

皮膚疾患遺伝子診断ガイドライン（第1版）

澤村大輔¹ 池田志孝² 鈴木民夫³ 錦織千佳子⁴ 武藤正彦⁵ 清水 宏⁶
皮膚疾患遺伝子診断ガイドライン作成委員会

皮膚疾患遺伝子診断ガイドライン作成の背景

近年の分子生物学や遺伝医学の進歩は皮膚科学の発展にも大きく貢献し、遺伝性皮膚疾患の原因遺伝子が明らかとなり、遺伝性疾患の正確な診断、予後の予測、遺伝カウンセリングなどに還元されている。また今後、人のゲノム解析、次世代シーケンサー、などの出現からさらなる医療の急速な進歩が予測されている。

遺伝子診断で用いられていたガイドラインは、2003年に人類遺伝学会で作成された「遺伝学的検査に関するガイドライン」であるが、上述したような遺伝医療の進歩や変化に伴い新しいガイドライン作成の必要性が生じた。そこで、日本医学会が主導をとり、遺伝医学関連10学会、独自のガイドラインを有する2学会、そして日本皮膚科学会を含む先進医療で遺伝学的検査を行っている5学会の代表、さらに有識者により、新ガイドライン作成委員会が2009年に結成された。その後の多くの議論を経て、この2011年2月に、日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」が作成されるに至った。

この日本皮膚科学会も参加した新しいガイドラインのコンセプトは、多くの診療科の根幹となるようなもので、皮膚疾患や神経疾患といった各論は各診療科の学会が個々に独自のガイドラインを作成することになっている。

そこで、日本皮膚科学会が、遺伝学的検査や診断を行っている皮膚科医に声をかけ、その皮膚科医が中心となり皮膚疾患遺伝子診断ガイドライン作成委員会を結成し、皮膚科の遺伝性疾患に特化した、「皮膚疾患遺伝子診断ガイドライン」を作成した。このような経緯で作成されているので、日本医学会「医療における遺

伝学的検査・診断に関するガイドライン」と日本皮膚科学会「皮膚疾患遺伝子診断ガイドライン」の両方を熟知していただきたいと思う。

総論

1. 遺伝子診断の目的と基本理念

皮膚科診療において遺伝子診断の果たす役割は大きい。遺伝子診断が当該患者にとって、さらには将来診断されるであろう患者にとってどのように有益か、診断と治療においてどのような意義があるのかを明確にして診療に臨むべきである。とくに皮膚の臨床症状が診断の決め手となる場合、予想される原因遺伝子を推測するためには、最低限、皮膚科専門医レベルの知識が必要である。

遺伝子診断により疾病とその病型が確定されることにより、その疾患に関する症状や臨床経過、予後、治療法、療養上の対処方法、遺伝に関する情報など、多くの有用な情報が提供できる。さらにはタンパク質補充療法、細胞治療、遺伝子治療など、新規治療法が確立されつつある遺伝性皮膚疾患も増えてきている。また疾患によっては、変異の種類に基づき、病型の特徴、臨床重症度、治療に対する反応性の違いなどの予測が可能なる場合もある。

皮膚疾患の遺伝子診断を行うに際しては、患者への十分な説明が必要であり、倫理委員会の承認を得て施行される。疾患についての十分な知識と経験をもつ皮膚科専門医が、遺伝子診断施行に際しての中心的役割を果たすべきであり、当該疾患に対する専門的な知識を有さない者が、安易に患者に対する遺伝カウンセリングを行うべきではない。皮膚疾患についての遺伝カウンセリング全体において皮膚科専門医が積極的に関わることは、患者の利益という側面にとって重要である。

遺伝子診断にあたっては、被験者にその目的、得られる情報とその有用性、限界などについて十分な説明を行い、理解を得た上で、被験者の自由意思を尊重し、

1) 弘前大学医学部皮膚科
2) 順天堂大学医学部皮膚科
3) 山形大学医学部皮膚科
4) 神戸大学医学部皮膚科
5) 山口大学医学部皮膚科
6) 北海道大学医学部皮膚科

インフォームド・コンセントを得て行うべきである。

診療上知り得た個人情報とは当然守秘義務の対象となり、適切に保管、管理しなくてはならない。遺伝子診断により得た情報も同等に守秘義務の対象である。遺伝子診断の結果については、診療録に記載し、他の診療上得られた情報と同様に守秘義務の対象として、保管、管理を行う。

重篤な皮膚疾患に対しては、出生前診断が考慮される場合がある。ただし重篤度の判断には明確な基準はなく、また出生後の病状、経過を出生前に正確に予測することも困難なことが多い。出生前診断の適応に関しては、生命予後のみならず、日常生活障害度などを総合的に判断し、かつ社会的常識・通念に照らして判断することが重要である。出生前診断においては、皮膚科専門医のみならず、産婦人科医、新生児科医など他科医、他職種との密接な連携が重要である。

2. インフォームド・コンセント

インフォームド・コンセントは一般に患者が医師から治療法などを「十分に知らされたうえで同意」することを示し、医師側が患者の権利を無視して自分たちの都合だけで医療を行うことのないようにと確立されている。皮膚疾患の遺伝子診断を行う場合のインフォームド・コンセントとして次の点が重要である。

●皮膚疾患に関する遺伝子診断を行う場合には、事前にインフォームド・コンセントを得なければならない。

●インフォームド・コンセントを得る際には、皮膚科診療における検査の目的、方法、予想される結果などについて検査を受ける患者や家族が十分理解できるようにわかりやすく説明しなければならない。

●とくに皮膚疾患の遺伝子診断に関しては、遺伝子診断に至るまでの過程で臨床所見の観察や臨床診断が非常に重要であるため、皮膚科専門医がインフォームド・コンセントを得ることが望ましい。

●遺伝子診断の結果が直接患者の診療に直接還元されないこともあるが、将来当該疾患の診断や治療法開発に役立つ可能性があることも十分説明する。

●実施に当たっては、口頭や文章で十分説明し、患者と医師の間で同意書を作成し、文章を診療録に残す。

●遺伝学的検査を受けるか否かは、それを受ける患者の自由意思に基づいて決定されなければならない。また、検査を受けても、途中で中止を申し出ることができる。

●未成年者など、自由意思に基づいて決定を行うことができない場合には、本人に代わって検査の実施を承諾することのできる者の代諾を得る。

なお、意思決定能力を有する未成年者の場合は、本人の同意も必要とする。

3. 遺伝子 (DNA) 検査の結果の解釈とその説明

遺伝子検査についての基礎

遺伝子 (DNA) 検査は、今日重要性を増し、臨床的有用性もきわめて高い。検体には末梢静脈血が用いられることが一般的で、抗凝固剤〔エチレンジアミン四酢酸 (EDTA)〕の入った採血管で採血し、全血で 5~10 mL 程度 (成人) で検査が可能である。採血が困難な時は唾液や口腔粘膜が用いられることがある。具体的な検査法は、直接塩基配列決定法、PCR-RFLP 法、SSCP 法、array CGH 法など様々な方法があるが、検査結果を正しく解釈し、適切に診断を行うためには、検査法の手技や限界を理解しておくことが必要である。

単一遺伝子病における病因となる代表的な突然変異 (mutation) には点突然変異、欠失・挿入などがある。DNA の塩基配列に一塩基置換による点突然変異 (point mutation) がおき、その部分の 3 つの塩基の組み合わせ (トリプレット: triplet) であるコドン (codon) で決定されるアミノ酸が別のアミノ酸をコードする場合をミスセンス変異、終止コドンに変わる場合をナンセンス変異と呼ぶ。点突然変異は、色素性乾皮症、眼皮膚白皮症、表皮水疱症などさまざまな遺伝性皮膚疾患の原因となっている。一方、遺伝子にはさまざまな多型 (polymorphism) が存在しており、塩基配列決定法 (シーケンス法) などでミスセンス変異が同定されたとしてもそれが必ずしも疾患の原因とは限らないので注意が必要である。点突然変異がスプライス部位におけるとスプライス異常をきたすこともある。色素性乾皮症 A 群では、一塩基置換による特定のスプライス異常が患者における変異の 8 割以上を占め、創始者効果 (founder effect) と考えられている。

欠失には遺伝子そのものあるいは一部の欠失がある。コドンは 3 塩基ごとの読み枠で読まれるため、3 の倍数以外の塩基欠失・挿入は読み枠 (フレーム) がずれてしまう。これをフレームシフト (frame shift) 変異と呼び、多くの場合、下流部位で早期停止コドン (premature termination codon) を生じる。欠失・挿入は、基底細胞母斑症候群で多くみられる。

遺伝子が大きい場合などは、原因遺伝子のすべてを

スクリーニングして、点突然変異を同定することには膨大な労力を要するため、遺伝子や目的により遺伝子診断が必要かどうかを良く吟味する必要がある。皮膚科で扱う疾患には遺伝性疾患が多く含まれるが、①遺伝子検査が診断の決め手になる場合、②病状が進行する前に診断することにより合併症の予防が可能な場合、③遺伝子型—表現型の相関がみられる疾患で、遺伝子診断が予後の推定、生活指導に役立つ場合には積極的に行うべきである。このように、遺伝子検査の適否を決定するには、各疾患の臨床症状、経過、遺伝子診断の意義を良く理解した皮膚科専門医の判断で行われるべきである。

遺伝子検査結果の解釈

遺伝子検査は、疾患の原因であるゲノムの変異そのものを検出しようとするものであるため、遺伝子検査にて、目的とする疾患の原因となる変異をもれなく同定することができれば、偽陰性(false negative)を0%とできるが、実際には、複数の病因遺伝子がある、検査手技の技術的な限界、未知の原因遺伝子の存在などの理由により、遺伝子診断の確定率は60~70%程度であるのが実情である。遺伝子診断にあたっては、①遺伝子検査によって検出される変異が必ずしも病因であるとは限らないこと、②検査法の限界などを理解しておくことが重要である。検査結果として病因となる遺伝子型が同定されれば確定診断が得られるが、病因となる遺伝子型が同定されなかった場合でも、一概に診断を除外することはできない。

変異が病因的意義を有するかあるいは正常多型であるかどうかについては、病因的意義の確認されている既報告の変異であるのか、変異の位置、変異の種類、疾患(表現型)との共分離の有無、一般集団での頻度、表現型を説明する機序の実験的証明の有無などを参考にして、当該疾患について臨床的にも専門的知識を有している者が判断するべきである。

遺伝子検査結果の説明

検査結果の内容のみを説明するのではなく、患者(被験者)の疾患、病態との関係と遺伝学的事項との関係において説明することが重要である。遺伝子は遺伝を決定する小単位で、一対(ペア)で存在し、そのうちの一方が親から子に伝わることで、ほとんど全ての生物では、遺伝子の本体は「DNA」という物質で、DNAは、A、T、G、Cという4つの塩基の連続した鎖で生命活動をつかさどる情報が書き込まれている、いわば「体の設計図」であること、そして、遺伝子検査によ

て明らかになった遺伝子の変異がその疾患においてどのような意味を持つかをわかりやすく説明する。

必要に応じて、疾患における遺伝子型・表現型相関、治療・療養に関すること、公的支援制度、患者の会、患者の支援グループ、などについての情報紹介を行うことも有益である。

4. 遺伝カウンセリング

遺伝カウンセリングとは、「ある家系の遺伝疾患の発症や発症のリスクに関連した人間の問題を扱うコミュニケーションの過程」である。この基本理念のもとに実際の遺伝カウンセリングにおいては、以下の点が重要視されるべきである。

1. 自発的な遺伝カウンセリングの開始：遺伝的問題に悩む本人の意思により開始される。
2. 開かれた遺伝カウンセリング体制：どこでも自由に受けられる。
3. 十分な情報提供：クライアント(相談者)がわかりやすく理解できるように伝える。
4. 得られた情報の完全な開示：原則として全てクライアントに開示する。
5. 非指示的カウンセリング：一方的な価値観を押し付けてはならない。
6. 心理的援助：クライアントの悩みや不安に応える。
7. 守秘義務：遺伝情報の開示によりクライアントが不利益を被ることがないように留意する。
8. 生命倫理の尊重：クライアントが望む医療技術を提供することが、社会が受け入れられるものでなければならない。

これらの一般的な遺伝カウンセリングにおける重要な点を考慮した時、皮膚疾患および皮膚科診療における確定診断のための遺伝子診断等に伴う遺伝カウンセリングにおいては、皮膚科専門医の役割が大きいことは言うまでもない。つまり、皮膚疾患に関する十分な情報提供は、診断、治療、予後にわたり適切かつ十分なものでなくてはならず、高度の専門性が必要とされる。誤った知識の提供は、誤った結論を誘導する。また、心理的サポートについては日常診療において重症型遺伝性皮膚疾患患者の対応に十分な経験を持つ臨床医、さらに疾患の多くが人目につくという皮膚科疾患の特殊性を熟知している皮膚科専門医が中心となっていくべきである。皮膚疾患の知識が乏しい、あるいは皮膚疾患患者に対応したことがないスタッフだけによ

表 1 遺伝性角化症 疾患と原因遺伝子

魚鱗癬群
尋常性魚鱗癬—filaggrin
伴性劣性魚鱗癬—steroid sulfatase
水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症—keratin 1, 10, 2e
非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症（葉状魚鱗癬含む）—transglutaminase 1, ABCA12, ALOX12B, ALOXE3, NIPAL4, CYP4F22
道化師様魚鱗癬—ABCA12
魚鱗癬症候群
Netherton 症候群—SPINK5
Sjogren-Larson 症候群—FALDH
Rud 症候群—未知
Refsum 症候群—PHYH
KID 症候群—connexin 26
Dorfman-Chanarin 症候群—ABHD5
掌蹠角化症
Voerner 型—keratin 9
Uuna-Thost 型—keratin 1
Greither 病—connexin 31?
keratosis palmoplantaris striata I—desmoglein 1
keratosis palmoplantaris striata II—desmoplakin 1, 2
pachyonychia congenita, type 1 ; Jadassohn-Lewandowsky type—keratin 6a, 16
pachyonychia congenita, type 2 ; Jackson-Lawler type—keratin 6b, 17
non-epidermolytic palmoplantar keratoderma—Keratins 6 and 16
Vohwinkel 症候群, mutilating keratoderma—loricrin, connexin 26
keratoderma, palmoplantar, with deafness—connexin 26
Papillon- Lefevre 症候群—cathepsin C
Haim-Munk 症候群—cathepsin C
Naxos 病—plakoglobin
Richner-Hanhart 症候群—tyrosine aminotransferase
Meleda 病—SLURP-1
その他
Darier 病—ATP2A2
汗孔角化症—未知
紅斑角皮症—connexin 30.2, loricrin

Oji V, et al. J Am Acad Dermatol. 2010 ; 63 : 607-41. も参照ください。

るカウンセリングは避けなければならない。そして、必要に応じて小児科医，産婦人科医，内科医，遺伝学に詳しい医師，さらにはカウンセリングに詳しい看護師，心理士などが加わり，チーム体制をとることも重要である。

各論

1. 遺伝性角化症

概念

先天的素因により，生下時もしくは生後間もなくより，全身あるいは一部の皮膚の角化異常を生じる疾患を総称する。魚鱗癬群，症候群に伴う魚鱗癬（魚鱗癬症候群），掌蹠角化症，Darier 病，汗孔角化症，紅斑角皮症などに分類され，それぞれ更に細分化される。後天的に生じるもの（後天性魚鱗癬など）は含まれない（表 1）。

(1) 魚鱗癬群

全身皮膚に様々なレベルの角化異常がみられる疾患である。最も高頻度に見られるものとして尋常性魚鱗癬（基本は常染色体優性遺伝，セミドミナント遺伝形式），稀に見られる伴性劣性魚鱗癬（伴性劣性遺伝）がある。その他極稀に見られるものとして，先天性魚鱗癬様紅皮症があり，水疱を伴う群（水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症），水疱を伴わない群（非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症），紅斑が無く大型の鱗屑を生じる群（葉状魚鱗癬），よろい状の非常に硬い皮膚をもつ群（道化師様魚鱗癬）がある（水疱型はほとんどが常染色体優性遺伝）。

表皮角化細胞の細胞骨格，角化細胞の細胞膜とその内側の裏打ち構造あるいは角層細胞間脂質構造に関与している，多くの分子の遺伝子異常（変異）により各病型が生じる。それらのタンパク質として，フィラグリン，ステロイドサルファターゼ，ケラチン 1，ケラチ

表2 表皮水疱症 (epidermolysis bullosa, EB) の分類 (Fine et al., J Am Acad Dermatol (2008) から引用)

Major EB type (大分類)	EB subtypes (小分類)	Targeted proteins (標的蛋白)
EB simplex (EBS) 単純型	EBS, localized 限局型 EBS, Dowling-Meara ダウリングメアラ型 EBS, generalized other その他の汎発型 EBS with muscular dystrophy 筋ジストロフィー合併型 EBS with pyloric atresia 幽門閉鎖合併型	Keratin 5 (ケラチン5), Keratin 14 (ケラチン14) Keratin 5 (ケラチン5), Keratin 14 (ケラチン14) Keratin 5 (ケラチン5), Keratin 14 (ケラチン14) Plectin (プレクチン) Plectin (プレクチン)
Junctional EB (JEB) 接合部型	JEB, Herlitz ヘルリッツ型 JEB, non-Herlitz 非ヘルリッツ型 JEB with pyloric atresia 幽門閉鎖合併型	Laminin-332 (ラミニン332) Type VII collagen (17型コラーゲン), Laminin-332 (ラミニン332) $\alpha6\beta4$ integrin ($\alpha6\beta4$ インテグリン)
Dystrophic EB (DEB) 栄養障害型	Dominant DEB 優勢型 Recessive DEB, severe generalized 劣性重症汎発型 Recessive DEB, generalized other 劣性, その他の汎発型	Type VII collagen (7型コラーゲン) Type VII collagen (7型コラーゲン) Type VII collagen (7型コラーゲン)
Kindler syndrome キンドラー症候群	—	Kindlin-1 (キンドリン-1)

ン10, ケラチン2e, transglutaminase 1, ATP-binding cassette transporter subfamily A member 12 (ABCA12), ichthyin (NIPAL4), arachidonate 12-lipoxygenase R type (ALOX12B), arachidonate lipoxygenase 3 (ALOXE3), CYP4F22 などがある。

(2) 魚鱗癬症候群

Netherton 症候群 (曲折線状魚鱗癬または魚鱗癬様紅皮症様の皮疹, 結節性裂毛, アトピー素因), Sjogren-Larsson 症候群 (先天性魚鱗癬, 四肢痙性麻痺, 知的障害), Refsum 症候群 (魚鱗癬, 色素性網膜炎, 末梢神経炎, 小脳失調など), KID 症候群 (乳頭腫状角化 (顔面, 頭部, 掌蹠, 肘膝), 聴覚障害, 角膜炎), Dorfman-Chanarin 症候群 (魚鱗癬, 肝・筋肉・眼・耳・中枢神経などへの neutral lipid 沈着) などが含まれる。

SPINK5, FALDH, PHYH, connexin 26, ABHD5 などの異常が検出される。KID 症候群は常染色体優性, 他は常染色体劣性遺伝形式をとる。

(3) 掌蹠角化症

掌蹠の角化異常を主徴とする疾患群を包括する。角化の程度や様式は様々であり, 皮膚の構造ないし機能に関係する分子群の異常に加え, 軽微な外力などの環境要因により発症すると考えられている。

掌蹠に限局するびまん性の角化を示す疾患群, 掌蹠

を越えて手背・足背に角化がおよぶもの, 線状または点状の掌蹠角化を示すもの, 爪や毛髪 of 異常を示すもの, 断指 (趾) 症状を示すもの, 皮膚以外の症状 (心臓の異常など) を示すものなど, 広く含まれる。常染色体優性や劣性遺伝形式を示す。

ケラチン1, 9, 6A, 6B, 16, 17, desmoplakin 1, 2 connexin 26, loricrin, セリン tRNA 遺伝子, cathepsin C, plakoglobin, tyrosine aminotransferase, secreted Ly-6/uPAR related protein 1 (SLURP-1) などの変異が同定されている。

(4) その他の疾患

Darier 病, 汗孔角化症, 紅斑角皮症などは, 表1を参照する。

病型分類と診断 (遺伝子診断含む)

実際に遺伝性角化症が疑われる患者を見たときは, 家族歴, 発症年齢, 皮疹の分布や性状, 角化形態, 進行度, 特徴的所見の有無, 皮膚以外の症状の有無などについて詳細な検討が必要である。また長期間の経過観察が診断に重要な場合もある。このため皮膚科専門医による臨床的診断と経過観察が不可欠である。遺伝子診断に当たっては, 診断・鑑別診断を決めた上で皮膚生検を行い, 疑われる疾患に関係するタンパクにつき免疫染色などで検討した後に, ターゲットを絞った分子をコードする遺伝子について変異検索を行う。

上記のように遺伝性角化症には大変多くの遺伝子異常が関係しているため、ランダムな遺伝子検索は意味をなさない。

2. 表皮水疱症

表皮水疱症 (epidermolysis bullosa) は、軽微な外力により皮膚や粘膜に水疱・びらんを生ずる遺伝性疾患の総称である。近年の皮膚科学の進歩により、11の原因遺伝子が同定された。本症は、表皮基底細胞内に水疱が形成される単純型、lamina lucida に形成される接合部型、lamina densa の直下に形成される栄養障害型、キンドラー症候群の4型に大きく分類される (表2)。

原因遺伝子

遺伝形式は、単純型の多くと優性栄養障害型は常染色体優性遺伝形式、単純型の一部、接合部型、劣性栄養障害型、キンドラー症候群は常染色体劣性遺伝形式をとる。多くの単純型の水疱はトノフィラメントの異常やヘミデスモゾームの脆弱化に基づく。前者はケラチン5,14 遺伝子、後者はプレクチン遺伝子異常に起因する。接合部型は、重症なヘルリッツ型と比較的軽症な非ヘルリッツ型、幽門閉鎖型に分けられる。水疱は lamina lucida に発生するが、ヘルリッツ型の水疱は lamina lucida にあるアンカリングフィラメントの形成不全によると考えられ、ラミニン 332 の遺伝子の変異が原因である。一方、非ヘルリッツ型の水疱はヘミデスモソームまたはアンカリングフィラメントの形成不全によると考えられ、その原因としてこれらの構成蛋白である XVII 型コラーゲン、ラミニン 332 の遺伝子変異が同定されている。幽門閉鎖合併型は、 $\alpha 6$ インテグリンあるいは $\beta 4$ インテグリン遺伝子の変異で起こる。栄養障害型では、優性型も劣性型も、係留線維の構成成分である VII 型コラーゲンの変異で生ずる。キンドラー症候群の原因遺伝子はキンドリ-1 遺伝子である。

臨床症状

臨床症状は、四肢末梢や大関節部などの外力を受けやすい部位に、軽微な外力により水疱やびらんを生ずる。水疱・びらんは、単純型と優性栄養障害型では比較的速やかに治癒し、治癒後、単純型は瘢痕も皮膚萎縮も残さないが、優性栄養障害型は瘢痕を残す。接合部型と劣性栄養障害型では水疱・びらんは一般に難治であり、治癒した場合は接合部型では皮膚萎縮を、劣性栄養障害型では瘢痕を残す。ヘルリッツ型では生後

半年以内に死亡することが多い。また、皮膚以外の症状として、幽門閉鎖や筋ジストロフィーを合併するタイプもある。

遺伝子診断の進め方

原因遺伝子が11あるので、最初からやみくもにすべての遺伝子を検索することは適切ではない。最も重要なことは、本症に精通した知識を持つ専門家とともに、臨床症状や遺伝形式を詳細に検討することである。また、臨床診断のために数年の経過観察が必要なこともある。次に、皮膚生検を行い、電子顕微鏡あるいは各種基底膜タンパクに対する蛍光抗体による水疱レベルのマッピング、タンパクレベルの減少や欠損を同定することが必要である。このような過程で、ある程度病型や原因遺伝子がしぼられた時点で遺伝子診断が可能となる。表皮水疱症の場合、ホットスポットの報告はすくなく、多くの場合遺伝子のすべてのエクソンとエクソンイントロンの境界の検索が必要になる。

3. 遺伝性色素異常症

(1) 眼皮膚白皮症 (oculocutaneous albinism ; OCA)

疾患概念

先天的に全身の色素細胞におけるメラニン色素合成の欠損や低下、あるいはメラノソームの細胞内輸送や色素細胞から表皮細胞へのメラノソームの受け渡しに障害をもたらす遺伝性疾患である (表3)。

臨床症状

生下時より全身の白色皮膚、白色から茶褐色までの頭髮、虹彩色素の低下、眼振、弱視等の視力障害を呈する。蒙古斑を欠くことが多い。症例や原因遺伝子変異型により、メラニン合成障害の程度は異なり、その結果として臨床症状にはかなりの差がある。メラニン色素減少による症状のみを呈する非症候性眼皮膚白皮症 (non-syndromic type) に対して、特殊型としてメラニン色素欠損による上記症状に加え、出血傾向や神経症状、間質性肺炎、免疫異常を合併する場合がある (症候性眼皮膚白皮症, syndromic type)。頻度としては前者が約 80~90% を占める。

鑑別診断として、フェニルケトン尿症があげられるが、重篤な精神発達遅滞、てんかん発作がみられ、神経学的異常を起こすことから鑑別できる。Cross-McKusick-Breen 症候群は目の異常、精神症状を示す。

原因遺伝子

これまでに原因遺伝子として16種類が明らかに

表3 眼皮膚白皮症を呈する疾患の病因遺伝子による分類

疾患名	原因遺伝子	MIM	臨床的特徴	
1. 非症候性眼皮膚白皮症 (non-syndromic type)				
OCA 1 型：チロシナーゼ遺伝子関連型	1A 型：チロシナーゼ陰性型	TYR	#203100	終生メラニンの合成はみられない。
	1B 型：黄色変異型	TYR	#606952	わずかなメラニン合成を認めるため、金髪の頭髪を呈する。
	1MP 型：最小色素型	TYR		成人後にわずかに色素合成を見る。
	1TS 型：温度感受性型	TYR		四肢末端部に色素を認める。
OCA 2 型：P 遺伝子関連型		P	#203200	遺伝子変異型により臨床症状は多彩である。
OCA 3 型：チロシナーゼ関連蛋白 1 遺伝子関連型		TYRP1	#203290	これまでに日本人での報告はないが、軽症が予想される。
OCA 4 型：SLC45A2 遺伝子関連型		SLC45A2	#606574	遺伝子変異型により臨床症状は多彩である。
2. 症候性眼皮膚白皮症 (syndromic type)				
Hermansky-Pudlak 症候群 (HPS)	HPS1	HPS1 (Pale ear 相同遺伝子)	*604982	メラニン合成減少、出血傾向、中年期以降に間質性肺炎等、典型的症状を呈する。
	HPS2	AP3B1	#608233	貧血を合併することがある。
	HPS3	HPS3 (Cocoa 相同遺伝子)	*606118	比較的軽症を呈する。
	HPS4	HPS4 (Light ear 相同遺伝子)	*606682	HPS1 同様の典型的症状を呈する。
	HPS5	HPS5 (Ruby-eye-2 相同遺伝子)	*607521	比較的軽症を呈する。
	HPS6	HPS6 (Ruby-eye 相同遺伝子)	*607522	比較的軽症を呈する。
	HPS7	DTNBP1	*607145	
	HPS8	BLOC1S3	*609762	
Chédiak-Higashi 症候群 (CHS)		LYST	#214500	免疫不全のため肺炎を繰り返す。
Griscelli 症候群 (GS)	GS1	MYO5A	#214450	神経症状を合併する。
	GS2	RAB27A	#607624	免疫不全を合併する。
	GS3	MLPH	#609227	合併症を認めない。
3. 未分類				

なっている(表3)。いずれも常染色体劣性遺伝である。

臨床的立場における遺伝子診断の意義

臨床症状からは原因遺伝子の推定は難しく、遺伝子診断により確定診断される。また、症候性眼皮膚白皮症においては致死的な合併症を伴うものがある。Hermansky-Pudlak 症候群 (HPS) では中年期以降に間質性肺炎、Chédiak-Higashi 症候群 (CHS) では生下時より頻回の細菌性肺炎、Griscelli 症候群 (GS) では神経症状を合併することが多いと報告されている。したがって、特に症候性眼皮膚白皮症を疑う症例においては早期確定診断による致死の合併症に対する早期発見や対策が重要になってくる。しかし注意すべき点とし

て、全ての原因遺伝子検索を網羅的に開始することは適切ではなく、まずは出血傾向の有無や神経症状、小児であれば精神神経発達の程度など注意深い臨床的観察が重要であり、それに基づいた遺伝子診断が効率的である。また健常日本人の約 20% では、健常遺伝子型に比べ 70% しかメラニン合成活性のない一塩基多型 (single nucleotide polymorphism : SNP) が眼皮膚白皮症 2 型の原因遺伝子である P 遺伝子にみられ、時に眼皮膚白皮症と臨床診断されることがある。このような“過剰診断”は患者の家族を不安にさせる。したがって、まずは皮膚科専門医による正しく適切な臨床診断・評価が遺伝子診断に先立って行われるべきである。

(2) 遺伝性対側性色素異常症 (Dyschromatosis Symmetrica Hereditaria, DSH)

疾患概念

顔面と四肢末端に色素異常を呈する家族性疾患。RNA 編集酵素遺伝子変異により発症する。基本的には全身症状はなく皮膚症状のみを呈する。病態機序は不明である。

臨床症状

顔面に雀卵斑様皮疹、手背と足背に米粒大色素斑と脱色素斑が混在する特徴的な臨床症状を呈する。色素斑は毛孔を中心としたきれいな類円形を呈しており、一方白斑は不規則な形をしている。生後しばらくしてから皮膚症状が出現、10歳までに症状は完成し、以後は変化しない。

原因遺伝子

原因遺伝子は Adenosine Deaminase Acting on RNA 1 遺伝子 (ADARI ; chr1q21.3)、常染色体優性遺伝性疾患である。

臨床的立場における遺伝子診断の意義

臨床的に本疾患と鑑別を有する疾患として、色素性乾皮症、網状肢端色素沈着症(北村)、遺伝性汎発性色素異常症等がある。色素性乾皮症の場合は早期診断による幼若期よりの厳密な遮光対策を必要とするのに対して、本疾患は厳密な遮光は必要としない。そのため、遺伝子診断によって診断確定することの臨床的意味は大きい。他の2疾患の場合は、時として臨床的鑑別が難しいことがある。両疾患ともに原因遺伝子が未だ特定されていないが、本疾患とは原因遺伝子が異なる。したがって、DSH 診断のための遺伝子診断は皮膚科専門医による詳細な診察をサポートする1つの手段になりうる。

(3) まだら症 (piebaldism)

疾患概念

胎生期、神経堤由来のメラノプラストが、全身の皮膚に移動する際に必要な遺伝子の異常により遊走障害が生じ、その結果としてメラノプラストが到達できない部には白斑を生じる。

臨床症状

左右対称性に顔面前額部、胸腹部、四肢に白斑がみられる。白斑は生下時より存在し、基本的には生涯にわたってその分布パターンは変化しない。白斑は完全脱色素斑を呈する。

原因遺伝子

多くの症例において4番染色体(Chr.4q12)に存在す

る *c-KIT* 遺伝子 (*164920) 変異が明らかになっている。一部の症例においては、亜鉛結合型転写因子である *SNAIL2* 遺伝子 (Chr.8q11, *602150) 変異によることが報告されている。いずれも常染色体優性遺伝性疾患である。

臨床的立場における遺伝子診断の意義

家族歴の有無、特徴的な顔面前額部の白斑の存在により、臨床的に診断が可能な場合が多い。しかし一方で、孤発例もあり、臨床的には尋常性白斑や脱色素性母斑などの鑑別に苦慮することもある。そのような場合、遺伝子診断は確定診断をもたらす有力な方法である。

(4) Waardenburg 症候群 (WS)

疾患概念

メラノサイトの発生・分化に関係する転写因子の遺伝子異常によって発症する。色素異常症と感音性難聴を伴う(表4)。

臨床症状

①内眼角開離、②鼻根部の拡大、③両側眉毛の合流、④前頭部の白毛、⑤部分的虹彩異色症、⑥先天性聾または難聴、などの症状を認める。Hirschsprung 病などの合併症の有無により、4型に分類されている(表2)。聴器である蝸牛 (cochlea) を構成する細胞群の1つに中間細胞がある。この中間細胞は発生期に神経冠から移動してきたメラノサイトであり、蝸牛内の微小環境を作るために必須の役割を果たしている。そのためメラノサイトの発生・分化に異常が起こると症状として難聴が発症する。対照的に、メラノサイトは存在するが、メラニン合成障害によりメラニン沈着を認めない眼皮膚白皮症では難聴は伴わない。

原因遺伝子

表4に示すように、原因遺伝子として、*PAX3*、*MITF*、*END3*、*ENDRB*、*SOX10* 遺伝子などが明らかになっている。これらの遺伝子は、まだら症の原因遺伝子である *c-KIT* 遺伝子の発現を調節している転写因子、あるいはメラノサイトの発生・分化に関わる遺伝子である。これまでの本邦報告例が50例ほどの稀な疾患である。多くのタイプが常染色体優性遺伝形式をとるが、一部に常染色体劣性遺伝するタイプもある。

臨床的立場における遺伝子診断の意義

色素異常症と感音性難聴の程度は症例ごとに異なり、また、家族内においても障害の程度は異なる。したがって、まずは耳鼻科、眼科、小児科、神経内科、そして皮膚科の各専門医による診察が必要である。そ

表4 Waardenburg 症候群 (WS) の分類

病型		原因遺伝子	遺伝形式	MIM	臨床的特徴
WS1		<i>PAX3</i> (2q35)	AD	#193500	WS1 は内眼角側方偏位を伴う。
WS2	WS2A	<i>MITF</i> (3p14.1-p12.3)	AD	#193510	WS2 は内眼角側方偏位を欠く。
	WS2B	? (1p21-p13.3)	AD	%600193	
	WS2C	? (8p23)	AD	%60662	
	WS2D	<i>SNAI2</i> (8q11)	AD	#608890	
	WS2E	<i>SOX10</i> (22q13)	AD	#611584	神経症状, 精神発達障害を伴う。
WS3		<i>PAX3</i> (2q35)	AD	#148820	WS1 に加えて上肢の奇形を伴う。
WS4	WS4A	<i>EDNRB</i> (13q22)	AR, AD 両方の報告あり	#277580	WS4 は Hirschsprung 病を伴う。
	WS4B	<i>EDN3</i> (20q13)	AR, AD 両方の報告あり	#613265	
	WS4C	<i>SOX10</i> (22q13)	AD	#613266	神経症状, 精神発達障害を伴う。

AD: 常染色体優性遺伝, AR: 常染色体劣性遺伝

表5 色素性乾皮症の原因遺伝子とその臨床ならびに細胞学的特性

相補性群	原因遺伝子	臨床症状			細胞学的特性	
		皮膚症状		神経症状	UDS (%)	紫外線致死感受性 (D ₀) (J/m ²)
		光線過敏	皮膚癌 (BCC 初発) 平均年齢			
A	<i>XPA</i> 9q34.1 (31kD)	+++	9.7	++	<5	0.4
B	<i>XPB/ERCC3</i> 2q21 (89kD)	++	+	-~++	3~7	
C	<i>XPC</i> 3q25 (106kD)	++	14.0	-	10~20	1.0
D	<i>XPD/ERCC2</i> 19q13.2 (87kD)	++	38.0	-~++	20~50	0.77
E	<i>DDB2</i> 11q12-p11.2 (48kD)	+	38.3	-	40~60	2.2~2.4
F	<i>XPF</i> 16p13.13 (126kD)	+	43.7	-	10~20	1.7~2.2
G	<i>ERCC5</i> 13q33 (133kD)	+	32	+	<5	0.6
V	<i>POLH</i> 6p21.1-6p12 (83kD)	+	41.5	-	75~100	2.4~4.5

UDS: unscheduled DNA Synthesis 不定期 DNA 合成能

のうえで、臨床的に疑われるタイプの遺伝子診断を行う。遺伝子診断により遺伝子変異が明らかとなれば、奇形を含めていくつかの症状を一元的に解釈できる。

4. 色素性乾皮症 (XP)

紫外線により生じる DNA 損傷の修復に欠損のある常染色体劣性遺伝性疾患で、日本での頻度は 22,000 人に一人とされる。

原因遺伝子

原因となる遺伝子により A~G 群 (ヌクレオチド除去修復欠損型) とバリエーション群 (損傷乗り越え合成欠損型) の 8 つの相補性群が知られている (表 5)。

臨床症状

太陽光照射により、健常人とは異なった反応を示す。

日本人 XP 患者の 50% は A 群である。A, B, D, F, G 群では異常に強い日焼けがみられる。短時間の日光

暴露により著明な浮腫性紅斑、水疱形成をきたす。紅斑のピークが 3 日から 4 日後に遅延し、7~10 日迄持続することもあり、生後初めての日光浴で気づかれることが多い。遮光が適切に行われなければ、幼児期から皮膚癌を多発する。C, E, V 群では強い日焼けの反応はみられないが、露光部に一致した色素斑あるいは皮膚癌が現れる。露光部に限局した色素斑は戶外活動が活発になる 10 歳くらいまでに気づかれる事が多いが、露光部の皮膚癌の発症は日光暴露量に依存し成人に達してからみられる例も多い。XP でみられる色素斑は不規則な形状の大小の色素斑が混在し、色調が不均一である点で他の色素異常症の現れ方と異なる。皮膚の乾燥もみられる。

相補性群 (A・B・D・G 群) によっては進行性で多彩な神経症状を伴う。重症型である A 群では、歩行開始から軽度の遅れがみられ、幼児期には歩行が不安定

表 6 皮膚ポルフィリン症の病型と原因遺伝子

病型	原因遺伝子産物	遺伝形式
先天性骨髄性ポルフィリン症	ウロポルフィリノーゲン合成酵素	常劣
骨髄性プロトポルフィリン症	フェロケラターゼ	常優
異型ポルフィリン症	プロトポルフィリノーゲン酸化酵素	常優
遺伝性コプロポルフィリン症	コプロポルフィリノーゲン酸化酵素	常優
晩発性皮膚ポルフィリン症	ウロポルフィリノーゲン脱炭酸酵素	常優
肝性骨髄性ポルフィリン症	ウロポルフィリノーゲン脱炭酸酵素	常劣

常劣, 常染色体性劣性遺伝; 常優, 常染色体性優性遺伝

で転びやすい。言語発達の遅れが明らかになる。7歳頃から聴力低下が出現。学童期後半には知的障害と聴力障害が進行する。筋緊張異常による手足の変形、構音障害もみられる。思春期には全身の筋力低下と失調のため歩行不能となる。嚥下障害もみられる。MRIでは大脳、脳幹、小脳の全てが萎縮する。不定期 DNA 合成能 (unscheduled DNA synthesis UDS) の低下、紫外線生存率の低下などがあれば、ヌクレオチド除去修復欠損型 (A~G 群) XP の可能性がきわめて高い。

遺伝子検査の臨床的意義

表5に示す通り、光線過敏、露光部の皮膚がん発症などの臨床症状は共通しているものの、原因遺伝子は8種類あり、神経症状を伴うタイプと伴わないタイプ、光線過敏症状が重症型と軽症型があり、予後、生活指導もかなりかわってくるので、早期の遺伝子診断を行い、その後の遮光による皮膚がん発症予防を進める意義は大きい。遺伝子診断に際しては、皮膚科専門医による臨床症状の詳細な観察、ならびに細胞学的検査により、該当する遺伝子をあらかじめ絞り込んだ上で、確率の高い遺伝子から検査をしていくことが重要である。

5. ポルフィリン症

ポルフィリン症はヘモグロビンやチトクロームの前駆物質であるヘムを合成する一連の代謝経路に係わる酵素群のいずれかの活性低下によって、ポルフィリン中間代謝物が蓄積するために生じる代謝異常症である。これらのうち皮膚科領域で遺伝子診断の対象となり得るものは表に掲げた6病型である(表6)。これらの中では骨髄性プロトポルフィリン症(EPP)が最多であり、異型ポルフィリン症(VP)がこれに次ぐ。先天性骨髄性ポルフィリン症その他の先天性ポルフィリン症はきわめてまれである。晩発性皮膚ポルフィリン症(PCT)はポルフィリン症全体のなかでは最も報告数が多いが、大部分は後天性と考えられている。いずれ

の病型も光線に曝露されなければ皮膚症状は現れない。軽症例では自身の光線過敏を病的とは自覚しないこともある。また、病型によっては肝障害や神経障害等を伴うが、必ずしも教科書通りの症状が出揃うわけではないため、典型例以外では診断が容易でないことがある。従って、遺伝子診断がきわめて重要である。現在、全ての病型で遺伝子診断が可能になっているが、本項ではEPPとVPについて述べる。

(1) 骨髄性プロトポルフィリン症 (erythropoietic protoporphyria, EPP)

EPPはプロトポルフィリンに鉄イオンをキレートさせ、ヘムを形成する酵素フェロキラーターゼをコードする *FECH* 遺伝子の変異により発症する。数%の症例で重度の肝障害を生じ致死的な場合がある点が臨床的にきわめて注意を要する。本症は常染色体性不完全優性遺伝性疾患と言われてきた。家系内に明らかに変異を有すると考えられるが発病しない個体、すなわち無症候性キャリアがしばしば認められたためである。こうした遺伝様式は浸透率が100%未満の優性遺伝ともいえることができる。浸透率は遺伝子変異を有する個体のうち、発症している個体の割合と定義されるが、ヨーロッパの白人EPP症例の観察では、変異を有すると考えられる個体の大部分は発症せず、浸透率は10%程度と見積もられてきた。現在ではなぜ浸透率が低いのかを説明する分子遺伝学的メカニズムが明らかになっている。*FECH* 遺伝子のイントロン3に遺伝子多型 IVS3-48T>C が存在するとスプライシング異常を生じる頻度が高まり、結果としてPTCを生じるため、ナンセンス依存性メッセンジャー RNA 分解 (NMD) によって *FECH* mRNA 量が低下することが判明している(図1)。つまり、EPPは *FECH* 遺伝子の一方のアリルの酵素活性を明らかに低下させるような遺伝子変異に加え、もう一方のアリルの遺伝子多型 IVS3-48C を併せ持つことによって発症する(図2)。この IVS3-48C 多型の頻度には人種差があり、欧米人に比べ日本人

図1 IVS3-48C 遺伝子多型とスプライシング異常

Gouya et al. Nature Genet. 30 : 27-8 : 2002. 一部改変.

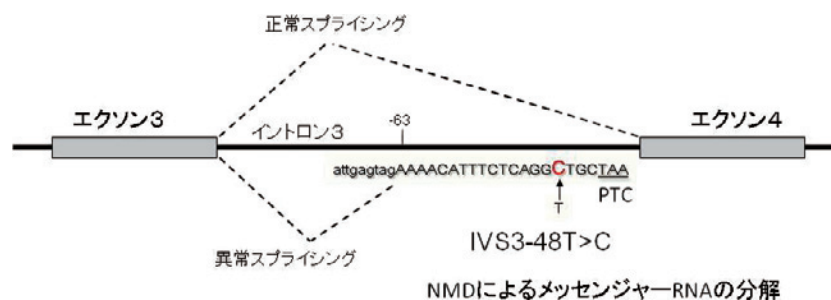
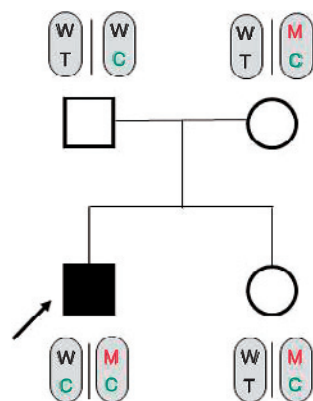


図2 IVS3-48C 遺伝子多型で発症が規定される EPP 家系

M: 変異, T: IVS3-48T, C: IVS3-48C,
W: 野生型

では IVS3-48C のアリル頻度が 4 倍高い。従って、本邦では EPP の浸透率が欧米より高いと考えられる。

EPP の遺伝子診断で最も重要な点は潜在的 EPP 罹患児を発見できることである。EPP は通常、幼児期以降に光線過敏を生じるようになる。そのため、罹患していると知らずに多量の日光に曝露されると強い光線過敏症状のみならず、急性肝不全を来し死に至る危険性がある。従って、EPP と診断された家系では遺伝子診断を行い、特に、光線過敏を未だ示さない幼児の遺伝子型を決定し、発症する可能性の有無を明らかにしておくことが予防の点からもきわめて重要である。

(2) 異型ポルフィリン症 (variegate porphyria, VP)

VP は EPP について報告が多い、常染色体性優性遺伝性の皮膚ポルフィリン症である。プロトポルフィリンノーゲン酸化酵素をコードする *PPOX* 遺伝子の変異により発症する。本症は疾患名が示すとおり、臨床症

状が非定形的であり、急性間欠性ポルフィリン症と PCT との混合型と位置付けられている。VP は青壮年期から光線過敏を生じるようになり、かつ、自覚症状を欠く場合もあるため、遺伝子変異検索によって初めて診断が決定される症例もまれではない。また、EPP や PCT など他の皮膚ポルフィリン症を疑って検索を進めるうちに、*PPOX* 遺伝子の変異同定によって VP の診断にいたる症例もあるため、遺伝子診断を行うことが有用至極である。

6. 神経皮膚症候群

(1) von Recklinghausen 病 (神経線維腫症 1 型)

von Recklinghausen 病 (NF1) は、多発性の神経線維腫やカフェオレ斑と呼ばれる特有の色素斑のみられる常染色体優性遺伝性疾患である。人口 10 万人当たり 30~40 人の割合で発生する。

原因遺伝子

第 17 番染色体のセントロメア付近 (17q11.2) に座する NF1 遺伝子で、ras タンパク質を負に制御する。NF1 蛋白は、2,818 アミノ酸から成るタンパク質をコードし、分子量約 250 kDa のニューロフィブロミンと命名されている。約 350 kb、60 のエクソンにより成る。

臨床症状

NF1 における病態の根幹は神経堤由来の細胞の異常である。また、単一の遺伝子変異による疾患であるにもかかわらず、症状は同一の家系内においても個々の患者によって大きな相違がみられる。

カフェオレ斑は 95% に存在する症状で、生下時より存在し、末梢の神経線維腫のみられない幼少時期における診断に重要である。直径 10~30 mm 大の典型的なカフェオレ斑、小さな点状の色素斑 (小 Reckling-

hausen 斑) や叢状神経線維腫に伴ってみられる大型の色素斑がある。

びまん性神経線維腫は5歳頃から生じ始め、頻度は10%程度。神経線維腫は思春期あるいは成人期の初期(16~30歳)になってはじめて発生するが95%の症例でみられる。

知能障害はある程度みられるが、高度の発育遅延は少ない。

中枢神経系の視神経膠腫、星状細胞腫、聴神経腫、神経鞘腫、髄膜腫、神経線維腫を発生する頻度は3%以下と低い。先天性仮関節、橈骨、後弯側弯症などの骨格異常もみられる。遺伝子診断について遺伝子検査は膨大な手間と時間がかかり、診断の確定度は70%程度であるので、実施にあたっては慎重な配慮が必要。

(2) Pringle 病 (結節性硬化症)

てんかん、知能障害、血管線維腫が3徴候。

原因遺伝子

ヒト第9番染色体長腕(9q34)(TSC1)、ヒト第16番染色体短腕(16q13.3)(TSC2)の二種類の原因遺伝子がある。TSC2は腫瘍抑制遺伝子の1つと考えられており、約5.5kbのcDNAをコードし、その遺伝子産物は198kDのチュベリンである。TSC1は9q34の約900kbの領域に存在し、23エクソンより成り、8.6kbのcDNAをコードし、TSC1遺伝子産物は130kDaのhamartinである。

5,800人に1人の出生率であると報告されている。

本症疾患の60~70%は家族歴はなく、新しい突然変異による孤発例で、高い自然突然変異率を示す。浸透率(penetrance)は95%。家族内でも症状にバリエーションがある。

臨床症状

全身の過誤腫を特徴とするため、その症状も中枢神経系、皮膚、腎、心、肺、眼、骨などほぼ全身にわたる。

頻度の高い皮膚症状は顔面の血管線維腫(96%)について、爪囲線維腫(ungual fibroma)(88%)である。

シャググリーン斑点(shagreen patch)は約半数で見られ、結合組織過誤腫で腰仙部に認められる。色素脱失斑は生後数カ月から数年以内に出現する。

網膜の過誤腫も約50%にみられる。約50%で左室の横紋筋腫が出生前に発生し、乳幼児期の主な死因として重要。遺伝子診断に際して遺伝子検査をしなくても、臨床症状により、診断は比較的容易であり、遺伝子診断が患者にとって利するところは少ない。

7. 疾患感受性遺伝子

表皮水疱症のように、責任遺伝子と称される単一遺伝子の変異に起因する単因子遺伝病に対し、乾癬のように、発症の原因遺伝子は未だ同定されていないが、環境要因と相互作用する複数個の遺伝子が関与することが推定される疾患(多因子疾患)の発症に主要な役割を演じる遺伝子に対して付与される名称が疾患感受性遺伝子(disease susceptibility gene)である。反対に、疾患抵抗性を規定することが明らかな場合には、疾患抵抗性遺伝子(disease resistance gene)の名称が与えられる。パーチェット病とHLA-B51との相関(association)で周知のように、この概念は、HLAと疾患との関わり合いの中で主に発展してきたものである。ABO血液型のような多型性に乏しい遺伝マーカーは、患者群と健常者群との間の頻度の差を検出しにくいために、多型性に富む遺伝マーカーであるHLAなどと違って、疾患に罹患しやすい又は抵抗性であることを同定することに不向きな遺伝マーカーといえる。

集団遺伝学における柱石的な量とみなされる遺伝子頻度を調べることで、その集団が任意交配(random mating)集団であるか否かをハーディーワインベルグの法則(Hardy-Weinberg Law)を用いて検定することができる。すなわち、はじめのAA個体の割合をp、aa個体の割合をqとすると、十分な大きさの集団であって、集団構成員どうしの結婚であれば当然 $p+q=1$ であり、 $AA \times aa$ の結婚型から生まれてくる第1代目の子供の遺伝子型 $AA:Aa:aa$ の割合は $p^2:2pq:q^2$ の割合になるはずである。反対に、観察値と期待値との間のズレが有意に大きいものであれば、その問題とする集団は任意交配の集団ではない(近親婚から成る集団など)と帰結される。相関解析を行う上で、まずハーディーワインベルグの法則を満たす任意交配集団であるか否かを検定して、次のステップに進む必要がある。任意交配集団でなければ、健常対照集団と当該遺伝子頻度を比較しても無意味である。

疾患感受性遺伝子の同定の進め方

既にわかっている遺伝マーカーを利用して、問題とする疾患にあてはめて、患者群と健常者群の間で、その頻度に有意差がみられるか否かを χ^2 検定とオッズ比を解析手法として利用し、有意差と相関の強さの検定を行うことで、疾患感受性又は疾患抵抗性の有無を検定していく。アトピー性皮膚炎など、その多発家系を十分な数だけ捕捉し得る場合には、疾患発症という

形質（表現型）と指標とする遺伝マーカーとの間の連鎖（linkage）の有無を検定することで疾患感受性遺伝子を単離同定することができる。そして、相関あるいは連鎖解析の結果、統計学的有意差が得られたならば、既知の遺伝マーカーは疾患感受性遺伝子又は疾患抵抗性遺伝子の候補者としての地位を獲得できるのである。そして、真の疾患感受性又は抵抗性を規定する遺伝子といえるためには、機能解析を通じて疾患発症を誘導できることを証明しなければならない。なお、眼でみて同じ表現型をもつ患者集団と思っても、相関又は連鎖が認められない場合には、対立遺伝子の違いなどに基づいた遺伝的異質性（genetic heterogeneity）による可能性の有無を検定する必要がある。

たとえば、免疫応答異常症の代表であるスギ花粉症では、スギ花粉抗原に特異的 IgE 抗体を産生し発症に至ることから、同定された疾患感受性遺伝子が、スギ花粉抗原特異的 IgE 免疫応答異常に中心的役割を果たすことが確かめられた場合には、疾患感受性遺伝子であると同時に、抗原特異的 IgE 免疫応答を惹起するという意味において、免疫応答遺伝子（immune response gene）としての地位が付加されるのである。す

なわち、疾患感受性遺伝子と同定するには明確な定義を満たしている必要がある。

最近では、ヒトゲノム解析の飛躍的発展の結果、各 DNA 遺伝子（機能が不明な遺伝子も含む）のエクソン・イントロンの部分に観察される単一塩基多型（Single nucleotide polymorphism：SNP）が、疾患感受性遺伝子を同定するためのツールとして頻用されている。遺伝子レベルで当該遺伝子群に変異あるいは多型がみられる場合、その病因的意義（浸透率、重症度、治療薬に対する反応性の違いなど）の有無を遺伝学的に検討することが可能となる。

最後に

今回、皮膚疾患遺伝子診断ガイドライン作成委員会を中心となりこのガイドラインを作成したが、その案が日本皮膚科学会のホームページにアップロードされ、多くの日本皮膚学会会員の皆様からご意見をいただき、さらによいものにできたと思います。遺伝学的診断や診療は今後さらに発展していくと思われるので、将来、次の第2版作成も必要となると考えられます。