

研究項目：遺伝性毛髪疾患

研究代表者：橋本 隆 大阪市立大学大学院医学研究科 皮膚病態学 特任教授

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。平成28年度までに遺伝性毛髪疾患の診断基準と重症度分類を作成したが、主に非症候性の群で乏毛症または毛髪奇形を来す疾患に限定されていた。そこで、平成29年度に症候性の群についての診断基準・重症度分類を加え、更に平成30年度には多毛症に関する内容も追加した。また、全国の患者数を把握するために、令和元年度に一次調査を実施した。さらに、平成29年度から令和元年度に山口大学医学部附属病院を受診した本疾患の患者を対象に、臨床所見と遺伝子型についての詳細な検討を行い、令和元年度に一部の患者で興味深い新知見を得たので、診断基準・重症度分類に追記した。

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。また、乏毛症や毛髪奇形症だけでなく、多毛症を呈する遺伝性毛髪疾患も存在する。今後、遺伝性毛髪疾患の難病指定を目指すにあたり、症候性の群および多毛症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、症候性の群と多毛症も含めて患者頻度、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、平成29年度に症候性の本疾患の、平成30年度に多毛症、令和元年度にはLSS遺伝子変異による乏毛症についての内容（疾患名やそれぞれの臨床症状など）を追加して改訂した。また、研究期間中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。さらに、令和元年度には、全国の主要な医療機関を対象に遺伝性毛髪疾患に関する一次調査を実施した。

（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。なお、令和元年度には、より詳細な解析・調査を行うために山口大学倫理委員会の承認を得た（承認番号H2019-083）。

C．研究結果

1. 診断基準・重症度分類の改訂

平成29年度に、診断基準に代表的な症候性遺伝性

毛髪疾患の情報を追加した。また、毛髪以外の症状について以下を追記した。

毛孔に生じうる随伴症：毛孔性紅斑、毛孔性苔癬など。

アトピー性皮膚炎

先天性魚鱗癬

掌蹠角化症

皮膚の脆弱性

爪の変形：匙状爪、爪甲肥厚など。

発汗異常：乏汗症または多汗症

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。

難聴

眼症状：先天性緑内障、白内障、内斜視など

乏歯症

口唇口蓋裂

手指の形成異常：合指症、屈指症、欠指症、多
指症など

精神発達遅滞

拡張型心筋症

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。

聴覚異常：70dB以上の感音性難聴

視覚異常：良好な方の眼の矯正視力が0.3未満

義歯の装着が必要な乏歯症

口唇口蓋裂

外科的手術が必要なレベルの手指の形成異常

精神発達遅滞：IQ70未満

拡張型心筋症

続いて、平成30年度には、診断基準の疾患概要の項目に多毛症について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。

頭髪・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。)

令和元年度には、*LSS*遺伝子変異による非症候性乏毛症 (short and loose anagen hair syndromeという病名を提唱) についての情報を診断基準に追記した。

2. 遺伝子解析の結果

山口大学医学部附属病院皮膚科外来を受診した遺伝性毛髪疾患の患者について、平成29年度に計11名、平成30年度に計14名、令和元年度に計21名(平成30年度の解析で変異が同定されなかった3名を含む)の遺伝子検査を実施した。このうち、計30名は非症候性の先天性縮毛症であり、全症例で*LIPH*遺伝子に変異が同定された。遺伝子変異の種類と臨床症状の重症度に明らかな相関関係を認めなかった。また、低汗性外胚葉形成不全症やClouston症候群などの症候性の患者計7名についても解析を行い、6名の遺伝子型を決定した。令和元年度には、非症候性乏毛症の3名の患者がlanosterol synthase (*LSS*) 遺伝子に機能喪失型変異を複合ヘテロ接合型で保有していることを明らかにした。*LSS*遺伝子変異による先天性乏毛症は本邦では過去に報告がない新知見である。3名の患者全員が、数ミリ長の極めて細い軟毛しか頭皮に生えず、牽引試験陽性という特徴を示し、他の先天性乏毛症とは異なる臨床症状を示すことがわかった。

3. 一次調査の結果

令和元年度に、全国の計114の医療機関の皮膚科を対象にして、遺伝性毛髪疾患に関する一次調査を実施した。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。

D . 考察

本研究を通じて、非症候性だけでなく、症候性および多毛症についての項目も診断基準・重症度分類に加えたことで、より充実した内容になった。また、遺伝子解析を実施した患者の約7割がLIPH遺伝子変異による非症候性縮毛症だったことから、本邦において最も高頻度で存在する遺伝性毛髪疾患であることが強く示唆された。一方、その他の非症候性の疾患や症候性の患者も少なからず存在するので、各疾患の臨床症状の特徴と原因遺伝子について整理し、ガイドライン作成の際に反映させることが望ましい。

E . 結論

遺伝性毛髪疾患について、非症候性・症候性・多毛症を全て含む診断基準および重症度分類を作成した。今後、診療ガイドラインの作成に向けてさらに本疾患に関する情報を集積する必要がある。

F . 研究発表

1. 論文発表

(英文)

1. 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.* 2018; 45(5): 613-617.
2. 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.* 2019; 46(1):

e19-e20.

3. 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.* 2019; 46(3): e99-e101.

(和文)

1. 下村裕. 遺伝性毛髪疾患 (前編). *西日皮膚*. 2018; 80(2): 141-146.
2. 下村裕. 遺伝性毛髪疾患 (後編). *西日皮膚*. 2018; 80(3): 239-243.
3. 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.
4. 下村裕. 多毛症. *皮膚と美容*. 2019; 51(3): 88-92.
5. 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

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 (シンポジウム).
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).
5. 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.
6. 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.
7. 下村裕, 浅野伸幸, 金蔵拓郎. LIPH 遺伝子に新規のスプライ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.

8. 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.
9. 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.
10. Shimomura Y. Hair disorders. 14th Annual Congress of Dermatology. 2019年10月3日, ベイルート, レバノン.
11. 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.

G . 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし