



表 29.1 主な遺伝性皮膚疾患とその原因遺伝子（つづき）

--

B. 遺伝相談と出生前診断 genetic counseling and prenatal diagnosis

Essence

- 皮膚科診療において遺伝相談は重要であり，危険率の推定には正確性が求められる。
- 重篤な遺伝性皮膚疾患においては出生前診断という選択肢もあるが，倫理面に配慮した慎重な対応が必要である。

1. 遺伝相談 ★

遺伝相談とは，遺伝に基づくと考えられる疾患をもつ患者やその血縁者が，疾患の予後，発症や遺伝の可能性，さらには予防あるいは治療方法のアドバイスを受ける過程をいう。実際には，クライアント（実際に遺伝相談に訪れる人）の次の妊娠や，現在妊娠中の胎児について，出生前診断の希望も含めて相談に来る場合が多い。

遺伝相談にあたっては当該疾患の正確な知識，診断が不可欠である。遺伝性皮膚疾患においては，皮膚科専門医であること

はもちろんのこと、とくに当該疾患に十分な知識をもつ者が遺伝相談を担当すべきである。患者の臨床症状や家族歴を客観的に判断し、正確な診断と病型分類がなされて、はじめて適切な遺伝相談に応じることができる。診断のための正確な検査を行い、遺伝形式、疾患の浸透度、突然変異率などを考慮して個々の症例において慎重に対応しなくてはならない。

2. 危険率の推定 ★

すべての妊娠で比較的重篤な障害をもった子供の生まれる確率は約2%である。したがって、一般的には10%以上のリスクを伴った妊娠は危険度が高い、という考え方もできる。

胎児がある遺伝病に罹患している確率、すなわち危険率を推定することは遺伝相談のなかで最も重要な作業の一つである。単一遺伝子病は単一の遺伝子異常に基づく疾患であり、遺伝形式はメンデルの法則に従うので、その危険率は算術的に推定できる（理論的危険率）。常染色体優性・劣性、X連鎖性遺伝などの形式がこれにあたる（図29.1）。

一方、多因子遺伝病はもとより、多くの先天奇形や染色体異常などでは、家系図などから統計的に求められた数値が危険率として用いられる（経験的危険率）。実際には遺伝形式、疾患の浸透度、突然変異率などを考慮するが、個々のケースで危険率を正確に決定することは困難なこともある。

3. 出生前診断と倫理

出生前診断は遺伝医学と直結して発達してきた領域であり、長い歴史をもっている。1970年代は羊水診断が中心的な役割を果たし、培養羊水細胞レベルによる先天代謝異常症の診断も可能となり、出生前診断学が発展していった。1980年代以降、超音波診断装置の発達に伴い、絨毛採取法ならびに皮膚を含む胎児組織生検法などの技法が出生前診断に用いられるようになった。

出生前診断が行われるようになる以前には、遺伝病の児を出産した経験のある両親は、胎児が罹患しているリスクを恐れて人工妊娠中絶を選択することもあった。たとえば、健康な両親から常染色体劣性遺伝病に罹患した子が突然生まれた場合、両親は保因者であったことが推定されるが、この場合、次回の妊娠において胎児が同様に罹患している可能性は25%となる（図29.1b）。この25%の確率をおそれて、悩んだ末に人工妊娠中絶を行う例が過去においては少なくなかった。

一方、出生前診断で罹患と判明した場合は、親が人工妊娠中絶を選択する可能性が高いのは事実であり、生命の選択につな

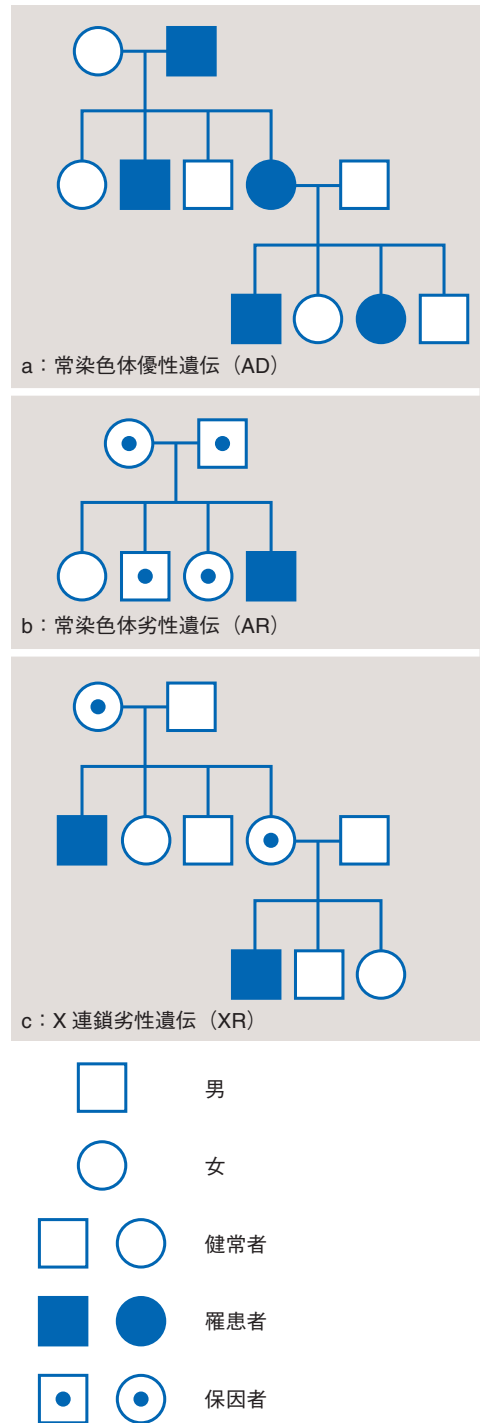


図 29.1 遺伝様式の例
AD : autosomal dominant, AR : autosomal recessive, XR : X-linked recessive.

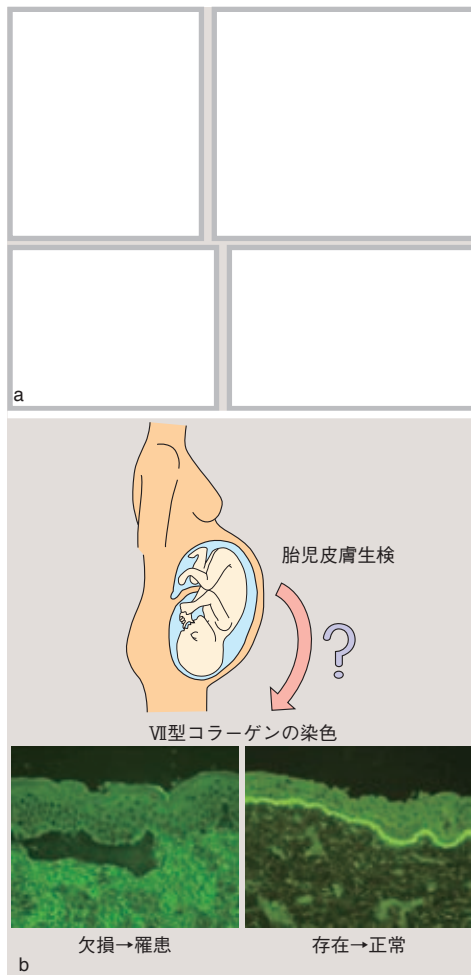


図 29.2 重症型表皮水疱症の出生前診断
 a: 常染色体劣性遺伝病の例〔劣性栄養障害型表皮水疱症 (重症汎発型)〕. b: 妊娠 19 週の胎児の皮膚生検で, VII型コラーゲンが基底膜に存在していれば胎児は正常, というように明確な出生前診断を行うことができる.
 現在は, 胎児 DNA 解析に基づいて診断するのが基本である.

がるという側面も有している. したがって出生前診断の適応には慎重な判断が要求され, 技術的に可能であるからという理由で安易に出生前診断を行ってはならない. また, 倫理委員会で審議を受け承認を得るなど, 倫理面への十分な配慮が必要となる. 出生前診断の結果を伝えたいまでの最終的な判断はクライアントに委ねられるべきであり, 決して遺伝相談において指示的な要素は入ってはならない.

実際に出生前診断の適応となるのは, 遺伝性皮膚疾患のなかでも致死的であったり, 重篤な機能不全をきたしたりする重症型の疾患に限られる. 国際的にも出生前診断が比較的多く施行されている遺伝性皮膚疾患としては表皮水疱症 (とくに接合部型の重症汎発型, 幽門閉鎖合併型, 劣性栄養障害型, 図 29.2) や重症型魚鱗癬 (とくに道化師様魚鱗癬) があげられる.

4. 出生前診断の実際

人工妊娠中絶を考慮している場合では, 妊娠 22 週未満に確実に出生前診断が行われなくてはならないが, 母体への負担をなるべく軽減するため, より早期での確定診断が望まれる.

従来皮膚科領域での出生前診断は, 妊娠 19 週に施行される胎児皮膚生検法が主であった. しかし, 研究の進歩に伴って原因遺伝子が同定され, 家系内での遺伝子変異も比較的容易に判明するようになった現在では, 妊娠早期に施行可能な DNA レベルでの出生前診断が行われる.

胎児 DNA を採取する方法には, 絨毛生検や羊水穿刺が一般的である. 採取にあたっては, 技術的に習熟した産婦人科医との連携が必須であり, 出生前診断の手技自体により約 0.5% が流産する可能性があることを十分説明する.

1) 胎児皮膚生検 (皮膚の表現型に基づく診断)

原因遺伝子が不明である疾患, あるいは家系における遺伝子変異が同定されていない症例で用いられる. 胎児皮膚の形成がほぼ完成する妊娠 19 週頃から施行可能であり, エコー下で胎児の位置を確認しつつ数 mm の胎児皮膚をパンチ生検する (図 29.3). 電子顕微鏡による微細構造の観察やモノクローナル抗体を用いて蛋白レベルの変化をみることにより, 胎児皮膚における疾患の表現型を同定する. たとえば道化師様魚鱗癬 (15 章 p.271 参照) では, 角層細胞内の多数の空胞 (層板顆粒内の脂肪蓄積) が特徴的所見であり, 超微形態学的に診断が可能である. 現在は主な遺伝性疾患の原因遺伝子が解明されており, 本法はほとんど用いられない.

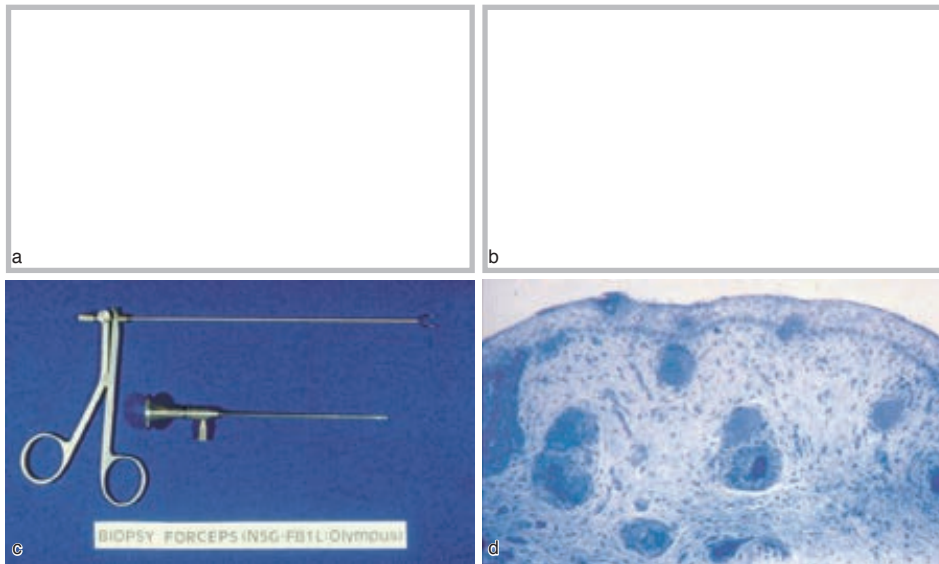


図 29.3 妊娠 19 週から可能な胎児皮膚生検の例
 a: エコーで胎児の位置を確認し、皮膚の採取位置を決める。b: 皮膚の端子生検を行っているところ。c: 胎児生検に用いる器具。d: 生検で得られた胎児皮膚(トルイジンプールー染色)。現在は、絨毛生検が基本である。

2) 絨毛生検および羊水穿刺 (胎児 DNA 解析に基づく診断)

原因遺伝子の変異がその家系ですでに同定されている場合に用いられる。妊娠 10 週頃に可能である絨毛生検 (胎児由来の胎盤絨毛を採取), あるいは妊娠 13 週頃に可能となる羊水穿刺 (胎児由来細胞を採取) の検体から胎児 DNA を抽出し、遺伝子変異検索を行う (図 29.4)。胎児における遺伝子変異の有無は、ダイレクトシーケンシング法や制限酵素による処理、ASO (allele-specific oligonucleotide hybridization) 法などにより判定する。2005 年に道化師様魚鱗癬の原因遺伝子が *ABCA12* であることが明らかにされたため、以後の本症の出生前診断には、胎児皮膚生検法は用いず、胎児 DNA 解析により行われている (図 29.5)。

5. 出生前診断における将来の展望

着床前遺伝子診断 (preimplantation genetic diagnosis) は、体外受精で得られた 8 分割期胚の受精卵から 1~2 細胞を取り出し、nested PCR 法や FISH 法を利用して目的の遺伝子変異の有無を検索し、病的変異を有さない受精卵だけを選別して子宮に人工着床させるものである。罹患していない受精卵のみを子宮に戻すため、人工妊娠中絶を行わないという利点がある。反面、本手法は倫理的問題、成功率、手技の安全性、母体への負担、費用などの問題があり、非常に慎重な適応が求められる。現在まで Duchenne 型筋ジストロフィーや、皮膚疾患においては外胚葉形成不全、接合部型表皮水疱症 (重症汎発型) と皮膚

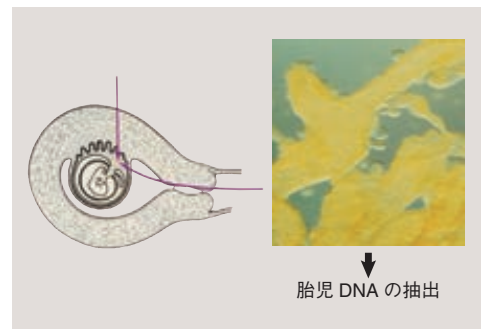


図 29.4 妊娠 10 週頃に行われる絨毛生検

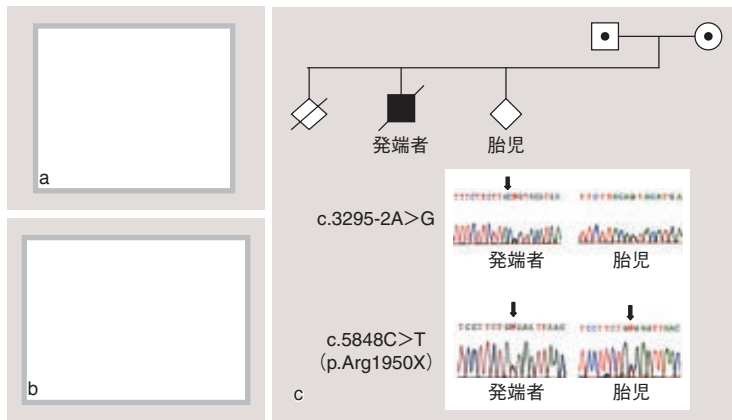


図 29.5 道化師様魚鱗癬の出生前診断の実施例
a, b: 発端者の臨床症状. c: 羊水穿刺にて胎児 DNA を採取し, 遺伝子検索を行った. 胎児に父由来ナンセンス変異 p.Arg1950X を認めたが, 母由来スプライス部位変異 c.3295-2A>G は認めなかった. 胎児は罹患していないと診断し, 5 か月後に健常児が生まれた. (Yanagi T, et al. J Am Acad Dermatol 2008 ; 58 : 653 から引用)

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