

201324157B

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：新病型の診断法と  
新しい診療ガイドラインの確立に関する研究

平成 24 年度～ 25 年度 総合研究報告書

研究代表者 中 野 創

平成 26 (2014) 年 3 月

## 目 次

I. 総合研究報告	
遺伝性ポルフィリン症：新病型の診断法と新しい診療ガイドラインの確立に関する研究…………… 1	
中野 創	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表……………	11
III. 研究成果の刊行物・別冊……………	17

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 porphyria	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
XLDP	X-linked dominant protoporphyria	X連鎖優性プロトポルフィリン症
ALAS	$\delta$ -Aminolevulinic acid synthase	$\delta$ -アミノプリン酸合成酵素
ALAD	$\delta$ -Aminolevulinic acid dehydratase	$\delta$ -アミノプリン酸脱水酵素
HMBS	Hydroxymethylbilane synthase	ハイドロキシメチルピラン合成酵素
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	Freeochelatase	フェロケラターゼ
ALA	$\delta$ -Aminolevulinic acid	$\delta$ -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ピラン

# I. 総括研究報告

遺伝性ポルフィリン症：新病型の診断法と  
新しい診療ガイドラインの確立に関する研究

研究代表者 中野 創 弘前大学大学院医学研究科

研究要旨

遺伝性ポルフィリン症の新規 29 家系を収集し、遺伝子診断により 21 家系で確定診断を得ることができた。新病型 X 連鎖優性プロトポルフィリン症が疑われた 23 家系について遺伝子診断を行ったが、原因遺伝子 ALAS2 に病的変異は同定されなかった。新規に変異解析を検討すべき遺伝子発現調節領域が ALAS2 に同定され、遺伝子診断の検索対象が広がった。アンケート調査によって、ポルフィリン症患者の QOL が非常に低いことが判明したが、新しいサンスクリーン剤使用法の有用性が認められ、患者 QOL の上昇に資すると期待された。診断・治療の困難さを克服するために、利便性の高い診断・治療ガイドラインの確立が必要である。新規症例が未だに一定数潜在していたことから、遺伝性ポルフィリン症の分子生物学的診断法による確定診断が必要であり、今後も症例の集積と確定診断例の分析が継続されるべきである。

分担研究者：

所属機関 近畿大学医学部

氏名 川田 暁

所属機関 東京都市大学

氏名 近藤雅雄

所属機関 山陰労災病院

氏名 前田直人

所属機関 東京慈恵医科大学付属第三病院

氏名 上出良一

所属機関 弘前大学大学院医学研究科

氏名 大門 真

所属機関 京都工芸繊維大学

氏名 竹谷 茂

所属機関 岩手医科大学

氏名 古山和道

所属機関 済生会江津総合病院

氏名 堀江 裕

研究協力者：

所属機関 弘前大学医学部

氏名 赤坂英二郎

所属機関 鳥取大学

氏名 難波栄二

所属機関 山形大学

氏名 諏佐真治

所属機関 聖マリアンナ医科大学

氏名 網中雅仁

所属機関 東京都済生会中央病院

氏名 足立智英

所属機関 金沢赤十字病院

氏名 川原 繁

所属機関 北社会保険病院

氏名 落合香織

## 1 研究目的

遺伝性ポルフィリン症はヘム代謝系に関わる 8 つの酵素のいずれかの活性低下により、ポルフィリン体あるいはその前駆体が蓄積することによって生じる疾患群である。本疾患群は最近加わった新たな病型である X連鎖優性プロトポルフィリン症 (X-linked dominant protoporphyria: XLDP) を加え、現在 9 つの病型に分かれており、光線過敏症状、消化器症状、神経精神症状のいずれかを種々の程度に組み合わせて発症する。これらの病型は遺伝性であり、従って、現時点では根本的治療法がなく、対症療法で治療されている。急性の消化器症状や神経精神症状を呈する病型や重度の肝障害を合併する病型では死の転帰をとることもあり、光線過敏症状が主体の病型では既存のサンスクリーン剤が無効であるために、日常の光線曝露が制限され、患者の QOL が著しく低い。さらに、遺伝性ポルフィリン症は経験することがまれな疾患であり、定形的な症状を示さないことが多いため、正確に診断されていない症例が多いことが本研究班による以前の研究で明らかになった。そこで、今回は新病型 XLDP の遺伝学的および生化学的診断法を確立し、9 つ全ての病型の確定診断を可能にする環境を整備することを目的として、基礎および臨床医学的研究を行った。また、より正確な診断とエビデンスに基づいた適切な治療が行われることを目的として、新しいガイドラインの策定のための臨床疫学的研究を行った。さらに光線過敏症の原因となる光線を効果的に防御するために新しいサンスクリーン剤の開発も検討した。得られた研究成果を社会に還元する目的で、情報ネットワーク整備にも取り組んだ。

## 2 研究方法

1) XLDP の遺伝子診断法および生化学的診断法の確立：XLDP の原因遺伝子である *ALAS2* 遺伝子の全エクソンおよびその近傍のイントロン領域の塩基配列を決定するた

めに、配列特異的プライマーを設定した。これらプライマーと XLDP 疑い患者のゲノム DNA を用いて、PCR 法により *ALAS2* 遺伝子を増幅し、キャピラリーシーケンサーを用いて遺伝子変異解析を行った。*ALAS2* 酵素の C 末端の欠失を反映する遺伝子欠失を検出するために、MLPA 法による遺伝子コピー数決定法を設定した。XLDP は遺伝子変異に基づく *ALAS2* 酵素の活性上昇により発症するため、これを検出するために *ALAS2* 酵素の野生型および変異型リコンビナントタンパクを発現するベクターを作成し、大腸菌でタンパクを発現させ、酵素活性を測定した。骨髄性プロトポルフィリン症 (EPP) では重篤な肝障害を併発することが知られるが、これに関連する生物学的因子を明らかにするために、ポルフィリン輸送体タンパクである *ABCG2* の多様性について検討した。

2) 遺伝性ポルフィリン症新規症例の確定診断と情報分析：全国ポルフィリン代謝障害友の会 (名称：さくら友の会) やポルフィリン症診療医師の全国ネットワーク等を通じて紹介された遺伝性ポルフィリン症家系の計 29 家系について、臨床症状および検査成績を分析し、確定診断のために遺伝子診断を行った。また、遺伝性ポルフィリン症患者の診断・治療後に自覚症状等がどのように変化するかを明らかにするために、全国ポルフィリン代謝障害患者会に所属するポルフィリン症患者 61 名を対象として、病型別に年齢・性・地理的分布、発症年齢、発症要因、自覚症状、合併症および食生活等の生活習慣についてのアンケート調査を行った。

3) 新しいガイドラインの作成準備：本邦では未だポルフィリン症診療のガイドラインが制定されていないため、海外におけるポルフィリン症診療の実態を参考に、これまで得られている知見と照合しつつ、本邦の診療実態に合わせたガイドライン制定のための資

料収集を行った。

- 4) 新しいサンスクリーン剤の開発：これまでに開発されているサンスクリーン剤は単剤では光線防御効果に乏しいため、組み合わせで使用することによる有効性について、27例の遺伝性ポルフィリン症患者を被験者として有効性と安全性を検討した。
- 5) 遺伝性ポルフィリン症情報ネットワークの整備：国民全般はもちろん、一般医家においても遺伝性ポルフィリン症の認知度は未だ低いため、更なる啓蒙のために、既存のさくら友の会ホームページの充実を図るとともに、ポルフィリン症について平易に解説した患者向けガイドブックを作成した。倫理面への配慮については、全ての被験者からインフォームド・コンセントを得るとともに、ヘルシンキ宣言、政府および関連学会が制定した遺伝子を含む生体由来検体の解析研究に関する指針、ガイドライン等を遵守した。また、研究実施施設における倫理委員会の承認も得た。

### 3 研究結果

- 1) XLDP の遺伝子診断法および生化学的診断法の確立：XLDP の原因遺伝子 *ALAS2* のタンパクコード領域およびその近傍の塩基配列を決定する方法を確立した。また、*ALAS2* 酵素タンパクのカルボキシル末端に相当する遺伝子領域のコピー数を決定するための方法を MLPA 法により確立した。さらに、*ALAS2* 遺伝子の新たな転写調節領域が明らかになり、本領域の塩基配列の変化が XLDP 発症に影響を与える可能性があることが判明した。一方、*ALAS2* 酵素の発現ベクターを用いた実験により、同酵素の活性測定法を確立するとともに、カルボキシル末端の 20~33 アミノ酸の欠失により酵素活性の上昇が認められ、XLDP の発症機序が機能獲得型変異であることが裏付けられた。ポルフ

ィリン輸送体 *ABCG2* をコードする *ABCG2* 遺伝子の多型と肝障害との関係については有意な所見が得られなかった。

- 2) 症例の確定診断と情報分析：臨床的にポルフィリン症が疑われた外国人 2 家系（それぞれカンボジア、ベトナム）を含む 29 家系において遺伝子診断あるいは生化学的診断を行い、21 家系で遺伝子変異を同定し、確定診断を得た。その内訳は EPP12 家系、異型ポルフィリン症 4 家系、急性間欠性ポルフィリン症 3 家系、遺伝性コプロポルフィリン症 1 家系、先天性ポルフィリン症 1 例であった。臨床的に EPP が疑われたが、原因遺伝子である *FECH* 遺伝子に変異が同定できなかった家系が収集済みの症例と合わせて 23 家系あり、これらは XLDP である可能性があったため、*ALAS2* 遺伝子の変異を検索したが、病的変異は同定されなかった。また、本邦では遺伝性の発症が確認されていない晩発性皮膚ポルフィリン症の 4 症例について、原因遺伝子である *UROD* 遺伝子の遺伝子配列を調べたが、変異はみられなかった。遺伝子診断の結果と臨床知見とを統合して分析したところ、EPP においては大部分の確定診断症例で、赤血球プロトポルフィリン値が正常上限 ( $86 \mu\text{g/dL RBC}$ ) の 5 倍以上であった。一方、明らかな光線過敏がありながら、*FECH* 遺伝子および *ALAS2* 遺伝子のいずれにも変異を認めなかった 23 家系では赤血球プロトポルフィリン値がおおむね  $200 \mu\text{g/dL RBC}$  未満と軽度上昇にとどまっていた。また、遺伝性ポルフィリン症患者 61 名を対象とした生活習慣等に関するアンケート調査を行った結果、ポルフィリン症自体の多彩な症状に加えて、多彩な合併症および自覚症状を有することが分かった。
- 3) 新しいガイドラインの作成：遺伝性ポルフィリン症の診断・治療に資する本邦初の診療ガイドラインを確立するために、これまでの

臨床的知見を分析するとともに、海外のポルフィリン診療の実態を分析した。海外においては患者および医療従事者を対象とした主な団体として American Porphyria Foundation, British Porphyria Association, European Porphyria Network があり、インターネット上で診断や治療に関する情報提供を行っていることがわかった。ガイドラインとしては海外の学術雑誌に英文で2種類が公表されており、診断・治療の要点とともに急性症状を誘発する危険性のある薬剤リストなど、実地診療に有用な情報を記載していた。

- 4) 新しいサンスクリーン剤の開発：光線過敏に対する新規予防薬の開発を行なった。すでに開発済みの化粧料の組み合わせの2種類を27例の遺伝性ポルフィリン症患者に使用してもらい、その有効性を全例で確認できた。また、6か月以上、最長2.5年の使用においても副作用がみられず、長期使用の安全性が確認された。
- 5) 遺伝性ポルフィリン症情報ネットワークの整備：さくら友の会の既存のインターネット・ホームページの情報を最新のものに更新するとともに、ポルフィリン症患者およびその家族のために、疾患についての分かりやすい解説や、全国の相談窓口等を紹介した「ポルフィリン症相談ガイドブック」を作成し、関係医療機関に配布した。また、ポルフィリン症の理解を深めると共に、難病指定を推進するため、啓蒙用の電子媒体「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—」をDVDとして作成し、関係各方面に配布した。

#### 4 考察

平成24年、25年の2年間で日本人27家系が新規に診断され、非常にまれな疾患とされながら、未だに潜在的な家系が少なくないことが判明し

た。EPP, XLDPのいずれでもないと考えられる症例については、遺伝性かどうかも含めて今後とも病因・病態解明のための研究が必要であろう。ことに、遺伝子診断を行って初めて確定診断を行い得た症例が多く、今後も症例の集積を行って正しい診断の元に、適切な医療を供給できるようにする努力が必要である。遺伝性ポルフィリン症の障害は診断・治療後においても深刻であり、いつまた発症するのかについての不安、生命の不安、遺伝の不安、社会復帰の不安、日常生活の不安、学習環境の不安、人間関係の不安等々様々な不安を抱えており、診断後もこの点を深く認識することが重要である。ガイドライン作りもこの点を盛り込む必要があろう。

本研究の達成度であるが、XLDPの診断法確立については100%達成できた。現在9病型全ての遺伝子診断による確定診断が可能になった。ガイドライン作成については十分な情報を得たと考ええるが、公表は間に合わなかった。新知見が得られたため、ガイドラインに盛り込むべき内容が膨大になり、完成にはさらに時間を要する見込みである。新規症例の紹介が増え、情報ネットワーク整備によるものと評価する。

研究成果の学術的・国際的・社会的意義については、本研究で得られた結果は原著論文として海外で11編、国内で5編の学術雑誌に掲載もしくは掲載予定であり、このことは学術的・国際的に研究成果が認められたことを示し、意義が高い。著書や総説等の出版業績は38編、口頭発表は39編の多数に及び、ポルフィリン症に関する医学的知見の国内における普及に大いに役立った。また、確定診断を目的とした遺伝性ポルフィリン症の遺伝子診断ならびに生化学的診断については、本研究班の研究者によって事実上、国内全症例の解析がなされており、医療従事者のみならず患者側からの社会的要請が大きくなっている。

将来の展望については、遺伝性ポルフィリン症の新規症例が今後も一定数発生することが確実であり、本研究で確立した遺伝子診断法および生



化学的診断法による遺伝性ポルフィリン症の確定診断が、これからも必要とされることは間違いない。重度の肝障害や急性の消化器・神経症状を伴う病型においては、これら合併症を誘発する因子が未だ十分明らかでなく、今後の研究課題である。

研究内容の効率性については、研究班員は東北、関東、関西、中国に地理的に分散して所属しており、国内の患者情報収集等を効率よく遂行できた。各班員の研究分担領域は重複しておらず、時間、財源双方の面で最適な効率で研究がなされた。

## 5 結論

2年間にわたる本研究の結果、本邦においては潜在的なポルフィリン症患者がなお相当数存在すると考えられ、遺伝子診断及び生化学的診断による確定診断技術を継承する必要があると考えられる。根治的治療がないため、更なる病態解明のためにポルフィリン症の臨床研究が継続される必要がある。

## 6 研究発表

### 1) 国内

口頭発表 36 件

原著論文による発表 5 件

それ以外（レビュー等）の発表 37 件

論文・著書・電子媒体発表

H25

1. 中野創. 光線過敏症. 今日の治療指針 2014 年版. 福井次矢ら総編集. 医学書院, p1103-1104. 2013.
2. 中野創. FILE 72 本当はポルフィリン症. 誤診されている皮膚疾患. 宮地良樹編. メディカルレビュー社, p308-311. 2013.
3. 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 : 印刷中, 2013.
4. 堀江裕, 近藤雅雄: 骨髄性プロトポルフィリン症, 血液症候群 (I), -その他の血液疾患を含めて-, 第 2 版, 日本臨牀社, p461-465. 2013.
5. 近藤雅雄, 堀江裕: 先天性ポルフィリン症, 血液症候群 (I), -その他の血液疾患を含めて-, 第 2 版, 日本臨牀社, p456-460. 2013.
6. 近藤雅雄, 網中雅仁: 遺伝性コプロポルフィリン症, 血液症候群 (I), -その他の血液疾患を含めて-, 第 2 版, 日本臨牀社, p482-485. 2013.
7. 網中雅仁, 高田礼子, 近藤雅雄: 鉛中毒によるポルフィリン症, 血液症候群 (I), -その他の血液疾患を含めて-, 第 2 版, 日本臨牀社, p490-493. 2013.
8. 近藤雅雄:  $\delta$  アミノレブリン酸, 内科, 111(6) : 1301, 2013.
9. 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, 111 (6) : 1302-1303, 2013.
10. 近藤雅雄: ポルフィリン体とその前駆物質, 臨床検査ガイド 2013-2014, 文光堂, p989-992, 2013
11. 近藤雅雄: ポルフィリン症, 内科学書, 中山書店, p424-430, 2013.
12. 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.
13. 前田直人. 肝赤芽球性ポルフィリン症. 新領域別症候群シリーズ. 血液症候群 (第 2 版) I. 日本臨牀社, p466-468. 2013.
14. 前田直人. 急性間欠性ポルフィリン症. 新領域別症候群シリーズ. 血液症候群 (第 2 版) I. 日本臨牀社, p469-475. 2013.
15. 前田直人. 異型 (多様性) ポルフィリン症. 新領域別症候群シリーズ. 血液症候群 (第 2 版) I. 日本臨牀社, p476-478. 2013.
16. 前田直人. ALAD 欠損性ポルフィリン症. 新領域別症候群シリーズ. 血液症候群 (第 2 版) I. 日本臨牀社, p479-481. 2013.
17. 堀江裕; 先天性ポルフィリン症. 先天性代謝

異常ガイドブック. 総編集 遠藤文夫; 専門編集 山口清次, 大浦敏博, 奥山虎之, 中山書店, p272-273. 2013.

18. 堀江裕, 近藤雅雄. 骨髄性プロトポルフィリン症. 血液症候群 (第 2 版), 別冊, 日本臨床. 461-465, 2013.
19. 近藤雅雄, 堀江裕; 先天性ポルフィリン症 (Günther 症) 血液症候群 (第 2 版). 別冊日本臨床. 456-460, 2013.
20. 堀江裕. ポルフィリン症例の相談窓口の全国展開. ポルフィリン症ガイドブック. 2013.
21. 堀江裕. 肝性ポルフィリン症, 臨床病態学 (第 2 版) 肝疾患. 北村聖総編集. p149-148. 2013.
22. 堀江裕. ポルフィリン症. 今日の神経疾患治療指針 第 2 版. 水澤英洋ほか編集. 医学書院. p770-773, 2013.
23. 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—」. DVD, 33 分. 2013.

## H24

1. 中野創. 晩発性皮膚ポルフィリン症 (家族性) (fPCT). 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.20 先天性代謝異常症候群 (第 2 版) 下, 日本臨床社, p193-197, 2012.
2. 中野創. 肝赤芽球性ポルフィリン症 (HEP). 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.20 先天性代謝異常症候群 (第 2 版) 下, 日本臨床社, p198-201, 2012.
3. 中野創. 先天性赤芽球性ポルフィリン症 (CEP). 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.20 先天性代謝異常症候群 (第 2 版) 下, 日本臨床社, p202-206, 2012..
4. 中野創. 赤芽球性プロトポルフィリン症 (EPP). 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.20 先天性代謝異常症候群 (第 2 版) 下, 日本臨床社, p207-211, 2012..
5. 中野創. 多様化する光線過敏症. ヘム合成経路とポルフィリン症. MB Derma 2012; 191(4): 25-30.
6. 中野創. 肝障害と晩発性皮膚ポルフィリン症. Visual Dermatology. 2012 ; 11(11) : p1168-1172.
7. 中野創. 遺伝子診断と皮膚疾患. 日皮会誌. 2012 ; 122(8) : 2057-2063.
8. 山田英明, 中尾由絵, 中野創, 澤村大輔, 上出良一. 異型ポルフィリン症の 1 例. 臨床皮膚科. 2012;66(11): 865-869.
9. 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. 2012; 1(1):33-43.
10. 近藤雅雄, 矢野雄三, 浦田郡平: 日本の遺伝性ポルフィリン症~1920 年 (第一例報告) から 91 年間 (2010 年) の集計, ALA-Porphyrin Science. 2012; 1(2) : 73-82.
11. 近藤雅雄: ポルフィリンーヘム代謝異常症, ポルフィリンーヘム代謝異常症: 概論, 日本臨床社, 別冊日本臨床, 領域別症候群シリーズ No.20, 先天代謝異常症候群 (第 2 版), p165-175, 2012.
12. 前田直人. 急性間欠性ポルフィリン症 (AIP). 新領域別症候群シリーズ. 先天性代謝異常症候群 (第 2 版) 下. 日本臨床社, p176-181, 2012.
13. 前田直人. ALAD 欠損性ポルフィリン症 (ADP). 新領域別症候群シリーズ. 先天性代謝異常症候群 (第 2 版) 下. 日本臨床社, p182-184, 2012.
14. 前田直人. 異型 (多様性) ポルフィリン症 (VP). 新領域別症候群シリーズ. 先天性代謝異常症候群 (第 2 版) 下. 日本臨床社, p185-187, 2012.
15. 前田直人. 遺伝性コプロポルフィリン症 (HCP). 新領域別症候群シリーズ. 先天性代謝異常症候群 (第 2 版) 下. 日本臨床社, p188-190, 2012.

16. 前田直人. 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/porphyrin/index.html>), 2013.
  17. 前田直人. 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/porphyrin/index.html>), 2013.
  18. 竹谷茂. Chau Tuan Thanh 亜鉛—プロトポルフィリン: 安全な食肉色素の開発のための基礎的研究. *New Food Industry*, 2012; 54(7):7-15.
  19. 堀江裕. ポルフィリア. イヤーノート 2012, 岡庭 豊, 荒瀬 康司, 三浦和雄 編集, メデックメディア出版, 東京, 2012.
- 学会発表
- H25
1. 中野創. 皮膚科領域の遺伝子診断. 第1回福島皮膚科スプリングセミナー. 2013.5.17. 福島.
  2. 中野創. 臨床医のための遺伝子診断. 第112回日本皮膚科学会総会学術大会. 2013.6.14. 横浜.
  3. 中野創. 遺伝性疾患の検査法. 第112回日本皮膚科学会総会学術大会. 2013.6.15. 横浜.
  4. 近藤雅雄: 難病としての遺伝性ポルフィリン症の現状, せたがや福社區民学会. 第4回大会, 要旨集 p42, 2013, 東京.
  5. 近藤雅雄: ヘム生合成調節機序と代謝異常, 第3回ポルフィリン ALA 学会年回プログラム・要旨集, p10, 2013, 東京.
  6. 近藤雅雄: 我が国のポルフィリン症の現状と未来, 平成 25 年度済生会医学・福祉共同研究発表会, 2013, 大阪.
  7. 網中雅仁, 近藤雅雄, 高田礼子, 山内 博: 新たなポルフィリン症病型分類を踏まえた一般生化学検査所見と病型との関連性, 第 72 回日本公衆衛生学会, 2013. 三重.
  8. 網中雅仁, 近藤雅雄, 高田礼子: 高齢者に対する抗酸化食材を用いた酸化ストレス抑制効果, 第 22 回日本臨床環境医学会学術集会, 2013, 東京.
  9. 太田麗, 石塚昌宏, 佐野悠樹, 井上克司, 田中徹, 近藤雅雄: ALA 由来の PPIX の蓄積は鉄の投与により抑制される, 第 37 回鉄バイオサイエンス学会学術集会, 抄録集 p.52, 2013, 東京.
  10. 古山和道. ヘム(鉄-プロトポルフィリン IX) が関与する細胞内クロストーク機構 シンポジウム「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. 横浜.
  11. 上出良一: 光線過敏症と鑑別が必要な疾患, 第 112 回日本皮膚科学会総会学術大会, 2013. 6.16. 横浜.
  12. 加藤麻衣子, 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 -第 3 報-. 第 77 回日本皮膚科学会東京支部学術大会, 2014.2.15-16. 東京.
  13. 立林めぐ美, 大磯直毅, 吉田益喜, 川田暁, 中野創, 松尾仁子. 晩発性皮膚ポルフィリン症の 1 例. 第 65 回日本皮膚科学会西部支部学術大会, 2013.11.9-10. 鹿児島.
  14. 前田直人. 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, 2013.11.30. 米子.
  15. 前田直人. 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, 2013.9.1. 大阪.
  16. 竹谷茂. ヘムによるヘム合成調節と調節因子の作用機序. 第 86 回生化学会大会 (シンポジウム) 2013. 9. 横浜.

H24

1. 中野創. 教育講演 14 太陽紫外線環境と皮膚. 遺伝性皮膚ポルフィリン症の遺伝子診断. 第 111 回日本皮膚科学会総会. 2012.6.2. 京都.
2. 中野創. 皮膚科領域における最近の話題. 県南地域皮膚科懇話会. 2012.7.12.八戸.
3. 中野創, 上出良一, 錦織千佳子, 川田 暁, 澤村大輔. 異型ポルフィリン症の遺伝子診断. 第 34 回日本光医学・光生物学会. 2012.7.28. 神戸.
4. 中野創, 上出良一, 錦織千佳子, 川田 暁, 澤村大輔. 異型ポルフィリン症: *PPOX* 遺伝子変異同定による確定診断. 第 64 回日本皮膚科学会西部支部学術大会. 2012.10.28. 広島.
5. 近藤雅雄: 食生活と免疫強化, 日本抗加齢医学会, SEMINAR 2012, Sunday, March25, Tokyo, p.1-31, 2012, 東京.
6. 近藤雅雄: 先天性ポルフィリン症の疫学, 病態, 臨床, 平成 24 年度済生会医学・福祉共同研究発表会, 2012, 大阪.
7. 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, 日本衛生学雑誌 67(2):283,2012, 京都.
8. 堀江裕, 藤井康善, 松岡宏至, 岡本敏明, 山内延広, 前田直人, 村脇義和, 近藤雅雄: ポルフィリン症例の相談窓口の全国展開の経験～鑑別診断も含めて～, 第 2 回ポルフィリン-ALA 学会プログラム・要旨集 p.14, 2012, 東京.
9. 近藤雅雄: 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, 第 2 回ポルフィリン-ALA 学会プログラム・要旨集 p.16, 2012, 東京.
10. 古山和道, 金子桐子, 藤原亨, 張替秀郎, 柴原茂樹. ヒト赤芽球特異的 5-アミノレブリン酸合成酵素遺伝子における新たな赤芽球特異的エンハンサーの同定. 第 85 回日本生化学会大会. 2012. 福岡.
11. 松崎大幸, 上出良一, 中野創: 当科における骨髄性プロトポルフィリン症の集計, 第 34 回光医学光生物学会. 学会奨励賞 (医学領域) 授賞. 2012. 神戸
12. 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と安全性. 第 2 回光皮膚科学研究会. 2013.2.17. 名古屋.
13. 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. 第 111 回日本皮膚科学会総会. 2012.6.1-3. 京都.
14. 藤田美幸, 川田暁, 川原繁, 中野創. 異型ポルフィリン症の 1 例. 第 63 回日本皮膚科学会中部支部学術大会. 2012.10.13-14. 大阪.
15. 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 -第 2 報-. 63 回日本皮膚科学会中部支部学術大会. 2012.10.13-14. 大阪.
16. 前田直人, 村脇義和, 堀江 裕. 急性ポルフィリン症における遺伝子解析の意義. 第 16 回日本肝臓学会大会 JDDW 2012. 2012. 10. 神戸 (ワークショップ)
17. 前田直人. B 型肝炎/ポルフィリン症-ちょっとした話題の種-. 鳥取県西部医師会臨床内科医会. 2012. 11. 米子.
18. 前田直人. 急性ポルフィリン症の臨床と遺伝子解析. 「ポルフィリン症」医学・福祉共同研究講演会. 2012. 9. 大阪.
19. 竹谷茂: 癌特異的 ALA 誘導性 Protoporphyrin の蓄積: 酵素, 遺伝子発現および物質輸送からの検討. 日本農芸化学会 2013 年度大会 (シンポジウム) 2013.3.仙台.
20. 竹谷茂: 鉄シャペロン frataxin 発現の p53 による調節とミトコンドリアのヘム代謝の関係. 第 85 回日本生化学会大会 (シンポジウム) 2012. 12. 福岡.

2) 海外

口頭発表 3 件

原著論文による発表 13 件

それ以外 (レビュー等) の発表 1 件

論文発表

H25

1. Kawada A, Kawara S, Nakano H. Erythropoietic protoporphyria. Current Genetics in Dermatology, InTech, Croatia, 2013 : 97-104.
2. 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
3. Furuyama K, Yamamoto M. Differential regulation of 5-aminolevulinate synthase isozymes in vertebrates. Ferreira GC, Kadish KM, Smith KM, Guillard R edited, Handbook of Porphyrin Science, 2013 ; 27 : 2-41.
4. Ohba R, Furuyama K, Yoshida K, Fujiwara T, Fukuhara N, Onishi Y, Manabe A, Ito E, Ozawa K, Kojima S, Ogawa S, Harigae H. Clinical and genetic characteristics of congenital sideroblastic anemia: comparison with myelodysplastic syndrome with ring sideroblast (MDS-RS). Ann Hematol. 2013 ; 92:1-9.
5. 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 2013;29(3):132-139.
6. 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. 2013;51:130-131.

H24

1. Kondo M: Abnormal Porphyrin Metabolism, Aminolevulinic acid – Science, Technology and Application, p.11-22, Tokyo Institute of Technology Press, 2012.
2. Hiep NC, Kinohira S, Furuyama K, Taketani S. Depletion of glutamine enhances sodium butyrate-induced erythroid differentiation of K562 cells. J Biochem. 2012, 152(6):509-519.
3. Kadirvel S, Furuyama K, Harigae H, Kaneko K, Tamai Y, Ishida Y, Shibahara S. The carboxyl-terminal region of erythroid-specific 5-aminolevulinate synthase acts as an intrinsic modifier for its catalytic activity and protein stability. Exp Hematol. 2012; 40:477-486.
4. Li B, Takeda K, Ishikawa K, Yoshizawa M, Sato M, Shibahara S, Furuyama K. Coordinated Expression of 6-Phosphofructo-2-kinase/Fructose-2,6-bisphosphatase 4 and Heme Oxygenase 2: Evidence for a Regulatory Link between Glycolysis and Heme Catabolism. Tohoku J Exp Med. 2012; 228:27-41.
5. Kaneko K, Nishiyama H, Ohba K, Shibasaki A, Hirose T, Totsune K, Furuyama K, Takahashi K. Expression of (pro)renin receptor in human erythroid cell lines and its increased protein accumulation by interferon- $\gamma$ . Peptides. 2012; 37:285-289.

6. Shiota M, Yasuda Y, Taketani S, (2012) Erythropoietin is involved in hemoprotein syntheses in developing human decidua. *Congenital Anomalies*, 2013;53(1):18-26.
7. Sawamoto M, Imai T, Umeda M 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.* 2013;89(1):163-172.
8. Tamura R, Chen Y, Shinozaki M, Arao K, Wang L, Tang W, Hirano S, Ogura H, Mitsui T, Taketani S, Ando M, Kataoka T: Eudesmane-type sesquiterpene lactones inhibit multiple steps in the NF- $\kappa$ B signaling pathway induced by inflammatory cytokines. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012; 22(1): 207-211.

学会発表

H25

1. Teramura T, Mizuno M, Asano H, Kawara S, Kamide R, Kawada A. A novel medical

application of cosmetics in the treatment of visible-light photosensitivity reactions in Porphyria patients. 22nd Conference of the International Federation of Societies of Cosmetic Chemists, Rio de Janeiro, 2013.10.30-11.1.

H24

1. Furuyama K, Kaneko K, Fujiwara T, Harigae H, Shibahara S. Identification of the Novel Erythroid-Specific Enhancer in the First Intron of Human ALAS2 Gene: The Mutation Disrupting GATA Transcription Factor-Binding Site in the Enhancer Causes X-Linked Sideroblastic Anemia. 54<sup>th</sup> Annual Meeting of American Society of Hematology. 2012. Atlanta, U.S.A.
2. Kawada A, Hirao A, Sato M, Kawara S, Kamide R, Asano H, Teramura T. The effectiveness and tolerability of a combination of cosmetic foundations for photosensitivity in erythropoietic protoporphyria. 71st Annual Meeting of the American Academy of Dermatology. 2013.3.1-5. Miami.

## Ⅱ. 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	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
Akira Kawada, Shigeru Kawara, Hajime Nakano	Erythropoietic Protoporphyrria	Naoki Oiso	Current Genetics in Dermatology	INTECH	Open Access	2013	87-96
堀江 裕	先天性ポルフィリン症	遠藤文夫	先天性代謝異常ハンドブック	中山書店	東京	2013	272-273
堀江 裕	ポルフィリン症相談ガイドブック	堀江 裕	ポルフィリン症相談ガイドブック	社会福祉法人恩賜財団済生会		2013	1-25
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	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	<a href="http://www.carenet.com/report/library/general/rare/index.html#02">http://www.carenet.com/report/library/general/rare/index.html#02</a>
堀江 裕	ポルフィリン症難病指定に向けて一症例や治療をわかりやすく解説一		ポルフィリン症難病指定に向けて一症例や治療をわかりやすく解説一	いまるネット	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
前田 直人	急性間欠性ポルフィリン症 (AIP)	別冊日本臨床新領域別症候群シリーズ No. 20 先天性代謝異常症候群 (第2版) 下		176-181	2012
前田 直人	ALAD欠損性ポルフィリン症 (ADP)	別冊日本臨床新領域別症候群シリーズ No. 20 先天性代謝異常症候群 (第2版) 下		182-184	2012
前田 直人	異型 (多様性) ポルフィリン症 (VP)	別冊日本臨床新領域別症候群シリーズ No. 20 先天性代謝異常症候群 (第2版) 下		185-187	2012
前田 直人	遺伝性コプロポルフィリン症 (HCP)	別冊日本臨床新領域別症候群シリーズ No. 20 先天性代謝異常症候群 (第2版) 下		188-190	2012
中野 創	晩発性皮膚ポルフィリン症 (家族性) (fPCT)	別冊日本臨床新領域別症候群シリーズ No. 20 先天性代謝異常症候群 (第2版) 下		193-197	2012
中野 創	肝赤芽球性ポルフィリン症 (HEP)	別冊日本臨床新領域別症候群シリーズ No. 20 先天性代謝異常症候群 (第2版) 下		198-201	2012
中野 創	先天性赤芽球性ポルフィリン症 (CEP)	別冊日本臨床新領域別症候群シリーズ No. 20 先天性代謝異常症候群 (第2版) 下		202-206	2012
中野 創	赤芽球性プロトポルフィリン症 (EPP)	別冊日本臨床新領域別症候群シリーズ No. 20 先天性代謝異常症候群 (第2版) 下		207-211	2012
前田 直人	肝赤芽球性ポルフィリン症	別冊日本臨床新領域別症候群シリーズ No. 20 先天性代謝異常症候群 (第2版) 下		466-468	2012
前田 直人	急性間欠性ポルフィリン症	別冊日本臨床新領域別症候群シリーズ No. 20 先天性代謝異常症候群 (第2版) 下		469-475	2012
前田 直人	多様性 (異型) ポルフィリン症	別冊日本臨床新領域別症候群シリーズ No. 20 先天性代謝異常症候群 (第2版) 下		476-478	2012
前田 直人	ALAD欠損性ポルフィリン症	別冊日本臨床新領域別症候群シリーズ No. 20 先天性代謝異常症候群 (第2版) 下		479-481	2012
中野 創	遺伝子診断と皮膚疾患	日皮会誌	122(8)	2057-2063	2012

中野 創	多様化する光線過敏症 ヘム合成経路とポルフィリン症	MB Derma	191	25-30	2012
中野 創	肝障害と晩発性皮膚ポルフィリン症	Visual Dermatology	11	1168-1172	2012
Senkottuvelan Kadirvela, Kazumichi Furuyamaa, Hideo Harigaeb, Kiriko Kanekoc, Yoshiko Tamaid, Yoji Ishidae, Shigeki Shibahara	The carboxyl-terminal region of erythroid-specific 5-aminolevulinate synthase acts as an intrinsic modifier for its catalytic activity and protein stability	Experimental Hematology	40	477-486	2012
Rie Ohba, Kazumichi Furuyama, Kenichi Yoshida, Tohru Fujiwara, Noriko Fukuhara, Yasushi Onishi, Atsushi Manabe, Etsuro Ito, Keiya Ozawa, Seiji Kojima, Seishi Ogawa, Hideo Harigae	Clinical and genetic characteristics of congenital sideroblastic anemia: comparison with myelodysplastic syndrome with ring sideroblast (MDS-RS)	Ann Hematol	92	1-9	2013
近藤雅雄、矢野雄三、 浦田郡平	日本の遺伝性ポルフィリン症～1920年（第1例報告）から91年間（2010年）の集計～	ALA-Porphyrin Science	2	73-82	2012
山田英明、中尾由絵、 中野 創、澤村大輔、 上出良一	異型ポルフィリン症の1例	臨床皮膚科	66	865-869	2012
近藤雅雄、堀江 裕	先天性ポルフィリン症 (Guthrie症)	別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No. 21 血液症候群 (第2版)		456-460	2012
近藤雅雄、堀江 裕	骨髄性プロトポルフィリン症	別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No. 21 血液症候群 (第2版)		461-465	2012
前田 直人	急性間欠性ポルフィリン症 (AIP)	別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No. 20 先天性代謝異常症候群 (第2版) 下		176-181	2012
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	別冊日本臨床、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	$\delta$ 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 coproporphyrin and harderoporphyrin.	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