

平成 29 年 5 月 22 日

## 皮膚の表皮融解性母斑を持つ患者の次の世代に、全身の表皮融解性魚鱗癬を発症するリスクを予測する

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長 門松 健治）皮膚科学の秋山 真志（あきやま まさし）教授、河野 通浩（こうの みちひろ）准教授らの研究グループは、順天堂大学浦安病院皮膚科の須賀康（すが やすし）教授との共同研究により、表皮融解性母斑という特殊なあざを持った父の子供が全身の表皮融解性魚鱗癬を発症するリスクを予測する手法を確立し、実際に、将来どのくらいのリスクがあるかを明確に示すことに成功しました。

生まれつきの「あざ」にはいろいろなものがあります。お母さんのお腹の中にいる時に体の一部の細胞に遺伝子の変異が生じることはよくあり、皮膚の一部分だけに遺伝子変異が生じて「あざ」ができると考えられています。精子や卵子の中の遺伝子には変異が入らないことが多いため、大抵の場合、あざは遺伝しないとわれていますが、例外的に次の世代に遺伝することがあり、その場合は、お子さんの全身に、そのあざと同じ皮膚症状が発症します。

今回の研究の対象になった表皮融解性母斑は、ケラチン 1 またはケラチン 10 の遺伝子変異のモザイクによる特殊なタイプのあざです。本研究の対象となった家系では、この表皮融解性母斑を体の一部に持ったお父さんの子供に全身の表皮融解性魚鱗癬が発症しました。遺伝子診断により、子供の病気を確定し、さらに、お父さんのあざの部分に同じ遺伝子変異があることを確認しました。次のお子さんにも同じように遺伝子変異が伝わって全身の症状が出る可能性がどのくらいあるかを予測するために、遺伝子変異を持つ精子の割合を次世代シーケンサーという技術を使って、これまでになく正確に測定することに成功しました。

体の一部に表皮融解性母斑を持つ患者さんのお子さんには、全身性の表皮融解性魚鱗癬が発症する可能性があります。本研究によって、より詳しく遺伝カウンセリングを行うことができるようになり、お父さん、お母さんの不安を大きく減らすことができるようになりました。

本研究結果は、米国の科学雑誌「Journal of Investigative Dermatology」（2017 年 5 月 19 日付（米国時間）電子版）に掲載されました。

# 皮膚の表皮融解性母斑を持つ患者の次の世代に、全身の表皮融解性魚鱗癬を発症するリスクを予測する

## ポイント

- 表皮融解性母斑という特殊なあざを持った父の子供に全身の表皮融解性魚鱗癬が発症した。
- 父のあざの部分の皮膚、血液、精子で遺伝子変異を持つ細胞の割合を次世代シーケンサーで正確に測定した。
- 表皮融解性母斑を持つ父から表皮融解性魚鱗癬の子供が生まれる将来のリスクを予測する方法を確立した。

## 1. 背景

赤ちゃんがお母さんのお腹で育つ間に体の一部の細胞に遺伝子の変異が生じることはよくあります。そのような体の一部のみの遺伝子変異により皮膚の「あざ」ができると考えられています。一般的な遺伝病の患者さんでは体の全ての細胞の遺伝子が同じ遺伝子変異を持ちますが、「あざ」の患者さんは体の一部だけ遺伝子変異を持つ点で異なり、「モザイク」と呼ばれます。遺伝病と異なり、大抵の場合、あざは遺伝しません。それは、精子や卵子の中の遺伝子には変異が入っていないことが多いためですが、例外的に次の世代に遺伝することがあります。その場合はお子さんの全身の細胞がその遺伝子変異を持つ細胞になるため、そのあざと同じ皮膚症状が全身に発症します。

「あざ」にはいろいろなものがありますが、今回の研究対象の「あざ」は表皮融解性母斑というケラチン1またはケラチン10の遺伝子変異のモザイクによる特殊なタイプのあざです。

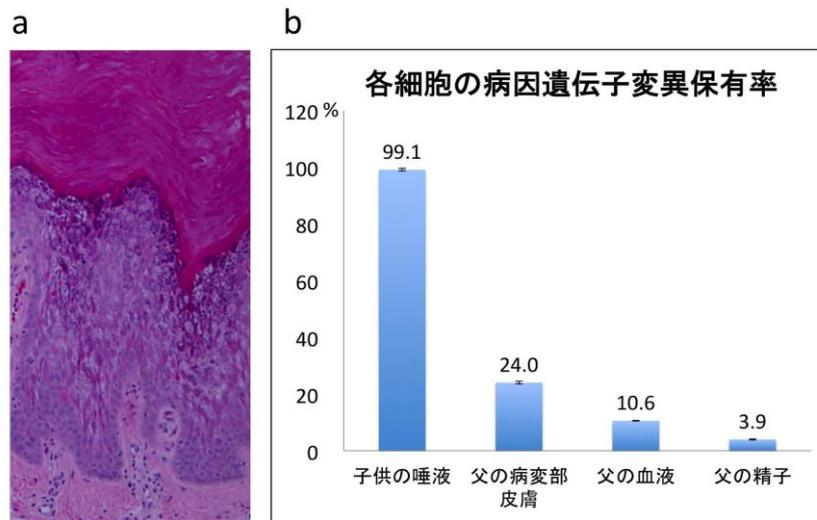
## 2. 研究成果

今回の研究の対象になった表皮融解性母斑は、ケラチン1またはケラチン10の遺伝子変異のモザイクによる特殊なタイプのあざです。本研究の対象となった家系では、この表皮融解性母斑を持ったお父さんの子供に全身の表皮融解性魚鱗癬が発症しました。お父さんのあざは体表面積のわずか0.5%でした。まず、遺伝子診断により子供の病気を確定し、さらに、お父さんのあざの部分に同じ遺伝子変異があることを確認しました。次のお子さんにも同じように遺伝子変異が伝わって、全身の症状が出る可能性がどのくらいあるかを予測するために、遺伝子変異を持つ精子の割合を次世代シーケンシングという技術を使って、これまでになく正確に測定することに成功しました。その結果、お父さんの精子細胞のうち3.9%の細胞が変異を持っていることが分かりました。つまり、3.9%の確率で次のお子さんにも病気が発症すると予想されました。このほか、お父さんの病変を含む皮膚細胞では変異を持つ細胞は24%で、お父さんの血液細胞のうち10.6%が変異を持つ細胞であることが分かりました。

## 3. 今後の展開

本研究のように、体の一部に表皮融解性母斑を持つ患者さんのお子さんに全身性の表皮融解性魚鱗癬が発症する可能性があります。本研究によって、より詳しく遺伝カウンセリング

ングを行うことができるようになり、この病気を持つお父さん、お母さんの将来への不安を大きく減らすことができるようになりました。



a. お父さんにはあざとして体全体の0.5%に、子供には全身に、「棘融解」と呼ばれる同じ皮膚の変化が見られる。ケラチン10遺伝子の同じ変異によって起こっている。b. お父さんは体の部位によって遺伝子変異の割合が異なる「遺伝的モザイク」と呼ばれる状態である。子供は全身の細胞に遺伝子変異が伝わっており、ほぼ100%変異が入った細胞である。

#### 4. 用語説明

母斑：あざ

シーケンサー：遺伝子の配列を読む装置。これにより遺伝子変異検索を行います。

次世代シーケンシング：現在、よく使われているサンガー法は第2世代であるが、新しい技術で開発された第3世代のシーケンサーを用いて遺伝子配列を読む技術。すべての遺伝子を一度に読むことも可能になるため、大量の遺伝子情報が一度に得られ、様々な応用が考えられている。

#### 5. 発表雑誌

Michihiro Kono<sup>1\*</sup>, Yasushi Suga<sup>2</sup>, Tomohiro Akashi<sup>3</sup>, Yasutomo Ito<sup>4</sup>, Takuya Takeichi<sup>1</sup>, Yoshinao Muro<sup>1</sup> and Masashi Akiyama<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, <sup>3</sup>Division of Omics Analysis, <sup>4</sup>Division for Medical Research Engineering, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya, 466-8550, Japan

<sup>2</sup>Department of Dermatology, Juntendo University Urayasu Hospital, 2-1-1 Tomioka, Urayasu, 279-0021, Japan

"A child with epidermolytic ichthyosis from a parent with epidermolytic nevus: risk evaluation of transmission from mosaic to germline"

*Journal of Investigative Dermatology* (2017年5月19日付(米国時刻)の電子版に掲載)

**English ver.**

[https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical\\_E/research/pdf/InvestigativeDermatology\\_20170522en.pdf](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/InvestigativeDermatology_20170522en.pdf)