

## 遺伝性ポルフィリン症の遺伝子変異解析に関する研究

研究分担者 中野 創 弘前大学大学院医学研究科皮膚科学講座 准教授

### 研究要旨

遺伝性ポルフィリン症が疑われた26家系について遺伝子診断を行い、骨髄性プロトポルフィリン症（EPP）12例、異型ポルフィリン症1例の確定診断を得た。EPP12例のうち4例が肝障害を併発し、うち3例ではフェロケラターゼ酵素の著名な活性低下が推測されたが、肝障害特異的な遺伝子変異は認められなかった。遺伝性ポルフィリン症の確定診断を得るためには、今後も遺伝子診断が必須と考える。

### A. 研究目的

本邦においてはこれまで50家系を超える遺伝性ポルフィリン症の遺伝子診断による確定診断がなされてきた。しかし、依然として診断未確定の症例が一定数存在する。また、平成27年には遺伝性ポルフィリン症が指定難病に制定され、遺伝子診断が確定診断に必須となっている。そこで、新規の遺伝性ポルフィリン症の診断未確定例を収集し、遺伝子変異の性状と臨床症状との関連を検討した。

### B. 研究方法

臨床症状、ポルフィリン体検査のデータから遺伝性ポルフィリン症が疑われた症例26家系の患者およびその家族の末梢血を採取し、白血球由来ゲノムDNAを抽出し、当該病型の原因遺伝子の配列をサンガー法によって決定し、遺伝子変異の同定を試みた。遺伝子転写産物の分析が必要な症例では、末梢血白血球由来全RNAを抽出し、一次構造を決定した。サンガー法によって遺伝子変異が同定されなかった症例については、ゲノムDNAのエクソンコピー数を決定するためにMLPA法を行った。

（倫理面への配慮）本研究の遺伝子診断は弘前大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得ている（承認番号2014-003）。遺伝子診断に必要な検体採取においては、被検者にインフォームド・コンセントを行い倫理委員会の規定に基づき、同意書を取得した。

### C. 研究結果

臨床的に遺伝性ポルフィリン症が疑われた26

家系中13家系で原因遺伝子に変異が同定され、遺伝子診断によって確定診断が得られた。その内訳は、骨髄性プロトポルフィリン症（EPP）12例、異型ポルフィリン症（VP）1例であった。変異が同定されなかった13家系のうち、1例は骨髄形成不全症候群に合併した後天性骨髄性プロトポルフィリン症であった。EPP12例中4例で肝機能障害を認めた。そのうち1例は肝不全を来し、肝移植が検討された。

### D. 考察

EPPで同定された遺伝子変異12個のうち新規変異は7個であった。発症者で変異をヘテロで有している者はすべて対側アリルにIVS3-48Cを有しており、従来から知られている発症パターンに一致していた。肝障害を併発した4例の遺伝子変異うち、2個がスプライシング異常であり、1個がナンセンス変異であり、FECH酵素活性の著しい低下を来していることが推測された。また、残りの1例は新規のアミノ酸置換であった。これまでの報告と比較しても肝障害特有の変異は認められなかった。VPの1例は新規変異であった。

### E. 結論

遺伝子診断で確定診断される遺伝性ポルフィリン症は今後も一定数存在すると思われ、遺伝子診断の必要性が高いと考える。一方、個々の遺伝子変異の機能的な役割については、未だ不明な点があり、生化学的手法を用いた機能解析も行われる必要がある。

#### F. 研究発表

1. Suzuki H, Kikuchi K, Fukuhara N, Nakano H, Aiba S. Case of late-onset erythropoietic protoporphyria with myelodysplastic syndrome who has homozygous IVS3-48C polymorphism in the ferrochelatase gene. J Dermatol. in press.
  2. Ninomiya Y, Kokunai Y, Tanizaki H, Akasaka E, Nakano H, Moriwaki S. X-linked dominant protoporphyria: The first reported Japanese case. J Dermatol. 2016;43:414-8.
  3. Mizawa M, Makino T, Nakano H, Sawamura D, Shimizu T. Incomplete erythropoietic protoporphyria caused by a splice site modulator homozygous IVS3-48C polymorphism in the ferrochelatase gene. Br J Dermatol. 2016;174:172-5.
2. 学会発表
1. 中野創. 皮膚疾患のポイント集 2. 骨髄性プロトポルフィリン症の症状差. 第 80 回日本皮膚科学会東部支部学術大会. 2016 年 10 月 30 日 浜松市.
  2. 中野創. 教育講演 38「遺伝性皮膚疾患のトピックス」遺伝性皮膚ポルフィリン症の新知見. 第 115 回日本皮膚科学会総会. 2016 年 6 月 5 日 京都市.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

該当なし。