

## 無汗性外胚葉形成不全症の病態解析及び治療指針の確立に関する研究

研究分担者 下村 裕 新潟大学大学院医歯学総合研究科

## 研究要旨

低（無）汗性外胚葉形成不全症の原因遺伝子は明らかになったが、日本人における本疾患の遺伝子型の情報は極めて乏しい。本研究では、本邦における遺伝的背景を明らかにするために、日本人の本疾患の患者12名の試料を用いて遺伝子検査を施行した。その結果、12名中10名がEDA遺伝子に、各1名ずつがEDARとEDARADD遺伝子に病的変異を有することが判明した。

## A．研究目的

低（無）汗性外胚葉形成不全症（hypohidrotic ectodermal dysplasia: 以下HED）は、乏毛症・乏歯症・低（無）汗症を3徴候とする遺伝性疾患で、ほとんどが伴性劣性遺伝形式を示すが、常染色体優性または常染色体劣性の遺伝形式を示す家系も稀に存在する。これらの3徴候に加え、前額部の突出、鞍鼻、眼囲の色素沈着、下口唇の外反、耳介低位などの顔貌異常が認められる。伴性劣性遺伝性のHEDはectodysplasin（EDA）遺伝子の、常染色体遺伝性はEDA receptor（EDAR）遺伝子またはEDAR-associated death domain（EDARADD）遺伝子の変異で発症する。これらの遺伝子がコードする蛋白は、毛包・歯牙・汗腺の発生に重要なシグナル伝達系の中で直接的に関連しているため、いずれの遺伝子に変異が生じても同様の臨床像を呈すると考えられている。このように、HEDの発症機構はかなり明らかになった一方で、日本人におけるHEDの疫学データや遺伝子型の情報は極めて乏しいのが現状である。本研究では、HEDの遺伝的背景を明らかにすることを目的とする。

## B．研究方法

研究班の所属施設から提供を受けたHEDの患者・家系の血液試料からゲノムDNAを抽出し、EDA、EDAR、EDARADD遺伝子の各エクソンおよびエクソン・イントロン境界部をPCRで増幅後、サンガー法を用いて塩基配列を解析する。新規の変異が疑われる場合は、日本人の健常人コントロール100名のゲノムDNAを用いてPCR-RFLP法でスクリーニングを行う。

## （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、個人情報厳格に保護されている。

## C．研究結果

表1に結果のまとめを提示する。症例1～8は東京医科歯科大学、症例9、10は国立成育医療研究センター、症例11、12は埼玉医科大学から提供された。解析した12名中10名のEDA遺伝子（X染色体に局在）に病的変異が同定されたが、6名は欧米人の本疾患患者で同定されている既知の変異を、4名は過去に報告のない新規の変異を有していた。また、残りの2名には、EDAR遺伝子（2番染色体に局在）またはEDARADD遺伝子（1番染色体に局在）に病的変異がヘテロで同定された。

表1．遺伝子検査のまとめ

| 症例 | 遺伝子名    | 変異  | 備考 |
|----|---------|---|----|
| 1  | EDA     | c.851T>C<br>(p.Phe284Ser) hemi                | 新規 |
| 2  | EDA     | c.1045G>A<br>(p.Ala349Thr) hemi               | 既知 |
| 3  | EDA     | c.467G>A<br>(p.Arg156His) hemi                | 既知 |
| 4  | EDA     | c.252delT<br>(p.Pro84Profs*6) hemi            | 既知 |
| 5  | EDA     | c.895G>A<br>(p.Gly299Ser) hemi                | 既知 |
| 6  | EDA     | c.730C>T<br>(p.Arg244*) hemi                  | 既知 |
| 7  | EDA     | c.462T>C<br>(p.Arg155Cys) hemi                | 既知 |
| 8  | EDA     | c.917A>G<br>(p.Glu306Arg) hemi                | 新規 |
| 9  | EDA     | c.731_738delGAGAAAC<br>(p.Arg244Profs*9) hemi | 新規 |
| 10 | EDA     | Ex3-8del hemi                                 | 新規 |
| 11 | EDAR    | c.1193_1194delTT<br>(p.Phe398*) hetero        | 既知 |
| 12 | EDARADD | c.350A>T<br>(p.Asn117Ile) hetero              | 新規 |

(hemi, hemizygous; hetero, heterozygous)

## D．考察

本研究で解析した12名中10名のEDA遺伝子に変異が同定されたことから、他民族と同様に、日本人においても伴性劣性遺伝形式のHEDの頻度が圧倒的に高いことが示唆された。新規の変異が同定された一方で、欧米人で過去に報告された既知の変異が複数同定されたことより、これら既知の変異は、民族を問わず変異が生じやすいhot spotに生じたと考えられる。なお、今回同定されたEDA遺伝子変異のほとんどは、EDA遺伝子がコードするEDA-A1蛋白が細胞外に遊離される際に重要なfurin recognition domain、またはEDAR蛋白との結合に重要なTNF homology domainに存在していた。

さらに、今回の解析では、頻度は低いものの、常染色体上に局在するEDAR遺伝子とEDARADD遺伝子にも変異が1名ずつに同定された。変異は、EDAR蛋白とEDARADD蛋白が相互作用する際に重要なdeath domain内に生じていた。また、両変異はヘテロで同定されたことから、おそらくは変異型蛋白が野生型蛋白に対してdominant-negative効果を発揮することでHEDを発症したと推測される。

なお、今回解析した12名に共通の遺伝子変異は同定されなかったことから、日本人における創始者変異の存在は示唆されなかった。

#### E. 結論

日本人のHED患者の多くがEDA遺伝子に変異を有するが、EDAR遺伝子またはEDARADD遺伝子に変異を有する患者も稀に存在する。今後、さらに症例を集積するとともに、臨床型と遺伝子型との相関関係についても詳細に検討していく必要がある。

#### F. 健康危険情報

特記事項無し

#### G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし。

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(講師).

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(教育講演).

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(教育講演).

#### H. 知的財産権の出願・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