

遺伝性ポルフィリン症の遺伝子診断

研究分担者 中野 創 弘前大学大学院皮膚科学講座 准教授

研究要旨

全国から収集した遺伝性ポルフィリン症23家系について遺伝子診断を行い、13家系で原因遺伝子の病的変異を同定し、確定診断が得られた。変異が同定された病型は骨髄性プロトポルフィリン症9家系、急性間欠性ポルフィリン症2家系、先天性骨髄性ポルフィリン症1家系、晩発性皮膚ポルフィリン症1家系であり、生命予後を改善、また、遺伝的予後の推定に有用な情報が得られた。家族性晩発性皮膚ポルフィリン症の潜在的な症例が存在すると思われる、全国的な調査が望まれる。

A．研究目的

遺伝性ポルフィリン症はヘム合成系にかかわる8つの酵素のいずれかの活性異常により、皮膚症状、消化器症状、神経精神症状のいずれかを様々な程度に生じる疾患群の総称である。現在9病型が知られており、臨床症状とあわせて血液および尿中のポルフィリン体を定量することによって病型診断を行うことが可能であるが、非定型的な症例もしばしばみられるため、確定診断を得るためには遺伝子診断が必要になることが多い。呼吸麻痺などの急性症状を生じる病型では生命予後が不良なため、正確な診断が求められる。現在すべての病型について遺伝子診断が可能になっている。さらに近年、骨髄性プロトポルフィリン症の新たな原因遺伝子として *CLPX* が同定された。本研究では患者の生命予後および遺伝的予後を改善させるために、遺伝子診断による遺伝性ポルフィリン症の病型診断を行った。

B．研究方法

全国から依頼のあった遺伝性ポルフィリン症疑い家系23家系の発端者および血縁者47名の末梢血白血球からゲノムDNAを抽出し、ダイレクトPCRで原因として候補に挙げられた遺伝子のタンパク質コード領域およびその近傍を増幅し、サンガー法で塩基配列を決定した。スプライシング異常を生じると考えられる変異を同定した場合は末梢血白血球から全RNAを抽出し、RT-PCRで当該遺伝子のメッセンジャーRNAの一次構造を決定した。

（倫理面への配慮）

本研究はヘルシンキ宣言を遵守するとともに、患者あるいは患者の保護者に研究内容の説明をした上で、書面による同意を得て行われた。遺伝

子診断は弘前大学医学部倫理委員会の承認を得ている。

C．研究結果

遺伝性ポルフィリン症に属する9病型いずれかが疑われた23家系について遺伝子診断を行った。23家系の臨床的病型診断の内訳は骨髄性プロトポルフィリン（EPP）11家系、急性間欠性ポルフィリン症（AIP）6家系、先天性骨髄性ポルフィリン症（CEP）1家系、晩発性皮膚ポルフィリン症（PCT）2家系、病型不明3家系であった。EPP11家系のうち9家系に *FECH* の病的変異が同定された。変異が同定されなかった残りのEPP2家系においては他の候補遺伝子である *ALAS2* および *CLPX* も解析したが、病的変異は見出されなかった。AIP6家系では2家系に *HMB5* の病的変異が同定された。CEP1家系では *UROS* に病的変異が同定された。PCT2家系では1家系に *UROD* の病的変異が同定された。

D．考察

EPPで *FECH* に病的変異が同定できた家系では、家系内で遺伝子型を決定することによって、血縁者、特に発端者の次世代の個体が将来発症するかどうかを高い確率で推定することができる。本研究においても4家系において家系分析によって、正確な遺伝的予後推定を行うことができた。AIPにおいては6家系中4家系で変異が同定されなかったが、本症は臨床診断の段階では呼吸麻痺や腹部痙攣を訴える他の疾患との鑑別が非常に困難な場合がある。従って、今回解析した変異陰性の症例は真のAIPではない可能性があるため、ポルフィリン体検査を含め、慎重に臨床経過を観察する必要がある。変異が同定されたCEPは20歳代

での発症など、臨床症状が成書の記載と比較して軽度であり、典型的な CEP とはみなし難いが、遺伝子診断で病型を確定できた。PCT2 家系では 1 家系で病的変異が同定されたが、本家系は遺伝子診断で家族性 PCT と決定された本邦第 2 例である。PCT においては欧米では 20% 程度が家族性 PCT とされているが、本邦では家族歴がある PCT は 348 例中 4 例と報告されており、家族性 PCT の報告が極めて少ない。我々が報告した本邦第 1 例の家族性 PCT とあわせても、*PROD* に変異が同定されたものは現在 2 例しか存在しない。これら 2 例の家族性 PCT はいずれも家族歴がないため、変異解析が行われていない PCT の中には変異が陽性のものが含まれている可能性がある。

E . 結論

遺伝性ポルフィリン症は病型診断が難しいため、遺伝子診断が必要である。特に急性型の病型では確定診断によって、発症の誘因となる薬剤を回避することなど、生命予後を改善させる手段を講じることが可能であるから、遺伝子診断が積極的に行われることが望まれる。また潜在的な家族性 PCT が存在する可能性があり、全国調査を行う必要がある。

F . 健康危険情報

なし。

G . 研究発表

1. 論文発表

1. Matsui A, Akasaka E, Rokunohe D, Matsuzaki Y, Sawamura D, Nakano H. The first Japanese case of familial porphyria cutanea tarda diagnosed by a UROD mutation. J Dermatol Sci. 2019 Jan;93(1):65-67.
2. 丸田 志野, 宮下 梓, 中野 創, 尹 浩信. 骨髄性プロトポルフィリン症の家族例. 皮膚病診療 41 巻 1 号 Page17-20(2019.01)
3. 浦野 聖子, 宇佐神 治子, 中野 創, 戸倉 新樹. 遺伝子解析により診断した多様性ポルフィリン症の 1 例. 皮膚科の臨床 60 巻 9 号 Page1345-1348(2018.08)
4. 中野 創. 【これが皮膚科診療スペシャリストの目線! 診断・検査マニュアル-不変の知識と最新の情報-】 遺伝性皮膚疾患. Derma. 268 号 Page295-302(2018.04)
5. 中野 創. ポルフィリン症. 内科医のための皮膚疾患アトラス. 藤本 学編. 診断と治療 107 巻増刊号 Page67(2019.3)
6. 中野 創. ポルフィリン症. 皮膚疾患最新の治療. 古川 福実・佐伯 秀久編. 南江堂. Page154(2019.1)
7. 中野 創 .ポルフィリン症をどのように診るか .

Clinical Derma 20 巻 3 号 Page7-8(2018.09)

2. 学会発表

1. 中野 創 .教育講演 34 光線過敏症を基礎から学ぼう! 遺伝性皮膚ポルフィリン症の診断スキル. 第 117 回日本皮膚科学会総会 2018 年 6 月 2 日(土) 広島市 .
2. 中野 創 .皮膚ポルフィリン症: 未来への展望. 第 69 回日本皮膚科学会中部支部学術大会 2018 年 10 月 27 日(土)大阪国際会議場 大阪市 .

H . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。