

総 説

急性肝性ポルフィリン症：急性発作の発症機序と病態生理

安田 真紀子*

マウントサイナイ医科大学遺伝・ゲノムサイエンス科

要旨：ヘムはほぼ全ての生物にとって必須の鉄含有分子であるが、ヘム過多は細胞毒性を起こすため、ヘムの細胞内濃度は厳密に制御されている。急性肝性ポルフィリン症 (acute hepatic porphyrias, 以下 AHP と略記) はヘム生合成酵素のいずれかの活性低下により発症する稀少遺伝性疾患であり、様々な誘因により急性神経発作を呈する。AHP の急性発作の症状は非特異的であるため、他疾患と誤診されることが多い。AHP 患者における急性発作の発現機序やヘム生合成経路の異常を理解することは、AHP の正確かつ迅速な診断や適切な治療の実施につながる。そこで本総説では AHP の急性発作時の分子および生化学的な変化に焦点を当て、急性発作の病態生理について現時点で明らかになっていることを概説する。

Key words：急性肝性ポルフィリン症 (AHP), ヘム生合成, 急性発作, デルタアミノレブリン酸合成酵素 1 (ALAS1)

緒 言

ポルフィリン症はヘムの生合成に関与する八つの酵素反応のいずれかの機能不全により、ポルフィリン体もしくはその前駆体が過剰に蓄積することで生じる疾患の総称である。主に9種類の病型が存在し (Table 1)、蓄積する前駆体はそれぞれで異なる¹⁾²⁾。ヘムの生合成は主に骨髄 (70~80%) と肝臓 (~15%) で行われる²⁾。ポルフィリン症は代謝中間体の蓄積組織により、赤芽球性 (骨髄性) ポルフィリン症と肝性ポルフィリン症に大別される。更に臨床症状に基づき、急性発作を引き起こす急性ポルフィリン症と光線過敏症などの皮膚症状を呈する皮膚ポルフィリン症に分類される。急性ポルフィリン症には四つの病型が存在し、いずれも肝性ポルフィリン症であることから急性肝性ポルフィリン症 (acute hepatic porphyrias, 以下 AHP と略記) と総称される。

AHP では種々の因子 (月経, CYP450 誘導薬など) によって誘発される急性発作が 15~45 歳の女性に多くみられる。典型的な急性発作は腹痛を初発症状とし、悪心、高血圧、運動神経麻痺や錯乱など、末梢神経、自律神経、中枢神経系の全てで異常を呈する¹⁾²⁾。これらの症状は非特異的であるため、AHP は他疾患と誤診されることが多く、初回発作から診断に至るまで平均 15 年かかると報告されている³⁾。重篤な発作は死に至ることもあるため、早期診断と適切な治療が重要である。

本総説ではヘムの生合成経路とその制御について記述した後、主に急性発作の誘導・発現機序や発作時のヘム生合成の変化について論ずる。

ヒトにおけるヘム生合成経路

ヘムは環状構造をもつプロトポルフィリンと2価の鉄原子からなる特徴的な生体分子である (Fig. 1)。ヘムを構成因子とするヘムタンパク質は酸素運搬や薬物の代謝分解をはじめ、様々な生体機能を担う。またヘムは細胞内伝達物質としても働き、概日リズムの調節や microRNA のプロセッシングなどにおいても重要な役割を果たす^{4)~6)}。一方でヘム過剰ではタンパク質と結合していない遊離ヘムが増え、細胞毒性を引き起こす原因となるので、細胞内のヘム濃度は常に厳密に制御されている。

ヘム生合成は全ての有核細胞で行われるが骨髄の赤芽球、次いで肝細胞において活発である。ヘム生合成経路はミトコンドリアと細胞質にまたがり、八つの酵素反応から成る。その第1ステップはミトコンドリアにおいてデルタアミノレブリン酸合成酵素 (δ -aminolevulinic acid synthase, 以下 ALAS と略記) によって触媒され、グリシンとサクシニル-CoA からデルタアミノレブリン酸 (δ -aminolevulinic acid, 以下 ALA と略記) が生成する反応である。次いで、ALA からポルホビリノーゲン (porphobilinogen, 以下 PBG と略記)、そして PBG が4分子連結することで合成されるヒドロキシメチルピランを経て、ポルフィリン体であるウロポルフィリノーゲン III が生ずる。その後いくつかの酵素反応を経て、最終的にプロトポルフィリン IX に鉄原子が挿入され、ヘムが合成される (Fig. 2)。

ヘム生合成の律速酵素である ALAS には、全ての細胞で発現しているハウスキーピングアイソザイム (ALAS1) と赤芽球特異的なアイソザイム (ALAS2) が存在する。赤芽球ではヘモグロビン生産のために常に多量のヘムが必要であるのに対し、肝細胞で合成されるヘムの大半は薬剤代謝や呼吸鎖に必要なシト



Table 1 Major porphyria subtypes.

Porphyria Subtype	Inheritance	Abnormal Enzyme	Site of Precursor Accumulation	Acute Attacks	Cutaneous Photo-sensitivity	Increased Heme Precursor*		Erythrocyte
						Urine	Stool	
Acute Hepatic Porphyrias								
ALA-dehydratase Deficient Porphyria (ADP)	AR	ALAD/PBGS	Liver, Bone Marrow (?)***	+	-	ALA (normal PBG), CP III	-	Zn-PPIX
Acute Intermittent Porphyria (AIP)	AD	HMBS/PBGD	Liver	+	-	ALA, PBG	-	-
Hereditary Coproporphyrria (HCP)	AD	CPOX	Liver	+	+	ALA, PBG, CP III	CP III	-
Variegate Porphyria (VP)	AD	PPOX	Liver	+	+	ALA, PBG, CP III	CP III, PPIX (CP III: PPIX ratio is ~1)	-
Cutaneous Hepatic Porphyrias								
Late-onset Cutaneous Porphyria (PCT)	Sporadic, AD	UROD	Liver	-	+	UP I, Hepta	Isocopro	-
Hepatoerythropoietic Porphyria (HEP)	AR	UROD	Liver, Bone Marrow	-	+	UP I, Hepta	Isocopro	Zn-PPIX
Cutaneous Erythropoietic Porphyrias								
X-linked Protoporphyrria (XLP)	X-linked	ALAS2**	Bone Marrow	-	+	-	PPIX	Metal-free (50–85%) and Zn-PPIX (15–50%) ^[1]
Congenital Erythropoietic Porphyria (CEP)	AR	UROS	Bone Marrow	-	+	UP I, CP I	CP I	UP I, CP I
Erythropoietic Protoporphyrria (EPP)	AR	FECH	Bone Marrow	-	+	-	PPIX	Metal-free PPIX (>85%)

*Note that biochemical tests measure porphyrins, the oxidized form of the naturally occurring porphyrinogens. **XLP is unique amongst the porphyrias in that it is caused by ALAS2 gain-of-function mutations, whereas all other porphyrias result from loss-of-function mutations in their respective genes. ***In ADP, heme precursor over-production may occur in bone marrow, in addition to the liver, as evidenced by increased erythrocyte Zn-PPIX. ALA: δ-aminolevulinic acid; ALAD: δ-aminolevulinic acid dehydrogenase; ALAS: δ-aminolevulinic acid synthase; AD: autosomal dominant; AR: autosomal recessive; CP I: coproporphyrin I; CP III: coproporphyrin III; CPOX: coproporphyrin III oxidase; FECH: ferrochelatase; Hepta: heptacarboxylporphyrin; HMBS: hydroxymethylbilane synthase; Isocopro: isocoproporphyrin; PBG: porphobilinogen; PBGD: porphobilinogen deaminase; PBGS: porphobilinogen synthase; PPIX: protoporphyrin IX; PPOX: protoporphyrinogen oxidase; UP I: uroporphyrin I; UROD: uroporphyrinogen III decarboxylase; UROS: uroporphyrinogen III synthase; Zn-PPIX: zinc-protoporphyrin IX. Created based on [1] Balwani M, Desnick RJ. The porphyrias: advances in diagnosis and treatment. Blood 2012;120(23):4496-4504.

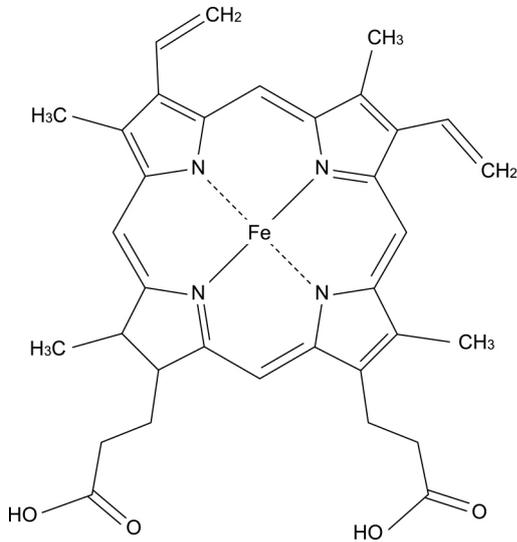


Fig. 1 Structure of heme.

Heme is a cyclic tetrapyrrole comprised of four pyrrole rings and a ferrous iron atom in the center.

クロムの合成に利用されるため、肝臓でのヘムの需要は常に変動する。これらの異なるヘムの需要に応じるため、肝臓と骨髄におけるヘム合成はそれぞれ ALAS1 と ALAS2 の発現を介して制御されている。

AHP の病態生理を理解するのに鍵となる肝臓での ALAS1 の制御機序を次章で紹介し、ALAS2 の制御については割愛する。

肝臓における ALAS1 の制御機序

肝臓において ALAS1 の発現は遊離ヘムの量により制御されており、この遊離ヘムプールは制御性ヘムプールとも呼ばれる。ヘムが充足している状態では制御性ヘムプールが ALAS1 に負のフィードバックをかけることで、転写や翻訳後といった複数の段階で ALAS1 の発現を抑制している。制御性ヘムプールの増大に伴い発現が誘導される転写調節因子の初期成長応答タンパク質 (early growth response factor 1, 以下 EGR-1 と略記) とコリプレッサーである NGFI-A 結合タンパク質 (NGFI-A binding protein, 以下 NAB と略記) 1 と NAB2 が ALAS1 遺伝子のプロモーター領域に存在するヘム応答性エレメントに結合する。そ

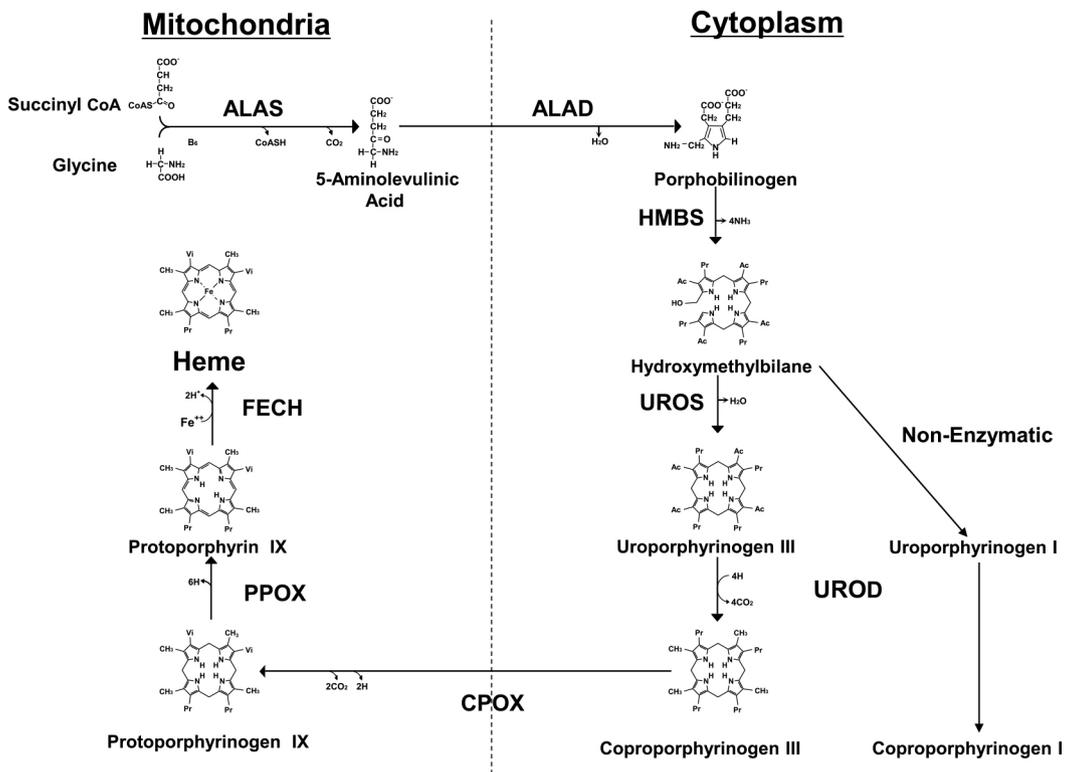


Fig. 2 Mammalian heme biosynthetic pathway.

Heme synthesis starts with succinyl CoA and glycine and involves eight enzymatic steps. The first and last three steps take place in the mitochondria, whereas the intermediate steps occur in the cytoplasm. The first and rate-limiting enzyme, ALAS, has two isoforms, the ubiquitously expressed ALAS1 and erythroid-specific ALAS2, each encoded by different genes. Note that hydroxymethylbilane can be converted non-enzymatically to uroporphyrinogen I, which subsequently is converted to coproporphyrinogen I via the enzyme, UROD. However, coproporphyrinogen I is not recognized as a substrate by the next enzyme, CPOX, so it cannot progress further in the pathway. Created based on [1] Balwani M, Desnick RJ. The porphyrias: advances in diagnosis and treatment. Blood 2012;120(23):4496-4504. ALAD: δ-aminolevulinic acid dehydrogenase; ALAS: δ-aminolevulinic acid synthase; CoA: coenzyme A; CPOX: coproporphyrinogen III oxidase; FECH: ferrochelatase; HMBS: hydroxymethylbilane synthase; PPOX: protoporphyrinogen oxidase; UROD: uroporphyrinogen III decarboxylase; UROS: uroporphyrinogen III synthase.

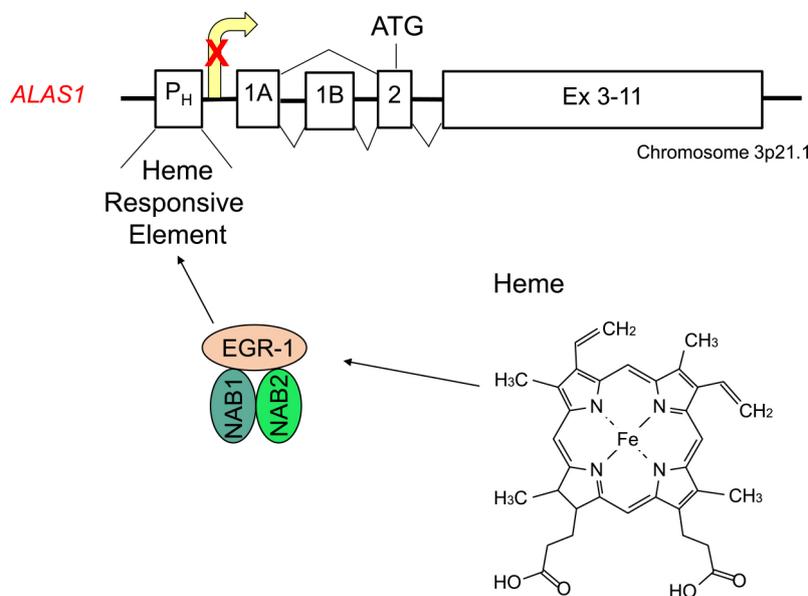


Fig. 3 Mechanism of transcriptional repression of hepatic *ALAS1* by heme.

Heme induces EGR-1 expression and promotes its complex formation with transcriptional co-repressors NAB1 and NAB2. The EGR-1/NABs complex binds to an upstream heme responsive element in the *ALAS1* gene house keeping promoter (P_H) and inhibits its transcription. Created based on [7] Gotoh S, Nakamura T, Kataoka T, et al. *Gene* 2011;472:28-36 and [8] Kolluri S, Sadlon TJ, May BK, et al. *Biochem J* 2005;392(1):173-180. ALAS: δ -aminolevulinic acid synthase; ATG: ATG start codon; EGR-1: early growth response factor 1; NAB: NGFI-A binding protein.

の結果、*ALAS1* 遺伝子の転写が抑制されると考えられている (Fig. 3)⁷⁾⁸⁾。

ALAS1 は N 末端にミトコンドリア移行シグナル配列を有した前駆体として細胞質で合成される。ミトコンドリア移行後にこのシグナル配列が切除されることで、成熟タンパク質として機能する。*ALAS1* 前駆体は計三つのヘム制御モチーフ (heme regulatory motif, 以下 HRM と略記) を有しており、N 末端側から 1 番目と 3 番目の HRM に遊離ヘムが結合することで、*ALAS1* 前駆体の立体構造が変化し、ミトコンドリアへの移行が阻害されると考えられている (Fig. 4)⁹⁾¹⁰⁾。

また、ミトコンドリアにおいて成熟型 *ALAS1* の HRM に遊離ヘムが結合することで、アデノシン三リン酸 (ATP) 依存性のタンパク質分解酵素である ClpXP と *ALAS1* との複合体形成が促進し、その結果 *ALAS1* が分解される (Fig. 4)¹¹⁾。

逆に制御性ヘムプールが縮小すると *ALAS1* に対する負のフィードバックが外れ、*ALAS1* の発現が誘導されてヘムの生合成が促進される。

肝臓における *ALAS1* の誘導機序

AHP の急性発作を誘発する代表的な因子として、絶食、CYP450 誘導薬、月経等が挙げられる。これらは肝細胞での *ALAS1* 遺伝子の転写を直接的に誘導すると同時にヘムの消費や分解を促すことでヘムの需要を高め、*ALAS1* の発現を亢進する。

空腹時にはグルコースをエネルギー源として利用できなくなるため、代替経路として脂肪酸の β 酸化が亢進する。脂肪酸の β 酸化に伴い、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 γ コア

クチベーター 1 α (peroxisome proliferative-activated receptor gamma coactivator 1 α , 以下 PGC1 α と略記) の発現が誘導される¹²⁾¹³⁾。PGC1 α は転写因子 forkhead box O1 (FOXO1) と核呼吸因子 (nuclear respiratory factor: NRF) 1 の活性化を介して、*ALAS1* 遺伝子の転写を誘導する¹⁴⁾。加えて、空腹時にはヘム分解酵素であるヘムオキシゲナーゼの発現量が増加し、ヘム量が減少するため、*ALAS1* の産生量が増加する (Fig. 5A)。

CYP450 誘導薬の服薬、あるいは月経周期に伴うエストロゲンやプロゲステロンの増加は核内受容体であるキメラ抗原受容体 (constitutive androstane receptor, 以下 CAR と略記) やプレグナン X 受容体 (pregnane xenobiotic receptor, 以下 PXR と略記) の細胞質から核内への移行を促進する。*ALAS1* 遺伝子のプロモーター領域には CAR と PXR の応答配列が存在するため、核内に移行した CAR と PXR は *ALAS1* 遺伝子のプロモーター領域に結合し、*ALAS1* 遺伝子の転写を誘導する。前述の性ホルモンによる *ALAS1* の誘導が AHP の急性発作が生殖可能年齢の女性に多く、閉経に伴い AHP の症状が落ち着く理由の一つと考えられている (Fig. 5B)^{15)~17)}。また CYP450 の産生量が前述の刺激により増加すると、遊離ヘムが CYP450 の産生に利用されることで、遊離ヘムが減少し結果として *ALAS1* の発現は更に亢進する (Fig. 5B)。

AHP 患者におけるヘム生合成の異常

健常者では発作誘発因子により *ALAS1* の発現が誘導されるとヘムの産生量が増え、遊離ヘムによるネガティブフィードバックにより、*ALAS1* の発現は速やかに平常レベルに戻る。

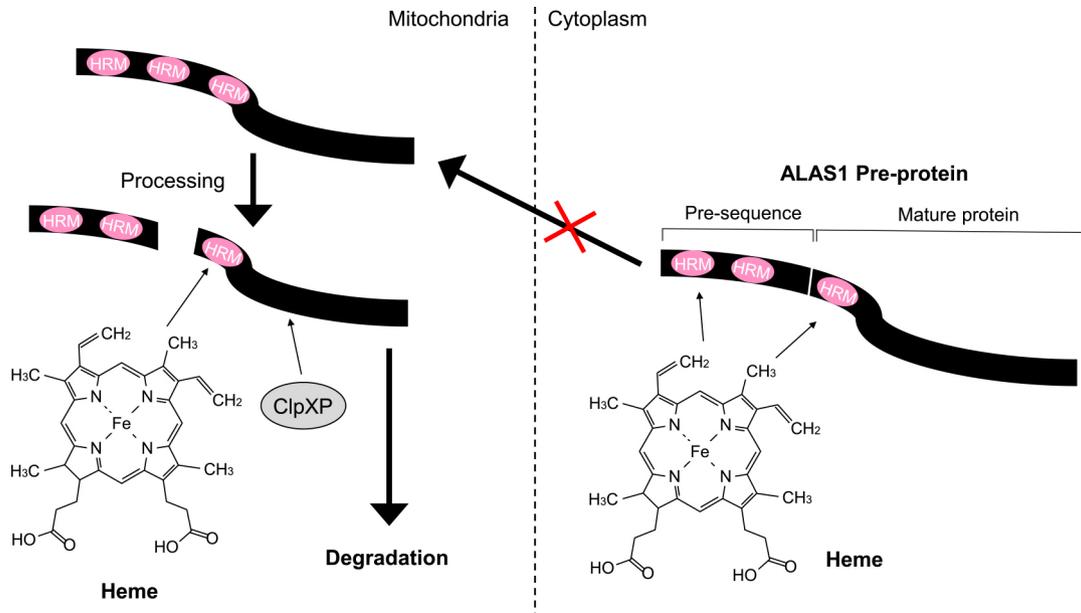


Fig. 4 Heme-mediated repression of ALAS1 at the post-translational level.

ALAS1 is synthesized as a precursor protein in the cytoplasm and translocated to the mitochondria, where its pre-sequence is proteolytically removed and it becomes a mature functional protein. Heme inhibits mitochondrial import of ALAS1 by binding to HRMs located in the N-terminus of the ALAS1 pre-protein, which presumably triggers conformational changes of the protein. Heme-binding to HRM has also been shown to induce degradation of the mature ALAS1 protein via the ClpXP protease in the mitochondrial matrix. Created based on [9] Lathrop JT, Timko MP. Science 1993;259:522-555, [10] Munakata H, Sun JY, Yoshida K, et al. J biochem 2004;136(2):233-238 and [11] Kubota Y, Nomura K, Katoh Y, et al. J Biol Chem 2016;291(39):20516-20529. ALAS: δ-aminolevulinic acid synthase; HRM: heme regulatory motif.

一方、AHP 患者ではヘム合成経路の機能低下のため、発作誘発因子によって増加したヘムの需要に供給が追いつかず、制御性ヘムプールが縮小するため、ネガティブフィードバックが機能せず ALAS1 が過剰発現する。肝臓において ALAS1 の次に酵素活性が低いのがヒドロキシメチルピラン合成酵素 (hydroxymethylbilane synthase, 以下 HMBS と略記) であり (Fig. 6)¹⁸⁾, ALAS1 が過剰発現している状態では HMBS が律速酵素となる。そのため HMBS の上流に位置するポルフィリン前駆体である ALA および PBG が過剰生産され、血中に放出された後に尿中に排泄される。なお ALA の蓄積は、PBG が δ-aminolevulinic acid dehydrogenase (ALAD) の活性を阻害する事で起きると考えられている (Fig. 2)¹⁹⁾。

AHP の病型の中でも ALA デヒドロゲナーゼ欠損性ポルフィリン症 (ALA-dehydratase deficient porphyria, 以下 ADP と略記) は世界でも数症例しか報告がないため、本章では急性間欠性ポルフィリン症 (acute intermittent porphyria, 以下 AIP と略記)、遺伝性コプロポルフィリン症 (hereditary coproporphyrin, 以下 HCP と略記)、および異型ポルフィリン症 (variegate porphyria, 以下 VP と略記) の特徴的な臨床・生化学的所見や診断方法を記述する。

急性間欠性ポルフィリン症

AIP は最も頻度の高い AHP で、PBG からヒドロキシメチルピランを合成する HMBS の遺伝子変異により発症する。常染色体優性遺伝疾患であり、AIP 患者における HMBS の酵素活性は通

常の約半分である。そのため急性発作時には、血中および尿中の ALA と PBG が著しく上昇する (Fig. 2, Table 1)。尿、糞便中のポルフィリン体は、正常、あるいは軽度上昇するのみで光線過敏症は伴わない。

遺伝性コプロポルフィリン症、異型ポルフィリン症

HCP と VP は、それぞれコプロポルフィリノーゲン III (coproporphyrin III, 以下 CPIII と略記) からプロトポルフィリノーゲン IX を合成するコプロポルフィリノーゲンオキシダーゼ (coproporphyrinogen III oxidase, 以下 CPOX と略記)、そしてプロトポルフィリノーゲン IX からプロトポルフィリン IX (protoporphyrin IX, 以下 PPIX と略記) を合成するプロトポルフィリノーゲンオキシダーゼ (protoporphyrinogen oxidase, 以下 PPOX と略記) の酵素活性の半減により発症する常染色体優性遺伝疾患である。

HCP と VP はヘム生合成経路の後半に位置する酵素の活性低下に起因するため、発作時の ALA や PBG の尿中濃度は AIP ほど高くはない。むしろ CPIII や PPIX の尿および糞便中の濃度の上昇が顕著である (Fig. 2, Table 1)。CPIII や PPIX には光毒性作用があるため、HCP と VP では光線過敏症を呈することがある。HCP では CPIII が著しく上昇するのに対し、VP では CPIII と PPIX の両者がほぼ同程度に上昇するのが鑑別のポイントとなる。発作の頻度や重症度は一般的に AIP に比べ軽い。

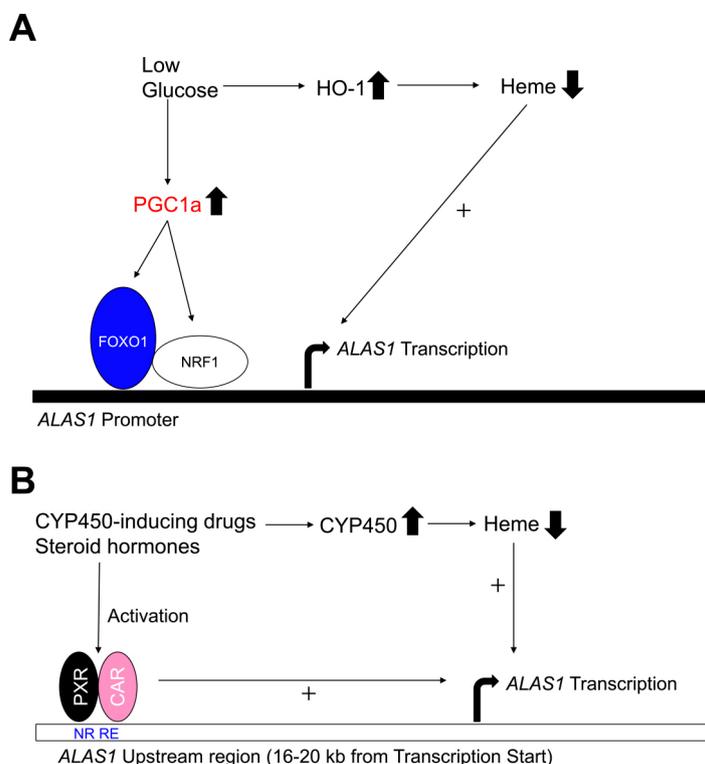


Fig. 5 Induction of hepatic *ALAS1* transcription by factors that precipitate AHP attacks.

(A) Fasting (low glucose conditions) induces PGC-1 α , which co-activates the transcription factors, FOXO1 and NRF1. FOXO1 and NRF1 directly bind to the *ALAS1* promoter and induce transcription. Additionally, fasting has been shown to induce the heme catabolizing enzyme, HO-1, which depletes the 'free' heme pool and induces *ALAS1* expression. (B) CYP450-inducing drugs and steroid hormones activate the nuclear receptors, PXR and CAR, which bind to an upstream nuclear receptor response element in the *ALAS1* gene and promote gene transcription. These attack-precipitating factors induce CYP450 enzymes, which are hemoproteins. Increased heme consumption by the CYP450 enzymes results in depletion of the 'free' heme pool, and consequently, induction of hepatic *ALAS1* expression. Created based on [15] Podvinec M, Handschin C, Looser R, et al. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101(24):9127-9132, [16] Maglich JM, Parks DJ, Moore LB, et al. J Biol Chem 2003;278(19):17277-17283 and [17] Fraser DJ, Zumsteg A, Meyer UA, et al. J Biol Chem 2003;278(41):39392-39401. ALAS: δ -aminolevulinic acid synthase; CAR: constitutive androstane receptor; FOXO1: forkhead box O1; HO-1: heme oxygenase 1; NR: nuclear receptor; NRF1: nuclear respiratory factor 1; PGC-1 α : peroxisome proliferative-activated receptor gamma coactivator 1alpha; PXR: pregnane xenobiotic receptor; RE: response element.

AHP の診断方法

AHP の急性発作が疑われる場合は、随時尿での PBG 濃度と濃度補正用に同検体のクレアチニン濃度を測定する。PBG 上昇は AHP 発作に特異的なので、正常上限 4 倍以上に上昇していれば、AIP, HCP, VP いずれかの AHP であると診断がつく。逆に急性発作様の症状発現時の尿中の PBG が正常であれば AHP は除外される。AHP の病型決定は尿中、そして糞便中のポルフィリン分画を測ることで行われ (Table 1)、その後遺伝学的検査で変異を同定することにより診断が確定する。しかし、非発作時には生化学的所見が正常化する可能性があり、遺伝学的検査による確定診断も考慮する必要がある²⁰⁾。AHP において遺伝学的検査は非常に有効であり、96%以上のケースで病原性変異を同定できることが報告されている²¹⁾。

AHP の発症に関連する病原性遺伝子変異を持つ患者のうち、急性発作症状を呈する者の割合は 20%未満と低い浸透度を示す。更に、その大多数は一生の間に数回の発作しか経験しない²²⁾。しかしながら、現時点では病原性遺伝子変異保有者のうち、発作を起こす患者を予測することが不可能であるため、

たとえ急性発作の既往歴が無くても、発作誘発の予防法や発症後の治療法に関する情報を理解した上で親族への遺伝学的検査を奨励すべきである。なお、特定の薬剤が AHP 発作を誘発するリスクについては、AHP 薬剤データベース (www.drugsporphyria.org) (英語) を参照することを薦める。

急性発作の発現機序

AHP 発作の症状の多く (腹痛, 悪心, 頻脈など) は自律神経系の機能障害に起因すると考えられているが、病変部位ははっきりとは分かっていない。重度の発作では迷走神経の脱髄や交感神経節の chromatolysis が数症例で報告されている²³⁾。末梢神経障害は運動神経優位に生じ、軸索変性や脱髄が認められる²⁴⁾。なお、脳症を伴う発作の急性期には頭部 diffusion-weighted MRI にて可逆性白質脳症 (PRES) に類似した所見が見られることがあり²⁴⁾、AHP の中枢神経症状の一部は脳血管性浮腫によって引き起こされるのかもしれない。

急性発作の機序は ALA の過剰蓄積による神経毒性の関与が最も有力な説として現在考えられている。しかし ALA の毒性のみ

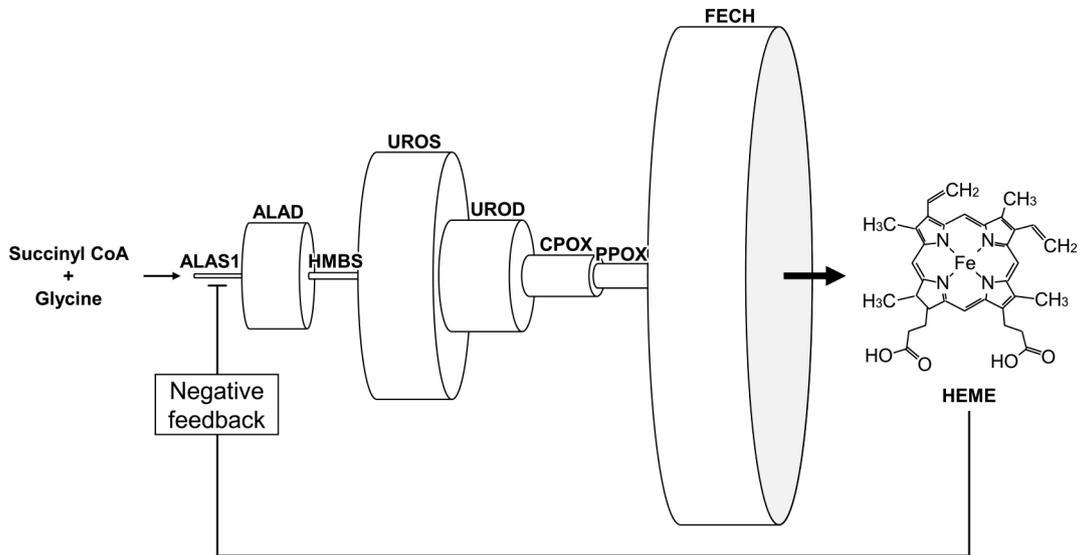


Fig. 6 Relative enzymatic activities of hepatic heme biosynthetic enzymes.

The sizes of the cylinders represent the relative enzymatic activities of the respective heme biosynthetic enzymes in rodent liver. The end-product, heme, represses expression of the first and rate-limiting enzyme, *ALAS1* in liver. Modified from [18] with permission. Thunell S. Scand J Clin Lab Invest 2000;60(7):509-540. ALAD: δ -aminolevulinic acid dehydrogenase; ALAS: δ -aminolevulinic acid synthase; CoA: coenzyme A; CPOX: coproporphyrinogen III oxidase; PPOX: protoporphyrinogen oxidase; UROD: uroporphyrinogen III decarboxylase; UROS: uroporphyrinogen III synthase

では説明しきれない部分もあり、他の機序も関与している可能性がある。現在いくつかの仮説が議論されており、併せて紹介する。

ALA の過剰蓄積による神経毒性

AIP 患者に正常な肝臓を移植したところ、臨床的・生化学的な寛解が得られたという報告や AIP 患者の肝臓を移植された別疾患の患者は ALA と PBG の上昇を伴う AHP 様の急性発作症状を発症したという報告がある²⁵⁾²⁶⁾。これらは AHP の急性発作が肝臓から放出される神経毒性のある代謝中間体によって引き起こされることを示唆している。

ALA が毒性中間体として有力視される理由の一つとして、ALA が AHP 全ての病型で蓄積することが挙げられる。一方、PBG は ADP においては蓄積しない。更に ALA の蓄積は鉛中毒や高チロシン血症 1 型でもみられ、AHP 発作に類似した神経症状を伴うからである。

ALA の過剰蓄積により神経毒性が誘導される機序は不明な点も多いが、ALA のもつ構造や化学的性質に関係している可能性がある。ALA の構造は抑制性神経伝達物質である γ -アミノ酪酸 (gamma-aminobutyric acid, 以下 GABA と略記) と類似していることから、GABA との競合を介して神経症状を引き起こすことが示唆されている (Fig. 7)^{27)~29)}。

ALA はリン酸触媒存在下で自己エノール化を経て酸化剤となり、鉄および酸素と反応することでスーパーオキシドアニオンやヒドロキシラジカルといった活性酸素を生成することが知られている³⁰⁾³¹⁾。ALA により産生された活性酸素は神経細胞の軸索やそれを取り囲む髄鞘に酸化ストレスを与え、神経症状を引き起こすのかもしれない³²⁾³³⁾。

GABA



ALA

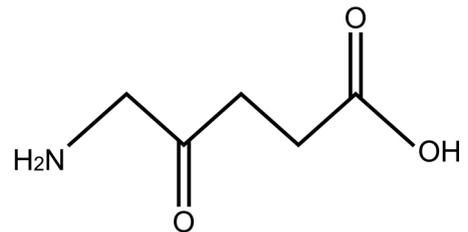


Fig. 7 Structure of GABA and ALA.

ALA is a structural analogue of the inhibitory neurotransmitter, GABA. Created based on [27] Lin CS, Lee MJ, Park SB, et al. Clin Neurophysiol 2011;122:2336-2344, [28] Brennan MJW, Cantrill RC. Nature 1979;280:514-515 and [29] Müller WE, Snyder SH. Ann Neurol 1977;2:340-342. ALA: δ -aminolevulinic acid; GABA: gamma-aminobutyric acid.

ヘム欠乏によるヘムタンパク質の機能低下

ヘムが不足すると、一酸化窒素合成酵素やシトクロムなどのヘムタンパク質が欠乏し、結果として神経系に悪影響を与える可能性がある。AHP 患者の神経障害にはヘム欠乏によるヘムタンパク質の機能低下が関与するとの仮説もある³⁴⁾。

ミトコンドリアの機能不全

別の仮説として、ミトコンドリアの機能不全の可能性も考えられている。これはミトコンドリアの機能不全が神経障害、筋力低下、筋肉の疼痛、便秘、下痢、嘔吐などのAHP発作でみられる症状に類似することやAIPモデルマウスにおいて肝臓、脳、筋肉でミトコンドリアの機能不全がみられたことを根拠にしている³⁵⁾³⁶⁾。また症例数は少ないものの、症候性のAIP患者でも呼吸鎖の機能不全を示唆するデータが得られている³⁷⁾。

結 語

AHPの急性発作症状は他疾患と誤診されることが多く、AHPの正確かつ迅速な診断、予防や治療法を臨床医に周知することが必要である。本総説ではAHPの急性発作が生じる機序について最新の知見や仮説を紹介したが、未だ完全には解明できていない。機序を一つずつ解明し、エビデンスを積み重ねていくこと、あるいは健常者とAHP患者のそれぞれにおけるヘム合成経路の違いに関して理解を深めることが、AHPの新たな診断方法や治療薬の開発につながると考えられる。本総説で紹介した知見が急性発作の機序を解明しようとする研究者の足掛かりになることや、日常診療に役立てられることに期待する。

文 献

- Balwani M, Desnick RJ. The porphyrias: advances in diagnosis and treatment. *Blood* 2012;120:4496-4504.
- Puy H, Gouya L, Deybach JC. Porphyrias. *Lancet* 2010;375:924-937.
- Bonkovsky HL, Maddukuri VC, Yazici C, et al. Acute porphyrias in the USA: Features of 108 subjects from porphyrias consortium. *Am J Med* 2014;127:1233-1241.
- Dioum EM, Rutter J, Tuckerman JR, et al. NPAS2: a gas-responsive transcription factor. *Science* 2002;298:2385-2387.
- Weitz SH, Gong M, Barr I, et al. Processing of microRNA primary transcripts requires heme in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;111:1861-1866.
- Quick-Cleveland J, Jacob JP, Weitz SH, et al. The DGCR8 RNA-binding heme domain recognizes primary microRNAs by clamping the hairpin. *Cell Rep* 2014;7:1994-2005.
- Gotoh S, Nakamura T, Kataoka T, et al. Egr-1 regulates the transcriptional repression of mouse δ -aminolevulinic acid synthase 1 by heme. *Gene* 2011;472:28-36.
- Kolluri S, Sadlon TJ, May BK, et al. Haem repression of the housekeeping 5-aminolaevulinic acid synthase gene in the hepatoma cell line LMH. *Biochem J* 2005;392:173-180.
- Lathrop JT, Timko MP. Regulation by heme of mitochondrial protein transport through a conserved amino acid motif. *Science* 1993;259:522-555.
- Munakata H, Sun JY, Yoshida K, et al. Role of the heme regulatory motif in the heme-mediated inhibition of mitochondrial import of 5-aminolevulinic acid synthase. *J Biochem* 2004;136:233-238.
- Kubota Y, Nomura K, Katoh Y, et al. Novel mechanisms for heme-dependent degradation of ALAS1 protein as a component of negative feedback regulation of heme biosynthesis. *J Biol Chem* 2016;291:20516-20529.
- Herzig S, Long F, Jhala US, et al. CREB regulates hepatic gluconeogenesis through the coactivator PGC-1. *Nature* 2001;413:179-183.
- Yoon JC, Puigserver P, Chen G, et al. Control of hepatic gluconeogenesis through the transcriptional coactivator PGC-1. *Nature* 2001;413:131-138.
- Handschin C, Lin J, Rhee J, et al. Nutritional regulation of hepatic heme biosynthesis and porphyria through PGC-1 α . *Cell* 2005;122:505-515.
- Podvinec M, Handschin C, Looser R, et al. Identification of the xenosensors regulating human 5-aminolevulinic acid synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:9127-9132.
- Maglich JM, Parks DJ, Moore LB, et al. Identification of a novel human constitutive androstane receptor (CAR) agonist and its use in the identification of CAR target genes. *J Biol Chem* 2003;278:17277-17283.
- Fraser DJ, Zumsteg A, Meyer UA, et al. Nuclear receptors constitutive androstane receptor and pregnane X receptor activate a drug-responsive enhancer of the murine 5-aminolevulinic acid synthase gene. *J Biol Chem* 2003;278:39392-39401.
- Thunell S. Porphyrins, porphyrin metabolism and porphyrias. I. Update. *Scand J Clin Lab Invest* 2000;60:509-540.
- San Juan I, Pereira-Ortuzar T, Cendoya X, et al. ALAD inhibition by porphobilinogen rationalizes the accumulation of δ -aminolevulinic acid in acute porphyrias. *Biochemistry* 2022;61:2409-2416.
- 難病情報センター. ポルフィリン症 [Internet]. 東京:厚生労働省. [cited 2023 Jan 26]. Available from: <https://www.nanbyou.or.jp/entry/5546>.
- Whatley SD, Mason NG, Woolf JR, et al. Diagnostic strategies for autosomal dominant acute porphyrias: retrospective analysis of 467 unrelated patients referred for mutational analysis of the HMBS, CPOX, or PPOX gene. *Clin Chem* 2009;55:1406-1414.
- Stein PE, Badminton MN, Rees DC. Update review of the acute porphyrias. *BJ Haem* 2017;176:527-538.
- Gibdon JB, Goldberg A. The neuropathology of acute porphyria. *J Pathol Bacteriol* 1956;71:495-509.
- Pischik E, Kauppinen R. Neurological manifestations of acute intermittent porphyria. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2009;55:72-83.
- Dowman JK, Gunson BK, Bramhall S, et al. Liver transplantation from donors with acute intermittent porphyria. *Ann Intern Med* 2011;154:571-572.
- Seth AK, Badminton MN, Mirza D, et al. Liver transplantation for porphyria: who, when, and how? *Liver Transplant* 2007;13:1219-1227.
- Lin CS, Lee MJ, Park SB, et al. Purple pigments: the pathophysiology of acute porphyric neuropathy. *Clin Neurophysiol* 2011;122:2336-2344.
- Brennan MJW, Cantrill RC. δ -Aminolaevulinic acid is a potent agonist for GABA autoreceptors. *Nature* 1979;280:514-515.
- Müller WE, Snyder SH. δ -Aminolevulinic acid: influences on synaptic GABA receptor binding may explain CNS symptoms of porphyria. *Ann Neurol* 1977;2:340-342.
- Rocha MEM, Dutra F, Bandy B, et al. Oxidative damage to

- ferritin by 5-aminolevulinic acid. Arch Biochem Biophys 2003; 409:349-356.
- 31) Oteiza PI, Bechara EJ. 5-aminolevulinic acid induces lipid peroxidation in cardiolipin-rich liposomes. Arch Biochem Biophys 1993;305:282-287.
- 32) Onuki J, Chen Y, Teixeira PC, et al. Mitochondrial and nuclear DNA damage induced by 5-aminolevulinic acid. Arch Biochem Biophys 2004;432:178-187.
- 33) Felitsyn N, McLeod C, Shroads AL. The heme precursor delta-aminolevulinic acid blocks peripheral myelin formation. J Neurochem 2008;106:2068-2079.
- 34) Meyer UA, Schuurmans MM, Lindberg RL. Acute porphyrias: pathogenesis of neurological manifestations. Semin Liver Dis 1998;18:43-52.
- 35) Homedan C, Laafi J, Schmitt C, et al. Acute intermittent porphyria causes hepatic mitochondrial energetic failure in a mouse model. Int J Biochem Cell Biol 2014;51:93-101.
- 36) Homedan C, Schmitt C, Laafi J, et al. Mitochondrial energetic defects in muscle and brain of a Hmbs^{-/-} mouse model of acute intermittent porphyria. Hum Mol Genet 2015;24:5015-5023.
- 37) Dixon N, Li T, Marion B, et al. Pilot study of mitochondrial bioenergetics in subjects with acute porphyrias. Mol Genet Metab 2019;128:228-235.

COI：本論文の執筆にあたり、安田真紀子はアルナイラム・ファーマシューティカルズ社より特許使用料を受領している。本原稿の執筆は、株式会社インフロント・メディカル・パブリケーションズのライティングサポートを受けており、アルナイラム・ジャパン株式会社による資金提供を受けている。

***Corresponding author**：安田真紀子

マウントサイナイ医科大学遺伝・ゲノムサイエンス科 (New York, NY, 10029 U.S.A)

Acute hepatic porphyrias: pathophysiology and pathogenesis of acute attacks

Makiko Yasuda, M.D., Ph.D.

Department of Genetics and Genomic Sciences, Icahn School of Medicine at Mount Sinai

Abstract: Heme is an iron-containing molecule essential for virtually all living organisms. However, excessive heme is cytotoxic, necessitating tight regulation of intracellular heme concentration. The acute hepatic porphyrias (AHPs) are a group of rare inborn errors of heme biosynthesis that are characterized by episodic acute neurovisceral attacks that are precipitated by various factors. The AHPs are often misdiagnosed, as the acute attack symptoms are non-specific and can be attributed to other more common causes. Understanding how heme biosynthesis is dysregulated in AHP patients and the mechanism by which acute attacks are precipitated will aid in accurate and rapid diagnoses, and subsequently, appropriate treatment of these disorders. Therefore, this review article will focus on the biochemical and molecular changes that occur during an acute attack and present what is currently known regarding the underlying pathogenesis of acute attacks.

Key words: acute hepatic porphyrias, heme biosynthesis, acute attack, ALAS1

Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2024;64:8-16

doi: 10.5692/clinicalneurology-001856