

主論文の要旨

**Analysis of genotype/phenotype correlations in
Japanese patients with dyschromatosis
symmetrica hereditaria**

〔 遺伝型対側性色素異常症の遺伝型-表現型相関の検討 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
運動・形態外科学講座 皮膚病態学分野

(指導：秋山 真志 教授)

小林 智子

【背景と目的】

遺伝性対側性色素異常症 (dyschromatosis symmetrica hereditaria; DSH)は、遠山らによって初めて報告された常染色体優性遺伝形式の遺伝性色素異常症である。多くは6歳くらいまでに四肢末端、特に手背・足背に様々な濃淡の色素斑と脱色素斑が密に混在する臨床像が特徴的である。2003年に本症の病因遺伝子が adenosine deaminase acting on RNA 1 をコードする *ADARI* であることが明らかになった。それ以降、主に日本、中国、台湾などの東アジアの国を中心にこれまでに160種類以上の変異が報告されているが、その病態についてはいまだに不明な点が多い。本研究では、DSH患者の遺伝子変異解析を行い、検出された変異と同じ変異を持つ過去の症例の臨床情報を文献的に集積し、本研究において新たに定義した皮疹の重症度分類を用いて患者を分類し、*ADARI* 変異と DSH の表現型の相関を検討した。

【対象・方法】

対象

名古屋大学皮膚科にて遺伝子診断を行った DSH 患者5名を対象とした。

DSH の重症度分類

四肢の皮疹の範囲に応じ、皮疹が手背および足背までの場合を *mild*、前腕や下腿まで含む場合を *moderate*、肘や膝を超えて近位まで広がる場合は *severe* と分類した。

変異検出

患者の末梢血から抽出したゲノム DNA (gDNA) を用いて *ADARI* のダイレクトシーケンシングを行い、遺伝子変異を同定した。

QIAamp DNA Blood Maxi Kit (Qiagen, Valencia, CA, USA)を用いて全血から gDNA を抽出した。ハイフィデリティポリメラーゼ、プラチナム Taq DNA ポリメラーゼ (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) および 37.5 ng gDNA を用い、94°Cで5分、その後30サイクルを94°Cで15分、72°Cで1分、最後に72°Cで10分かけて行った。それぞれのプローブとプライマーの情報は過去の論文に示す。PCR 産物は QIAquick PCR Purification Kit (Qiagen)によって精製した後に同じプライマーを用いてダイレクトシーケンシングを行い、変異を同定した。

臨床所見の評価

各患者について、皮膚症状の重症度と皮疹の特徴、発症年齢、経過、合併症等の臨床情報を集積した。さらに今回同定された変異と同じ変異を有する既報告症例の臨床情報も集積し、皮疹については我々が提案した DSH の重症度分類により重症度を評価した。これらを基に *ADARI* の遺伝型と DSH の表現型の相関について検討した。

【結果】

遺伝子変異解析

それぞれ異なる家系の5症例（症例1は43歳男性、症例2は5歳女性、症例3は2歳女性、症例4は34歳女性、症例5は36歳女性）において、それぞれ異なる *ADARI* 変異（c.2679T>A, c.3286C>T, c.1420C>T, c.2746C>T, c.1601G>A）が同定された。変異はすべて塩基置換であり、それによるナンセンス変異が3例、スプライシング変異が1例、アミノ酸置換が1例であった（Table 1）。

自験例および既報告例のDSH患者の臨床所見の評価

変異1（c.2679T>A）はこれまでに自験例を含めて3例の報告がある変異で、顔面の脱色素斑については3例中過去の症例1例のみで、雀卵斑様皮疹は3例中自験例を含む2例で認めた。

変異2（c.3286C>T）はこれまでに7症例の報告がある、DSHの中では比較的頻度の高い変異であり、*founder mutation* と考えられた。皮疹の重症度については症例によってばらつきを認めた。また、顔の脱色素斑においては本研究で調査した全症例のうち93.8%で認めたのに対し、c.3286C>Tを有する症例においては45.5%と、他の変異の患者と比べ出現頻度が有意に低かった（オッズ比 0.056、95%信頼区間 0.007-0.47、 $p<0.005$ ）。このことから、変異2は顔の雀卵斑様皮疹を来さない可能性が示唆された。

変異3（c.1420C>T）は過去に5症例の報告があり、この変異も *founder mutation* であると考えられた。全症例で顔の雀卵斑様皮疹を認めた一方、四肢の皮疹の重症度は一定の傾向を認めなかった。

変異4（c.2746C>T）は自験例および過去の症例ともに四肢の皮疹の重症度は *moderate* で同じであった。顔の雀卵斑様皮疹はいずれの症例においても陽性であった。

変異5（c.1601G>A）はいずれの症例も顔の雀卵斑様皮疹は陽性であったが、四肢の重症度は一致しなかった。

それぞれの変異と臨床所見について

四肢の皮疹の重症度について、同じ変異を有する家系および患者間で一定の傾向は認めなかった。

四肢の皮疹の重症度とその他の臨床所見との関連性について

四肢の皮疹の重症度についての情報を得ることができた29名のうち21名において顔の雀卵斑様皮疹を認めた。その21名のうち、10名は皮疹の重症度が *moderate*～*severe* で、11名が *mild* であった。雀卵斑様皮疹を認めなかった8名のうち、皮疹の重症度が *moderate*～*severe* だった症例はなく、皮疹の重症度と雀卵斑様皮疹の有無の相関については有意差を認め（ $p=0.016$ ）、顔の雀卵斑様皮疹がない場合は、四肢の皮疹は軽症であることが示唆された。

次に、顔の脱色素斑については29名のうち4名で認め、そのうちの1名は四肢の皮疹の重症度は *mild*、残りの3名は *moderate*～*severe* であった。一方、脱色素斑を認

めない 25 名においては、18 名が四肢の皮疹の重症度は mild で、moderate～severe の症例は 7 名であり（オッズ比 7.71、95%信頼区間 0.682-87.3、P=0.0663）、統計学的有意差は認められなかった。

皮疹の重症度については、露光部である手背と非露光部である足背とで大きな差はなく、皮疹の形成において、日光暴露による影響が少ない可能性が示された。

変異 2 (c.3286C>T) 変異 3 (c.1420C>T) の二つの変異は、中国人と日本人に共通の founder mutations と推察された。また変異 2 (c.3286C>T) を持つ患者では、顔の皮疹の出現頻度が他の変異より低いことが明らかとなり、遺伝型-表現型相関を認めた。

【結論】

同じ遺伝子変異を有する家系および患者間で皮疹の重症度に一定の傾向は認められず、遺伝型と皮疹の重症度に相関はみられなかった。一方、顔の雀卵斑様色素斑については特定の変異を持つ患者では出現頻度が低下しており、遺伝子型との関連が示唆された。