

ポルフィリン症の症例分析、遺伝子変異解析、ガイドライン作成

研究分担者 赤坂 英二郎、中野 創（弘前大学皮膚科）、大門 眞（弘前大学内分泌糖尿病内科）

研究要旨

ポルフィリン症が疑われた17家系、26人に対し遺伝子診断を行い、15人に病的遺伝子変異を同定し、病型の確定診断を得た。赤芽球性プロトポルフィリン症が疑われたが、サンガーシーケンスでFECH変異がみられず、MLPA法でコピー数異常がみられ遺伝子診断に至った症例が1例あった。ポルフィリン症のすべての病型について包括的に扱ったガイドラインは内外に存在せず、作成が必要である。

A. 研究目的

ポルフィリン症は皮膚症状、消化器症状、神経症状の発現を主徴とする遺伝性疾患の一群であり、現在10病型に分類されている。病型ごとに治療法や予後が異なるため、病型診断が重要であるが、臨床症状やポルフィリン体検査所見から病型を決定することは難しく、遺伝子診断で決定されているのが実情である。また、ポルフィリン症自体が明確に診断されないまま経過している症例も散見される。そこで、全国からポルフィリン症疑いの症例を収集し、遺伝子診断による確定診断を行う。現在、学会で承認されたポルフィリン症ガイドラインが存在しないため、ガイドライン作成委員会を組織し、記載内容を検討した。

B. 研究方法

患者およびその家族、血縁者から末梢血を採取し、DNA、RNAを抽出し、サンガー法によって当該遺伝子の塩基配列を決定した。エクソン欠損を検出するためにMLPA法を施行した。ガイドライン記載すべき診断、治療等の文献はPubMed、医学中央雑誌等で収集した。

（倫理面への配慮）

遺伝子診断の被検者あるいは保護者から書面での説明と同意を得た。本研究は弘前大学医学部倫理委員会の承認を得、ヘルシンキ宣言に則り行われた。

C. 研究結果

遺伝子診断：ポルフィリン症が疑われた17家系、26人に対し、遺伝子診断を行った。臨床診断の内訳は赤芽球性プロトポルフィリン症（EPP）20人、急性間欠性ポルフィリン症（AIP）3人、病型不明ポルフィリン症3家系であった。これらのうちEPP6家系11人でFECHに病的変異が同定さ

れた。そのうち新規なものは1種類であった。骨髄異形成症候群による後天性EPPと臨床的に診断された1家系ではMLPAでFECHのコピー数異常がみられた。AIPと臨床診断された1家系ではHMBSに病的変異が同定された。病型不明ポルフィリン症と臨床診断された3家系ではCPOX、PPOX、ALAD、HMBS、UROD、UROSなどの変異検索を行ったが、病的変異は同定されなかった。

ガイドライン作成：インターネット上のデータベースをもとにポルフィリン症の文献を調べたところ、海外には急性ポルフィリン症の急性症状の対処、治療について解説されたガイドラインは存在するが、各ポルフィリン症の病型を網羅した包括的なガイドラインは存在しない。治療に関しては、急性症状に対して用いられるヘミン製剤およびギボシランナトリウムについてはエビデンスレベルの高い文献があるので高い推奨度を付与できる。一方、その他の治療に関しては大部分が症例報告やケーススタディーであった。

D. 考察

赤血球ポロトポルフィリン値が高値でEPPが疑われた症例であっても、FECH、ALAS2、CLPXいずれも病的変異が検出されない症例があった。これらの症例では蛍光顕微鏡下での蛍光赤血球の観察はすべて陰性であったため、EPPの鑑別に有用な検査法である。また遺伝子診断によって変異が同定されなかった症例では、尿中のコプロポルフィリンが上昇している例が多く、これらの症例はポルフィリン尿症であり、真のポルフィリン症ではない可能性がある。急性症状に対し第1選択となる治療（ヘミン製剤およびギボシランナトリウム）が使用できるようになったことから、これらについてガイドラインに記載する必要がある。

E. 結論

ポルフィリン症の病型確定には遺伝子診断が必要であり、継続して症例を収集することが求められる。ポルフィリン症の全病型について包括的に記載されたガイドラインが国内外に存在しないことから、作成が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

Shizuku M, Kurata N, Jobara K, Tanaka T, Fukuta A, Hatanaka Iwata M, Hara K, Katsuno M, **Nakano H**, Ogura Y. Recovery From Severe Systemic Peripheral Neuropathy Secondary to Erythropoietic Protoporphyrinemia by Liver Transplant: A Case. *Exp Clin Transplant*.2022;10:954-958

Hagiwara S, Nishida N, Ida H, Ueshima K, Minami Y, Takita M, Aoki T, Morita M, Chishina H, Komeda Y, Yoshida A, Park AM, Sato M, Kawada A, **Nakano H**, Nakagawa H, Kudo M. Role of phlebotomy in the treatment of liver damage related to erythropoietic porphyria. *Sci Rep*. 2022;12:6100

Suzuki H, Namiki T, Enzan N, Tanaka A, **Nakano H**. Novel mutation in the UROS gene causing congenital erythropoietic porphyria in an elderly Japanese female. *J Dermatol*. 2022;49:e215-e216

Munemoto S, Tsuchihara K, Fujishima C, Hioki C, Sasaki H, Yoshida H, Akasaka E, **Nakano H**, Kudo H. Novel mutation of the ferrochelatase gene in a Japanese boy with erythropoietic protoporphyria. *J Dermatol*. 2022;49:e178-e17

大門 眞、急性ポルフィリン症—原因不明の腹痛. *SRL 宝函*. 2022;43:23-30.

大門 眞、私の治療「ポルフィリン症」. *日本医事新報*. 2022;5121:44-45.

2. 学会発表

中野 創. ポルフィリン症. 2022年度 日本皮膚科学会研修講習会 必修(夏). 2022年8月12日
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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