

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
令和元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。近年の研究成果によって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ものの、原因遺伝子が未知の患者も稀に存在する。令和元年度には、本疾患の患者計21名について遺伝子解析を実施したが、そのうちの3名に、本邦では過去に報告のなかったLSS遺伝子に病的変異が同定された。LSS遺伝子変異による毛髪症状は特徴的であり、診断基準・重症度分類の改訂やガイドライン作成の際に非常に参考になる知見が得られたといえる。また、全国の大学病院を主体とする計114施設を対象に遺伝性毛髪疾患の一次調査も実施した。

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20年間の研究成果やゲノム解析の手法の著しい進歩によって本疾患の原因遺伝子が多数同定され、本邦における臨床症状と遺伝子型に関する情報も明らかになってきた。一方で、臨床所見が過去の報告例とは異なり、原因遺伝子が未同定の患者にも遭遇する。本研究は、本邦における遺伝性毛髪疾患の疫学データおよび臨床像・遺伝子型に関する情報をさらに収集することで、全ての遺伝性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することを目的とする。

B．研究方法

令和元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。また、全国の114の医療機関の皮膚科を対象に遺伝性毛髪疾患に関する一次調査を行った。本調査における質問項目は以下の2点である。

1. 2016年4月から2019年3月に遺伝性毛髪疾患の患者（疑い症例を含む）は受診されましたか？

はい（ ） いいえ（ ）

2.（1で「はい」とお答えいただいた方のみご回答ください。）

受診された患者の中で、非症候性と症候性の患者数をそれぞれお答えください。

非症候性：（ ）名

症候性：（ ）名

（倫理面への配慮）

本研究については山口大学の倫理委員会の承認を得ている（承認番号H2019-083）。遺伝子解析の際には、患者に対して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. 遺伝性毛髪疾患の遺伝子検査の結果

令和元年度には計21名の患者について解析を行った。疾患の内訳は、14名が非症候性先天性縮毛症、4名が非症候性乏毛症、他、Clouston症候群、低汗性外胚葉形成不全症、多毛症が各1名だった（表1）。

表1. 疾患名、患者数および解析結果

疾患名	N	変異が同定された遺伝子
非症候性縮毛症	14	<i>LIPH</i> (全員)
非症候性乏毛症	4	3名： <i>LSS</i> 1名：不明
Clouston症候群	1	<i>GJB6</i>
低汗性外胚葉形成不全症	1	<i>EDA</i>
多毛症	1	不明

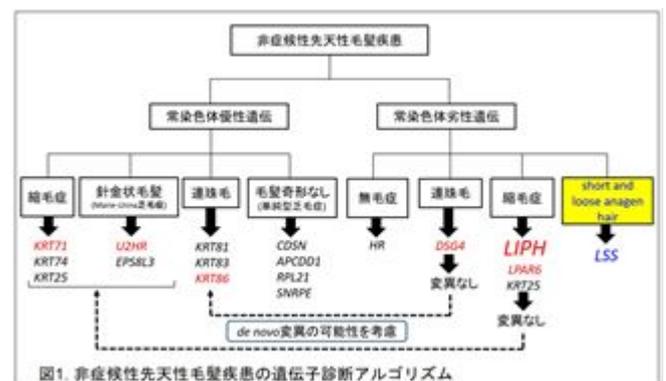
解析の結果、非症候性縮毛症の患者全員の*LIPH*遺伝子に創始者変異が同定された。過去の報告と同様に、遺伝子型はp.C246Sのホモ接合型またはp.C246Sとp.H248Nの複合ヘテロ接合型だった。Clouston症候群と低汗性外胚葉形成不全症の患者については、それぞれ*GJB6*と*EDA*遺伝子に既知の病的変異が同定された。非症候性乏毛症の患者1名と多毛症の患者1名については、既知の原因遺伝子に変異は同定されなかった。特記すべきことに、非症候性乏毛症の患者3名には、近年欧米人で報告されたlanosterol synthase (*LSS*)遺伝子に変異が同定された（表1）。変異の種類は、ミスセンス変異、ナンセンス変異、スプライス部位変異など多彩だったが、いずれも*LSS*の発現・機能を著しく喪失させると予想された。*LSS*遺伝子変異を有する患者は、生下時から数ミリ長の細い軟毛しか頭部に生えない重篤な乏毛症を呈し、さらに頭髪は極めて容易な刺激で抜去可能である（牽引試験陽性）。また、円形脱毛症に類似した黒点が認められることもあり、眉毛や睫毛も疎だった（未発表データ）。*LSS*遺伝子変異による乏毛症の情報を診断基準に追記した。

2. 一次調査の結果

調査票を送付した114施設の中で計82施設から回答を得た。82施設中42施設が、2016年4月から2019年3月の3年間に何らかの遺伝性毛髪疾患の患者が受診したと回答した。42施設の患者の合計数は211名であり、161名が非症候性で50名が症候性だった。都道府県別の患者数については、遺伝子検査を積極的に行っている大学病院のある地域の患者数が有意に多い傾向があり、疫学データとしては信頼性に欠くと判断した。

D . 考察

令和元年度に実施した遺伝子検査でも、平成30年度までの解析結果と同様に、日本人には*LIPH*遺伝子の創始者変異による非症候性縮毛症の患者が圧倒的に多いことが示唆された。一方、*LSS*遺伝子変異に関しては、調べた限りは本邦では過去に報告がない新規の知見である。臨床症状は他の遺伝性毛髪疾患と異なり、極めて細く易抜毛性の成長期毛しか頭部に生えないという特徴を有することから、単に非症候性乏毛症ではなく、short and loose anagen hair syndromeなどの病名が適当と考えられる。非症候性の先天性毛髪疾患の遺伝子検査を行う上で有用な情報を提供しえたと思われる（図1）。なお、非症候性乏毛症と多毛症の患者各1名については本研究では原因遺伝子の同定には至らず、今後のさらなる検討が必要である。



本研究を通じて、本邦における遺伝性毛髪疾患の臨床症状と遺伝子型の情報がアップデートされた。さらに、一次調査により、円形脱毛症のような

common diseaseには大きく及ばないものの、全国に遺伝性毛髪疾患の患者が少なからず存在することが把握できたといえる。しかしながら、疫学データはまだまだ乏しく、引き続き全国の医療機関と連携して情報収集を続けていくことが重要と考える。

E . 結論

本研究で得られた成果が遺伝性毛髪疾患の診断基準および重症度分類の改訂に反映され、さらには診療ガイドラインの作成にも大きく貢献すると期待される。

F . 健康危険情報

該当なし

G . 研究発表

1. 論文発表

- 下村 裕. 免疫異常を呈する遺伝性毛髪疾患. 日本皮膚免疫アレルギー学会雑誌. 2019; 2(2): 252-256.
- 下村 裕. 多毛症. 皮膚と美容. 2019; 51(3): 88-92.
- 下村 裕. *LIPH*遺伝子変異による異常は頭髮だけか?. 皮膚病診療. 2019; 41(11): 1087.

2. 学会発表

- Shimomura Y. Scalp lesions of congenital hair diseases. World Congress for Hair Research 2019 (2019年4月25日; バルセロナ, スペイン).
- Shimomura Y. Hair disorders. 14th Annual Congress of Dermatology (2019年10月3日; ベイルート, レバノン)
- 下村 裕. 遺伝性毛髪疾患のアップデート. 第152回日本皮膚科学会徳島地方会 (2019年12月7日; 徳島).

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。