

患者および医師の個人名など、個人情報に関する情報と測定データは別途管理している。プライバシーに関す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ただけでも認めている。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

AIP疑いとして解析した済生会中央病院の症例は昭和52年生まれの30歳、女性。母親がAIPと診断され38歳時に死亡、母方祖母は健康だが尿検査からはAIP保因者の疑いありとのことで遺伝を心配し、とくに症状はないものの、本人の希望が強く、同意のもと主治医を通じて遺伝子変異解析紹介となった。東京逡信病院の症例は40歳の女性。2012年とくに誘因なく発症した下腹部痛および筋肉痛がその後も間欠的に出現、各種検査にて原因不明とされていたが、最近になって増強したためAIPが疑われ、確定診断の目的で本人の強い希望により同意を得て主治医から遺伝子解析依頼となった。しかしながら、それぞれ遺伝子解析の結果、これら2家系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

解析した症例は四天王寺病院にてVPと診断されて経過観察中の49歳、女性。本症例ではPPOX遺伝子エクソン12にあるcDNAの1331番目にTからCへの点変異（ヘテロ接合）が認められた。この変異によるアミノ酸置換の結果、この遺伝子から生じた蛋白は酵素蛋白としての活性を失っているものと推定された。本症例については変異部位が明らかとなったことで、血縁関係のある家系の中での変異保因者の同定が可能となったこと、DNA解析により今後の発症予防および発症後の早期診断・早期治療につながる一方で、同変異がみられない場合には発症あるいは次世代への遺伝は完全に否定されること、それらについて家族の希望があれば解析可能であることを、主治医を通じて説明した。

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、平成25年度済生会医学・福祉共同研究「ポルフィリン症」講演会において、「急性ポルフィリン症の診断・遺伝子解析の実際」と題して医師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。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3例中、2例（これらのいずれも生化学的に異常はみられていない）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10家系17症例にとどまる。解析症例数としてはまだ満足できるものではないが、もともと発症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2症例およびVPの疑われた1症例を解析した。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。

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

なし

2. 学会発表

1) 山陰地方で経験したポルフィリン症例と一考察. 第100回日本消化器病学会中国支部例会 (2013年11月30日、米子)

3. その他

1) 急性ポルフィリン症の診断・遺伝子解析の実際・平成25年度済生会医学・福祉共同研究「ポルフィリン症」講演会（平成25年9月1日、大阪）

2) 知っておきたい周辺知識. オーフアンパシフィックホームページ「急性ポルフィリン症」

（<http://www.orphanpacific.com/patient/porphyria/index.html>）

3) 病気の症状と診断フローチャート. オーフアンパシフィックホームページ「急性ポルフィリン症」

（<http://www.orphanpacific.com/patient/porphyria/index.html>）

H. 知的所有権の出願・登録状況

特になし

ポルフィリン症の症例解析とガイドライン作成

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

研究要旨

1. 昨年度に引き続き慈恵医大附属第三病院で骨髄性プロトポルフィリン症を主体に光線過敏症患者の精査・治療・生活指導を行い、骨髄性プロトポルフィリン症患者では家族も含め遺伝子解析をおこなった。
2. 小児の光線過敏症でポルフィリン症と鑑別すべき色素性乾皮症について論文発表した。
3. 光線過敏症の鑑別診断，検査，生活指導をまとめて論文発表した。

A. 研究目的

皮膚型ポルフィリン症患者，特に骨髄性プロトポルフィリン症患者の光線過敏症状の臨床，ポルフィリン体を含む生化学的検査，遺伝子検索を関連付けて検討し，適切な光線防御対策の指導を行うと共に，ガイドライン作成に資する

B. 研究方法

日光曝露状況と生じた光線過敏症状の関連を詳細に聴取し，ポルフィリン体の多寡と症状の軽重の相関を見る．光線過敏症状，ポルフィリン値，肝障害の相関を見る．光線過敏症状の軽重と突然変異の相関を見る．

C. 研究結果

昨年報告した 23 家系，25 症例の骨髄性プロトポルフィリン症の患者に加え，さらに 2 家系 3 症例について遺伝子解析を行った。

D. 考察、結論、

患者，家族はどの程度の光線防御をどのように行えばよいか，情報を求めている．我々は普通の赤血球中プロトポルフィリン値を参考にして，必要な光線防御の徹底度合いを指導しており，ガイドラインに織り込むことができる。

同じ遺伝子変異を持つ同胞間でも赤血球中プロトポルフィリン値や光線過敏症状に差が認められることが多く，この理由については今後，フェロケラターゼ酵素活性の測定を行い，epigenetic な影響を考慮する必要がある。

また，出生後から赤血球プロトポルフィリン値は生涯を通じてほとんど変わらないが，光線過敏症状が実際に発現するのは，5-6 歳以降のことが多い．この理由はまだ明らかではない．皮膚生検で皮膚内のポルフィリン体定量を行えば，何らかの示唆が得られる可能性がある。

E. 研究発表

1. 論文発表

Ono, R., T. Masaki, et al. (2013). "Three school-age cases of xeroderma pigmentosum variant type." *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 29(3): 132-139.

佐藤純子、上出良一：光線過敏症検査，皮膚科の臨床，55 巻 12 号，1528-1535，2013

2. 学会発表

1. 上出良一：光線過敏症と鑑別が必要な疾患，日本皮膚科学会総会，横浜，2013 年 6 月 16 日

急性間欠性ポルフィリン症(AIP) 病因遺伝子異常の解析

研究分担者 大門 眞 弘前大学大学院医学研究科内分泌代謝内科学講座教授

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、急性間欠性ポルフィリン症(AIP)の病因遺伝子異常には、創始者効果に因るものは少なく、家系毎に遺伝子解析を行う必要があり、効果的な遺伝子解析システムの構築が望まれた。そこで、私達は遺伝子解析システムの構築を行い、多くの症例でその有用性を実証してきたので、纏めて報告する。

A. 研究目的

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リン体、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が、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のがなく、家系毎に異なる病因異常をもっているのが通常である。すなわち、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り、私達は、本研究にて、遺伝子解析システムの構築を行い、多くの症例でその有用性を実証してきた。

B. 研究方法

急性間欠性ポルフィリン症(AIP)の病因遺伝子

(ポルホビリノーゲン デアミナーゼ遺伝子)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 直接シークエンシング法およびPCR-クローニング-シークエ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方法を構築し、解析した。

C. 研究結果

図に本邦での既報告例を示す。赤字で示した、山形県の3例、新潟県、岩手県及び東京都の各1件で、遺伝子異常を認めた。

山形県の1例と新潟県の1例は同じ遺伝子異常を持っていた。ハプロタイプ解析より、この2例は同一家系ではなく、この領域が遺伝子異常を起こすホットスポットである可能性が高いと思われた。

D. 考案

急性間欠性ポルフィリン症の遺伝子解析を効率的に行えるシステムを構築し、本邦の⑥家系で遺伝子異常を特定出来た。

E. 結論

急性ポルフィリン症の遺伝子解析を行う方法を確立させ、その1型である、急性間欠性ポルフ

ィリン症では、実際の症例で、その有用性を確認した。

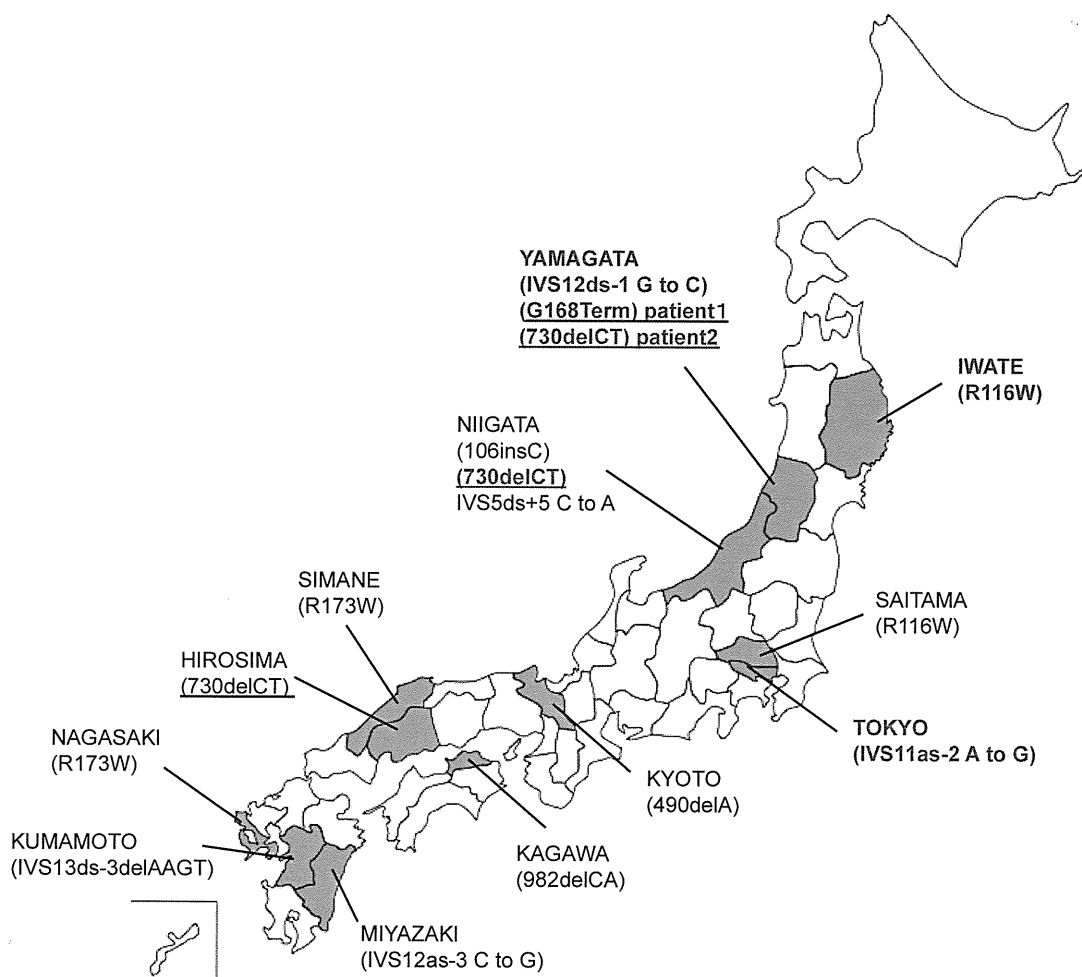


図 本邦での急性間欠性ポルフィリン症遺伝子異常の報告。赤字は本研究での結果。

F. 健康危険情報

無し

in Japanese patients with acute intermittent porphyria. Blood Cells Mol Dis. 2013;51:130-1.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Susa S, Daimon M, Kato T, Maeda N.
A novel G168X mutation and a recurrent 730-731delCT mutation of the porphobilinogen deaminase gene

2. 学会発表

無し

H. 知的財産権の出願・登録状況

無し

ポルフィリン症患者の分子生物学的解析とガイドライン作成に関する研究

研究分担者 竹谷 茂 京都工芸繊維大学教授

研究要旨

ベトナム人先天性赤芽球性ポルフィリン症(CEP)患者の UROS 遺伝子の変異を調べた結果,エキソン2に G/T 変異がにみられ, 作製した V3F 変異 UROS の活性低下する劣性遺伝であった。遺伝性コプロポルフィリン症(HCP)とハーデロポルフィリア(HP)患者の変異 CPOX との比較では, HCP 患者由来の変異酵素は顕著に活性が低下した。一方, HP 患者由来の変異酵素は活性低下するものの顕著ではなく,むしろハーデロポルフィリンを産生するので劣性ホモでのみ発病することが分かった。

A. 研究目的

ポルフィリア患者の基礎的および臨床的な知見を広げるために、ベトナム人先天性赤芽球性ポルフィリン症(CEP)患者の分子変異の解明をめざした。また、遺伝性コプロポルフィリン症(HCP)とハーデロポルフィリア(HP)の発症の分子的相違を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

ベトナム人 CEP 症患者の UROS 遺伝子の変異を PCR とシーケンスを行って調べる。また HCP と HP 患者の CPOX 変異を作製して、大腸菌に発現させて、CPOX 活性と変異酵素の性質を調べる。

(倫理面への配慮)

インフォームドコンセントを行った

C. 研究結果

CEP 患者の常染色体劣性遺伝を証明して、種々の組織での UROgen の蓄積を認めた。UROS 遺伝子の 11,776 番目 G が T に変異し

ており 3 番目の valine 残基の phenylalanine への置換による酵素活性の顕著な減少が分かった。

HCP と HP 患者の CPOX の種々の変異では、HCP 患者では顕著な CPOX 活性の低下が起こる、一方、HP 患者の変異酵素は活性低下するものの顕著ではなく、むしろハーデロポルフィリンノーゲンを産生するので劣性ホモでのみ発病する。

D. 考察

ベトナム人 CEP 患者の遺伝子解析を行って、V3F 変異を同定した。CEP 患者の遺伝子解析は東南アジアでは初めてであるが、既に報告されている日本人 CEP 患者の遺伝子変異と同じであった。得られた変異の起源は誠に興味深い。優性遺伝病 HCP と劣性遺伝病 HP の遺伝形式の違いは長く謎であったが、変異の違いによる異なった CPOX 活性に原因があることを証明した。これは CPOX 活性の機構を解明することにも役立つと考える。

E. 結論

ベトナム人 CEP 患者の CPOX 変異が日本人患者のそれと同じであった。HCP と HP の遺伝形式の違いは CPOX 変異がもたらす活性の変化によることが分かった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. M. Sawamoto, T. Imai, M. Umeda, K. Fukuda, T. Kataoka and S. Taketani (2013) The p53-dependent expression of frataxin controls 5-aminolevulinic acid (ALA)-induced accumulation of protoporphyrin IX and photo-damage in cancerous cells. *Photochem. Photobiol.* 89(1): 163-172.
2. Shiota M, Yasuda Y, Shimaoka M, Tsuritani M, Koike E, Oiki M, Matsubara J, Taketani S, Murakami H, Yamasaki H, Okumoto K, Hoshiai H. (2013) Erythropoietin is involved in hemoprotein syntheses in developing human decidua. *Congenit Anom (Kyoto)*. 53(1): 18-26.
3. Nagayasu E, Ishikawa SA, Taketani S, Chakraborty G, Yoshida A, Inagaki Y, Maruyama H. (2013) Identification of a Bacteria-like Ferrochelatase in *Strongyloides venezuelensis*, an Animal Parasitic Nematode. *PLoS One*. 2013;8(3): e58458.
4. D.H.T. Kim, A. Kawazoe, P.D. Bang, N. T. Thanh, S. Taketani (2013) Congenital Erythropoietic Porphyria: Mutation of the Uroporphyrinogen III Cosynthase Gene in a Vietnamese Patient. *Case Rep. Dermatol.* 5, 104-109.
5. M. Mori, S. Gotoh, S. Taketani, H. Hiai, K Higuchi (2013) Hereditary

cataract in the Nakano cataract mouse is caused by a hypomorphic mutation in the gene for coproporphyrinogen oxidase. *Exp. Eye Res.* 112, 45-50.

6. R. Itoh, K. Fujita, A. Mu, D. H.-T. Kim, T. T. Tai, I. Sagami, S. Taketani (2013) Imaging of Heme/Hemeproteins in Nucleus of the Living Cells Expressing Heme-binding Nuclear Receptors. *FEBS lett.* 587(14): 2131-2136. doi: 10.1016/j.febslet.2013.05.036.
 7. S. Watanabe, M. Hanaoka, M. Ohnuma, S. Taketani and K. Tanaka (2013) Mitochondrial localization of ferrochelatase in a red alga *Cyanidioschyzon merolae* *Plant Cell Physiol.* 54(8):1289-1295. doi: 10.1093/pcp/pct077.
 8. D.H.T. Kim, R. Hino, Y. Adachi, A. Kobori, & S. Taketani (2013) The enzyme engineering of mutant homodimer and heterodimer of coproporphyrinogen oxidase contributes to new insight into hereditary coproporphyrinemia and harderoporphyria. *J. Biochem.* in press.
 9. H. Ida, O. Suyari, M. Shimamura, T.T. Tran, M. Yamaguchi & S. Taketani (2013) Genetic link between heme oxygenase and the signaling pathway of DNA damage in *Drosophila melanogaster*. *Tohoku J. Exp. Med.* 231, 117-125
- ### 2. 学会発表
- 竹谷 茂、五十嵐城太郎、内田 毅、依田 芳卓、古山和道、武田有紀子、安井裕之、佐上有子: 生体金属が関与する細胞内クロストークの新展開. 第 86 回日本生化学会大会、2013.9.11-13. (横浜市)

ALAS2遺伝子の新規転写調節領域の同定

研究分担者 古山和道 岩手医科大学教授

研究要旨

ポルフィリン症の新病型である X 染色体連鎖優性プロトポルフィリン症(XLDPP)は ALAS2 の酵素活性が上昇する様な ALAS2 遺伝子の機能獲得型変異により発症する。従って、XLDPP の発症機構や病態を理解するためには ALAS2 遺伝子の発現調節機構を理解する事が重要である。我々は ALAS2 遺伝子の発現調節機構を明らかにする事を目的に、ALAS2 遺伝子の赤芽球特異的転写調節領域の同定を試みた。その結果、ALAS2 遺伝子の第1イントロンに、赤芽球特異的な転写を調節する事で知られる GATA1 転写因子の結合配列を中心とした赤芽球特異的転写促進領域を同定した。興味深い事に、ALAS2 遺伝子の機能喪失型変異により発症する先天性鉄芽球性貧血患者の ALAS2 遺伝子で、同領域の変異が同定された。この事は、同領域の変異は ALAS2 遺伝子の発現を低下させるが、致死的ではない事を示しており、同領域を介して赤芽球における ALAS2 の転写、ひいては酵素活性が調節できる可能性を示すものと考えられた。

A. 研究目的

ポルフィリン症の新病型である X 染色体連鎖優性プロトポルフィリン症(XLDPP)は、赤芽球におけるヘム生合成系の律速酵素である赤芽球型アミノレブリン酸合成酵素（以下、ALAS2）の酵素活性が上昇する様な ALAS2 遺伝子の機能獲得型変異により発症する。従って、XLDPP の病態を理解するためには ALAS2 の発現調節機構を明らかにする事が非常に重要である。ALAS2 の発現は、転写、翻訳、翻訳後の全ての段階で調節される事が知られているが、今回、我々は転写調節機構に着目し、ALAS2 遺伝子の未知の転写調節領域を同定し、さらにはその調節機構を XLDPP の治療に応用する可能性を検討する事を目的として研究を行なった。

B. 研究方法

1) ALAS2 遺伝子における新規赤芽球特異的エンハンサー領域の同定

赤芽球特異的な転写を制御する転写因子として知られる GATA1 が ALAS2 遺伝子の第1イントロンの特定の領域に *in vivo* で結合している事を、抗 GATA1 抗体を用いたクロマチン免疫沈降法(ChIP)と定量 PCR 法を併用して検討を行なった。さらに、その領域における GATA1 転写因子の結合配列の重要性と、ALAS2 遺伝子の赤芽球特異的発現調節における役割を、Gel Shift 法やルシフェラーゼをレポーターとしたプロモーターアッセイ法を用いて検討した。

2) 先天性鉄芽球性貧血患者における ALAS2 遺伝子非コード領域の変異の同定

次に、エクソームシーケンス法にても原因遺伝子が同定されなかった先天性鉄芽球性貧血症例

の genome DNA を解析し、上記 1) で同定した ALAS2 遺伝子の転写制御領域 (エンハンサー) に変異を有するかどうかを検討した。最後に、同部における変異が転写制御活性に影響するかどうかの検討も行なった。

(倫理面への配慮)

研究方法 2) における遺伝子の解析に際しては、東北大学医学部倫理委員会で承認された実験計画に基づいて患者およびその家族に対する説明を行ない、書面で対象者の了解を得た後に採血を行なった。

C. 研究結果と考察

ALAS2 遺伝子の第 1 イントロンには合計で 17 の GATA1 結合コンセンサス配列が存在するが、赤芽球系培養細胞である K562 細胞中において GATA1 が強く結合していたのは 1 カ所のみであった。この GATA1 結合配列を含む約 130 bp の領域がエンハンサーとして機能するかどうかについてプロモーターアッセイ法を用いて検討したところ、同領域は赤芽球系細胞でのみ ALAS2 のプロモーター活性を 10 倍以上も増強する事が明らかとなった。従って、この領域は ALAS2 遺伝子の発現を赤芽球特異的に活性化するエンハンサーとして機能するものと考えられた。

次にエクソームシーケンス法によっても原因遺伝子が同定できなかった 8 家系 11 例の先天性鉄芽球性貧血患者症例が、ALAS2 遺伝子の上述の赤芽球特異的エンハンサー領域に変異を有するかどうかを検討した所、3 家系 5 症例において同部に変異が同定された。このうち 2 家系 4 症例で同定された変異は GATA1 コンセンサス配列の AGATAA が AGGTAA に変異しており、他の 1 症例では GATA1 コンセンサス配列を含む 33bp が欠失していた。いずれの変異によってもエンハンサー領域には GATA1 が結合し得なくなり、さらにはこれらの変異によりエンハンサー活性自体もほぼ消失した。

ヒト ALAS2 遺伝子には以前よりプロモーター

領域と第 8 イントロンに赤芽球特異的転写調節領域が存在する事が報告されていたが、今回の検討により新たな転写調節領域が第 1 イントロンに存在する事が明らかになった。また、エクソーム解析によっても原因遺伝子が同定されなかった先天性鉄芽球性貧血症例の約半数においてこれらのエンハンサー領域に複数の異なる変異が同定され、それ等の変異によりエンハンサー活性がほぼ消失した事から、同部における遺伝子変異がこれらの症例における先天性鉄芽球性貧血の発症原因であるものと考えられた。この事は、ALAS2 遺伝子の第 1 イントロンに存在するエンハンサーに GATA1 転写因子が結合できなくなると、ALAS2 の酵素活性が低下し、そのために貧血を呈するが、活性の低下の程度は致死的ではないことを意味している。一方で、XLDPP は ALAS2 タンパク質のカルボキシル末端部の欠失を惹起するフレームシフト変異により酵素活性が上昇するために発症する事が知られている。従って、今回新たに同定されたエンハンサーを介する遺伝子発現調節機構は XLDPP の治療薬・治療法開発のターゲットになりうるものと考えられた。

D. 健康危険情報

該当無し

E. 研究発表

1. 論文発表

Kaneko K, Furuyama K, Fujiwara T, Kobayashi R, Ishida H, Harigae H, Shibahara S. Identification of the novel erythroid-specific enhancer for ALAS2 gene and its loss-of-function mutation associated with congenital sideroblastic anemia. *Haematologica*. in press

Furuyama K and Yamamoto M. Differential regulation of 5-aminolevulinate synthase isozymes in vertebrates. *Ferreira GC, Kadish*

KM, Smith KM, Guillard R edited, Handbook of Porphyrin Science, Vol. 27, p.2-41, 2013

2. 学会発表

竹谷 茂、五十嵐城太郎、内田 毅、依田芳卓、古山和道、武田有紀子、安井裕之、佐上有子：生体金属が関与する細胞内クロストークの新展開。第 86 回日本生化学会大会、2013.9.11-13. (横浜市)

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当無し

2. 実用新案登録

該当無し

3. その他

該当無し

遺伝性ポルフィリン症例の全国での診断治療体制の確立の研究

研究分担者 堀江 裕 島根県恩賜財団済生会江津総合病院長

研究要旨

ポルフィリン症の認知度を高めるために、全国79病院を擁する済生会の組織を活用し、研究組織を立ち上げ 年1回の講演会、相談窓口を介しての診断治療の実践活動をおこなっていて電子データ化もしている。

今回、山陰地方で過去40年間のポルフィリン症例をまとめ、日本での頻度などについて推測し、ほぼ欧米と同じ患者さんが存在することを明らかにした。

A. 研究目的

難病疾患ポルフィリン症の診断と治療は一般には困難であり、難渋することが多く致死的になることもある。また 本症例の本邦における頻度は不明であるので、今年度は頻度を推測するために、過去40年に亘り山陰地方で経験した遺伝性ポルフィリン症をまとめ、比率から本症の頻度を推測した。

B. 研究方法

対象は、著者（Y.H）が昭和50年から平成12年までの40年間に診察診断に関わったポルフィリン症例をまとめた。島根県人口 約70万人、鳥取県人口約60万人として計算した。

C. 研究結果

ポルフィリン症のうち 急性間欠性ポルフィリン症 5家系、異型ポルフィリン症1と家系、骨髄性プロトポルフィリン症例4家系であった。遺伝性ではないが、晩発性皮膚ポルフィリン症例は5例（すべて散発性で遺伝性なし）であった。

D. 考察

欧米ではポルフィリン症は人口10万人に数人（2-3人）と報告されている。本邦では山陰

地方で、人口130万人に5家系であり、1家系2-3人潜在者があるとする、10万人に一人の計算になるので、本邦では 人口1億人に対して、1万人の潜在者の患者が存在するものと推測される。今後本症の正確な頻度を調査することは重要な課題である。山陰地方で解析した欠損酵素遺伝子異常は エクソン10のR173Wの点変異であり、長崎県や欧米でもみられる遺伝子異常と同一であり、共通の祖先をもつ可能性が示唆された。

E. 結論

ポルフィリン症例の頻度は人口 10万人に2-3家系あり、欧米なみの頻度であった。欧米と共通の祖先をもつ可能性を持つ症例を山陰地方で経験し、本遺伝子変異（R173は浸透度の高い変異であった）。

G. 研究発表

学会発表

堀江 裕、細田康平、松岡宏至、藤井康善、前田直人、岸本幸廣、村脇義和、富江康史、佐々木祐一郎：山陰地方で経験したポルフィリン症例と1考察。第100回日本消化器病学会中国支部例会、2013.11.30-12.1。（米子市）

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
中野 創	光線過敏症	福井次矢、高木 誠、小室一成	今日の治療指針 2014 年版	医学書院	東京	2014	1103-1105
中野 創	FILE 72 本当はポルフィリン症.	宮地良樹	誤診されている皮膚疾患	メディカルレビュー社	東京	2013	308-311
中野 創	ポルフィリン症の病因、診断、治療	古江増隆	皮膚科臨床アセット 19	中山書店	東京	2013	215-222
近藤雅雄	ポルフィリン体とその前駆物質	和田攻、大久保昭行ほか	臨床検査ガイド2013～2014～これだけは必要な検査のすすめかた・データのよみかた	文光堂	東京	2013	989-992
近藤雅雄	コンパクト基礎栄養学	近藤雅雄	コンパクト基礎栄養学	朝倉書店	東京	2013	1-167
近藤雅雄	ポルフィリン代謝異常症	小川 聡	改定第8版、内科学書 vol.5 内分泌疾患、代謝・栄養疾患	中山書店	東京	2013	424-430
大門 真	急性ポルフィリン症		稀少疾患ライブラリー	CareNet	東京	2013	http://www.carenet.com/report/library/general/rare/index.html#02
堀江 裕	ポルフィリン症難病指定に向けて－症例や治療をわかりやすく解説－		ポルフィリン症難病指定に向けて－症例や治療をわかりやすく解説－	いまゐネット	島根	2013	33分DVD

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
中野 創	びまん性色素沈着	Modern Physician	33	962-966	2013
中野 創	分類と診断のポイント、最近の話題	MB Derma	203	73-78	2013
近藤雅雄、網中雅仁	赤芽球5-アミノレブリン酸合成酵素の異常とポルフィリン代謝.	ALA-Porphyrin Science	3	印刷中	2013
近藤雅雄、堀江裕	先天性ポルフィリン症	別冊日本臨牀、血液症候群 (I) —その他の血液疾患を含めて—、第2版	21	456-460	2013
堀江裕、近藤雅雄	骨髄性プロトポルフィリン症	別冊日本臨牀、血液症候群 (I) —その他の血液疾患を含めて—、第2版	21	461-465	2013
近藤雅雄、網中雅仁	遺伝性コプロポルフィリン症	別冊日本臨牀、血液症候群 (I) —その他の血液疾患を含めて—、第2版	21	482-485	2013
網中雅仁、近藤雅雄	鉛中毒によるポルフィリン症	別冊日本臨牀、血液症候群 (I) —その他の血液疾患を含めて—、第2版	21	490-493	2013
近藤雅雄	δ アミノレブリン酸	「内科」特集、検査値を読む2013	111(6)	1301	2013
近藤雅雄	ポルフィリン (コプロポルフィリン、プロトポルフィリン、ポルホビリノゲン)	「内科」特集、検査値を読む2013	111(6)	1302-1303	2013
Susa S, Daimon M, Kato T, Maeda N.	A novel G168X mutation and a recurrent 730-731delCT mutation of the porphobilinogen deaminase gene in Japanese patients with acute intermittent porphyria.	Blood Cells Mol Dis	51	130-131	2013
Ono R, Masaki T, Takeuchi S, Shimizu A, Tanioka M, Kambe N, Matsue H, Kamide R, Nishigori C	Three school-age cases of xeroderma pigmentosum variant type.	Photodermatol Photoimmunol Photomed	29(3)	132-139	2013
佐藤純子、上出良一	光線過敏症検査	皮膚科の臨床	55(12)	1528-1535	2013

Kaneko K, Furuyama K, Fujiwara T, Kobayashi R, Ishida H, Harigae H, Shibahara S	Identification of the novel erythroid-specific enhancer for ALAS2 gene and its loss-of-function mutation associated with congenital sideroblastic anemia.	Haematologica		in press	
M. Sawamoto, T. Imai, M. Umeda, K. Fukuda, T. Kataoka, S. Taketani	The p53-dependent expression of frataxin controls 5-aminolevulinic acid (ALA)-induced accumulation of protoporphyrin IX and photo-damage in cancerous cells.	Photochem Photobiol	89(1)	163-172	2013
Shiota M, Yasuda Y, Shimaoka M, Tsuritani M, Koike E, Oiki M, Matsubara J, Taketani S, Murakami H, Yamasaki H, Okumoto K, Hoshiai H.	Erythropoietin is involved in hemoprotein syntheses in developing human decidua.	Congenit Anom	53(1)	18-26	2013
Nagayasu E, Ishikawa SA, Taketani S, Chakraborty G, Yoshida A, Inagaki Y, Maruyama H.	Identification of a Bacteria-like Ferrochelatase in <i>Strongyloides venezuelensis</i> , an Animal Parasitic Nematode.	PLoS One	8(3)	e58458	2013
D.H.T. Kim, A. Kawazoe, P.D. Bang, N.T. Thanh, S. Taketani	Congenital Erythropoietic Porphyria: Mutation of the Uroporphyrinogen III Cosynthase Gene in a Vietnamese Patient.	Case Rep. Dermatol.	5	104-109	2013
M. Mori, S. Gotoh, S. Taketani, H. Hiai, K. Higuchi	Hereditary cataract in the Nakano cataract mouse is caused by a hypomorphic mutation in the gene for coproporphyrinogen oxidase.	Exp. Eye Res.	112	45-50	2013
R. Itoh, K. Fujita, A. Mu, D.H.-T. Kim, T.T. Tai, I. Sagami, S. Taketani	Imaging of Heme/Hemeproteins in Nucleus of the Living Cells Expressing Heme-binding Nuclear Receptors.	FEBS lett.	87(14)	2131-2136	2013

S. Watanabe, M. Hanaoka, M. Ohnuma, S. Taketani, K. Tanaka	Mitochondrial localization of ferrochelatase in a red alga <i>Cyanidioschyzon merolae</i>	Plant Cell Physiol	54(8)	1289-1295	2013
D. H. T. Kim, R. Hino, Y. Adachi, A. Kobori, S. Taketani	The enzyme engineering of mutant homodimer and heterodimer of coproporphyrinogen oxidase contributes to new insight into hereditary coproporphyrinuria and hemoerythropoiesis.	J. Biochem		in press	
H. Ida, O. Suyari, M. Shimamura, T. T. Tran, M. Yamaguchi, S. Taketani	Genetic link between heme oxygenase and the signaling pathway of DNA damage in <i>Drosophila melanogaster</i> .	Tohoku J. Exp. Med.	231	117-125	2013

IV. 主な研究成果の刊行物・別冊

今日の治療指針

私はこう治療している

監修 山口 徹 北原光夫
総編集 福井次矢 高木 誠 小室一成

TODAY'S
THERAPY 2014

医学書院

表1 薬疹の発疹型と原因薬剤

発疹型	主な原因薬剤
播種状紅斑丘疹型・多形紅斑型	抗菌薬、解熱鎮痛薬、抗てんかん薬（カルバマゼピン、ラモトリギンなど）、アロプリノール、造影剤など
じん麻疹型	抗菌薬（セファクロル、ミノサイクリンなど）、解熱鎮痛薬、造影剤など
光線過敏型	ニューキノロン系抗菌薬、チアジド系降圧利尿薬、消炎鎮痛薬（ケトプロフェン、ピロキシカムなど）、ピルフェニドンなど
苔癬型	ACE阻害薬など
固定薬疹	アリイソプロピルアセチル尿素、解熱鎮痛薬など

*合剤であることが多い。

表2 重症薬疹の原因薬剤

発疹型	主な原因薬剤
Stevens-Johnson症候群・中毒性表皮壊死症	抗菌薬（セフェム系、ピリドンカルボン酸系など）、解熱鎮痛薬（ロキソプロフェンナトリウム、アセトアミノフェンなど）、抗てんかん薬（カルバマゼピン、ゾニサミド、フェニトイン、バルプロ酸ナトリウムなど）、アロプリノール、総合感冒薬、消化性潰瘍治療薬など
薬剤性過敏症候群	抗てんかん薬（カルバマゼピン、ラモトリギン、フェニトイン、フェノバルビタール、ゾニサミド）、アロプリノール、メキシレチン塩酸塩、サラゾルスルファピリジン、ジアフェニルスルホン、ミノサイクリン

ギ一薬の内服を併用する。皮疹が広範囲で勢いが強いとき、痒痒が強いとき、発熱を伴うときには、ステロイドの内服を併用する。

【処方例】 下記の薬剤を症状に応じて適宜用いる。

- アレグラ錠 (60mg) 2錠 分2 朝・夕食後 回
- ネリゾナユニバーサルクリーム 1日2回 塗布
症状が強い場合には、2)を3)に変更し、さらに4)を追加する。
- デルモベートクリーム 1日2回 塗布
- プレドニン錠 (5mg) 4-6錠 分2-3 朝・(昼)・夕食後

⑤ 重症薬疹

Stevens-Johnson症候群、中毒性表皮壊死症、薬剤性過敏症候群には入院治療を行う。Stevens-Johnson症候群と中毒性表皮壊死症で眼の充血や痛みがあるときには、必ず眼科専門医へ紹介する。

【処方例】 下記のいずれかを用いる。

- プレドニン錠 (5mg) 10錠 分3 (1日投与量は体重1kgあたり1mg前後)
- ソル・メドロール注 1回1,000mg 1日1回 点滴静注

1)で病勢がおさまらなければ増量し、効果が認められればほぼ病勢がおさまるまで同量を維持し、その後減量する。2)は3日間連続で投与し、その後は1)程度の量のプレドニンを処方し、増悪がないのを確認して減量を行う。Stevens-Johnson症候群や中毒性表皮壊死症で上記の治療による効果が認められない場合には、血漿交換療法、あるいは免疫グロブリン製剤（保険適用外）を併用する。

光線過敏症

photosensitive disorders

中野 創 弘前大学大学院准教授・皮膚科学

⑥ 病態

光線過敏症は健常人では反応を起こさない光線曝露で、皮膚に異常反応を生じる疾患の一群であり、病因は疾患ごとに多様である。日光にはUVB、UVA、および可視光線などが含まれるが、これらのうちのどれが病変を惹起する主要な波長（作用波長）になっているかは疾患によって異なる。光線過敏症を分類すると、①光アレルギー性、②遺伝性、③特発性、④その他に分けられる。ここでは触れないが、ペラグラ、全身性エリテマトーデス（SLE）、アトピー性皮膚炎、単純疱疹など日光曝露で皮疹が誘発される疾患も臨床的に重要である。

⑦ 診断

病因は多彩であるが、日光曝露で症状が出現、増悪する点はその疾患にも共通している。したがって、原則として皮疹は露光部位である顔面、前胸部、項部、前腕、手背などに生じる。ただし、女性では化粧などでマスクされるために顔面に皮疹が現れないことがあり、注意を要する。自身が光線の関与に気づいていないこともしばしばである。そのほか、光線曝露後発症までの時間や皮疹の持続時間、皮疹の性状、薬剤使用歴、家族歴の聴取を行う。診