

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
平成 30 年度 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

研究項目：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い。また、これまでは乏毛症を呈する疾患を主体にしていたが、多毛症を呈する患者も存在する。そこで、平成 30 年度には、遺伝性毛髪疾患の診断基準と重症度分類に多毛症についての内容も追加した。さらに、前年度に引き続き、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。過去に報告のない臨床所見を呈する原因不明の先天性乏毛症の患者も存在することからも、今後のさらなる疫学データの集積および原因解明を要する。

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。毛髪症状については、毛髪数が減少する乏毛症の患者が大多数を占める一方で、全身が太い硬毛でおおわれる多毛症の患者も稀に存在する。そのような背景を踏まえ、非症候性と症候性の群や、多毛症を含めた全ての毛髪疾患を網羅する診断基準・重症度分類および診療ガイドラインを作成し、さらには、本疾患が指定難病になることを目的とする。

B. 研究方法

平成 29 年度に改訂した遺伝性毛髪疾患の

診断基準・重症度分類を、多毛症についての内容も追加して改訂した。また、平成 30 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後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

まず、疾患概要の項目に多毛症についての解説を以下のように追記した。

多毛症：

頭髪だけでなく、全身の毛髪が先天的に硬毛化していることが特徴である。なお、

患者の一部では歯肉肥厚を合併することもある。

また、診断基準の除外診断の項目に、「ホルモン異常による多毛症を除外できる」という文言を追記した。さらに、多毛症の重症度分類を以下のように定めた。

頭髮・性毛以外の硬毛化の面積：

0～10%：スコア 0

10～25%：スコア 1

25～75%：スコア 2

75%～100%：スコア 3

(注：顔面全体の硬毛化も3点とする。)

3点：重症

2点：中等症

1点以下：軽症

また、遺伝性毛髪疾患に関する総説を、2回に分けて西日本皮膚科に発表するとともに、複数の学会での発表も行った。

2. 平成30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検討

平成30年度は、計14名の遺伝性毛髪疾患の患者を診察した。そのうち9名が非症候性先天性縮毛症であり、全員にLIPH遺伝子の変異が同定された。9名中8名にはLIPH遺伝子の創始者変異であるp.C246Sとp.H248Nが、前者のホモ接合型または両者の複合ヘテロ接合型で同定されたが、1名の患者はp.C246Sと新規のスプライス部位変異との複合ヘテロ接合型だった。また、14名中3名は非症候性の先天性乏毛症だったが、既知のすべての候補遺伝子に変異が同定されなかった。14名中2名は伴性劣性低汗性外胚葉形成不全症であり、それぞれのEDA遺伝子に既知の変異が同定された。

D. 考察

今回、診断基準・重症度分類に盛り込んだ多毛症については、日本人での報告例はあるものの、本邦における発症頻度などの

情報は皆無であり、今後、全国調査による疫学情報の収集が課題である。

また、変異が同定されなかった先天性乏毛症の患者は、いずれも頭髮が数ミリ程度しか伸びず、極めて細かい軟毛で容易な刺激で抜けてしまうという臨床像を呈しており、過去に報告のない疾患である可能性が高く、今後の原因解明が待たれる。

E. 結論

平成31年度は、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30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

1. 論文発表

- 下村 裕. 遺伝性毛髪疾患(前編). 西日皮膚. 80(2): 141-146, 2018.
- 下村 裕. 遺伝性毛髪疾患(後編). 西日皮膚. 80(3): 239-243, 2018.
- Asano N, Okita T, Yasuno S, Yamaguchi M, Kashiwagi K, Kanekura T, Shimomura Y. Identification of a novel splice site mutation in the LIPH gene in a Japanese family with autosomal recessive woolly hair. J. Dermatol. 46(1): e19-e20, 2019.
- Okita T, Yamaguchi M, Asano N, Yasuno S, Kashiwagi K, Shimomura Y. Two Japanese families with hypohidrotic ectodermal dysplasia: Phenotypic differences between affected individuals. J. Dermatol. 46(3): e99-e101, 2019.

2. 学会発表

- 下村 裕. 毛髪疾患の病態と治療. 第 31 回福岡県臨床皮膚科医会総会・学術講演会(特別講演). 平成 30 年 7 月 7 日, 博多市.
- 下村 裕. 遺伝性角化異常症～毛髪疾患を中心に～. 第 143 回日本皮膚科学会広島地方会(特別講演). 平成 30 年 9 月 2 日, 広島大学.
- 下村 裕, 浅野伸幸, 金蔵拓郎. *LIPH* 遺伝子に新規のサプリメント部位変異を同定した先天性縮毛症の姉妹例. 第 336 回日本皮膚科学会長崎地方会(一般口演). 平成 30 年 9 月 24 日, 長崎大学.
- 下村 裕. 先天性毛髪疾患と毛包の加齢. 第 15 回加齢皮膚医学研究会(特別講演). 平成 31 年 3 月 9 日, 熊本市.

H. 知的財産権の出願・登録状況

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。