

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

本邦における遺伝性毛髪疾患の特徴に基づいた診療ガイドラインの作成

研究分担者 下村 裕 山口大学大学院医学系研究科皮膚科学分野 教授
研究協力者 林 良太 新潟大学医歯学総合病院 医員
重原庸哉 新潟大学医歯学総合病院 医員
新聞寛徳 国立成育医療研究センター皮膚科 医長

研究要旨

日本人の遺伝性毛髪疾患の患者について、その臨床像の特徴や遺伝的背景を明らかにし、得られた情報を参考にして本症の診断基準および重症度分類を作成した。本研究を通じて、本邦には、非症候性だけでなく症候性の遺伝性毛髪疾患の患者も多く存在するが明らかになった。

A．研究目的

遺伝性毛髪疾患は先天的に毛髪に何らかの毛髪症状を呈する疾患群の総称であり、計100種類以上に分類され、各疾患の原因も異なる。過去に報告された本症患者の多くが欧米人やアラブ系などの他民族であり、日本人における本症の臨床型および遺伝子型の情報はまだ乏しい。それらの情報は、本症の診療ガイドラインを作成する上で極めて重要である。H26-27年に行った研究に引き続き、日本人における本症の発症頻度や臨床型と遺伝子型との関係等をできる限り明らかにし、適切な診断基準、重症度分類および診療ガイドラインを作成することを目的とする。

B．研究方法

日本人の遺伝性毛髪疾患の患者計103名について臨床診断を行い、各患者の末梢血から抽出したゲノムDNAを用いて遺伝子検査を施行し、原因遺伝子を特定する。その後、日本人で発症頻度の高い疾患および原因遺伝子の遺伝子型などについての情報を整理する。得られた情報を踏まえ、本症の診断基準と重症度分類を作成する。

（倫理面への配慮）

本研究は新潟大学の遺伝子倫理委員会の承認を得ており、書面を用いたインフォームド・

コンセントの後に試料を採取している。また、すべての試料は連結可能匿名化され、個人情報情報は厳格に保護されている。

C．研究結果

本研究で解析した103名の患者のうち、非症候性の常染色体劣性縮毛症・乏毛症（autosomal recessive woolly hair/hypotrichosis: 以下ARWH/H）が79名と圧倒的に多く、79名中77名にLIPH遺伝子変異を同定した。変異の種類は、過去に報告されているC246S接合型またはC246S/H248Nの複合ヘテロ接合型がほとんどだったが、稀にC246SまたはH248Nと新規の変異との複合ヘテロ接合型で発症している患者も存在していた。遺伝子型と臨床型には明らかな相関関係はなく、例えばC246Sホモ接合型の患者間でも重症度にかかなりの違いが認められた（図1）。ARWH/H以外の非症候性遺伝性毛髪疾患としては、KRT86遺伝子変異による連珠毛の患者を1名同定した。



図1. ARWH/Hの患児の臨床像
2名ともLIPHに変異C246Sをホモ接合型で有するが、乏毛症の程度は異なる。

解析した 103 名中、残りの 23 名は症候性だった。23 名中 14 名は低汗性外胚葉形成不全症であり、12 名は *EDA* 遺伝子に、2 名は *EDAR* 遺伝子に病的変異を有していた。次に、毛髪・鼻・指節症候群 (tricho-rhino-phalangeal syndrome: 以下 TRPS) の患者も 6 名存在し、全員の *TRPS1* 遺伝子に病的変異を検出した。TRPS の臨床像の最大の特徴は西洋梨状の鼻であり、臨床診断を決定する際に極めて重要な所見であることもわかった (図 2)。



図2. TRPSの患者の臨床像
西洋梨状の鼻が最も特徴的である。

また、*TP63* 遺伝子変異による外胚葉形成不全症と *BCS1L* 遺伝子変異による Björnstad 症候群の患者も各 1 名ずつ同定した。さらに、歯肉肥厚を伴う先天性多毛症の患者 1 名についても解析を行った結果、17 番染色体の部分欠損 (copy number variation) によって発症していることが明らかになった (図 3)。



図3. 歯肉肥厚を伴う先天性多毛症の患児の臨床像

本研究の結果を踏まえ、まずは豊富に情報が得られた非症候性遺伝性毛髪疾患に焦点を絞って診断基準および重症度分類を作成して日本皮膚科学会に提出したが、「重症感に乏しい」という指摘を受け、指定難病への申請は見送られた。

D. 考察

前年度までの解析結果と同様に、日本人では *LIPH* 遺伝子変異による非症候性 ARWH/H の患者の頻度が極めて高いことが示された。ただし、稀に遺伝子変異が同定されない患者も存在しており、ARWH/H の遺伝的背景は完全には解明されていないといえる。また、*LIPH* 以外の修飾遺伝子が重症度の決定に影響を与えている可能性も示唆される。

非症候性に加え、症候性の遺伝性毛髪疾患の患者も本邦には確かに存在しており、特に低汗性外胚葉形成不全症と TRPS の頻度が高いとみられる。また、歯肉肥厚を伴う多毛症については、日本人の患者でその遺伝的背景を初めて明らかにした。

E. 結論

本邦には *LIPH* 遺伝子変異による ARWH/H の患者の頻度が最も高いが、その他の遺伝性毛髪疾患の患者も稀に存在するので留意すべきである。特に、症候性の群に関しては、今後さらに症例を蓄積していく必要がある。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表 (平成 28 年度)

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. 論文発表

1. Hayashi R, Yoshida K, Abe R, Niizeki H, Shimomura Y. First Japanese case of congenital generalized hypertrichosis with a copy number variation on chromosome 17q24. *J. Dermatol. Sci.* 85(1):63-65, 2017.
2. Shimomura Y. Journey toward unraveling the molecular basis of hereditary hair disorders. *J. Dermatol. Sci.* 84(3):232-238, 2016.

2. 学会発表

1. 下村 裕. 遺伝性毛髪疾患の最近のトピックス. 第 115 回日本皮膚科学会総会 (教育講演).
2. 下村 裕. 毛の遺伝病. 平成 28 年度日本皮膚科学会研修講習会 - 必須 B コース.

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし