

## 遺伝性ポルフィリン症の遺伝子診断に関する研究

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

平成29年度内に遺伝性皮膚ポルフィリン症が疑われた15家系、28名について遺伝子診断を行った。このうち10家系で原因遺伝子に変異を認め、うち9家系が骨髄性プロトポルフィリン症、1家系が先天性骨髄性ポルフィリン症と確定診断された。遺伝子変異検索により確定診断が得られると、病型に見合った診療計画が立てられ、遺伝カウンセリングに有用な情報を提供できる。遺伝性ポルフィリン症診療ガイドラインには遺伝子診断が必須である点が記載されるべきである。

### A. 研究目的

遺伝性ポルフィリン症は現在9つの病型に分類されるが、各病型間にオーバーラップする臨床所見があるため、確定診断を得るためには遺伝子診断が必須である。今回の研究では遺伝性ポルフィリン症疑い家系の患者および家族に対し遺伝子診断を行い、確定診断を得るとともに、それによって得られたデータをガイドライン作成に役立てる。

### B. 研究方法

臨床的に遺伝性ポルフィリン症が疑われた15家系28名の被検者を収集した。このうち4家系はすでに家系内で原因遺伝子に変異が同定済みであり、未検索の個体に対して変異検索が行われた。被験者の末梢血白血球からDNAを抽出し、原因遺伝子の蛋白コード領域を含エクソン部分とエクソン・イントロン接合部をPCR法で増幅し、サンガー法で塩基配列を決定した。症例によってはエクソンのコピー数を決定するために、MLPA法を用いた。スプライシング異常が予想された症例では、末梢血白血球からRNAを抽出し、メッセンジャーRNAの一次構造を決定した。

（倫理面への配慮）

被検者本人或いは保護者に遺伝子診断の説明を行った上で同意書を取得した。

### C. 研究結果

15家系、28名の患者およびその家族の原因遺伝子変異検索を行い、10家系15名に病的変異を検出した。変異が明らかになった10家系のうち9家系が骨髄性プロトポルフィリン症（EPP）、1家系が先天性骨髄性ポルフィリン症（CEP）であった。EPP9家系のうち2家系の変異は新規の変

異であり、一方がミスセンス変異、他方がナンセンス変異であった。変異が同定されなかった5家系中4家系は新規のEPPが疑われていたが、原因遺伝子であるFECH遺伝子にサンガー法では変異が同定されなかったため、MLPA法でFECH遺伝子の各エクソンのコピー数を調べたが、異常は見られなかった。

### D. 考察

EPPで同定された新規のミスセンス変異は健康人のデータベースには収載されておらず、また、インターネット上のin silico解析PolyPhen-2を用いた機能予測ではdisease causingの判定であり、病的変異と考えられる。すでに変異が同定済みのEPP家系4家系では未発症者のFECH遺伝子の遺伝子型を決定できたため、将来発症する可能性があるかどうかについて、正確な遺伝カウンセリングを可能にする遺伝学的情報を提供できた。FECH遺伝子に病的変異が同定されなかった5家系のうち1症例は臨床経過等から骨髄異形性症候群に伴う後天性骨髄性プロトポルフィリン症と考えられた。残りの4家系では鑑別診断のためにALAS2遺伝子の変異も調べられたが、病的変異は同定されなかった。今回の遺伝子変異検索によってCEPと確定診断された症例は、当初は肝性骨髄性ポルフィリン症と臨床診断されていた。これまでの検索例でも遺伝子診断をもって確定診断がなされた症例が少なくないため、病型診断には遺伝子診断が必須と考えられ、遺伝性ポルフィリン症診療ガイドラインにも盛り込まれるべきである。

### E. 結論

遺伝性ポルフィリン症の確定診断には遺伝子

診断が必要であり、治療方針の決定や遺伝カウンセリングに有用である。

3. その他  
なし。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Mizawa M, Makino T, Furukawa F, Torai R, Nakano H, Sawamura D, Shimizu T. The 6-year follow-up of a Japanese patient with silent erythropoietic protoporphyria. *JAAD Case Rep.* 2017; 3(3): 169-171.
2. 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.* 2017; 44(6): 651-655.
3. Fujimori N, Komatsu M, Tanaka N, Iwaya M, Nakano H, Sugiura A, Yamazaki T, Shibata S, Iwaya Y, Muraki T, Ichikawa Y, Kimura T, Joshita S, Umemura T, Matsumoto A, Tanaka E. Cimetidine/lactulose therapy ameliorates erythropoietic protoporphyria-related liver injury. *Clin J Gastroenterol.* 2017; 10(5): 452-458.
4. Yoshioka A, Fujiwara S, Kawano H, Nakano H, Taketani S, Matsui T, Katayama Y, Nishigori C. Late-onset Erythropoietic Protoporphyria Associated with Myelodysplastic Syndrome Treated with Azacitidine. *Acta Derm Venereol.* 2017; 98(2): 275-277.
5. 中野 創. X連鎖優性プロトポルフィリン症. *皮膚病診療* 40 巻 2 号 p138-143 (2018.2.1).
6. 中野 創. 光線過敏症. *今日の治療指針 2018.* 福井次矢ら編. 医学書院. p1234-1236 (2018.1.1).

##### 2. 学会発表

1. 赤坂英二郎, 豊巻由香, 鷹木由里子, 中野創, 澤村大輔. フェロケラターゼ遺伝子の IVS3-48 多型と軽症型骨髄性プロトポルフィリン症についての検討. 青森地方会第 380 回例会. 2017 年 11 月 26 日 青森市.
2. 中野 創. 遺伝性皮膚疾患の遺伝子診断. 群馬皮膚科地方会. 2018 年 3 月 15 日 前橋市.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

なし。

##### 2. 実用新案登録

なし。