

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 新潟大学大学院医歯学総合研究科 准教授
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

日本人の非症候性および症候性の遺伝性毛髪疾患の患者について、それぞれの臨床像の特徴や遺伝的背景を明らかにし、得られた情報を踏まえて本症の診断基準および重症度分類を作成した。さらに、日本人の本症の中で最も頻度の高い非症候性常染色体劣性縮毛症・乏毛症の患者を対象としたアンケート調査を実施した。

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、それぞれの原因も異なる。本症は、毛髪疾患のみを呈する非症候性の群と、さまざまな毛髪外症状を合併する症候性の群に大別される。近年の分子遺伝学の進歩に伴い、非症候性・症候性ともに本症の遺伝的背景がかなり明らかになったが、それらは欧米人やアラブ系民族の本症患者の解析で得られた知見である。一方、日本人における本症の臨床症状の特徴や遺伝子型の情報は極めて乏しいというのが現状だった。本症の診断基準、重症度分類および診療ガイドラインを作成する上で、日本人における本症の疫学データ、臨床所見や遺伝的背景の情報が不可欠である。本研究は、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相関関係等をできる限り明らかにし、本邦の臨床医が診療活動を行う上で有用な診断基準、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

1. 遺伝子検査

日本人の遺伝性毛髪疾患の患者計192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。

2. 患者を対象としたアンケート調査

上記の遺伝子検査の過程で、日本人における遺伝性毛髪疾患で最も患者数が多いのは、lipase H (*LIPH*)遺伝子の変異による常染色体劣性縮毛症・乏毛症であることが判明した。ただし、患者の生下時～受診時までの経過や患者が日常生活で抱えている問題点・悩み等については不明な点が多い。それらを明らかにするために、遺伝子検査で同遺伝子に変異を同定した患者計20名を対象にアンケート調査を行う。なお、15歳以下の患者については患者の両親から回答してもらう。

（倫理面への配慮）

本研究は新潟大学の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・コンセントの後に研究を行っている。

C．研究結果

1. 日本人における遺伝性毛髪疾患の種類と遺伝子型の特徴

本研究では、計192名の遺伝性毛髪疾患の患者を診察し、血液試料を収集した。そのうち、非症候性と症候性の本症患者は、それぞ

れ 162 名と 30 名だった。非症候性の群では、常染色体劣性縮毛症/乏毛症 (autosomal recessive woolly hair/hypotrichosis : 以下 ARWH/H) の患者数が 162 名中 158 名と大部分を占めていた (表 1)。

分類	症例数
非症候性	158 (ARWH/H)
	4 (ARWH/H 以外)
症候性	30
	計 192

表 1. 本研究で遺伝子検査を施行した症例

ARWH/H の患者は、158 名中 148 名が、*LIPH* 遺伝子の 2 種類の創始者変異 (C246S および H248N) を、C246S のホモ接合型、C246S/H248N の複合ヘテロ接合型、または H248N のホモ接合型で有していた。ただし、7 名の患者には、新規の *LIPH* 遺伝子変異が、C246S または H248N との複合ヘテロ接合型で同定された。さらに、1 名の患者には、*LPAR6* 遺伝子に病的変異が複合ヘテロ接合型で同定された。ARWH/H の原因として *LIPH* と *LPAR6* の 2 つの遺伝子が知られており、欧米人やアラブ系民族では両遺伝子変異がほぼ同頻度で報告されていた。しかしながら、日本人においては、圧倒的に *LIPH* 遺伝子変異が有意に多いことが明らかになった (表 2)。

遺伝子	遺伝子型	症例数
<i>LIPH</i>	C246S homo	99
<i>LIPH</i>	C246S/H248N comp. het.	45
<i>LIPH</i>	H248N homo	4
<i>LIPH</i>	C246S/C233W comp.het.	1
<i>LIPH</i>	C246S/c.1095-3C>G comp. het.	1
<i>LIPH</i>	C246S/C270R comp. het.	1
<i>LIPH</i>	C246S/c.982+5G>T comp. het.	1
<i>LIPH</i>	C246S/c.686delA ins18 comp. het.	1
<i>LIPH</i>	H248N/c.460-461AG>GA comp. het.	1
<i>LIPH</i>	C246S/c.417+1G>C comp. het.	1
<i>LPAR6</i>	Promoter内の4.1 kbの挿入/Y252* comp. het.	1
未同定	未同定	2

表 2. ARWH/H の患者の遺伝子型

ARWH/H 以外の非症候性遺伝性毛髪疾患は、常染色体優性連珠毛と Marie-Unna 型遺伝性乏毛症が 1 名ずつと単純型乏毛症が 2 名のみ

だった。そのうち、単純型乏毛症については既知の疾患原因遺伝子に変異が同定されなかった (表 3)。

疾患名	遺伝子	症例数
常染色体優性連珠毛	<i>KRT86</i>	1
Marie-Unna型遺伝性乏毛症	<i>U2HR</i>	1
単純型乏毛症	未同定	2

表 3. ARWH/H 以外の非症候性遺伝性毛髪疾患の症例

症候性遺伝性毛髪疾患については、低汗性外胚葉形成不全症の患者が 14 名と最も多く、そのほとんどが伴性劣性遺伝形式で、*EDA* 遺伝子に変異を有していた。ただし、2 名は常染色体遺伝形式で、*EDAR* 遺伝子に変異が同定された。低汗性外胚葉形成不全症に加え、予想外に患者数が多かった疾患が tricho-rhino-phalangeal syndrome (以下 TRPS) だった。TRPS は、その名の通り、乏毛症・西洋梨状の鼻、指趾の骨形成異常を 3 徴候とする症候群であるが、日本人における情報は乏しかった。本研究を通じ、日本人の TRPS の患者では指趾の異常が軽微でわかりにくいことがあること、その一方で、西洋梨状の鼻は必発であることが明らかになった。また、本研究では、少数ではあるが oculo-dento-digital dysplasia や Clouston syndrome などの稀な症候性遺伝性毛髪疾患の患者も同定された。さらには、歯肉肥厚を伴う先天性多毛症の患者 1 名についても遺伝子検査を施行し、17 番染色体の部分欠損によって発症していることが判明した (表 4)。

疾患名	遺伝子(座)	症例数
伴性劣性低汗性外胚葉形成不全症	<i>EDA</i>	14
常染色体優性低汗性外胚葉形成不全症	<i>EDAR</i>	1
常染色体劣性低汗性外胚葉形成不全症	<i>EDAR</i>	1
Tricho-Rhino-Phalangeal syndrome	<i>TRPS1</i>	8
p63関連外胚葉形成不全症	<i>TP63</i>	1
Oculo-dento-digital dysplasia	<i>GJA1</i>	1
Björnstad syndrome	<i>BCS1L</i>	2
Clouston syndrome	<i>GJB6</i>	1
歯肉肥厚を伴う先天性多毛症	Ch17q24	1

表 4. 遺伝子型を特定した症候性遺伝性毛髪疾患の症例

2. 患者へのアンケート調査の結果

遺伝子検査で *LIPH* 遺伝子に変異を同定した常染色体劣性縮毛症・乏毛症の患者計 20 名を対象にアンケート調査を行った。以下に、対象患者の年齢と性別、質問内容および回答結

果をそれぞれ提示する。

● 対象患者の年齢と性別

	男性	女性
0~5 歳	4 名	5 名
6~12 歳	3 名	2 名
13~18 歳	1 名	2 名
18 歳以上	1 名	2 名
合計	9 名	11 名

● 質問内容と回答の集計

質問 1 . いつ頃毛髪症状に気が付きましたか？

- 生まれた時：12 名
- 生後しばらく～2 歳未満：6 名
- 2 歳以降～5 歳未満：2 名
- 5 歳以降：0 名

質問 2 . 一番気になる症状はどれですか？

- 頭髪が伸びないこと：4 名
- 頭髪が少ないこと：8 名
- 頭髪が縮れていること：8 名

質問 3 . 義髪を使用していますか？

	男性	女性
使用している	2 名	5 名
未使用だが将来の購入を検討中	2 名	6 名
未使用で、今後も購入予定なし	5 名	0 名

質問 4 . 毛髪症状が日常生活に与える影響は大きいですか？

	男性	女性
極めて大きく影響する	3 名	8 名
多少は影響する	4 名	3 名
全く影響がない（あまり気にしていない）	2 名	0 名

質問 5 . 遺伝子検査の結果が出たことは、あなたにとってプラスになりましたか？逆に、マイナスになりましたか？また、差支えなければ、その理由を教えてください。

- プラス：15 名
- マイナス：2 名
- どちらとも言えない：3 名

「プラスと答えた理由」

- 患児が将来子供を作る際の発症率が低いことがわかって安心した。
- やっと診断と原因がわかり、とても気分がすっきりした。

「マイナスと答えた理由」

- 次の子供の発症率が 25% と聞いてショックだった。

原因がわかっても現時点では治療法がないと意味がない。

D . 考察

本研究により、非症候性の遺伝性毛髪疾患の中で、*LIPH* 遺伝子変異による ARWH/H が極めて高頻度に存在することが確認された。臨床症状と遺伝子型との間に明確な相関関係は見いだされなかったが、H248N のホモ接合型の患者は全員が顕著な乏毛症を呈していたことから、H248N と乏毛症（毛髪数の減少）との関連性が示唆された。*LIPH* 遺伝子がコードする蛋白質は、脂質メディエーターであるリゾホスファチジン酸（lysophosphatidic acid: 以下 LPA）を合成する酵素であることが判明しており、同遺伝子変異による ARWH/H の患者に対しては、将来的に酵素補充療法や LPA アナログを用いた治療法が開発される可能性もあるので、本研究を通じ、治療対象となりうる多くの患者を確認できたことに意義を見出せる。さらに、ARWH/H の患者に対するアンケート調査により、毛髪症状が実際の日常生活に及ぼす影響などが明確になった。ARWH/H は非症候性であり、wig を装着すれば問題なく日常生活を送ることができるので重篤感が低いと評価される傾向があると危惧されるが、本疾患の患者が抱えている悩みは予想以上に大きく、将来的に遺伝性毛髪疾患の難病指定を目指す際にも軽んじてはならないと考える。

一方で、症候群の 1 つとして毛髪症状を呈する症候性の遺伝性毛髪疾患のほうが重症度が高いであろうことも否定はできず、その実

態を把握することが重要である。

本研究で、遺伝子検査を施行した約 16%の患者が症候性だった。特に、TRPS の患者を複数同定できたことには意義がある。TRPS は常染色体優性遺伝性疾患であり、本邦にも多くの患者が存在する可能性が高い。骨形成異常が軽微な場合には非症候性の単純型乏毛症と誤診されていると考えられるので、本疾患の確実な疫学データを集積するためには、本研究で判明した TRPS の臨床症状の特徴を全国の臨床医に周知する必要がある。

本研究では、主に非症候性の遺伝性毛髪疾患について、多数の患者の臨床所見および遺伝子型の情報が得られたために、まずは非症候性の群に焦点を絞って診断基準と重症度分類を作成した。しかしながら、日本皮膚科学会から重篤感に乏しいとの指摘を受けたこともあり、診療ガイドラインの作成までは至らなかった。今後は症候性の群も含めて診断基準と重症度分類を改定し、診療ガイドラインを作成することで、指定難病への道が開けてくると思われる。

E . 結論

本研究を通じ、特に非症候性の遺伝性毛髪疾患の情報が大幅にアップデートされた。今後は、症候性の群についてもより多くの患者を捕捉し、臨床所見と遺伝子型の情報を集積していく予定である。

F . 健康危険情報

該当なし。

G . 研究発表

(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.
3. Ito T, Shimomura Y, Hayashi R, Tokura Y. Identification of a novel mutation, c.686delAins18 (p.Asp229Glyfs*22), in the

LIPH gene as a compound heterozygote with c.736T>A (p.Cys246Ser) in autosomal recessive woolly hair/hypotrichosis. *J. Dermatol.*, 42(7):752-753, 2015.

4. Hayashi R, Inoue A, Suga Y, Aoki J, Shimomura Y. Analysis of unique mutations in the LPAR6 gene identified in a Japanese family with autosomal recessive woolly hair/hypotrichosis: Establishment of a useful assay system for LPA6. *J. Dermatol. Sci.*, 78(3):197-205, 2015.
5. Hayashi R, Bito T, Taniguchi-Ikeda M, Farooq M, Ito M, Shimomura Y. Japanese case of oculodentodigital dysplasia caused by a mutation in the GJA1 gene. *J. Dermatol.*, 41(12):1109-1110, 2014.
6. Hayashi R, Akasaka T, Ito M, Shimomura Y. Compound heterozygous mutations in two distinct catalytic residues of the LIPH gene underlie autosomal recessive woolly hair in a Japanese family. *J. Dermatol.*, 41(10):937-938, 2014.
7. Hayashi R, Inui S, Farooq M, Ito M, Shimomura Y. Expression studies of a novel splice site mutation in the LIPH gene identified in a Japanese patient with autosomal recessive woolly hair. *J. Dermatol.*, 41(10):890-894, 2014.

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.
3. 下村 裕. 遺伝性脱毛症の病態. 第 114 回日本皮膚科学会総会.
4. 下村 裕. 毛髪角化異常症の病態と診断. 第 114 回日本皮膚科学会総会.
5. 下村 裕. 毛の角化異常症. 第 29 回角化症研究会.
6. 下村 裕. 遺伝性毛髪疾患. 第 78 回日本皮膚科学会東部支部学術大会.
7. 下村 裕. 毛の角化症の基礎と臨床. 第 66 回日本皮膚科学会西部支部学術大会.
- 8.

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