

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
皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究

全身症状を伴う遺伝性毛髪疾患

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 教授

研究要旨

遺伝性毛髪疾患は、毛髪症状が主症状である非症候性の群と、全身疾患の一症状として毛髪症状を呈する症候性の群に大別される。前者に関しては、本邦における臨床症状や遺伝子型の情報がかなり明らかになった一方で、後者についての情報は極めて乏しく、現在までに作成した診断基準と重症度分類は非症候性の群のみを対象としていた。平成 29 年度は、症候性の群も含めた遺伝性毛髪疾患の診断基準と重症度分類の骨子を作成した。また、大規模な患者集積および解析を行う前段階として、山口大学医学部附属病院を受診した本疾患の患者の情報を集積した。

A . 研究目的

遺伝性毛髪疾患は、先天的に何らかの毛髪症状を呈する疾患の総称であり、毛髪症状のみを呈する非症候性の群と、全身疾患の一症状として毛髪症状を呈する症候性の群に大別される。前者は 10 種類程度であるのに対し、後者は症状に応じて少なくとも 200 疾患以上も存在する極めて複雑な疾患群である。過去の研究で、日本人における非症候性の本疾患の特徴が明確になったため、まずは非症候性の群のみに焦点を絞った診断基準と重症度分類を作成した。しかしながら、明らかに全身症状を伴う症候性の群の方が重症(= 難病)と判断される。今後、遺伝性毛髪疾患の難病指定を目指すにあたり、症候性の群も含めた診断基準および重症度分類を作成することが強く望まれる。そこで、本研究では、本邦における遺伝性毛髪疾患について、症候性の群も含めて患者頻度、臨床型や遺伝子型の情報を集積し、より充実した診断基準・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

平成 26 年度～ 28 年度に作成した非症候性遺伝性毛髪疾患の診断基準・重症度分類を、症候性の本疾患についての内容(疾患名やそれぞれの臨床症状など)も追加して改訂した。また、平成 29 年度に山口大学医学部附属病院を受診した遺伝性毛髪疾患の患者の血液試料からゲノム DNA を抽出し、各疾患の既知の原因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

1 . 診断基準・重症度分類の改訂
診断基準の改訂版では、代表的な症候性遺伝性毛髪疾患 (Tricho-rhino-phalangeal syndrome, 無汗性外胚葉形成不全症、免疫不全と

伴う無汗性外胚葉形成不全症、Odonto-onycho-dermal dysplasia、hypotrichosis with macular dystrophy、Björnstad syndrome、EEM syndrome、EEC syndrome、Netherton syndrome、Naxos disease、Carvajal syndrome、human nude phenotype)を追加した。また、毛髪以外の症状について以下を追記した。

- (1) 毛孔に生じうる随伴症：毛孔性紅斑、毛孔性苔癬など。
- (2) アトピー性皮膚炎
- (3) 先天性魚鱗癬
- (4) 掌蹠角化症
- (5) 皮膚の脆弱性
- (6) 爪の変形：匙状爪、爪甲肥厚など。
- (7) 発汗異常：乏汗症または多汗症
- (8) 顔貌異常：鞍鼻、西洋梨状の鼻、耳介低位、上口唇の菲薄化など

さらに、皮膚以外の臓器の異常についても以下を挙げた。

- (1) 難聴
- (2) 眼症状：先天性緑内障、白内障、内斜視など
- (3) 乏歯症
- (4) 口唇口蓋裂
- (5) 手指の形成異常：合指症、屈指症、欠指症、多指症など
- (6) 精神発達遅滞
- (7) 拡張型心筋症
- (8) 免疫不全

重症度分類に関しては、毛髪症状による分類だけでなく、皮膚以外の臓器に以下に提示した日常生活に支障をきたすレベルの異常がある場合も重症例とすることとした。

- (1) 聴覚異常：70dB以上の感音性難聴
- (2) 視覚異常：良好な方の眼の矯正視力が0.3未満
- (3) 義歯の装着が必要な乏歯症
- (4) 口唇口蓋裂
- (5) 外科的手術が必要なレベルの手

指の形成異常

- (6) 精神発達遅滞：IQ70未満
- (7) 拡張型心筋症

2. 平成29年度に山口大学医学部附属した遺伝性毛髪疾患の検討

平成29年度は、計11名の遺伝性毛髪疾患の患者を診察した。そのうち7名が非症候性常染色体劣性縮毛症であり、全員にLIPH遺伝子の変異が同定された。また、別の非症候性遺伝性毛髪疾患であるMarie-Unna型遺伝性乏毛症の患者も1名受診し、U2HR遺伝子に変異が検出された。

上記以外の3名は症候性だったが、2名は伴性劣性無汗性外胚葉形成不全症であり、それぞれのEDA遺伝子に変異が同定された。残りの1名は、臨床診断はTricho-rhino-phalangeal syndromeだったが、既知の原因遺伝子であるTRPS1にはサンガー法で変異が検出されなかった。

D. 考察

平成29年度は山口大学に限定した試験的段階にとどまったが、日本人における遺伝性毛髪疾患の中では、過去の報告に矛盾せず、LIPH遺伝子変異による非症候性常染色体劣性縮毛症の患者が有意に多い傾向を示した。一方、それ以外の非症候性、および症候性の遺伝性毛髪疾患の患者も少なからず存在することが示唆され、今後さらに患者を集積していくことに意義が見いだせた。

E. 結論

平成30年度以降は、全国レベルで遺伝性毛髪疾患の患者情報を大規模に集積し、各疾患の頻度、臨床所見の特徴や遺伝子型について明らかにすることで、平成29年度に改訂した本疾患の診断基準および重症度分類が

さらにアップデートされ、さらには診療ガイドラインの作成にも大きく貢献できると期待される。

F . 健康危険情報

該当なし

G . 研究発表（平成 29 年度）

1.論文発表

Mizukami Y, Hayashi R, Tsuruta D, Shimomura Y, Sugawara K. Novel splice site mutation in the LIPH gene in a patient with autosomal recessive woolly hair/hypotrichosis: Case report and published work review. J. Dermatol.(in press)

2.学会発表

- 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）.
- 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（シンポジウム）.

- Yutaka Shimomura. Non-syndromic forms of hereditary hair disorders. 10th World Congress for Hair Research (Keynote Lecture) .
- 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。