

審査論文要旨 (日本文)

論文提出者氏名：志村 優

審査論文

題名：Clinical, pathological, and genetic study of three cases of erythropoietic protoporphyria diagnosed in childhood

(小児期に診断された骨髄性プロトポルフィリン症 3 症例における臨床的、病理学的、遺伝学的特徴の検討)

著者：Masaru Shimura, Hiroaki Ioi, Shinji Suzuki, Hironao Numabe, Hisashi Kawashima

掲載誌：Journal of Tokyo Medical University (in press, 2017)

(審査論文要旨：日本語論文の場合 1,000 字以内・英語論文の場合 500 words)

【背景と目的】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の活性低下により、プロトポルフィリンが蓄積する先天代謝異常症である。日光過敏症はほぼ全例で小児期から呈することが知られており、肝障害は約 10~20%に合併、約 2%で肝不全を発症することが報告されている。しかし、肝障害と関連する遺伝子型や発症、予測因子などは明らかになっていない。今回、EPP 患者の臨床経過、肝病理像、および遺伝学的特徴を検証し、肝障害発症のメカニズムを検討した。

【対象と方法】臨床症状および生化学的に EPP と診断された 2 家系 3 症例を対象とした。肝生検は姉弟例で行い、病理像の比較検討を行った。遺伝子解析はサンガー法により *FECH* 遺伝子の解析、およびスプライシング異常を引き起こす遺伝子多型 IVS3-48T>C の検索を行い、家系解析も同時に実施した。

【結果】全症例で小児期より光線過敏症を呈し、姉弟例で経過中に肝障害を発症、孤発例では認めなかった。姉は遊離プロトポルフィリン(Free Erythrocyte Protoporphyrin : FEP)の低下とともにトランスアミナーゼが正常化、弟は FEP の上昇とともに肝障害の進行を認めた。肝病理像は姉弟ともに線維化を認めたが、弟においては piecemeal necrosis と架橋性線維化を伴う著明な肝線維化を呈していた。姉の電顕像では針状結晶の沈着、およびミトコンドリアの膨化を認めた。姉弟例で *FECH* 遺伝子のフレームシフト変異(c.339delA)、孤発例ではミスセンス変異(c.463G>C)を認め、いずれの症例も対立アレルに IVS3-48T>C を同定した。家系解析では、FEP の軽度上昇を呈した姉弟例の父は c.339delA をもち、FEP 正常の母は IVS3-48T>C を有していた。

【結語】全症例で *FECH* 遺伝子変異と IVS3-48T>C の組み合わせが発症を規定しており、フレームシフト変異と肝障害との関連が示唆された。FEP 値の上昇は肝障害の発症、増悪に関与しており、フォローアップでは FEP 値のモニタリングが有用である。EPP の早期診断、治療介入による予後改善のためには *FECH* 遺伝子解析および IVS3-48T>C の多型解析を考慮すべきであると考えられた。