

## 29章 遺伝性皮膚疾患：遺伝相談と出生前診断

近年の分子生物学的研究や診断技術の進歩に伴い、重篤な遺伝性疾患に罹患している可能性の高い胎児に対しては、出生前診断をすることが技術的に可能になった。皮膚科においても、両親の強い希望があって、かつ重篤と判断される症例に対しては出生前診断という選択肢も考慮される。しかしながら、出生前診断にあたっては倫理面において十分な配慮がなされるべきであり、遺伝相談を通じて患者や保因者に対して正確な情報を十分に提供する必要がある。また決断はあくまでもクライアント（実際に遺伝相談に訪れる人のこと）サイドにあることを忘れてはならない。本章では遺伝性皮膚疾患についてその原因遺伝子や原因蛋白をまとめるとともに、出生前診断と遺伝相談、遺伝子治療の最前線について解説する。

### A. 遺伝性皮膚疾患

#### Essence

- 遺伝性皮膚疾患とは通常、単因子遺伝子性疾患をさす。
- 多くの遺伝性皮膚疾患では、最近つぎつぎと原因遺伝子や原因蛋白が同定されている。

#### 遺伝性皮膚疾患とは

遺伝性皮膚疾患 (genodermatoses) とは通常、単一遺伝子の異常によって生じる疾患をさす。本書では各疾患を主な皮膚症状により、便宜的に角化症 (魚鱗癬など)、水疱症 (表皮水疱症など)、色素異常症 (眼皮膚白皮症など) などの章でそれぞれ取り上げて説明している。

ヒューマンゲノムプロジェクトが終了し、約 30 億塩基対のヒト DNA の全シーケンスが同定された。これにより、ヒトゲノム中に約 22,000 個の遺伝子が存在し、それから約 10 万種類の蛋白質がつくられることが明らかとなった。これに伴い、遺伝性皮膚疾患はもちろんのこと、ほとんどのヒト単一遺伝子病の責任遺伝子や原因蛋白質が明らかとなりつつある。表 29.1 に主な遺伝性皮膚疾患と現在わかっているその原因遺伝子・蛋白の関連を示す。

一方、発症にさまざまな因子が関与している多因子遺伝関連疾患、たとえば尋常性乾癬やアトピー性皮膚炎などの病因の解明は、十分進んでいるとはいえない。これらの疾患は遺伝性皮膚疾患とは称されず、発症に関連する遺伝子は疾患関連遺伝子と呼ばれ、原因遺伝子とは意義がかなり異なる。

#### ヒト遺伝子ならびに関連疾患の MEMO 最新情報

遺伝性皮膚疾患の病態解明は日々進んでおり、いわゆる「昔の常識」で患者や家族との対応を十分にこなすことは不可能である。しかし、現在は IT 技術の向上とインターネットの整備によって、以下のサイトなどから誰でも無料で多くの遺伝子ならびに関連疾患の最新情報が得られるようになっている。

- ① The National Center for Biotechnology Information (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)  
ヒューマンゲノムプロジェクトの最新情報を提供している。
- ② Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM/>)  
ヒトの 6000 のメンデル遺伝性疾患とその特徴をリストにしており、遺伝子変異による疾患に関する最新の情報や文献、遺伝子地図や画像情報などを得ることができる。便宜上、記載された疾患は常染色体優性 (100000 番台)、常染色体劣性 (200000 番台)、X 連鎖性 (300000 番台)、ミトコンドリア遺伝 (500000 番台) などに分けて番号が付されている。個々の疾患 (遺伝子異常) により記載されている病態は、clinical synopsis という症状の項目に別項として列記されている。
- ③ UK Human Genome Mapping Project Resource Centre (<http://www.hgmp.mrc.ac.uk/>)  
遺伝子研究のために幅広いデータベースと情報を提供しており、PubMed とリンクしている。

表 29.1 主な遺伝性皮膚疾患とその原因遺伝子および蛋白質

疾患		OMIM 番号	遺伝形式	原因蛋白/遺伝子
表皮水疱症				
単純型 (EBS)	Dowling-Meala 型	131760	AD	ケラチン 5, ケラチン 14
	Köbner 型	131900	AD	ケラチン 5, ケラチン 14
	Weber-Cockayne 型	131800	AD	ケラチン 5, ケラチン 14
	筋ジストロフィー合併型	226670	AR	プレクチン
接合部型 (JEB)	Herlitz 型	226700	AR	ラミニン 5 (LAMA3, LAMB3, LAMC2)
	非 Herlitz 型	226650	AR	ラミニン 5, XVI型コラーゲン
	幽門閉鎖症合併型	226730	AR	インテグリン $\alpha 6, \beta 4$
栄養障害型 (DEB)	優性栄養障害型	131750, 131850	AD	VII型コラーゲン
	Hallopeau-Siemens 型	226600	AR	VII型コラーゲン
	非 Hallopeau-Siemens 型	132200	AR	VII型コラーゲン
角化異常症				
魚鱗癬	伴性遺伝性魚鱗癬	308100	XR	ステロイドスルファターゼ
	葉状魚鱗癬	242100	AR	トランスグルタミナーゼ I
	水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症	113800	AD	ケラチン 1, ケラチン 10
	Siemens 型水疱性魚鱗癬	146800	AD	ケラチン 2e
	cyclic ichthyosis with epidermolytic hyperkeratosis	604602	AD	ケラチン 1, ケラチン 10
	豪猪皮状魚鱗癬	146590, 146600	AD	ケラチン 1, ケラチン 10
	Netherton 症候群	256500	AD	SPINK5
	KID 症候群	242150	AD	コネキシン 26
	Sjögren-Larsson 症候群	270200	AR	FALDH
	Chanarin-Dorfman 症候群	275630	AR	CGI-58
	掌蹠角化症	Vörner 症候群	144200	AD
Non-epidermolytic palmoplantar keratoderma		144200	AD	ケラチン 1
Vohwinkel 症候群 (古典型)		124500	AD	コネキシン 26
Vohwinkel 症候群 (魚鱗癬型)		604117	AD	ロリクリン
線状掌蹠角化症		148700	AD	ケラチン 1, デスマブラキン, デスマグレイン 1
先天性厚硬爪甲症 type I		167200	AD	ケラチン 6A, ケラチン 16
先天性厚硬爪甲症 type II		167210	AD	ケラチン 6B, ケラチン 17
Papillon-Lefèvre 症候群		245000	AR	カテプシン C
毛孔性角化症	Darier 病	124200	AD	SERCA2
	Hailey-Hailey 病	169600	AD	ATP2C1
紅斑角皮症	変動性紅斑角皮症	133200	AD	コネキシン 31
	進行性対称性紅斑角皮症	602036	AD	ロリクリン
色素異常症	Oculocutaneous albinism type I A	203100	AR	チロシナーゼ
	type I B	606952	AR	チロシナーゼ
	type II	203200	AR	P タンパク質
	type III	203290	AR	TYRP
	type IV	606574	AR	MATP
	Chédiak-Higashi 症候群	214500	AR	CHS
	Hermansky-Pudlak syndrome type I	203300	AR	HPS1
	type II	203300	AR	AP3B1
	type III	203300	AR	HPS3
	type IV	203300	AR	HPS4
	Peutz-Jeghers 症候群	175200	AD	STK11/LKB1
	ぶち (まだら) 症 (piebaldism)	172800	AD	KIT
	色素失調症	308310	XR	NEMO
腫瘍を伴う症候群	神経線維腫症 type I	162200	AD	NF1
	神経線維腫症 type II	101000	AD	NF2
	基底細胞母斑症候群	109400	AD	PTCH

表 29.1 (つづき)

疾 患	OMIM 番号	遺伝形式	原因蛋白/遺伝子	
腫瘍を伴う 症候群	結節性硬化症	191100	AD TSC1 ~ 4	
	色素性乾皮症 A 群		278700	AR XPA
		B 群	133510	AR XPB/ERCC3
		C 群	278720	AR XPC
		D 群	278730	AR XPD/ERCC2
		E 群	278740	AR DDB2
		F 群	278760	AR ERCC4
		G 群	278780	AR ERCC5
	variant	278750	AR POLH	
	Cowden 症候群	158350	AD PTEN	
	Gardner 症候群	175100	AD APC	
	先天性角化異常症 (伴性劣性型)	305000	XR DKC1	
	先天性角化異常症 (優性型)	127500	AD TERC	
外胚葉由来	外胚葉形成異常症	305100	XR ED1	
		129500	AD GJB6	
	外胚葉形成不全症/skin fragility syndrome	604536	AR PKP1	
	Nail patella 症候群	161200	AD LMX1B	
結合組織疾患	Ehlers-Danlos 症候群 type I	130000	AD V型コラーゲン	
	type II	130010	AD V型コラーゲン	
	type IV	130050	AD III型コラーゲン	
	type VI	225400	AR プロコラーゲンリジン水酸化酵素	
	type VII a, VII b	130060	AD I型コラーゲン	
	type VII c	225410	AR ADAMTS2	
	Ehlers-Danlos progeroid form	130700	AD XGPT1	
	Ehlers-Danlos-like syndrome due to tenascin X deficiency	606408	AR tenascin X	
	Marfan 症候群	154700	AD フィブリリン-1	
	弾力線維性仮性黄色腫	264800	AR MRP6	
皮膚弛緩症	123700	AD ELN		
血管系疾患	Osler 病 type I	187300	AD ENG	
	type II	600376	AD ACVRLK1	
ポルフィリン症	先天性骨髄性ポルフィリン症	263700	AR UROS	
	骨髄性プロトポルフィリン症	177000	AD FECH	
	肝骨髄性ポルフィリン症	176100	AD UROD	
	晩発性皮膚ポルフィリン症	176100	AD UROD	
	異型ポルフィリン症	176200	AD PPOX	
その他	Werner 症候群	277700	AR WRN	
	Bloom 症候群	210900	AR BLM	
	Rothmund-Thomson 症候群	268400	AR RECQL4	
	Cockayne 症候群 type I		216400	AR CKN1
		type B	133540	AR CSB
	Familial cylindromatosis	132700	AD CYLD1	
	類脂質蛋白症	247100	AR ECM1	
	Fabry 病	301500	XR $\alpha$ ガラクトシダーゼ A	
	神崎病	104170	AR NAGA	
	(遺伝性) 腸性肢端皮膚炎	201100	Arh ZIP4	
	von Hippel-Lindau 症候群	193300	AD VHL	
	毛細血管拡張性失調症	208900	AR ATM	
	(遺伝性) 血管性浮腫	106100	AD C1NH	
	プロジェリア	176670	AR LMNA	

(遺伝形式) AD: 常染色体優性遺伝, AR: 常染色体劣性遺伝, XR: X染色体劣性遺伝