

平成 31 年 4 月 12 日

報道機関 各位

日本人特有の光線過敏症を発見 - 新規診断や治療に繋がる可能性 -

富山大学大学院医学薬学研究部(医学)皮膚科学講座の三澤恵講師、清水忠道教授らは、弘前大学との共同研究で、幼小児期から光線過敏を起こす遺伝性疾患である骨髄性プロトポルフィリン症 (Erythropoietic protoporphyria: EPP) の日本人患者の特徴を解析し、日本人に特有な不完全骨髄性プロトポルフィリン症 (incomplete EPP) を見出しました。これまで診断がつかずに見逃されていた幼児、小児における軽症の光線過敏症が潜在的に存在している可能性があり、本研究はこれらの患児の光線過敏症の診断、治療につながることを期待されます。

このことについて、以下のとおりに報道発表致します。つきましては、下記に基づき取材・報道方よろしくお取り計らい願います。

記

1. 発表内容
別紙のとおり。
2. 報道解禁時間
2019年4月13日(土)午前0時
※本件の取り扱いについては、上記解禁時間以降でお願い申し上げます。
3. 研究に関する取材・問い合わせ先
富山大学大学院医学薬学研究部(医学)皮膚科学講座
講師 三澤 恵
TEL : 076-434-7305

別紙資料

■成果のポイント

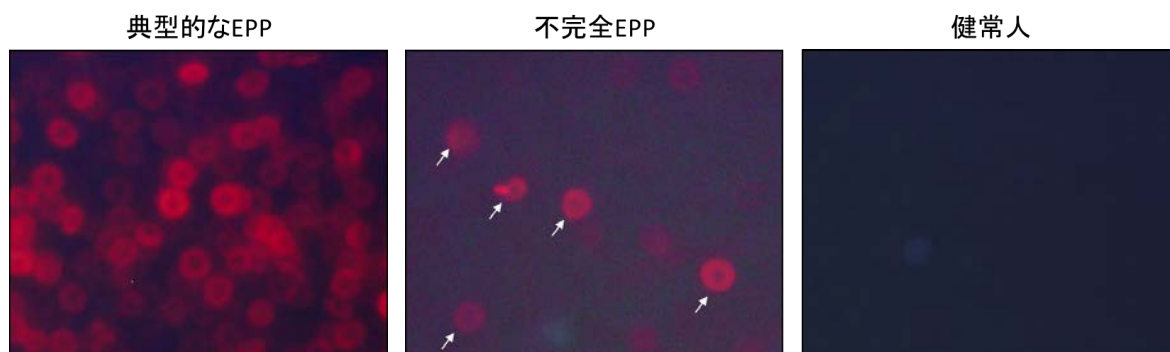
本研究は、不完全骨髄性プロトポルフィリン症 (incomplete EPP) において日本人では遺伝子多型 IVS3-48C/C の頻度が高いことを見出し、これまで診断がつかずに見逃されていた幼児、小児における軽症の光線過敏症が潜在的に存在していることを示唆する世界初の報告である。

■研究の背景と概要

骨髄性プロトポルフィリン症 (erythropoietic protoporphyria: EPP) は小児期以降に発症する光線過敏を呈する疾患であり、フェロケラターゼ (FECH) をコードする *FECH* 遺伝子が原因遺伝子である。ヘムを合成する代謝経路の最終段階において、FECH の活性が低下することによりプロトポルフィリンIX (PPIX) が骨髄造血系や皮膚などに蓄積するために生じる。EPP では幼少時期から日光曝露後に発赤、疼痛などの光線過敏症状を生じ、時に肝機能障害を起こす。血液検査では蛍光赤血球が出現し、血中プロトポルフィリン (PP) 値の高値を呈する。EPP は *FECH* 遺伝子変異単独では発症せず、イントロン 3 に遺伝子多型 IVS3-48T/C (野生型は IVS3-48T/T) を同時に持つことで酵素活性が低下し EPP が発症することが明らかにされている。

EPP 患者の遺伝子解析では、およそ 90%程度で遺伝子変異が同定される。しかし、時に軽度の EPP の症状を呈するものの、*FECH* 遺伝子変異は検出されない症例が存在する。EPP 患者の FECH 酵素活性は健常人の酵素活性の約 8-45%に低下することが報告されている。一方、IVS3-48C/C の遺伝子多型をもつ人の FECH 酵素活性は IVS3-48T/T をもつ人の酵素活性の約 38%と報告されている。我々は軽度の EPP の所見 (軽度の光線過敏症状、少数の蛍光赤血球、血中 PP 値の軽度上昇) がある 3 症例を検討したところ、*FECH* 遺伝子の異常は検出されず、遺伝子多型 IVS3-48C/C を同定した。*FECH* 遺伝子における遺伝子多型 IVS3-48C/C により FECH 活性の減少が引き起こされ、不完全な EPP (incomplete EPP) を発症することが推察された。更に、我々は incomplete EPP 患者の臨床症状と血中 PP 値の推移を追った。3 症例とも臨床症状は徐々に軽快し、血中 PP 値の軽度高値は持続したものの、うち 1 例は正常上限近くまで低下がみられた。このことから、incomplete EPP は成長とともに改善がみられる可能性があると考えられる。遺伝子多型 IVS3-48C/C の頻度は人種差があり、日本人では欧米諸国の約 10 倍多いと考えられている。これまで診断がつかずに見逃されていた幼児、小児における軽症の光線過敏症が潜在的に存在している可能性も考えられる。

図：蛍光赤血球（一部当論文より引用）



表：FECH遺伝子と遺伝子多型 IVS3-48

	FECH遺伝子	遺伝子多型 IVS3-48
典型的なEPP	Mt/Wt	T/C
保因者	Mt/Wt	T/T
健常人	Wt/Wt	T/T
不完全EPP	Wt/Wt	C/C

Wt: 野生型 Mt: 変異型

■用語の説明：

フェロケラターゼ (FECH)

ヘム合成の最終段階において PPIX に二価鉄を挿入する酵素である。FECH遺伝子によりコードされている。

FECH遺伝子

フェロケラターゼをコードする遺伝子で、骨髄性プロトポルフィリン症の原因遺伝子である。

ヘム

赤血球の中に存在する酸素を運搬する役割を担うヘモグロビンの構成成分である。フェロケラターゼによりプロトポルフィリン IX に鉄が配位したものがヘムである。

プロトポルフィリンIX (PPIX)

鉄をキレートすることでヘムが合成される。骨髄性プロトポルフィリン症では PPIX が骨髄造血系や皮膚などに蓄積するために障害がでる。

蛍光赤血球

スライドガラス上に血液の塗沫標本を作成し蛍光顕微鏡で観察すると、EPP 患者赤血球では橙赤色の蛍光が観察される。

遺伝子多型

遺伝子を構成している DNA の配列の個体差をさす。

イントロン

遺伝子の DNA 配列内にあるアミノ酸情報を担わない領域であり、転写はされるが最終的に機能する転写産物からスプライシング反応によって除去される塩基配列である。

IVS3-48

イントロン 3 の終わりから 48 塩基上流の塩基配列をさす。

野生型

生物の自然集団の中でもっとも高い頻度で見いだされる遺伝子型をさす。遺伝子の変異型に対し、もとの型のものをいう。

■論文情報

【論文名】 Erythropoietic protoporphyria in a Japanese population

【掲載誌】 Acta Dermato-Venereologica

【著者】

三澤 恵 (Megumi Mizawa)¹
牧野輝彦 (Teruhiko Makino)¹
中野 創 (Hajime Nakano)²
澤村大輔 (Daisuke Sawamura)²
清水忠道 (Tadamichi Shimizu)¹

【所属】

1. 富山大学大学院医学薬学研究部皮膚科学講座
2. 弘前大学大学院医学研究科皮膚科学講座