

ポルフィリア症患者の機能解析に関する研究

研究分担者 竹谷 茂 関西医科大学研究員

研究要旨

ポルフィリア症患者の病因分子の特定を酵素活性の変動および遺伝子変異のレベルから症状との関係を総合的に診断することを目的とする。皮膚障害を呈するポルフィリア症は8種類に分類されているが、それらの症状には多様性がある事が知られている。従って、上記の分子的手法に基づいた診断法を確立することで、正確な病因の特定をめざすものである。

A. 研究目的

EPPを始めとするポルフィリア症患者の酵素活性の評価による診断とポルフィリン蓄積量の多少による重症を引き起こす原因遺伝子バリエーションの解明。

B. 研究方法

ポルフィリア症患者の抹消リンパ球細胞の原因酵素の活性をHPLC法を用いて行う、またABCB6遺伝子配列のSNIPを網羅解析する。

（倫理面への配慮）

informed consent を行った。

C. 研究結果

ポルフィリンやヘム輸送に関与すると考えられる種々の分子のノックダウンを行ったところ、ヘムやポルフィリンの細胞内含量に変化はみられなかったが、ALA を負荷させた結果、ABCB6 や ABCB10 ノックダウン細胞で Protoporphyrin の蓄積の増加が認められた。また、ヘムポルフィリン輸送に関与すると考えられている ABCG2 については、日本人の典型的なバリエーション変異型である Q141K を発現させた。ポルフィリンの蓄積は野生体による低下に比べて減少したので、ヘム代謝に影響する事がわかった。そこで、EPP 患者での ABCG2 Q141K の変異の出現を調べたが症状の違いでの変異は全くなかった。また、ABCB6 については発現量を増加させたがポルフィリンの細胞外への排出には有為な差が認められなかった。

D. 考察

ABCB6遺伝子の変異型と野生型のポルフィリンの細胞外への排泄の違いについては有為な差が認められなかった。さらに、日本人での両輸送体の変異型の出現率(AF)は、非常に低い(0.0004%)。従って、EPPの重症患者が患者の10-20%であ

ることから変異型に原因があるとは考え難い。一方、ABCG2のQ141K変異型の日本人出現率は40%と高い。従ってEPP症患者での重症度に関する可能性があったのでEPP患者のABCG2遺伝子バリエーションの出現を調べたが、いずれも野生型であり、ABCG2の関係は得られず。更なる分子解析が必要である。

E. 結論

ポルフィリン輸送体 ABCG2 と ABCB6 の変異が EPP 症の重症に関する可能性は低い。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takeda TA, Sasai M, Adachi Y, Ohnishi K, Fujisawa J, Izawa S, Taketani S : Potential role of heme metabolism in the inducible expression of heme oxygenase-1. *Biochim Biophys Acta* 1861(7):1813-1824, 2017
2. Minegishi S, Yumura A, Miyoshi H, Negi S, Taketani S, Motterlini R, Foresti R, Kano K, Kitagishi H : Detection and Removal of Endogenous Carbon Monoxide by Selective and Cell-Permeable Hemoprotein Model Complexes. *J Am Chem Soc* 139(16):5984-5991, 2017
3. Adachi Y, Umeda M, Kawazoe A, Sato T, Ohkawa Y, Kitajima S, Izawa S, Sagami I, Taketani S : The novel heme-dependent inducible protein, SRRD regulates heme biosynthesis and circadian rhythms. *Arch Biochem Biophys* 631:19-29, 2017

2. 学会発表
特になし

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
3. その他
なし