

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 山口大学大学院医学系研究科皮膚科学講座

研究要旨

本邦における低（無）汗性外胚葉形成不全症の臨床症状の特徴や遺伝子型の情報はまだ乏しいのが現状である。本疾患の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの作成のためには、日本人における本疾患の特徴をできる限り明らかにする必要がある。平成 29 年度は、山口大学医学部附属病院を受診した本疾患が疑われる 2 家系の患者について、各患者の臨床症状を詳細に診察した。さらに、確定診断の目的で遺伝子検査を施行した。

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・臨床症状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 の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの作成のために、本邦における HED の情報をさらにアップデートすることを目的とする。

B．研究方法

顔貌異常・精神発達異常・アトピー性皮膚炎・掌蹠角化症・爪甲異常の有無、および毛髪症状、歯の数、発汗低下の程度などについて詳細に所見を取った。また、患者および患者の母親の血液試料からゲノム DNA を抽出し、*EDA*, *EDAR*, *EDARADD* 遺伝子をサンガー法を用いて検査した。

(倫理面への配慮)

患者および患者の母親に対し、臨床的遺伝子診断に関する書面を用いたインフォームド・コンセントを取ったのちに、採血および検査を実施した。

C．研究結果

山口大学医学部附属病院皮膚科外来を受診した HED 疑いの 2 家系について診察および検査を施行し、以下の結果を得た。

家系 1

患者：22 歳、男性

家族歴：家系内に同症なし（母親にも部分症なし）
現病歴：生下時より発汗がほとんどなく、夏場や運動時に発熱を繰り返していた。また、全身の乏毛症と乏歯症も呈していた。精査を目的に山口大学医学部附属病院皮膚科を受診した。

現症：鞍鼻・前額部の突出・口唇の外反などの HED の特徴的な顔貌を呈していた。頭髪は疎で、終毛と軟毛が混在していた。発汗は腋窩にわずかに認めるのみ。歯の総数は計 10 本だった。また、アトピー性皮膚炎を合併しており、全身に紅斑と炎症後色素沈着を認めた。さらに、手足の爪の菲薄化も認めた。掌蹠角化症や精神発達異常は認めなかった。

遺伝子検査の結果：患者の *EDA* 遺伝子のエクソン 3 にナンセンス変異が同定された。また、患者の母親は同変異をヘテロで有する保因者だった。

家系 2

患者：22 歳、男性 および 11 歳、男児

家族歴：両親は非罹患患者（母親に部分症なし）

現病歴：兄弟ともに、生下時からの低汗症、乏歯症、乏毛症を呈していた。精査を目的に山口大学医学部附属病院皮膚科を受診した。

現症：両名ともに精神発達異常はなく、鞍鼻・前額部の突出・口唇の外反などの HED の特徴的な顔

貌を呈していた。また、ともに同程度のアトピー性皮膚炎を合併しており、乏毛症の程度も類似していた。明らかな爪甲異常はいずれにも認めなかった。一方、発汗に関しては、兄は腋窩と手掌にわずかに発汗を認めたが、弟は全身で無汗を呈していた。歯に関しても、兄は6本の円錐歯を認めたが、弟は全欠損であり、兄弟間で重症度に差があった。さらに、弟にのみ掌蹠角化症を認めた。遺伝子検査の結果：患者両名の *EDA* 遺伝子のエクソン 1 に 1 塩基の欠失変異が同定された。また、患者の母親は同変異をヘテロで有する保因者だった。

D．考察

他民族と同様に、日本人における HED でも、顔貌異常、乏毛症、低（無）汗症、乏歯症は必発の症状と考えられる。また、*WNT10A* 遺伝子や *TP63* 遺伝子の変異による外胚葉形成不全症でも乏毛症、低（無）汗症、乏歯症は認められうる異常であることを踏まえると、鞍鼻・前額部の突出・口唇の外反などの顔貌異常が、臨床的に HED と診断する上で有用な所見であることが示唆された。一方、掌蹠角化症と爪甲異常に関しては、HED で認められうるものの必発の症状ではないこともわかった。なお、家系 2 の兄弟間で発汗低下と乏歯症の程度などに差異が認められたことから、臨床症状と遺伝子型との間に明確な関連性はないと思われた。おそらくは、*EDA* 遺伝子変異に加え、症状の決定に関与する修飾遺伝子が存在していると推測される。

E．結論

平成 29 年度は山口大学医学部附属病院を受診した 2 家系のみについて検討を行ったが、いく

つかの有用な知見が得られた。今後は全国規模で本疾患の家系の捕捉および試料収集を活発に進めていくことで、本邦における HED の情報が著しくアップデートされると期待できる。

F．健康危険情報

該当なし

G．研究発表（平成 29 年度）

論文発表

該当なし

学会発表

1. 下村 裕．遺伝性毛髪疾患のトピックス．第116回日本皮膚科学会総会（教育講演）．
2. 下村 裕．遺伝性角化異常症：毛髪疾患を中心に．第177回日本皮膚科学会鹿児島地方会（特別講演）．
3. Yutaka Shimomura. Non-syndromic forms of hereditary hair disorders. 10th World Congress for Hair Research (Keynote Lecture) .
4. 下村 裕．免疫異常を呈する遺伝性毛髪疾患．第47回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会学術大会（シンポジウム）．

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