

# マルホ皮膚科セミナー

2023年12月18日放送

「第122回 日本皮膚科学会総会 ⑫

教育講演35-1 遺伝学的解析キホンのキ」

神戸大学大学院 皮膚科  
教授 久保 亮治

## 遺伝学的解析方法の進歩

皮膚科領域にはさまざまな先天性、遺伝性の疾患があります。また、持って生まれた体質、すなわち遺伝学的な素因を持つヒトが、大人になってから発症するような疾患、たとえば汗孔角化症のような疾患もあります。また、がんの領域では、特定の遺伝子変異を持つがんの効果のある薬剤も登場しています。遺伝子や遺伝学的検査と聞くと、それだけで苦手意識を感じてしまう方も多いかと思いますが、是非苦手を克服していただいて、診療の守備範囲を拡げていただければと思います。

遺伝子診断を含めたさまざまな遺伝学的解析方法が進歩し、以前よりもずっと安価に、そして網羅的に遺伝子を調べることができるようになってきました。2000年にヒトゲノムの大部分が解明され、2005年には次世代シーケンシングという新しい解析手法が登場しました。今では患者さん1人が持つ2万数千個の遺伝子を全て調べて、疾患の原因となっている遺伝子変異や染色体異常を探したり、60億塩基対あるゲノムの全ての配列を調べたりすることが可能になっています。

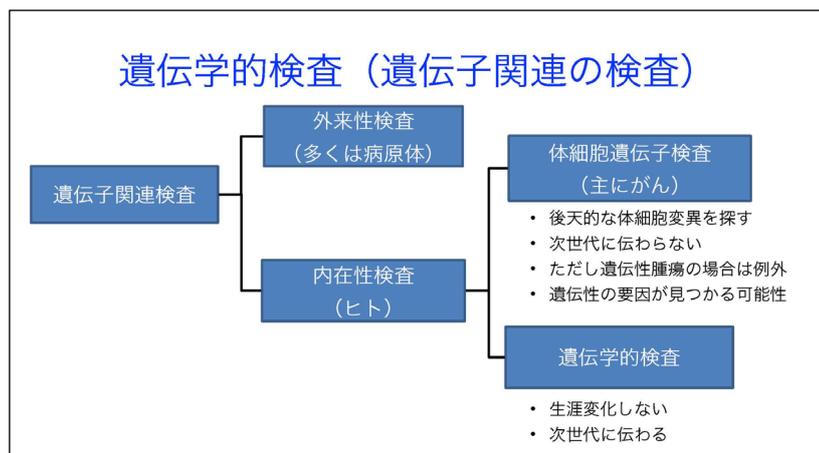
## 遺伝学的検査

では、医療の現場では、どのような場面で、遺伝学的検査が行われているのでしょうか。遺伝学的検査はまず、外来性検査と内在性検査に分けられます。外来性とは、本来患者さんが持っていないものの検査です。たとえばパピローマウイルスのタイピングや、ブドウ球菌のタイピングなど、病原体の検査が主です。一方、内在性検査が、患者さん自身の細胞が持つゲノム情報の検査になります。これは大きく2つに分けられます。生まれつきの

病原性変異を調べる検査と、後天的に生じた体細胞変異を調べる検査です。すなわち、受精卵の時点から存在していて、基本的に自分の全ての細胞が持っている変異を調べる検査と、たとえばがん細胞だけが持っているような、後天的に体細胞で生じた変異を調べる検査です。

この2つには、大きな違いがあります。すなわち、次世代つまり子ども

もへ伝わることを考慮する必要があるか、ないか、という違いです。がんの遺伝子検査では、基本的には見つかる変異は体細胞で生じた変異ですので、患者さんの精子や卵子にはその変異はありません。なので、自分の子どもが同じ疾患に罹患するのか？ということに心配する必要はありません。ただし、遺伝性腫瘍の場合は異なります。患者さんの皮膚腫瘍を調べてみたら、基底細胞癌が多発する基底細胞母斑症候群や、平滑筋腫が多発する遺伝性平滑筋腫症・腎細胞癌、大腸がんや子宮体癌を若年発症するリンチ症候群などが分かってしまう可能性があります。多くの遺伝性腫瘍疾患は顕性遺伝性ですので、50%の確率で次世代に伝わります。そうすると、患者さん本人だけでなく、両親や兄弟、親族などにも発がんリスクが高い方がおられる可能性が出てきます。このような可能性もあらかじめ想定して、きちんと遺伝カウンセリングを行ってから、検査をする必要があります。



### 遺伝学的検査における皮膚科医の役割

ではいよいよ、生まれつきの疾患、遺伝性の疾患の検査について考えていきたいと思います。どのような時に、遺伝子を調べてみなければ！と考えるでしょうか。なにか普通と違う、生まれつきの疾患や素因があるのでは？と疑った時だと思えます。つまり、遺伝学的検査が必要な患者さんに、正しく検査を提供するためには、患者さんの症状から正しく鑑別診断を挙げられる臨床力が必要です。

遺伝学的検査における皮膚科医の役割を考えてみます。

1. まず、遺伝子を調べるべき患者さんをピックアップする力、臨床診断能力が必要です。これがないと、始まりませんね。この症状には生まれつきの遺伝性の素因が関係しているのではないか？ということを見抜く臨床の目が必要です。
2. 次に、臨床症状から調べるべき遺伝子を割り出す力が必要です。これは基本的に、遺伝診療部があるような基幹病院や大学病院の皮膚科医の役割になるかと思えます。現在は、さまざまな遺伝子の変異検索が保険収載され、かずさ DNA 研究所などの検査機関で保険診療として遺伝子検査が実施可能になりました。ただし、調べるべき遺伝子がある程度絞り込む必要があります。つまり、臨床的に鑑別診断をリストアップす

る診断力が必要になります。なんでもとりあえず2万数千個の遺伝子を全部調べて、それから考えよう、というのではやはり臨床医としての力が伸びないと思います。臨床診断力を磨くことが大切です。

さらに研究者としての視点を加えると、この疾患は原因遺伝子が未同定だから、全エクソーム解析や全ゲノム解析といった、網羅的な解析に進むべきだ、と決める診断力や決断力も必要になってきます。

- 最後に、出てきた結果を解釈する力が必要です。私たちは誰でも、たとえば他の日本人がほとんど持っていないような珍しい遺伝子多型を誰でも500から1000個程度持っています。それらのほとんどは疾患には関わりません。ちょっとした個人差を生み出しているかも知れない、いわゆるSNPs (single nucleotide polymorphism) です。何らかの遺伝子に疾患の原因かもしれない多型が見つかったときに、それが本当に病原性のものなのか、それとも単なる個人差なのか、ということの評価することが必要です。同じ多型を持っている患者さんが論文報告されていれば、これは病原性の多型だと分かる場合もあります。報告例がない場合は、たとえばその多型が蛋白の機能喪失を起こすかどうかを予測するツールを用いて評価するとか、変化しているアミノ酸が種を超えて保存されているかどうか、たとえば魚類から両生類、爬虫類、鳥類から哺乳類まであらゆる動物で共通で変化していないアミノ酸が別のアミノ酸に置き換わっていたら、これは病原性の変化なのではないか、と疑います。このようにさまざまな手法を用いて評価して、見つかった変化が病原性のものかどうかを評価し、診断に結びつけていきます。

### 遺伝学的検査の具体例

最後に、具体的な遺伝学的検査について紹介しておきます。ヒトの遺伝情報は染色体に格納されています。染色体をほどくと、二本鎖のDNAになります。DNAの中に、点々と島のように遺伝子が点在しています。染色体の本数の異常を調べるような検査から、遺伝子の暗号を一塩基ずつ読む検査まで、解像度別にさまざまな検査法があります。

たとえば、21番の染色体が3本あればダウン症です。このような染色体の数の変化を調べる最も一般的な検査がG-band法です。染色体の一部がちぎれて、他の染色体とくっついてしまうのが染色体の転座です。たとえば、隆起性皮膚線維肉腫では、17番染色体と22番染色体がくっついて、17番にある1型コラーゲンの遺伝子と、22番にあるPDGFBという細胞増殖因子がくっついてしまっています。このような転座は、とてもおおまかにはG-band法で分かりますが、もう少し解像度の高い検査がfluorescence *in situ* hybridization法、略してFISH法です。

一方、遺伝子の一部分が欠失してしまって機能を失うような場合があります。たとえば色素失調症ではIKBKKG遺伝子のエクソン4から10の欠損が6割以上の患者で見られま

す。このような微細な欠失は G-band や FISH 法では見つけ出すことができません。このような時には MLPA 法という検査が使われます。

さらに細かい変化、すなわち A,T,C,G という塩基対の暗号の文字が誤植していたり、数文字がかけていたり、数文字が新しく付け加わっていたり、というような塩基単位の変化を調べるのがシーケンシングになります。ゲノムの中の狙ったある一点の文字を解読する方法がサングァーシーケンシングです。

一方、広い範囲のゲノムをバラバラにして、その破片を全部読んでしまっから、予めわかっているヒトゲノム情報に貼り付けていくことで、広い範囲を一気にシーケンシングしてしまう方法がショートリードシーケンシングと呼ばれる、いわゆる次世代シーケンシングです。

患者さんの疾患ごと、診断がつかない場合は症状ごとに、調べる材料は血液か皮膚か、どんな解像度の検査方法を行うべきか、などを考えて、それぞれの患者さんに最適な遺伝学的診断を進めて行くのです。

今日は、遺伝学的検査の基本のキをお話しました。

「マルホ皮膚科セミナー」

[https://www.radionikkei.jp/maruho\\_hifuka/](https://www.radionikkei.jp/maruho_hifuka/)

