

学 位 論 文 審 査 要 旨 公開審査日 2017 年 12 月 27 日(水)

報告番号：㊦・乙 第 1741 号	氏名： 志村 優	
論文審査 担当者	主査 教授 宮澤 啓介 印	副査 教授 坪井 良治 印
		副査 教授 長尾 俊孝 印
<p>審査論文の題目： Clinical, Pathological, and genetic study of three cases of erythropoietic protoporphyria diagnosed in childhood</p> <p>(小児期に診断された骨髄性プロトポルフィリン 3 症例における臨床的、病理学的、遺伝子学的特徴の検討)</p> <p>著 者： Masaru Shimura, Hiroaki Ioi, Shinji Suzuki, Hironao Numabe, Hisashi Kawashima</p> <p>掲載誌： The Journal of Tokyo Medical University (in press, 2017)</p>		
<p>論文要旨：</p> <p>骨髄性プロトポルフィリン症(erythropoietic protoporphyria: EPP)は、ヘム合成経路の最終酵素であるフェロケラターゼ(ferrochelatase: FECH)の活性低下により、プロトポルフィリンが蓄積する先天性代謝異常症である。一部の症例では肝障害から肝不全に移行するが、希少疾患であることから、関連する遺伝子型や発症予測因子などは不明である。</p> <p>本論文では、小児期に EPP と診断された 2 家系 3 症例(姉弟例 2 例、孤発例 1 例)の臨床経過、肝病理像、遺伝学的背景の検討を行った。3 症例全てが光線過敏症を呈し、姉弟例で経過中に肝障害を認めた。姉は 14 歳時に肝生検を施行し、軽度の肝線維化を認めた。弟は 22 歳時に肝生検を施行し、piecemeal necrosis と架橋性線維化を伴う高度な肝線維化を呈し、電子顕微鏡像では針状結晶の沈着とミトコンドリアの膨化を認めた。姉は遊離プロトポルフィリン(free erythrocyte protoporphyrin: FEP)の低下に伴い血清トランスアミナーゼは正常化した。弟は FEP 上昇とともに肝障害が進行した。姉弟例で <i>FECH</i> 遺伝子のフレームシフト変異(c.339delA)を、孤発例ではミスセンス変異(c.463G>C)を認め、全例に対立アレルに IVS3-48T>C を同定した。</p> <p>以上より、<i>FECH</i> 遺伝子のフレームシフト変異と肝障害との関連性が示唆された。また、FEP の上昇は、肝障害の発症、憎悪に関与しており、患者管理上 FEP 値のモニタリングが有用である。早期診断、治療介入による予後改善のために、<i>FECH</i> 遺伝子解析及び IVS3-48T>C の多型解析を考慮すべきであると考えられた。</p>		
<p>審査過程：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ポルフィリン症/プロトポルフィリン症に関する研究背景について、適切な回答があった。 2. 本研究の目的ならびに臨床的意義について、明解な説明がなされた。 3. <i>FECH</i> 遺伝子変異と骨髄性プロトポルフィリン症の発症に関して的確な説明がなされた。 4. 肝病理組織像、電子顕微鏡所見と EPP の臨床像との関連性が明確に説明された。 5. FEP の上昇と肝障害の憎悪の関連性について論理的な考察がなされた。 		
<p>価値判定：</p> <p>希少疾患である骨髄性プロトポルフィリン症の 3 症例について、その臨床像、病理像、および遺伝学的背景を詳細に検討した。特に <i>FECH</i> 遺伝子のフレームシフト変異による遊離プロトポルフィリンの上昇が、肝障害の発症、憎悪に関与している可能性が提示され、さらに、患者管理における遊離プロトポルフィリン値のモニタリングの重要性が示された。これより、骨髄性プロトポルフィリン症の臨床に寄与する研究と考え、学位論文としての価値を認める。</p>		