルフィリン症に関する研究について紹介された。

3. 交付申請書記載研究内容について各分担研究者の研究内容の発表と質疑討論

1) 平成 22 年度研究総括報告について（川田 暁）

① 全国疫学調査、② 診断基準の作成、③ 遺伝子解析による診断法の確立および患者の実態解明に関する研究、④ 治療法の開発、⑤ 「遺伝性ポルフィリン症の診断・治療の手引き（案）」作成、⑥ 患者の QOL の向上、⑦ 患者の相談窓口の全国展開、⑧ ホームページの創設と市民講座の開催、を報告した。

2) 日本のポルフィリン症 1920～2010 年の集計（近藤雅雄）

1920 年～2010 年 12 月まで報告された 926 例について詳細に検討した。年代別推移、病型、地理的分布、各型の症状、予後について報告した。最後にポルフィリン症の現状として、1. 治療法がない、2. 発症が予測できない、3. 発症しない保因者が多い、4. 家系調査が困難、5. 誘発因子が患者により異なる（多くの禁忌薬物の存在）、6. 行政の援助が得られにくい、7. 診断が困難、8. 精神病や肝臓病、あるいは皮膚病として誤診されていることが多い、9. 専門病院・専門医が少ないなどが指摘された。

3) 遺伝性ポルフィリン症全国疫学調査（二次調査）の結果報告について（川原 繁）

平成 22 年度に施行した、遺伝性ポルフィリン症全国疫学調査（一次調査）の結果をふまえて、二次調査を行なった。各ポルフィリン症患者における臨床症状、

検査所見、治療内などについて二次調査を行い、実態を明らかにすることを目的とした。平成 23 年 4 月末現在、EPP 症例の 62 例中 34 例の調査票を回収し、その結果を報告した。発症年齢は 9 歳以下が約 73%であった。光線過敏症を発症してから、診断確定までに 3 年以上要した症例が約 47%であった。光線過敏症を自覚していない症例が 4 例あり、2 例は家族内の同症が診断確定した後、検査により血中 PP 量の増加が見出されていた。他の 2 例は小児期に光線過敏があったが、成人後消失していた。

4) 骨髄性プロトポルフィリン症の血清ビタミン D 濃度について (川原 繁)

骨髄性プロトポルフィリン症の臨床症状と血清ビタミン D 濃度における検討結果を報告した。EPP 患者 6 例について、血中 25-ヒドロキシビタミン D 濃度を測定した。6 例中 1 例において、基準値以下の低値を示した。この場合のビタミン D 欠乏は、過度の遮光が原因と考えられた。

5) 急性ポルフィリン症の遺伝子解析について (前田直人)

本邦 VP 症例に対して PPOX 遺伝子を解析し、遺伝子解析の意義について考察した。すなわち VP における遺伝子解析は、発症者の診断の確定のみならず、家系内保因者の発見にも有用であり、将来の発症予防や早期発見・早期治療へと繋がることを期待できることを報告した。一方で、設備や人件、費用など、遺伝子解析の可能な施設が限られている現状では、スクリーニングを目的とした遺伝子解析はきわめて非効率的であるという問題点も指摘した。

6) 手術前に遮光を試みた異型ポルフィリン症の 1 例について (諏訪真治)

急性発作、皮膚症状を呈した異型ポルフィリン症患者において、胆嚢摘出術が予定された。光線過敏症状を認めるため、手術光源の遮光を試みた。まず無影灯にルミクール 1905 フィルムを貼り、ヘッドライトにダイクロイック DF-Y フィルタを付け遮光をおこなった。放射照度を測定したところ、皮膚ポルフィリン症に最も有害と考えられる波長 400 nm 付近の遮光がなされているのを確認した。術野は無影灯のルミクール 1905 フィルムのみでは、赤色が強く手術困難と考えられたが、ダイクロイック DF-Y フィルタからの黄色光源があると、術者にとって手術に問題ない色彩が得られた。

7) ALA-誘導性 Protoporphyrin の蓄積への鉄供給の影響について (竹谷 茂)

ALA の光毒性のメカニズムを解明するために、ALA-誘導性 Protoporphyrin の蓄積への鉄供給の影響を検討した。培養細胞を 2 種類用いた実験による研究結果を報告した。

8) 遺伝性ポルフィリン症：遺伝子診断 UP-TO-DATE 2011 について (中野 創)

皮膚型遺伝性ポルフィリン症のすべての病型の遺伝子診断をセットアップしたことを報告した。解析した結果、日本人 30 家系において 24 個の変異が同定され EPP の診断が確定されたことを報告した。通常の PCR 法とダイレクトシーケンスでは変異が同定されない“mutation negative”の家系が 6 家系存在した。MLPA 法を用いることによって新たに 2 家系の EPP において *FECH* の変異を同定できた。

9) 当科におけるポルフィリン症症例の集計について (上出良一)

慈恵医大付属第三病院におけるポルフィリン症について報告した。CEP : 1 家系 1 例、VP : 2 家系 2 例、EPP : 17 家系 22 名、AIP : 1 家系 1 例であった。とくに EPP の問題点として、未だに社会的・医療的に認知が十分ではない、遺伝子解析を更に進めて臨床像との関わり合いを更に明確にしたい、酵素活性の測定をどうするか、皮膚型ポルフィリン症に共通して光線防御 (サンスクリーン剤) の開発を更に進める、などの問題点の提起があった。

10) ポルフィリン症の新規治療薬の効果と安全性 (2) について (川田 暁)

骨髄性プロトポルフィリン症と先天性骨髄性ポルフィリン症における光線防御のために新規に開発した化粧料の組み合わせ (リキッドファンデーション+パウダーファンデーション) を紹介した。さらに実際に 12 例の患者に使用してもらい、その有効性と安全性を報告した。10 例が EPP で、1 例が VP、1 例が CEP であった。

11) 先天性代謝疾患「ポルフィリン症の相談窓口の全国展開について (堀江 裕)

2007 年 4 月 - 2011 年 3 月の相談内容について報告した。島根県済生会江津総合病院において、診断 24 件、治療 30 件、その他 15 件であった。患者は入院 5 名 (EPP 1 例、AIP 2 例)、外来 12 名 (AIP 3 例、EPP 9 例) であった。今後済生会病院の全国 81 病院でポルフィリン症例を理解してもらい、共同研究を予定していることを報告した。

12) 市民公開講座について (全員)資料参照
次回の市民公開講座を平成 23 年 7 月 31 日に開催することを決定した。

4. その他、今後の会議日程など

1. 次回班会議 平成 24 年 1 月 28 日 (土) 班会議 13 : 00 ~ 17 : 00、懇親会 17 : 00 ~ (予定)

場所 大阪、各研究の進捗状況をプレゼンする。

出席者 : 分担研究者ならびに研究協力者ほか関係者