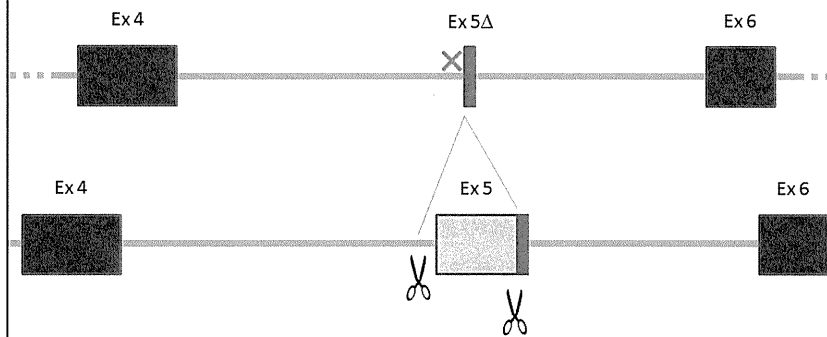


図 1

エクソン欠失の1例(家系25)。一方のアリルにおいてエクソン5の一部がイントロン4の一部とともに欠失している。

c.IVS4-459_591 del585



ポルフィリア症の分子解析

研究分担者 竹谷 茂 京都工芸繊維大学教授

研究要旨

Erythropoietic protoporphyria 症(EPP) はヘム合成系の最終段階の酵素である ferrochelatase 遺伝子の分子変異によって引き起こされる不完全型常染色体優性遺伝病であるが、EPP の発症と遺伝子変異の関係を調べるために日本人患者と健康人の正常 FECH 遺伝子の SNP を調べた。EPP 患者の正常遺伝子型は全て IVS3-48C/C であり、白人 EPP と同じ遺伝子型を示した。また、健康人の末梢リンパ球の FECH 活性を調べた結果、IVS3-48T/T > IVS3-48C/T > IVS3-48C/C であり、EPP 発症は正常遺伝子の IVS3-48C に由来することが分った。また、6 番目の酵素である coproporphyrinogen oxidase (CPOX) 遺伝子の変異による Coproporphyria と Harderoporphyria の発症の違いについて調べて、CPOX のアミノ酸残基 400 番目付近の変異が Hardeoporphyria 症をもたらすことを明らかにした。

A. 研究目的

EPPおよびHarderoporphyria症の発症の分子機構を解明する。また、症状の違いを分子の変異から調べる。

B. 研究方法

患者や健康人の血液を得て、Genomic DNA を単離したあと、FECHゲノム遺伝子部分のPCRを行う。特にIVS-3IVS-2の解析を行った。患者および家族のインフォームドコンセントを実施した。癌細胞におけるALA-PDTの実験方法を用いて、ALA由来のプロトポルフィリンの蓄積を軽減もしくは亢進させる因子を調べた。また、CPOX変異体を作製してharderoporphyrin の蓄積の変化を解析した。

C. 研究結果

1. 日本人の 6 人の EPP 患者とその家族の ferrochelatase 遺伝子の正常側の多型は、すべて IVS3-48C に相当することを確かめた。さらに、IVS3-48C の多型による発症の原因は、Ferrochelatase 活性が IVS3-48T/T > IVS3-48C/T > IVS3-48C/C の順に低くなり、IVS3-48C/Cの活性はIVS3-48T/Tのその約35%であった。従って、IVS3-48C型での活性の低さがEPP発症につながる事が分った。IVS3-48Cは約半数に達し日本人はEPP発症率が白人などの他の人種に較べて高いことが分った。
2. 重篤な肝障害を伴うEPP症患者の分子の変異を明らかにするために、2家族4人のEPP

患者の遺伝子解析をおこなった。FECH 遺伝子の IVS2 の CA 配列の繰り返し多型の解析を行った結果、患者には 12-15 回の繰り返しが認められたが、これ違いと症状の重篤さとの関係を与えることは出来なかった。

3. プロトポルフィリンの蓄積を低下させる化合物としては鉄イオンやヘムがある。一方、増加は抗菌剤キノロン化合物や Sn-protoporphyrin で引き起こされることが分かった。

4. CPOX の種々のヘテロダイマー変異体を作製して活性の変化を調べた結果、404 番目のリシン残基がグルタミンに置き換わった CPOX を有する患者が報告されているが、この変異を有するホモダイマーとヘテロダイマーを作製した。活性はホモダイマーの場合に低下して、さらに harderoporphyrin の産生が高いことがわかった。Harderoporphyrin の産生は 401 のグリシン, 402 アスパラギンを変異させた場合にも認められ、400 番領域の変異の有無が関与することが分かった。

D. 考察

日本人 EPP 患者について発症の分子的機構を明らかにすることが出来た。肝障害を伴う患者の遺伝子変異が IVS2 内の AC 繰り返し差による可能性について求めたが、対象数の少なさも手伝って回答を得る事は出来なかった。さらなる検討が必要である。

E. 結論

日本人は EPP 発症の高い可能性を分子的に照明した。患者のポルフィリン蓄積の軽減には鉄剤やヘムが効果を示す可能性がある。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ohgari Y, Miyata Y, Chau, T.T, Kitajima S., Adachi Y & Taketani S Quinolone compounds enhance d-aminolevulinic acid (ALA)-induced accumulation of protoporphyrin IX and photosensitivity of tumor cells. (2011) J. Biochem. 149(2): 153-160.
2. Gotoh, S., Nakamura T, Kataoka T., & Taketani S. Egr-1 regulates the transcriptional repression of mouse δ -aminolevulinic acid synthase 1 by heme. (2011) Gene, 472(1-2): 28-36
3. Yamada Y, Taketani S, Osada H, Kataoka T. Cytotrienin A, a translation inhibitor that induces ectodomain shedding of TNF receptor 1 via activation of ERK and p38 MAP kinase (2011) Eur. J. Pharmacol. 667(1-3): 113-119.
4. Ohgari, Y. Miyata, Y., Miyagi, T., Gotoh, S., Ohta, T., Kataoka, T., Furuyama K., and Taketani, S. Roles of porphyrin and iron metabolisms in the δ -aminolevulinic acid (ALA)-induced accumulation of protoporphyrin and photo-damage of tumor cells (2011) Photochemistry & Photobiology 87(5): 1138-1145.
5. Chau, T.T., Ishigaki, M., Kataoka, T., and Taketani, S. Ferrochelatase Catalyzes the Formation of Zn-protoporphyrin of Dry-cured Ham via the Conversion Reaction from Heme in Meat. (2011) J. Agric. Food Chem. 59(22):12238-12245.

2. 学会発表

1. ポルフィリン症と鉄代謝 竹谷 茂 第 34 回日本鉄バイオサイエンス学会学術集会 2010、9 東京
2. 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. 第 84 回日本生化学会 2011。10 神戸

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

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

研究分担者 大門 真 山形大学医学部内科学第三講座准教授

研究要旨

急性発作を主症候とする急性ポルフィリン症は、死亡にもつながる疾患であり、発症時速やかに、治療される必要がある。本症の1型である、異型ポルフィリン症 (VP) の病因遺伝子異常の解析システムの構築を行い、実際の症例で、その有用性を確認した。また、手術を光線過敏症の影響を排除して安全に行う為の遮光フィルタを検索し、その有用性を確認した。

A. 研究目的

皮膚の光線過敏は、遮光にて予防するのが第一の対応であるが、本症の患者さんが手術を受ける時、光線過敏を予防しながら、如何に術野の照明を確保するかは、重要なポイントである。胆石の手術が必要となった異型ポルフィリン症 (VP) の症例を対象に、安全に手術可能な遮光法の確立を目的とした。

また、急性発作を主症候とする急性ポルフィリン症は、診断を誤り適切な治療を行わなかった場合、死亡にもつながる疾患であり、発症時速やかに、あるいは、発症前に診断されていることが望まれる。発症時の診断は、酵素異常にともなう各種ポルフィン体、および、その前駆物質の尿中および赤血球中の量を測定することより可能である。しかしながら、本疾患の病因遺伝子異常を持っているが未だ発症していない者（潜在者）の診断は、前述の検査では不可能なことが多い。潜在者の診断には、遺伝子診断が不可欠であるが、本疾患の病因遺伝子異常には特定のもものがなく、症例家系毎に異なる病因異常をもっていると考えても過言ではない程であり、潜在者の診断を確実にを行うには、家系毎に病因遺伝子異常の解析をまず行い、その後、その遺伝子異常の有無により

家系内の潜在者の診断を行う必要があるが、解析の技術、時間および経費がかかることが大きな問題であり、これまでは、一般的な方法としては行われていない。私達は、本研究にて、本疾患遺伝子解析を実際の臨床に役立てることが出来るような、解析方法、及び、システムの構築を目的とした。

B. 研究方法

症例：58歳男性。27歳より海水浴で日焼けをすると全身に水泡が生じるようになり、3年前からは手背を少しぶつけただけで、水泡ができるようになった。41歳に抗真菌薬を投与された際に腹痛を生じ、近医にて急性ポルフィリン症と診断された。皮膚露出部は褐色調で手背は小水泡と糜爛、癒痕を多数認めた。尿中、便中コプロポルフィリン、便中プロトポルフィリン異常高値から異型ポルフィリン症が疑われた。なお、本症例には、本症について遺伝的な側面を含めて説明し、本解析への同意を得ている。

1. 遮光法の確立：手術は開腹下で行われ光線過敏症による皮膚及び消化器の障害を予防するため、ポルフィリン体の最大吸収波長であ

る 400 nm 付近の波長の遮光を可能とする、市販のフィルター検索した。ある程度照明を確保しうる 500 nm 以下の波長を遮断するルミクール 1905 フィルム（ヤマヒラ）を无影灯に用い、また、これのみでは、術野が赤色になり血液の鑑別が難しくなることより、術野の色調を改善するため、ヘッドランプには 470 nm 以下の波長を遮断するダイクロミックフィルタ（光伸光学工業）を使用し手術をおこなった。術中に、術野の輝度を分光放射輝度計 CS-2000（コニカミノルタセンシング株式会社）を用いてモニターした。

2. 遺伝子解析：異型ポルフィリン症 (VP) の病因遺伝子 (プロトポルフィリノゲンオキシダーゼ (PPOX) 遺伝子) の全エクソン、付随するイントロン部分およびプロモーター領域を PCR 直接シーケンシング法および PCR-クローニング-シーケンシング法にて解析し、正常塩基配列と比較する事により病因遺伝子異常を見つける。必要なプライマーセットを 6 組作成し、構築した方法の有用性を確認した。

研究結果

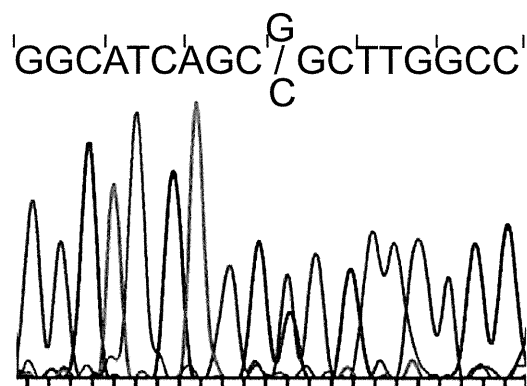
1. 遮光法の確立

本法により、術中は 400 nm 付近の波長は完全に遮光されており、手術は問題なく終了した。

2. 遺伝子解析：

患者 PPOX 遺伝子に、新規ミスセンス変異 c.40G>C、p.G14R を認めた (図 1)。

図 1. PPOX 遺伝子異常



Exon 2 c.40G>C、p.G14R

D. 考察

新規遺伝子変異による異型ポルフィリン症の一例を診断し、遮光フィルタにより、光線過敏症の影響を排除して安全に手術を行えた。

また、新たに構築した異型ポルフィリン症病因遺伝子異常解析システムが有用であることを確認出来た。認められた遺伝子異常は、本邦のみならず国際的にも新規なものであり、家系毎に遺伝子解析が必要であることが再確認された。

E. 結論

異型ポルフィリン症患者の手術を安全に行う為の遮光法、及び、遺伝子解析法を整えた。

F. 健康危険情報

無し

G. 研究発表

1. 論文発表

無し

2. 学会発表

- 1) 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；第 56 回日本人類遺伝学会（千葉）2011 年 11 月 11 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

無し

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

急性ポルフィリン症の遺伝子解析

研究分担者 前田 直人 鳥取大学医学部講師

研究要旨

本研究では本邦の急性ポルフィリン症の実態解明に寄与することを目的に、急性間欠性ポルフィリン症（acute intermittent porphyria: 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）、および異型ポルフィリン症（variegate porphyria: VP）の責任酵素であるプロトポルフィリノゲンオキシダーゼ（PPOX）の遺伝子解析を行った。その結果、AIP1例およびVP1例において新規の遺伝子変異を見いだした。またそれぞれの家系内DNA解析により、未発症保因者を同定し得た。一方、生化学的に異常なく臨床症状のみから急性ポルフィリン症が疑われた症例（AIP疑い2例、VP疑い1例）の解析では遺伝子変異は認められなかった。急性ポルフィリン症における遺伝子解析は診断の確定のみならず、家系内保因者の早期発見や将来の発症予防にも有効であることが示された。さらにこうした結果をもとに、第1回班会議に付随して企画された市民講座において、「急性ポルフィリン症について」と題してポルフィリン症患者およびその家族を主たる対象に情報提供を行うことができた。

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8つの酵素のいずれかの活性が遺伝的に欠損することにより、ポルフィリン前駆体あるいは各段階のポルフィリン体が体内に過剰蓄積し種々の臨床症状を呈する疾患群である。AIPはヘム合成酵素のヒドロキシメチルビレンシンターゼ（HMBS）の活性低下により前段階の δ -アミノレブリン酸（ δ -ALA）やポルフォビリノゲン（PBG）が体内に過剰蓄積し、それらの有する神経毒性によって急性症状や神経障害を呈する疾患である。一方、VIPは同じくヘム合成系酵素であるプロトポルフィリノゲンオキシダーゼ（PPOX）の活性低下により、 δ -ALAおよびPBGのみならず難溶性のプロトポルフィリンの皮膚沈着により皮膚症状をも呈する疾患である。分担研究者は本研究全体の中において、本邦AIPおよびVP症例につき

それぞれの責任遺伝子を解析するとともにDNAレベルでの家族解析を行い、診断の確定とその家系内未発症保因者の発掘を通じて、本邦急性ポルフィリン症の実態解明に寄与することを目的とする。

B. 研究方法

本年度は、諫早総合病院、福岡市民病院、東北大学病院、東京北社会保険病院、および大阪大学医学部附属病院にてそれぞれ急性ポルフィリン症（AIPあるいはVP）が疑われた計5症例を対象とし、順次解析した。

遺伝子解析の方法として、末梢血DNAを用い、AIP疑い症例ではHMBS遺伝子の各エクソン（1～15）を含む領域を、VP症例ではPPOX遺伝子の各エクソン（1～13）を含む領域をそれぞれにつきPCR増幅したのち、オートシーケンサー

により塩基配列を決定し、変異の有無を確認した。

(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している。プライバシーに関わる情報は紙の場合は鍵のかかる保管庫で管理しており、電子媒体による情報は研究分担者個人のパーソナルコンピュータ上およびフラッシュメモリでのバックアップにて管理している。研究の終了と同時に、必要に応じてシュレッダーにより裁断、あるいは電氣的に消去する予定である。なお、測定データの管理は個人が特定できないようにID番号等で管理している。

2) インフォームド・コンセントについて

本研究における遺伝子解析にあたっては、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」を作成しているが、例外として、患者側から遺伝子解析依頼のあった場合にはそれぞれの担当主治医から患者本人または家族の同意を得ていただくことも認めている。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は担当主治医を介してのみ報告するものとし、それ以外の方法では一切報告していない。

C. 研究結果

1) AIP症例について (図1, 2)

AIP疑いとして解析した3症例中1症例にHMBS遺伝子変異が確認された。変異はエクソン15: 940-941delCAであり、frameshiftによる異常タンパクが酵素活性の低下に影響したものと推測された。この変異は、これまでの報告にない世界で初めての変異であった。さらに、同意の得られた本症例の家族に対して

DNA解析を行ったところ、患者の2人の子 (いずれもAIP未発症) に同様の変異が認められた。

他の2症例ではいずれもHMBS遺伝子の変異は認められず、AIPは否定的と考えられた。なお、この2症例では発作時にも生化学的に異常所見はみられていない。

2) VP症例について (図3, 4)

解析し得た2症例のうちPPOX遺伝子に変異が確認された1症例についてここで簡単に経過を述べる。症例は光線過敏症を有しすでにVPとして治療を受けている54歳の女性でT都在住、実母は本人を出産後1年にて死亡している(詳細な死因は不明)。家系内に日光により皮膚に水疱形成がみられるなどの症状を有するものがある。また発端者には33歳と30歳の2人の娘がおり、長女には皮膚症状はないが次女は以前から皮膚が荒れやすいという。本症例ではPPOX遺伝子エクソン5、406A→T変異が認められた。この変異により136番目のコドンがAAG (Lys) からTAG (終止コドン) となり、酵素活性のない異常タンパクが翻訳されるものと推測された。特筆すべきことに、家系内解析の結果、臨床的に皮膚症状のない長女に同じ変異が認められ、皮膚症状の訴えのある次女には変異はみられなかった。すなわち将来VP発症の可能性があるのは長女であり、このことは今後の診療上きわめて有用な情報になると考えられた。

他の1症例は生化学的に異常はないものの臨床症状から強くVPを疑われて確定診断の目的で解析依頼となったものである。解析の結果、本症例にはPPOX遺伝子に変異はみられず、VPの診断は妥当ではないと判断した。

なお、これらの結果は、本研究で得られたこれまでの結果とともに、1回班会議に付随して企画された市民講座において、「急性ポルフィリン症について」と題してポルフィリン症患者およびその家族を主たる対象に情報と

して提供した。さらに今後、当研究班によるポルフィリン症ホームページにおいて「AIPの診断」に関する情報としても順次提供してゆく予定である。

D. 考察

当研究班のこれまでの研究成果から、本邦AIP症例のHMBS遺伝子変異には、わが国特有の、いわゆるホットスポットといえるような変異はなく、各家庭でそれぞれ異なる変異をもつことが示されている。また、今回のVP症例の解析でも示されたように、急性ポルフィリン症における遺伝子解析は、診断の確定のみならず、家系内保因者の早期発見や将来の発症予防、あるいは変異がないことの確認により患者家族の精神的苦悩の除去もしくは緩和にも有効であると考えられる。

ポルフィリン症の診断は従来より生化学的手法により行なわれ、その結果判定に疑診、いわゆるグレイゾーンがあった（偽陽性もしくは偽陰性）。あるいは、生化学的所見を欠くにもかかわらず臨床症状のみからポルフィリン症と診断され、それによって不適切な治療や無益な日常生活上の制限を受けたりすることがあったと推測される。ポルフィリン症における責任酵素遺伝子の解析はこうした従来の診断法の欠点を克服し、もはやポルフィリン症診断のgold standardと考えてよいと思われる。ただし、遺伝子変異は発症の必要条件ではあるが、変異をもつ個体が必ずしも発症するわけではなく、患者にとっては十分条件（後天的因子、すなわち環境因子の関与が想定される）についても今後さらに検討がなされ、ポルフィリン症ホームページなどで逐次情報公開されてゆくことが必要となろう。

その一方で、ポルフィリン症の遺伝子解析ではいわゆるホットスポットがなく、現在、1症例につきその責任遺伝子の各エクソン一つ

一つについて塩基配列を決定してゆくという方法でしか行えないため、疾患スクリーニングを目的とした場合にはきわめて非効率的な手段であるといわざるをえない。事実、今年度の解析症例5例中、3例（これらのいずれも生化学的に異常を示さなかった点は特筆すべきである）において遺伝子変異はみられなかった。しかしながら、こうした遺伝子解析の煩雑な手法に対しては現時点で解決案はなく、今後ともこの手技を変更することはできず、また、そのために解析可能な施設も限られると思われる。疾患スクリーニングについては、現在の生化学的方法を凌駕する、より正確でより効率的な方法の開発が望まれる所以である。

本研究では引き続いて順次遺伝子解析を行ってゆく方針であるが、現時点では最も解析症例数の多いAIPにしてもその発見した変異の数は昨年度までの実績を加味してもまだ9家系16症例にとどまる。国際的に変異部位などの比較が可能と考えられる20家系以上の解析を目標としているので解析症例数の達成率としてはまだ満足できるものではないが、もともと発生頻度の少ない疾患であり、解決法として、今後も継続して地道に症例を集積しながら研究を行ってゆく必要がある。幸い、本研究分担者には国内各地から急性ポルフィリン症が疑われる症例の遺伝子解析の依頼が相次いでおり、解析可能症例数はさらに増えるものと期待される。

E. 結論

本研究でAIPの疑われた3症例およびVPの疑われた2症例を解析しえた。急性ポルフィリン症における遺伝子解析は診断の確定のみならず、家系内保因者の早期発見や将来の発症予防、あるいは変異の有無、すなわち疾患の遺伝の可能性を確認することで患者家族の精

神的苦悩の除去もしくは緩和にも有効であることが再確認された。また、この結果をふまえ、ポルフィリン症ホームページなどを介して新しい情報を提供することが可能となる。

これまで広く報道されてきた鳥取県のプロトポルフィリン症の兄弟例でも知られたように、ポルフィリン症は患者のQOLを著しく損なわしめ、また疾病に対する根本的治療はいまだなく、適切な対処がなされない場合には重篤な後遺症を残し、あるいは致命的ともなりうる疾患である。このため、本症と診断された患者たちは不安な日々を過ごすことを余儀なくされている。本研究を継続し、この難治性疾患の克服に向けて研究を一步でも前進させてゆく必要がある。

H. 知的所有権の出願・登録状況
特になし

F. 健康危険情報

(総括研究報告書を参照)

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Masuda T, Ota R, Ando T, Maeda N, Horie Y, Yoshimura T, Motomura M, Kawakami A. False-positive accumulation of metaiodobenzyl- guanidine in a case with acute intermittent porphyria. Intern Med. 50:1029-32, 2011

2. 学会発表

1) 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. 第53回日本消化器病学会大会 JDDW '11 (2011年10月、福岡) (シンポジウム)

3. その他

1) 急性ポルフィリン症の診断と治療. 第17回岩国肝疾患ゼミナール (2011年6月、岩国)

2) 急性ポルフィリン症について. ポルフィリン症市民講座～ポルフィリン症を知ろう Part II (2011年7月、東京)

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

研究代表者：川田 暁 近畿大学医学部皮膚科

研究分担者：上出 良一 慈恵医大第三病院皮膚科

川原 繁 近畿大学医学部皮膚科

研究要旨

遺伝性ポルフィリン症の主な臨床症状である光線過敏に対する新規治療薬の開発を行なった。化粧料の組み合わせを2種類が光線防御効果を有することがわかった。実際に27例の遺伝性ポルフィリン症患者に使用してもらい、その有効性と安全性を確認できた。

A. 研究目的

遺伝性ポルフィリン症のうち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では、主な臨床症状として光線過敏が重要である。光線過敏は患者にとってきわめて苦痛をもたらすものであり、QOLを低下させる。特に青少年患者では屋外及び社会活動が制限されるため、光線過敏に対する治療薬が望まれてきた。2010年度に本研究班は新規治療薬を開発し、その有用性を検討した。本研究では、遺伝性ポルフィリン症の光線過敏の新規治療薬を開発し、その有用性を検討することを目的とする。

B. 研究方法

光線過敏の治療薬としては、光に当たっても症状を出現させない予防的なものが望

ましい。そこで、ポルフィリンに吸収されて様々な有害事象を起こす光を防御する外用剤を開発し、その有用性を検討する。

まずポルフィリン症において有害な光が410 nmの可視光であることはすでに知られている。この光を防御する指数の算定方法は2009年度にすでに開発した。2010年度にはこの方法を用いて、すでに市販されている光防御効果をもつ化粧料の評価を行い、比較検討した。次に、この方法で検討した化粧料のうち、最もポルフィリン症の有用と思われるものを、実際に9例の遺伝性ポルフィリン症患者に使用してもらい、その効果・安全性を検討した。今年度は同化粧料をより多くの患者に使用してもらおう。さらにより使用感の良い2番目の化粧料を開発し、その有用性を検討する。

使用する試料は、既に市販されているものであり、安全性と有用性が確認されている。また多くの正常人において日常的に使用されていて、安全性が担保されているため、倫理的には問題が生じない。

C, D. 研究結果及び考察

まず 2010 年度に開発した、ポルフィリンに対する防御効果のある 2 種類の化粧料の組み合わせ（リキッド + パウダー、以下 L+P）を、引き続きより多くの遺伝性ポルフィリン症患者に使用していただいた。さらに新たに使用感の改良を図った別の 2 種類の化粧料の組み合わせ（リキッド + リキッド、以下 L+L）を開発し、これも遺伝性ポルフィリン症患者に使用していただいた。

これらの有効性と安全性を評価した。試料を 6 ヶ月以上使用した、ポルフィリン症患者 27 例について検討した。その内訳は男性 15 例、女性 12 例、年齢は 7-66 歳（平均 24 歳）であった。疾患としては 23 例が骨髄性プロトポルフィリン症、1 例が多様性ポルフィリン症、1 例が先天性赤芽球性ポルフィリン症、1 例が急性間欠性ポルフィリン症、1 例が晩発性皮膚ポルフィリン症であった。通年で使用したのが 5 例、夏に使用したのが 11 例、強い日差し時に使用したのが 11 例であった。実際の防御効果では症状消失が 14 例、症状が出現するまでの露光時間が延長できたものが 10 例であった。効果判定では、有効が 6 例、やや有効が 10 例、変わらなかったものが 1 例であった。無効が 2 例であった。また副作用は全例で

認めなかった。最長 1.5 年の使用でも副作用は認めなかった。

4. 評価

1) 達成度について

1 年間という限られた研究期間において、①27 例という多数の遺伝性ポルフィリン症患者が実際に使用したデータが得られた、②2 種類の化粧料（L+P、L+L）を開発し実用に供することができた、③その方法がポルフィリン症患者の光線過敏症状の出現を抑制でき、さらに安全であったこと、を確認できた。以上のことから、達成度はきわめて高いものと考えられる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義についてこれらの結果は、学術的に全く新規で、かつきわめて高いレベルのものである。欧米でも類似のものはない。今後この研究の継続によって、他の多くの遺伝性ポルフィリン症患者にこれらの化粧料が実際に応用できると思われる。

3) 今後の展望について

本研究では、すでに市販されている化粧料を検討している点が特徴的である。すなわちその有用性と安全性が正常人において担保されているため、きわめて実用的であり、今後も継続して患者における使用が可能であると考えられる。さらに 2 種類の化粧料組み合わせがあるため、患者の病態や使用状況によって選択でき、より QOL を向上することが可能となる。

4) 研究内容の効率性について

この研究は時間やコストの無駄がきわめ

て少なく、実際の継続使用に向けて効率性がきわめて高いと考えられる。

E. 結論

本研究によって、遺伝性ポルフィリン症患者に対する新規治療薬 2 種類の開発が確立した。さらに 27 例のポルフィリン症患者において、本治療薬の有効性と安全性が示され、有用性が確認できた。来年度にこの研究が継続されれば、さらに多くのポルフィリン症患者がこの治療薬を使用することが可能となり、患者の QOL 向上に寄与することを確信している。

G. 研究発表

口頭発表 4 件

原著論文による発表 4 件

それ以外の発表 0 件

そのうち主もの

論文発表

1. Kawada A, Sasaya H, Hirao A, Wada T, Oiso N, Ishihara K. Skin typing, sun exposure, and sunscreen use in a population of Japanese females using an online interview. J Jpn Cosmet Sci Soc 35: 89-92, 2011.
2. Kawada A. Protection and therapy of photoaging. Anti-Aging Medicine 8: 88-91, 2011.
3. 加藤真弓, 錦織千佳子, 水野可魚, 岡本祐之, 森脇真一, 川原 繁, 川田 暁, 古川福実, 宮地良樹. 紫外線吸収剤を配合したブロードスペクトラム日やけ止め化粧品 BSUS ミルク-1 の光線過敏症患者への使

用経験. 皮膚の科学 10: 424-441, 2011.

4. 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.

学会発表

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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

H. 知的所有権の出願・取得状況

なし

皮膚ポルフィリン症の診断法・治療法の開発

研究分担者 上出良一 東京慈恵会医科大学附属第三病院皮膚科教授

研究要旨

皮膚ポルフィリン症患者の QOL を維持できる具体的生活指導を冊子、インターネットを通じて届けるために、骨髄性プロトポルフィリン症患者の赤血球中プロトポルフィリン値と臨床症状、必要な光線防御対策を関連づけて検討した。

A. 研究目的

皮膚ポルフィリン症は小児期に光線過敏症状で発症し、まれな疾患であることよりプライマリ・ケア医での診断が遅れることが多い。その結果、十分な光線防御が行われず、皮膚障害や、時により重篤な肝障害を発症する。多くの場合、いくつかの医療機関を受診した後、光線過敏症の専門施設を紹介されて受診し、確定診断される。現時点では根本治療がない疾患であるため、光線防御が必須の予防策となる。しかし、光線防御対策は個々の患者によっても異なるので、患者本人はもとより家族の不安は大きい。また、過剰な光線防御により学校生活上の制約で、QOL が損なわれる事例も経験する。

本研究ではプライマリ・ケア医にもわかりやすい診断の手引きの分担執筆と、患者・家族への生活指導を中心とした Q&A 形式の手引き書を作成し、冊子あるいはインターネットのウェブサイトへの掲載を目的とした。

B. 研究方法

内外の文献を検索すると共に、自験 22 例について集計し、骨髄性プロトポルフィリン症を中心とした皮膚型ポルフィリン症における、光線過敏の発症年齢、診断時年齢、ポルフィリン体定量、肝障害の有無、実際に行っている光線防御の程度と肝障害予防のための生活指導を関連させて検討した。なお、本研究では検査データの取り扱いにおいて個人を特定できないよう配慮した。

診断手引きの作成に関しては別項に記載する。

C. 結果

骨髄性プロトポルフィリン症の自験例 22 例について、赤血球プロトポルフィリン値($\mu\text{g}/\text{dl} \cdot \text{RBC}$) (図) は最低値 1,000 以下が 11 名,1000-1999 は 9 名,2000 以上が 2 名であった。肝障害を呈したことのある患者は 3 名であった。そのうち 1 名は、鉄欠乏性貧血に対し鉄剤を投与された後、激し

い腹痛,肝障害が生じ,他院で骨髄性プロトポルフィリン症と診断された(8578 μ g/dl \cdot RBC).その後,鉄欠乏性貧血(血清Fe 9 μ g/dl)が続いており,PP値が改善していたため少量の鉄剤が投与された.3日後より発熱,倦怠感が出現し,PP値3272 μ g/dl \cdot RBCまで上昇した.Hb5.9g/dlと高度の貧血,AST 121 IU/l,ALT 178 IU/lと肝障害を認め入院となった.輸血によりHb8.9g/dlまで上昇し,肝障害も改善した.それ以降,通院以外は日中の外出はしていない.特にプロトポルフィリン値の高かった1名については,肝硬変にいたっていた.

これらのことより,2011.7.31に東京で開催された「ポルフィリン症市民講座」において,以下の内容を含む講演を行った.

- ① 血球プロトポルフィリンの値は,各自遺伝的に規制されていて異なるが一生ほぼ一定であるが,その値により光線過敏症状の軽重がほぼ決まる.プロトポルフィリン値が1000 μ g/dlPBC未満では日常生活ではほとんど症状を生じないことが多い.1000~5000では数時間曝露,連日曝露で症状が出現する.5000を越えると短時間曝露で症状が生じ,その後の肝障害に嚴重注意.
- ② 光線防御方針としては,赤血球プロトポルフィリン値にもよるが,なるべく普通の学校生活,家庭生活を送ることを第一に考える.学校での屋外活動が要注意であり,教育機関への適切な情報提供,指導が必要である.思春期では親の言うことを聞かなくなるので,難しいが肝障害を生じさせない程度に過ごさせる.成人期以降は,自分で光線防御を考慮した生活を選択できるが,過剰な防御に陥らな

いよう指導する.特に色素性乾皮症と混同しないよう説明し,秘訣としては日光曝露中にヒリヒリしない程度を目安とする.

- ③ 光線防御対策の具体的方法として,ポルフィリン体の吸収波長特性から日焼け止めの効果は限定的であるので,衣類による防御を主体とする.最近は光線防御グッズが他種類ある.屋外での水泳ではラッシュガード着用がよい.サンタンによるメラニン増加が自然の防御として有効であり,症状が軽い場合は,日焼け止めを使わず,むしろ適度に紫外線でサンタンを得る方がよい場合もある.強い日光だけでなく,連日の日光曝露をさける.生活スタイルの工夫として正午前後の外出を避け,屋内の仕事を選ぶのがよい.
- ④ 特殊な注意として貧血を伴う場合,安易に鉄剤を服用すると,急激に肝障害が起こるので禁忌である.

D. 考察

赤血球中プロトポルフィリン値を参考に具体的な光線防御対策を指導することは,光線曝露による発赤腫脹などの皮膚症状防止と,肝障害予防に役立つと共に,過剰な防御によるQOL低下を避けることができる.

E. 結論

適正な光線防御指導が患者・家族のQOLを保つ上で大切であり,今後,手引きを完成させ,冊子やインターネットコンテンツとして広くアクセスできる体制を構築したい.

F. 研究論文

中野創, 上出良一, 川原繁, 川田暁 . 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. 日本遺伝カウンセリング学会誌 32 巻 2 号 82 (2011)

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)

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 Dermatology 10 巻 5 号 484-485 (2011)

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 Dermatology 10 巻 5 号 474-475 (2011)

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 Dermatology 10 巻 5 号 472-473 (2011)

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 Dermatology 10 巻 5 号 465-467 (2011)

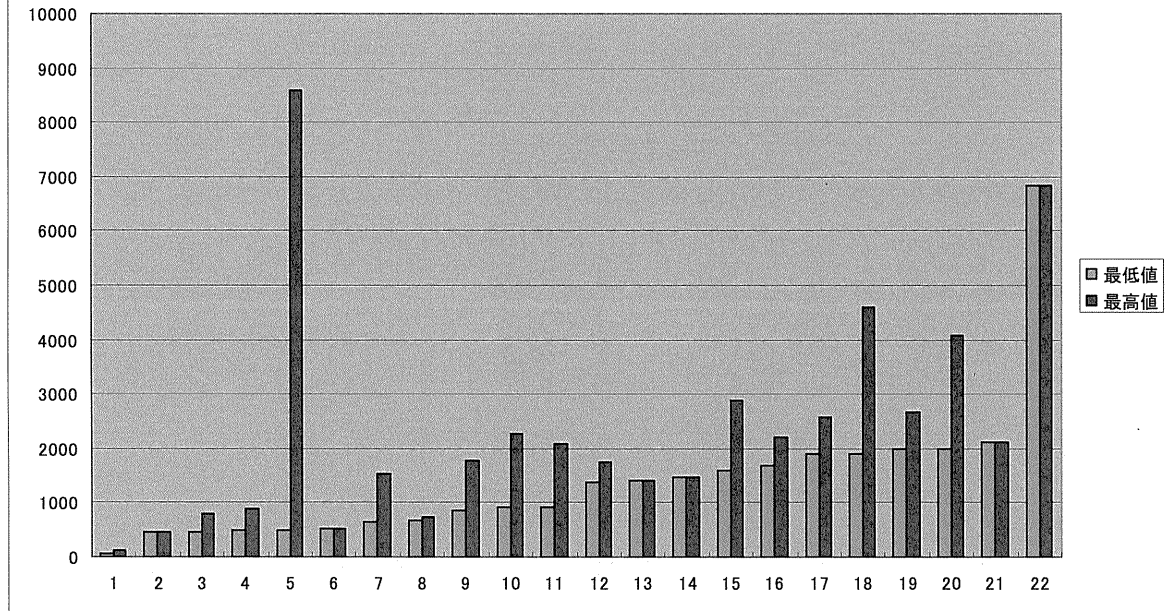
上出良一. 内因性(特発性)光線過敏症. 日本皮膚科学会雑誌 121 巻 3 号 408(2011)

須甲礼奈, 上出良一. 配合降圧剤による光線過敏症. 臨床皮膚科 65 巻 5 号 15-19(2011)

G. 学会発表

なし

各患者の赤血球プロトポルフィリン値 ($\mu\text{g/dl}\cdot\text{RBC}$)



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

研究分担者 高村 昇 長崎大学医歯薬学総合研究科・教授

研究要旨

皮膚ポルフィリン症患者の QOL を適切に評価することは、積極的かつ具体的な支援対策を検討する際の一助になると思われ、長期にわたり患者を支えていくためには必須である。そこで筆者らは皮膚ポルフィリン症患者の QOL 調査を行った。皮膚疾患特異的な QOL が一般的な精神的健康度と関連している可能性が示唆され、今後解析症例の積み重ねが重要であると考えられた。

A. 研究目的

皮膚型ポルフィリン症は、日光曝露による光線過敏症（紅斑、水疱、腫脹）、色素沈着、癬痕などの皮膚症状を主体とした多彩な臨床症状が特徴的で、多様な生活上の困難をもたらす疾患である。病型によって症状に差異があるものの、ポルフィリン症患者の中には体力の著しい低下や日常生活上の制約によって、通常の世界を送ることに困難を抱える者もいる。身体的、精神的苦痛のみならず、経済的、社会的側面においても困難に直面することが多く、加えて慢性的な経過を辿る疾患であるため療養生活も長期に及ぶ。さらに、ポルフィリン症患者の抑うつや不安のレベルが一般住民よりも高いことを示す調査¹⁾も散見され、ポルフィリン症患者の QOL（Quality of Life：生活の質）ならびに精神的健康度が低下している状況が推察できる。しかし、国内はもとより、海外でも皮膚ポルフィリン症患者の QOL 評価を包括的に行った報告は極めて少ない。その背景には、希少疾患

であるがために必然的に対象者が限られてしまうことや、臨床データベースが整備されていないために実態調査が実施できないといった理由が考えられる。

皮膚ポルフィリン症患者の QOL を適切に評価することは、積極的かつ具体的な支援対策を検討する際の一助になると思われ、長期にわたり患者を支えていくためには必須である。そこで筆者らは皮膚ポルフィリン症患者の QOL 調査を行ったので、報告する。

B. 研究方法

研究に先立ち、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科研究倫理委員会の承認を得た（承認番号：10022468）。対象者は、皮膚型ポルフィリン症と診断された患者とした。質問紙は皮膚型ポルフィリン症患者の診療に携わる医師から患者に直接配布し、回答を得た。属性として、年齢、性別、家族同居の有無、症状を自覚した年齢、皮膚型ポ