

## 遺伝性ポルフィリン症の遺伝子診断による確定診断法の確立に関する研究

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（HP）の診断確定を目的として、全国から21家系を収集し、遺伝子診断を行った。うち11家系に遺伝子変異を同定し、確定診断を得た。遺伝子コピー数の解析で後天性の骨髄性プロトポルフィリン症（EPP）を1例確定診断した。肝移植が必要なEPP患者の家族に対して遺伝子診断を行い、ドナーとしての適否を決定した。現在、HPの8つの病型に対し、9つの原因遺伝子が確認されているが、これらすべての遺伝子に関して、遺伝子診断法を確立した。

### A. 研究目的

遺伝性ポルフィリン症（HP）は皮膚症状、消化器症状、神経症状を主症状とする8つの病型の総称である。予後不良となる肝不全や呼吸麻痺を生じる病型があるため、正確な病型診断が必要であるが、確定診断には遺伝子診断が必要である。本研究では全国からHP疑いの症例を収集し、治療方針の決定、遺伝的予後の推定、および肝移植ドナー選択のために遺伝子診断を実施する。

### B. 研究方法

弘前大学皮膚科ホームページ上にHPの遺伝子診断を随時行っている旨告知し、HP疑い症例を全国から収集した。患者およびその家族等から末梢血を採取し、ゲノムDNAを抽出し、HPの8病型すべての原因遺伝子の配列をダイレクトシーケンシング法で決定した。遺伝子コピー数はMLPA法で検討した。

（倫理面への配慮）

本研究における遺伝子診断は弘前大学医学部倫理委員会の承認を得て行われた（承認番号：2016-288）。遺伝子診断の被験者には検査の説明がなされ、書面による同意を得た。本研究はヘルシンキ宣言ならびに我が国のゲノム倫理指針に則り行われた。

### C. 研究結果

HPが疑われた21家系、33名の遺伝子変異解析を行い、うち、骨髄性プロトポルフィリン症（EPP）が12家系と最多であった。HP21家系中11家系で遺伝子変異を同定し、確定診断を得た。遺伝子コピー数の解析で後天性EPPを1例確定診断した。骨髄性プロトポルフィリン症の新規原因遺伝子であるCLPXの変異解析法を確立

したが、同遺伝子に変異を持つ症例はなかった。発端者に肝移植が必要なEPPの家族に対して遺伝子診断を行い、ドナーとしての適否を決定した。

### D. 考察

遺伝子診断はHPの病型確定に必要であるのみならず、肝移植が必要なEPP家系のドナー選択にも有用であった。変異が同定されないHP疑い症例については未知の原因遺伝子の存在が想定された。

### E. 結論

現在、HPの8つの病型に対し、9つの原因遺伝子が確認されているが、これらすべての遺伝子に関して、遺伝子診断法を確立した。国内のHPには診断が確定されていない症例が依然として少なく、今後も引き続き症例の収集と遺伝子診断による確定診断が必要である。さらに詳細な診療情報を得るために、二次疫学調査が必要である。HPには重篤な病型があるが、稀少な疾患のため認知度が低く、診療ガイドラインの策定が求められる。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Saito A, Okiyama N, Inoue S, Kubota N, Nakamura Y, Ishitsuka Y, Watanabe R, Nakano H, Fujisawa Y. Novel mutation of the ferrochelatase gene in a Japanese family with erythropoietic protoporphyria. *J Dermatol*. 2020 Apr;47(4):e114-e116. doi: 10.1111/1346-8138.15258. Epub 2020 Feb 13.

2. 中野 創. シンポジウム1-3 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特集. マルホ皮膚科セミナー放送内容集 No. 262. マルホ株式会社. p33-37

(2019.11).

3. 中野 創, 玉井 克人. 皮膚科領域における遺伝子診断の現状と今後のあり方 同じ遺伝子変異が複数同定されても、臨床的に有意義なデータになりうる(Q&A). 日本医事新報 4981号 p59-60 (2019.10).

4. 木岡 茉奈, 兪 明寿, 谷崎 英昭, 黒川 晃夫, 森脇 真一, 中野 創. 【夏に多い皮膚病】臨床例 成人期に確定診断に至った骨髄性プロトポルフィリン症. 皮膚病診療 41 巻 7 号 p657-660 (2019.07).

2. 学会発表

1. Hajime Nakano. Educational Lecture 19 Topics in Genetic Skin Disorders: Update on porphyria: Familial porphyria cutanea tarda is extremely rare in Japan. The 118th Annual Meeting of the Japanese Dermatological Association. June 7, 2019. Nagoya Congress Center, Nagoya.

2. 鈴木 花瑠, 秋本 訓秀, 円山 尚子, 田中厚, 中野 創. 高齢で診断に至ったポルフィリン症の 1 例. 第 118 回日本皮膚科学会総会 2019 年 6 月 6 日-9 日. 名古屋国際会議場, 名古屋市.

#### G. 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。