

機関リポジトリ登録用論文の要約

論文提出者氏名	感覚統合科学領域皮膚科学分野	氏名 松井彰伸
<p>(論文題目)</p> <p>The first Japanese case of familial porphyria cutanea tarda diagnosed by a <i>UROD</i> mutation</p> <p>(家族性晩発性皮膚ポルフィリン症における <i>UROD</i> 遺伝子の解析)</p>		
<p>【背景】</p> <p>晩発性皮膚ポルフィリン症 (以下、PCT) はポルフィリン症の中で最も多い病型であり、ウロポルフィリノーゲン脱炭酸酵素活性の低下により生じる代謝異常症である。本邦では大多数は後天性と考えられ、遺伝性は示さない。しかし、ウロポルフィリノーゲン脱炭酸酵素をコードする <i>UROD</i> 遺伝子 (以下、<i>UROD</i>) の変異による常染色体性優性遺伝性の家族性晩発性皮膚ポルフィリン症 (以下、F-PCT) がヨーロッパで報告されている。F-PCT は PCT 患者の 20~30% を占め、孤発性の PCT と同様の症状を呈する。これまで本邦における PCT は 355 例の報告があるが、家族歴のある症例は 4 例しか報告がなく、いずれも遺伝的解析はされていない。F-PCT は西洋の人口と比べて本邦では稀であり、韓国と中国でも F-PCT の報告はなく、東アジアにおける F-PCT の発生率は低い。本研究では本邦の PCT において遺伝子解析を行い、その結果を検討した。</p> <p>【方法と結果】</p> <p>PCT と診断された症例、計 6 家系においてゲノム DNA を用いて <i>UROD</i> の全エクソンおよびその近傍をダイレクトシーケンスし解析した。6 家系中 1 家系にイントロン 6/エクソン 7 接合部のヘテロ接合性の塩基置換 (c.673-2A>C) を同定した。この変異は発端者のみから検出され、両親や兄弟からは同定されなかったため <i>de novo</i> 突然変異である。これはこれまで報告されていない変異であるが、イントロン 6 のスプライシング受容部位に位置しているため、エクソンスキッピングを生じることが示唆された。そこで発端者の白血球由来のメッセンジャー RNA を逆転写酵素 PCR によりゲル電気泳動をしたところ通常よりも短いバンドを確認した。その短いバンドをシーケンスしたところエクソン 7 が完全に欠失しており、エクソン 7 のスキッピングを確認した。野生型 <i>UROD</i> タンパクは約 40kDa であり、この欠失変異 (p.A213_M258del) は 46 個のアミノ酸の欠失であるため、35kDa の変異タンパクが生成されると予想し、ウエスタンブロッティングを行った。しかし結果は、35kDa のバンドは検出されず、40kDa のバンドが検出された。このバンドはコントロールの発現レベルの半分であった。35kDa の変異タンパクが検出されなかった理由として、変異タンパクは不安定でタンパク質レベルで分解されると推測される。</p> <p><i>UROD</i> のヘテロ接合性変異を有する F-PCT では、すべての組織において <i>UROD</i> 活性を約 50% まで低下させ、臨床症状を発生させやすくする。自験例でもウエスタンブロッティングにより、野生型 <i>UROD</i> タンパクの 50% の減少を確認した。F-PCT はアルコール</p>		

の過剰摂取、薬剤、HCV感染なども発症の誘因となる。自験例では若いころからのアルコール摂取が発症を促進した可能性がある。

今回の解析で *UROD* の新しいスプライシング変異を有する日本で初めての F-PCT を診断した。未発症の F-PCT における *UROD* の変異を検出できれば、発症因子を避けることで PCT の発症を防ぐことが可能になると考えられる。

- ※ 論文題目が英文の場合は、()内に和訳を付記
- ※ 医共様式1「学位請求論文の内容の要旨」を引用でも可