

ポルフィア症患者の機能解析に関する研究

研究分担者 竹谷 茂 京都大学 研究員

研究要旨

ポルフィ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FECH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

日本人 EPP 患者の FECH 遺伝子のバリエーションと肝障害の関係を再検討したが、有為な情報を得る事は出来なかった。仮想ポルフィリン輸送体である ABCB6 と ABCG2 遺伝子配列の変異を調べた結果、ポルフィリン蓄積に関係する結果を得る事は出来なかった。一方、FAM201A のヘム輸送への関与を調べて、ヘムたんぱく質の形成やポルフィリンの蓄積に関与する事がわかった。

D．考察

重症 EPP 患者遺伝子の対立遺伝子のバリエーションを全て抽出して、共通バリエーションを検索したが、同一の SNP は得られず、FECH 遺伝子の差異による症状の違いではなく、以前から考えられている関連遺伝子の変異との関係が示唆された。一方、ヘム輸送体と考えられる FAM201A の増減はカタラーゼ等の活性やビリルビンの産生の増減をもたらすことからヘムのミトコンドリア外への輸送に関与すると考えられた。また本蛋白質のノックダウンは可溶性ポルフィリンの蓄積をもたら

したので、ポルフィリン症の関連分子であることが考えられた

E．結論

日本人 EPP 患者の FECH 遺伝子のバリエーションと重症度を検討したが、有為な関係は得られなかった。FAM201A はポルフィリンの蓄積に関係する可能性がある。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1. 論文発表

1. Yoshioka A, Fujiwara S, Kawano H, Nakano H, **Taketani S**, Matsui T, Katayama Y, Nishigori C. Late-onset Erythropoietic Protoporphyrin Associated with Myelodysplastic Syndrome Treated with Azacitidine. *Acta Derm Venereol.* (2018) 98(2):275-277.
2. Lai F, Kakudo N, Morimoto N, **Taketani S**, Hara T, Ogawa T, Kusumoto K. Platelet-rich plasma enhances the proliferation of human adipose stem cells through multiple signaling pathways. *Stem Cell Res Ther.* (2018) 9(1) 107.
3. Kakudo N, Morimoto N, Ogawa T, **Taketani S**, Kusumoto K. FGF-2 combined with bilayer artificial dermis composed of collagen matrix prompts generation of fat pad in subcutis of mice. *Med Mol Morphol.* (2018) Jul 18. doi: 10.1007/s00795-018-0203-1.
4. Matsushita T, Steinfeld J, Fujihara A, Urayama S, **Taketani S**, Araki M. Regulation of neuronal and photoreceptor cell differentiation by Wnt signaling from

iris-derived stem/progenitor cells of the chick in flat vs. Matrigel-embedding cultures. Brain Res. (2019) 1704, 207–218

5. Mikasa T, Kugo M, Nishimura S, **Taketani S**, Ishijima S, Sagami I
Interaction of SOUL, a heme-binding protein with ALG-2 in Ca²⁺-dependent manner ; thermodynamic analysis Int. J. Mol. Sci. (2018) 19, 3802; doi:10.3390/ijms19123802

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