

ポルフィリン症の遺伝子診断、ガイドライン作成に関する研究

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/大門 眞 弘前大学大学院医学研究科内分泌代謝内科学講座

研究要旨

ポルフィリン症と臨床診断された8家系において遺伝子診断を行い、多様性ポルフィリン症1家系、赤芽球性プロトポルフィリン症2家系で遺伝子変異を同定した。無症候変異保有者を同定したため、発症予防策を講じることができる。ポルフィリン症診療ガイドライン作成の学会承認を得、エビデンスレベルを重視するプラットフォームを作成した。

A. 研究目的

本邦におけるポルフィリン症の診療実態を知る目的で、ポルフィリン症の遺伝子診断症例を募集し、遺伝子診断を行った。学会の承認を受けたポルフィリン症診療ガイドライン作成の為に、ポルフィリン症ガイドライン作成委員会を結成し、ガイドライン記載内容の検討を行った。

B. 研究方法

ポルフィリン症と臨床診断された患者あるいはその家族から末梢血を採取し、ゲノムDNAおよび全RNAを抽出し、ポルフィリン症の9つの病型の原因遺伝子について、遺伝子変異検索を行った。遺伝子変異検索は弘前大学医学部倫理委員会の承認を受け、被検者のインフォームドコンセントを得たうえで、ヘルシンキ宣言に則り行われた。

ポルフィリン症診療ガイドライン作成は既存の国内ガイドラインに加え海外のガイドラインを分析し、エビデンスレベルに基づいた診断、治療のレイアウトを考慮した。

C. 研究結果

臨床的にポルフィリン症と診断された患者あるいはその家族8家系12名についてポルフィリン症の遺伝子診断を行った。症例の内訳は遺伝性コプロポルフィリン症3名、多様性ポルフィリン症確定例の無症候の次男1名、急性ポルフィリン症1名、晩発性皮膚ポルフィリン症1名、赤芽球性プロトポルフィリン症の発端者1名、別の家計の発端者1名とその両親、妹、弟計5名総計12名であった。このうち、多様性ポルフィリン症家系の無症候者は変異を保有していることが分か

った。赤芽球性プロトポルフィリン症の2家系ではいずれも変異が同定され、うち1家系では無症候児2名が発症パターンであることが判明した。

ポルフィリン症診療ガイドライン日本皮膚科学会へのガイドライン作成申請が承認され、項目は概要（背景・目的、作成手順、エビデンス収集、エビデンスレベル・推奨度の決定基準、資金・利益相反、公開法）、病態・診断・治療（概念・分類、診断、治療）、クリニカルクエスチョンとした。

D. 考察

ポルフィリン症確定家系における遺伝子変異検索によって、無症候変異保有者を同定できた。多様性ポルフィリン症においては、発症誘発因子である薬剤摂取の注意喚起をし、赤芽球性ポルフィリン症においては肝機能のモニタリングを行うなど、予防策を講じることができる。遺伝子診断によっても確定診断されない症例が複数存在し、臨床診断が困難であることが分かった。

E. 結論

ポルフィリン症家系においては無症候者の遺伝子診断が重要である。臨床診断の正確を期するためにガイドライン作成が急務と考えられる。

G. 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.

2. 中野創. 光線過敏症 [ポルフィリン症など]. 出光俊郎, 神部芳則編. 口腔粘膜・皮膚症状から「見抜く」全身疾患. 南江堂. 東京. 2020, p24-26.
2. 学会発表
 1. 松井彰伸, 澤村大輔, 中野創. 家族性晩発性皮膚ポルフィリン症における UROD 遺伝子の解析. 第 119 回日本皮膚科学会総会. ポスター. WEB 開催. 2020 年 6 月 4-7 日.
 2. 越後岳士, 筒井清広, 小村一浩, 中野 創. 骨髄性プロトポルフィリン症の親子例. 第 119 回日本皮膚科学会総会. ポスター. WEB 開催. 2020 年 6 月 4-7 日.

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