

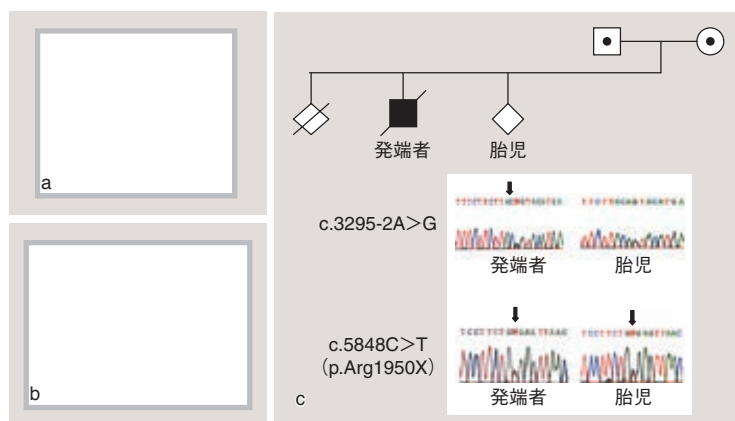


図 29.5 道化師様魚鱗癬の出生前診断の実施例
a, b: 発端者の臨床症状. c: 羊水穿刺にて胎児 DNA を採取し、遺伝子検索を行った. 胎児に父由来ナンセンス変異 p.Arg1950X を認めたが、母由来スプライス部位変異 c.3295-2A>G は認めなかった. 胎児は罹患していないと診断し、5 か月後に健常児が生まれた. (Yanagi T, et al. J Am Acad Dermatol 2008; 58: 653 から引用)

脆弱性症候群 (14 章 p.239 参照) などでは報告されている。

また、妊娠5週以降の妊婦血液中には胎児由来 DNA (cell-free fetal DNA; cfDNA) が存在する。母親血漿に含まれる cfDNA を増幅して検査することで、染色体異常、性別判断や Duchenne 型筋ジストロフィーなどの出生前診断を行うことが可能である。このような母体からの採血だけで行える無侵襲的出生前遺伝学的検査 (non-invasive prenatal genetic testing; NIPT) が、将来は遺伝性皮膚疾患にも応用される可能性がある。

C. 新しい治療法の開発 new treatments for genodermatoses



図 29.6 表皮水疱症のモデル動物である 17 型コラーゲンノックアウトマウス
a, b: 生後 1 日, c, d: 生後 20 週. (Nishie W, et al. Nat Med 2007; 13: 378 から引用)

現時点で重症型遺伝性皮膚疾患に対して研究が進められている治療法としては、①細胞治療、②蛋白補充療法、③遺伝子治療、④薬物療法に大別することができる。以下、代表的な遺伝性皮膚疾患である表皮水疱症を例にとって概説する。遺伝性疾患の治療実験を行うには、疾患のモデル動物が必要不可欠である。原因遺伝子のノックアウトはもちろんのこと、レスキュー手法などにより、新しい表皮水疱症のモデル動物をつくりだすことが可能となった (図 29.6)。

①細胞治療

遺伝性疾患において、正常遺伝子をもつ最も簡便なソースは他人の正常細胞である。他者の線維芽細胞や間葉系幹細胞を先天性皮膚疾患の患者に投与する治療が試みられている。また、造血幹細胞や間葉系幹細胞が皮膚の細胞へ分化することが証明されており (図 29.7)、この知見をもとに欧米や中国では同種幹細胞移植による重症型表皮水疱症の治療が行われている。

また最近、先天性皮膚疾患の成人患者では、一部の表皮細胞の遺伝子変異が後天的に正常化する現象が報告されている (復帰変異モザイク, revertant mosaicism, 図 29.8)。このような

復帰変異モザイクを生じた細胞を、細胞治療のリソースとして治療戦略に組み込むことも考えられている。

②蛋白補充療法

皮膚を構成する蛋白の欠損で生じる疾患の場合、外部から正常な蛋白を補充して投与する方法も考えられている（図 29.9）。遺伝子導入などを用いて欠損蛋白を *in vitro* で大量生産し、患者の病変部へ投与する。患者自身の遺伝子を改変する必要がないため、安全性が高いと考えられている。

③遺伝子治療

原因遺伝子が同定されている疾患は、理論的に遺伝子治療の対象となりうる。正常遺伝子が完全に欠損している場合は、ウイルスベクターなどを用いて正常遺伝子を導入する方法が考えられる。患者自身の皮膚細胞を採取し、そこに正常遺伝子を導入してシート状に培養した後に植皮の要領で移植する方法がある。この方法を用いて、接合部型表皮水疱症や劣性栄養障害型表皮水疱症に対する遺伝子治療が海外で開始されている。また、単純ヘルペスウイルスに正常な基底膜蛋白遺伝子を組み込み、経皮感染させて治療することも考えられている。

遺伝子の変異箇所が特定されている疾患については、配列特異的なヌクレアーゼを用いて遺伝子改変をすることが可能になりつつある（ゲノム編集）。Clustered regularly interspaced short palindromic repeats / CRISPR associated protein 9 (CRISPR/Cas9) システムなどがその代表であり、たとえば異常蛋白を産生する遺伝子を不可逆的にノックアウトすることで、常染色体優性遺伝疾患の治療に結びつける研究が進んでいる。

また、倫理的制約の強かった ES 細胞に替わり、患者自身の人工多能性幹細胞（induced pluripotent stem cells；iPS 細胞）に遺伝子導入・遺伝子編集を行って、皮膚に分化させて移植することも考えられている。常染色体優性遺伝疾患の一部では、異常蛋白を産生する遺伝子の発現を small interfering RNA (siRNA) などの技術を用いて抑制する方法も研究されている。

④薬物療法

栄養障害型表皮水疱症（優性型）など常染色体優性遺伝疾患の一部では、異常蛋白が正常蛋白の働きを抑制して発症するメカニズム〔優性阻害効果（dominant negative effect）〕が考えられている。このような異常蛋白に特異的に結合し、抑制する構造をもった薬剤の開発も進んでいる。また、遺伝子変異部位を読み飛ばす作用を有し、変異遺伝子由来の異常蛋白を抑制する、リードスルー療法に適した薬剤の開発も進んでいる。

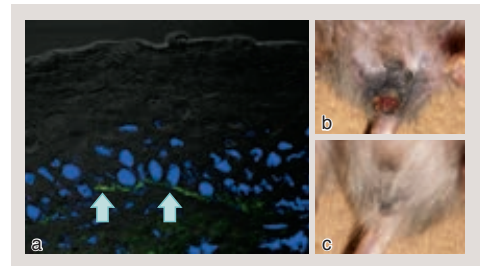


図 29.7 骨髄移植による 17 型コラーゲンノックアウト表皮水疱症マウスの治療実験

表皮水疱症モデルマウスに、正常マウスの骨髄を移植した。a：移植後に一部の基底膜で、欠損していた 17 型コラーゲンが発現している（矢印）。b、c：未治療マウスでは肛門周囲などにびらん・水疱を生じる（b）が、骨髄移植を行うと皮膚のびらんが減少する（c）。（Fujita Y, et al. Proc Natl Acad Sci U S A 2010；107：14345 から引用）



図 29.8 復帰変異モザイク（revertant mosaicism）ケラチン 1 の遺伝子変異による紙吹雪状魚鱗癬（ichthyosis with confetti）の例。魚鱗癬による紅皮症を呈していたが、次第に正常皮膚の小さなスポット（紙吹雪状）が多発するようになり、その部位で遺伝子変異が正常化していた。（Suzuki S, et al. J Invest Dermatol 2016；136：2093 から引用）

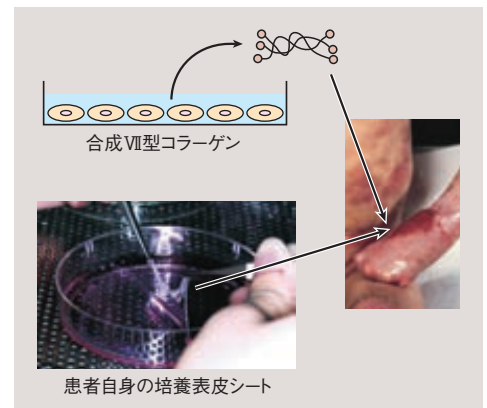


図 29.9 新しい治療法の開発の例

遺伝子変異により VII 型コラーゲンをつくれない栄養障害型表皮水疱症に対して、合成 VII 型コラーゲンを産生し、患者の潰瘍部に投与する。さらに患者自身の培養表皮シートをその上に移植して治療する。