

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27年度 総括研究報告書

研究代表者 杉浦 一充

平成28(2016)年 5月

本報告書は、厚生労働省の難治性疾患等政策研究事業として、研究代表者杉浦一充等が実施した平成27年度「先天性乏毛症に関する調査研究」の成果を取りまとめたものです。

目 次

I . 総括研究報告	
先天性乏毛症に関する調査研究-----	1
杉浦一充	
(資料)先天性乏毛症のアンケート調査用紙	
II . 分担研究報告	
1 . 先天性乏毛症のミノキシジル有効例の研究-----	9
杉浦一充	
2 . 先天性乏毛症に関する全国調査-----	14
秋山真志	
III . 研究成果の刊行に関する一覧表-----	20
IV . 研究成果の刊行物・別刷-----	23

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業

総括研究報告

先天性乏毛症に関する調査研究

研究代表者 杉浦 一充 名古屋大学大学院医学系研究科准教授

研究要旨

先天性乏毛症(congenital hypotrichosis: CH)は生まれつき髪の毛が少なく、縮れた状態となる希少疾患である。本症の発症機構は明らかでない。患者は生涯乏毛に悩まされる。治療法は確立されていない。大多数は常染色体劣性遺伝型式である。本年度は先天性乏毛症で、患者の判断で市販のミノキシジルを使用して奏功した4症例をまとめた。つまり世界ではじめて、先天性乏毛症にミノキシジルが有効である可能性をしめした。

そして、全国調査のための診断基準を確立した。全国の日本皮膚科学会専門医主研修施設と主たる専門医研修施設、総数 96 施設に調査票を郵送して全国調査を開始している。

本疾患は世界的にも、国単位の全体調査は行われていない。本研究は CH の本邦における発症頻度、診療実態を初めて明らかにするだけでなく、診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの提唱を世界に先駆けて行うことになり、CH の病態の研究、CH の診療の標準化に大いに貢献することが期待できる。

研究分担者

秋山真志・名古屋大学大学院医学系研究科
教授

A.研究目的

本研究の目的は以下の2つである。

1. 調査のための診断基準を確立したのちに、本邦における CH の発症頻度、診療実態、QOL を明らかにする。LIPH の遺伝子診断も実施する。(平成 27 年度、28 年度の目的)

2. CH の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの確立をする。(平成 28 年

度の目的)

本疾患は世界的にも、国単位の全体調査は行われていない。本研究は CH の本邦における発症頻度、診療実態を初めて明らかにするだけでなく、診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの提唱を世界に先駆けて行うことになり、CH の病態の研究、CH の診療の標準化に大いに貢献することが期待できる。

B.研究方法

CH の全国調査

本疾患の本邦における診療実態、患者数

を明らかにするため、全国調査を行う。具体的には、

調査のための診断基準を確立したのちに、全国の日本皮膚科学会専門医主研修施設と専門医研修施設に調査票を配り、本症の患者を集計する。

アンケート項目

年齢、性、既往歴、合併症、発症年齢、治療、治療反応性、診断根拠、患者 QOL。

全国調査については、研究分担者の秋山は厚生労働省、道化師様魚鱗癬調査研究班の班長として、経験があり、実施する体制は整っている。

以上の結果を集計して、日本皮膚科学会総会等の皮膚科主要学会で本症について発表する。

名古屋大学皮膚科ホームページ (<http://www.med.nagoya-u.ac.jp/derma/>) にて本症についての紹介をする。

全国疫学調査で得られた患者と家族の可及的多数例で LIPH の変異解析をする。解析法（直接シーケンス法）はすでに確立している。

日本皮膚科学会承認の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインを作成する。

C. 研究結果

先天性乏毛症で、患者の判断で市販のミノキシジルを使用して奏功した 4 症例をまとめて、論文を報告した (Tanahashi K, Sugiura K, Akiyama M. Topical minoxidil improves congenital hypotrichosis caused by LIPH mutations. Br J Dermatol 2015 Sep;173(3):865-6.)

つまり世界ではじめて、先天性乏毛症にミノキシジルが有効である可能性を報告した。

第 20 回 日本臨床毛髪学会学術集会 (平成 27 年 12 月 5 日 : 高知市) のシンポジウムで「先天性縮毛症・乏毛症の病因遺伝子」について講演し、日本の毛髪の専門家 (皮膚科医師、形成外科医師など) に先天性乏毛症について啓蒙した。

そして、全国調査のための診断基準を確立した。全国の日本皮膚科学会専門医主研修施設と主たる専門医研修施設、総数 96 施設に調査票を郵送して全国調査を開始している。したがって、成果、進捗度は当初の予定通り得られている。

D. 考察

本研究はすでに、ミノキシジルが CH に有効である可能性を世界で初めて示した。全国調査の結果を解析することにより、本疾患の診療実態を明らかにすることができる。本研究により、日本の毛髪の専門家への啓蒙活動も進んでいる。

E. 結論

本研究は CH の本邦における発症頻度、診療実態を初めて明らかにするだけでなく、診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの提唱を世界に先駆けて行うことになり、CH の病態の研究、CH の診療の標準化に大いに貢献することが期待できる。さらに、ミノキシジルが有効であるか否かの医師主導型前向き治験をすすめ、本疾患に本当に本薬剤が有効であるか否かが明らかになると思われる。

F.健康危険情報

該当なし。

G.研究発表

1.論文発表

1. Kono M, Yokoyama N, Ogawa Y, Takama H, Sugiura K, Akiyama M. Unilateral generalized linear porokeratosis with nail dystrophy. *J Dermatol* 2016 Mar;43(3):286-7. doi: 10.1111/1346-8138.13204. Epub 2015 Nov 21.
2. Tanahashi K, Sugiura K, Sato T, Akiyama M. Noteworthy clinical findings of harlequin ichthyosis: Digital autoamputation caused by cutaneous constriction bands in a case with novel ABCA12 mutations. *Br J Dermatol* 2016 Mar;174(3):689-91. doi: 10.1111/bjd.14228. Epub 2015 Dec 30.
3. Takeichi T, Sugiura K, Tso S, Simpson MA, McGrath JA, Akiyama M. Bi-allelic nonsense mutations in ABHD5 underlie a mild phenotype of Dorfman-Chanarin syndrome. *J Dermatol Sci*, 2016 Feb;81(2):134-6. doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.10.015.
4. Ogawa M, Sugiura K, Yokota K, Muro Y, Akiyama M. Anti-transcription intermediary factor 1- γ antibody-positive clinically amyopathic dermatomyositis complicated by interstitial lung disease and breast cancer. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016 Feb;30(2):373-5. doi: 10.1111/jdv.12797.
5. Nin-Asai R, Muro Y, Sekiya A, Sugiura K, Akiyama M. Serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) levels reflect the disease activity in a patient with bullous pemphigoid. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016 Feb;30(2):327-8. doi: 10.1111/jdv.12719.
6. Shibata A, Sugiura K, Suzuki A, Ichiki T, Akiyama M. Apparent homozygosity due to compound heterozygosity of one point mutation and an overlapping exon deletion mutation in ABCA12. *J Dermatol Sci* 2015 Dec;80(3):196-202. doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.10.003.
7. Ogawa M, Muro Y, Sugiura K, Sakakibara A, Akiyama M. Magnetic resonance imaging findings are useful for evaluating the three dimensional development and follow-up of linear lupus erythematosus profundus. *Lupus* 2015 Oct;24(11):1214-6. doi: 10.1177/0961203315574559.
8. Muro Y, Sugiura K, Akiyama M. What are the "True" Pathogenic Anti-desmoglein Antibodies? *Acta Derm Venereol* 2015 Oct 5;95(7):872-874. doi: 10.2340/00015555-2119.
9. Sugiura K, Endo K, Akasaka T, Akiyama M. Successful treatment with infliximab of sibling cases with generalized pustular psoriasis caused by deficiency of interleukin-36 receptor antagonist. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015 Oct;29(10):2054-6. doi: 10.1111/jdv.12590.
10. Sugiura K, Akiyama M. Lamellar ichthyosis caused by a previously unreported homozygous ALOXE3 mutation in East Asia. *Acta Derm Venereol* 2015 Oct 5;95(7):858-859. doi: 10.2340/00015555-2022.
11. Noda K, Sugiura K, Kono M,

- Akiyama M. Porokeratotic eccrine ostial and dermal duct nevus with a somatic homozygous or monoallelic variant of connexin 26. *J Dermatol Sci* 2015 Oct;80(1):74-6. doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.07.003.
12. Takeichi T, Sugiura K, Chao-Kai Hsu CK, Tanahashi K, Takama H, Michael A Simpson, MA, McGrath JA, Akiyama M. Novel indel mutation of STS underlies a new phenotype of self-healing recessive X-linked ichthyosis. *J Dermatol Sci* 2015 Sep;79(3):317-9. doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.07.001.
13. Muro Y, Sugiura K, Nara M, Sakamoto I, Suzuki N, Akiyama M. High incidence of cancer in anti-small ubiquitin-like modifier activating enzyme antibody-positive dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*, 2015 Sep;54(9):1745-7. doi: 10.1093/rheumatology/kev247.
14. Tanahashi K, Sugiura K, Akiyama M. Topical minoxidil improves congenital hypotrichosis caused by LIPH mutations. *Br J Dermatol* 2015 Sep;173(3):865-6. doi: 10.1111/bjd.13790.
15. Sugiura K, Nakasuka A, Kono H, Kono M, Akiyama M. Impetigo herpetiformis with IL36RN mutations in a Chinese patient: A founder haplotype of c.115+6T>C in East Asia. *J Dermatol Sci* 2015 Sep;79(3):319-20. doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.06.003.
16. Kono M, Sukanuma M, Takama H, Zarzoso I, Saritha M, Bodet D, Aboobacker S, Kaliaperumal K, Suzuki T, Tomita Y, Sugiura K, Akiyama M. Dowling-Degos disease with mutations in POFUT1 is clinicopathologically distinct from reticulate acropigmentation of Kitamura. *Br J Dermatol* 2015 Aug;173(2):584-6. doi: 10.1111/bjd.13702.
17. Miyake T, Umemura H, Doi Y, Kousogabe J, Tsuji K, Hamada T, Sugiura K, Aoyama Y, Akiyama M, Iwatsuki K. A case of annular pustular psoriasis with heterozygous IL36RN mutation. *Eur J Dermatol* 2015 Jul-Aug;25(4):349-50.
18. Sugiura K, Arima M, Matsunaga K, Akiyama M. The novel GJB3 mutation p.Thr202Asn in the M4 transmembrane domain underlies erythrokeratoderma variabilis. *Br J Dermatol* 2015 Jul;173(1):309-11. doi: 10.1111/bjd.13641.
19. Aizu T, Matsui A, Takiyoshi N, Akasaka E, Kaneko T, Nakano H, Sugiura K, Akiyama M, Sawamura D. Elderly-onset generalized pustular psoriasis without previous history of psoriasis vulgaris. *Case Rep Dermatol* 2015 Jul 29;7(2):187-93. doi: 10.1159/000438505.
20. Sugiura K, Akiyama M. Update on autosomal recessive congenital ichthyosis: mRNA analysis using hair samples is a powerful tool for genetic diagnosis *J Dermatol Sci* 2015 Jul;79(1):4-9. doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.04.009. Review
21. Ohno Y, Nakamichi S, Ohkuni A, Kamiyama N, Naoe A, Tsujimura H, Yokose U, Sugiura K, Ishikawa J, Akiyama M, Kihara A. Essential role of the cytochrome P450 CYP4F22 in the production of acylceramide, the key lipid for skin permeability barrier formation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015 Jun 23;112(25):7707-12. doi:

10.1073/pnas.1503491112.

22. Nanbu Ai, Sugiura K, Kono M, Muro Y, Akiyama M. Annular elastolytic giant cell granuloma successfully treated with minocycline hydrochloride. *Acta Derm Venereol* 2015 Jun 24;95(6):756-7. doi: 10.2340/00015555-2056.

23. Ito T, Aoshima M, Sugiura K, Fujiyama N, Ito N, Sakabe JI, Akiyama M, Maekawa M, Tokura Y. Pustular psoriasis like lesions associated with hereditary lactate dehydrogenase M-subunit deficiency without interleukin-36 receptor antagonist mutation: Long-term follow-ups of two cases. *Br J Dermatol* 2015 Jun;172(6):1674-6. doi: 10.1111/bjd.13590.

24. Himoto T, Tanaka N, Saito A, Muro Y, Sugiura K, Tani J, Miyoshi H, Morishita A, Yoneyama H, Haba R, Masaki T. Diversity of humoral responses to the centromere proteins among HCV-related chronic liver disease, PBC and AIH patients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015 Apr;39(2):222-9. doi: 10.1016/j.clinre.2014.08.004.

25. Shibata A, Tanahashi K, Sugiura K, Akiyama M. TRPS1 haploinsufficiency results in increased STAT3 and SOX9 mRNA expression in hair follicles in

trichorhinophalangeal syndrome. *Acta Derm Venereol* 2015 Apr 28;95(5):620-621. doi: 10.2340/00015555-1948.

2.学会発表

1. Genetic background of pustular psoriasis 杉浦一充 日本研究皮膚科学会第40回年次学術大会・総会 2015年12月13日 岡山コンベンションセンター(岡山県岡山市)

2. 膿疱症 up-to-date 杉浦一充 平成27年度生涯教育講演会第274回 日本皮膚科学会東海地方会 2015年12月6日 大正製薬名古屋支店(愛知県名古屋市)

3. 先天性縮毛症・乏毛症 杉浦一充 第20回日本臨床毛髪学会学術集会 2015年12月5日 高知市総合あんしんセンター(高知県高知市)

4. 膿疱性乾癬とAGEPの関係 教育講演 杉浦一充 第114回日本皮膚科学会総会 2015年5月30日 パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

H.知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得

なし。

2.実用新案登録

なし。

3.その他

なし。

2015年12月

大学大学院医学系研究科
皮膚科教授 先生

厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業

先天性乏毛症に関する調査研究班

研究代表者 杉浦一充（名古屋大学大学院医学系研究科皮膚病態学分野）

研究分担者 秋山真志（名古屋大学大学院医学系研究科皮膚病態学分野）

研究協力者 村瀬千晶（名古屋大学大学院医学系研究科皮膚病態学分野）

先天性乏毛症 重症度 QOL 調査へのご協力依頼

拝啓

時下、ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

このたび厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「先天性乏毛症に関する調査研究班」は、先天性乏毛症の重症度調査及び QOL 調査を実施することになりました。

先天性乏毛症は生まれつき髪の毛が少なく、縮れた状態となる疾患です。本調査は本疾患の本邦における発症頻度、重症度、及び QOL を明らかにすることを目的としています。本調査は全国の大学病院の先生方にご依頼しています。重症度分類を確立するためにはできるだけ多くの情報（重症度と QOL）が必要ですが、先天性乏毛症の患者数は少なく、先生方のご協力が不可欠となっております。本調査はまず始めに症例の有無と簡易な質問項目からなる**ハガキ**を今回お送りさせていただきます。その後症例のご報告をいただいた中から、患者の皆様にご記入いただく**QOL 調査票**と、担当の先生方にご記載いただく**重症度調査票**を再度お送りさせていただき、それらの結果を合わせて分析し、重症度分類を確立することを目指しています。

ご多忙のところ誠に恐縮ですが、本調査へのご理解とご協力をよろしくお願い申し上げます。本調査に関しましてご不明の点がございましたら、下記までお問い合わせください。

敬具

お問い合わせ：〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65

名古屋大学大学院医学系研究科皮膚病態学分野

先天性乏毛症に関する調査研究班

杉浦一充 村瀬千晶 森智子 秋山真志

Tel: 052-744-2314

Fax: 052-744-2318

466-8550

愛知県名古屋市昭和区鶴舞町六五

名古屋大学大学院医学系研究科皮膚病態学分野

先天性乏毛症に関する調査研究班

担当…森 智子 宛

*個人情報保護のため、記載面にシールをお貼り下さい。

貴施設ご担当科において過去5年間に経験された先天性乏毛症患者について
 該当項目に○を付けて下さい。出生年は西暦年を記載ください。

該当患者 あり なし→終了

患者	確認/疑い	出生年	性別	縮毛の有り無し	乏毛の程度	重症	中等症	軽症
					A 禿瘡	B 50%以上脱毛		C
患者1	確認/疑い	年	男・女	有・無	A・B・C			
患者2	確認/疑い	年	男・女	有・無	A・B・C			
患者3	確認/疑い	年	男・女	有・無	A・B・C			
患者4	確認/疑い	年	男・女	有・無	A・B・C			
患者5	確認/疑い	年	男・女	有・無	A・B・C			
患者6	確認/疑い	年	男・女	有・無	A・B・C			
患者7	確認/疑い	年	男・女	有・無	A・B・C			
患者8	確認/疑い	年	男・女	有・無	A・B・C			
患者9	確認/疑い	年	男・女	有・無	A・B・C			
患者10	確認/疑い	年	男・女	有・無	A・B・C			

11人以上の該当患者あり

貴施設名

ご氏名

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業
分担研究報告

先天性乏毛症のミノキシジル有効例の研究

研究代表者 杉浦 一充 名古屋大学大学院医学系研究科准教授

研究要旨

先天性乏毛症(congenital hypotrichosis: CH)は生まれつき髪の毛が少なく、縮れた状態となる希少疾患である。本症の発症機構は明らかでない。患者は生涯乏毛に悩まされる。治療法は確立されていない。大多数は常染色体劣性遺伝型式である。本年度は先天性乏毛症で、患者の判断で市販のミノキシジルを使用して奏功した4症例をまとめた。つまり世界ではじめて、先天性乏毛症にミノキシジルが有効である可能性をしめした。

A.研究目的

本研究は CH 診療実態のひとつであるミノキシジルの有効性を明らかにする。

B.研究方法

CH の患者のうちミノキシジル有効症例 4 例の詳細をまとめた。

C.研究結果

先天性乏毛症で、患者の判断で市販のミノキシジルを使用して奏功した4症例をまとめて、論文を報告した(Tanahashi K, Sugiura K, Akiyama M. Topical minoxidil improves congenital hypotrichosis caused by LIPH mutations. Br J Dermatol 2015 Sep;173(3):865-6.)。つまり世界ではじめて、先天性乏毛症にミノキシジルが有効である可能性を報告した。

第 20 回 日本臨床毛髪学会学術集

会(平成 27 年 12 月 5 日:高知市)のシンポジウムで「先天性縮毛症・乏毛症の病因遺伝子」について講演し、日本の毛髪の専門家(皮膚科医師、形成外科医師など)に先天性乏毛症について啓蒙した。

D.考察

本研究はすでに、ミノキシジルが CH に有効である可能性を世界で初めて示した。

E.結論

ミノキシジルが有効であるか否かの医師主導型前向き治験をすすめ、本疾患に本当に本薬剤が有効であるか否かが明らかになるとと思われる。

F.健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kono M, Yokoyama N, Ogawa Y, Takama H, Sugiura K, Akiyama M. Unilateral generalized linear porokeratosis with nail dystrophy. *J Dermatol* 2016 Mar;43(3):286-7. doi: 10.1111/1346-8138.13204. Epub 2015 Nov 21.
2. Tanahashi K, Sugiura K, Sato T, Akiyama M. Noteworthy clinical findings of harlequin ichthyosis: Digital autoamputation caused by cutaneous constriction bands in a case with novel ABCA12 mutations. *Br J Dermatol* 2016 Mar;174(3):689-91. doi: 10.1111/bjd.14228. Epub 2015 Dec 30.
3. Takeichi T, Sugiura K, Tso S, Simpson MA, McGrath JA, Akiyama M. Bi-allelic nonsense mutations in ABHD5 underlie a mild phenotype of Dorfman-Chanarin syndrome. *J Dermatol Sci* 2016 Feb;81(2):134-6. doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.10.015.
4. Ogawa M, Sugiura K, Yokota K, Muro Y, Akiyama M. Anti-transcription intermediary factor 1- γ antibody-positive clinically amyopathic dermatomyositis complicated by interstitial lung disease and breast cancer. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016 Feb;30(2):373-5. doi: 10.1111/jdv.12797.
5. Nin-Asai R, Muro Y, Sekiya A, Sugiura K, Akiyama M. Serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) levels reflect the disease activity in a patient with bullous pemphigoid. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016 Feb;30(2):327-8. doi: 10.1111/jdv.12719.
6. Shibata A, Sugiura K, Suzuki A, Ichiki T, Akiyama M. Apparent homozygosity due to compound heterozygosity of one point mutation and an overlapping exon deletion mutation in ABCA12. *J Dermatol Sci* 2015 Dec;80(3):196-202. doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.10.003.
7. Ogawa M, Muro Y, Sugiura K, Sakakibara A, Akiyama M. Magnetic resonance imaging findings are useful for evaluating the three dimensional development and follow-up of linear lupus erythematosus profundus. *Lupus* 2015 Oct;24(11):1214-6. doi: 10.1177/0961203315574559.

8. Muro Y, Sugiura K, Akiyama M. What are the "True" Pathogenic Anti-desmoglein Antibodies? *Acta Derm Venereol* 2015 Oct 5;95(7):872-874. doi: 10.2340/00015555-2119.
9. Sugiura K, Endo K, Akasaka T, Akiyama M. Successful treatment with infliximab of sibling cases with generalized pustular psoriasis caused by deficiency of interleukin-36 receptor antagonist. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015 Oct;29(10):2054-6. doi: 10.1111/jdv.12590.
10. Sugiura K, Akiyama M. Lamellar ichthyosis caused by a previously unreported homozygous ALOXE3 mutation in East Asia. *Acta Derm Venereol* 2015 Oct 5;95(7):858-859. doi: 10.2340/00015555-2022.
11. Noda K, Sugiura K, Kono M, Akiyama M. Porokeratotic eccrine ostial and dermal duct nevus with a somatic homozygous or monoallelic variant of connexin 26. *J Dermatol Sci* 2015 Oct;80(1):74-6. doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.07.003.
12. Takeichi T, Sugiura K, Chao-Kai Hsu CK, Tanahashi K, Takama H, Michael A Simpson, MA, McGrath JA, Akiyama M. Novel indel mutation of STS underlies a new phenotype of self-healing recessive X-linked ichthyosis. *J Dermatol Sci* 2015 Sep;79(3):317-9. doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.07.001.
13. Muro Y, Sugiura K, Nara M, Sakamoto I, Suzuki N, Akiyama M. High incidence of cancer in anti-small ubiquitin-like modifier activating enzyme antibody-positive dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*, 2015 Sep;54(9):1745-7. doi: 10.1093/rheumatology/kev247.
14. Tanahashi K, Sugiura K, Akiyama M. Topical minoxidil improves congenital hypotrichosis caused by LIPH mutations. *Br J Dermatol* 2015 Sep;173(3):865-6. doi: 10.1111/bjd.13790.
15. Sugiura K, Nakasuka A, Kono H, Kono M, Akiyama M. Impetigo herpetiformis with IL36RN mutations in a Chinese patient: A founder haplotype of c.115+6T>C in East Asia. *J Dermatol Sci* 2015 Sep;79(3):319-20. doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.06.003.
16. Kono M, Suganuma M, Takama H, Zarzoso I, Saritha M,

- Bodet D, Aboobacker S, Kaliaperumal K, Suzuki T, Tomita Y, Sugiura K, Akiyama M. Dowling-Degos disease with mutations in POFUT1 is clinicopathologically distinct from reticulate acropigmentation of Kitamura. *Br J Dermatol* 2015 Aug;173(2):584-6. doi: 10.1111/bjd.13702.
17. Miyake T, Umemura H, Doi Y, Kousogabe J, Tsuji K, Hamada T, Sugiura K, Aoyama Y, Akiyama M, Iwatsuki K. A case of annular pustular psoriasis with heterozygous IL36RN mutation. *Eur J Dermatol* 2015 Jul-Aug;25(4):349-50.
18. Sugiura K, Arima M, Matsunaga K, Akiyama M. The novel GJB3 mutation p.Thr202Asn in the M4 transmembrane domain underlies erythrokeratoderma variabilis. *Br J Dermatol* 2015 Jul;173(1):309-11. doi: 10.1111/bjd.13641.
19. Aizu T, Matsui A, Takiyoshi N, Akasaka E, Kaneko T, Nakano H, Sugiura K, Akiyama M, Sawamura D. Elderly-onset generalized pustular psoriasis without previous history of psoriasis vulgaris. *Case Rep Dermatol* 2015 Jul 29;7(2):187-93. doi: 10.1159/000438505.
20. Sugiura K, Akiyama M. Update on autosomal recessive congenital ichthyosis: mRNA analysis using hair samples is a powerful tool for genetic diagnosis *J Dermatol Sci* 2015 Jul;79(1):4-9. doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.04.009.
- Review
21. Ohno Y, Nakamichi S, Ohkuni A, Kamiyama N, Naoe A, Tsujimura H, Yokose U, Sugiura K, Ishikawa J, Akiyama M, Kihara A. Essential role of the cytochrome P450 CYP4F22 in the production of acylceramide, the key lipid for skin permeability barrier formation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015 Jun 23;112(25):7707-12. doi: 10.1073/pnas.1503491112.
22. Nanbu Ai, Sugiura K, Kono M, Muro Y, Akiyama M. Annular elastolytic giant cell granuloma successfully treated with minocycline hydrochloride. *Acta Derm Venereol* 2015 Jun 24;95(6):756-7. doi: 10.2340/00015555-2056.
23. Ito T, Aoshima M, Sugiura K, Fujiyama N, Ito N, Sakabe JI, Akiyama M, Maekawa M, Tokura Y. Pustular psoriasis like lesions associated

with hereditary lactate dehydrogenase M-subunit deficiency without interleukin-36 receptor antagonist mutation: Long-term follow-ups of two cases. *Br J Dermatol* 2015 Jun;172(6):1674-6. doi: 10.1111/bjd.13590.

24. Himoto T, Tanaka N, Saito A, Muro Y, Sugiura K, Tani J, Miyoshi H, Morishita A, Yoneyama H, Haba R, Masaki T. Diversity of humoral responses to the centromere proteins among HCV-related chronic liver disease, PBC and AIH patients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015 Apr;39(2):222-9. doi: 10.1016/j.clinre.2014.08.004.

25. Shibata A, Tanahashi K, Sugiura K, Akiyama M. TRPS1 haploinsufficiency results in increased STAT3 and SOX9 mRNA expression in hair follicles in trichorhinophalangeal syndrome. *Acta Derm Venereol* 2015 Apr 28;95(5):620-621. doi: 10.2340/00015555-1948.

2.学会発表

1. Genetic background of pustular psoriasis 杉浦一充 日本研究皮膚科学会第40回年次学術大会・総会 2015年12月13日 岡山コンベンションセンター(岡山県岡山市)

2. 膿疱症 up-to-date 杉浦一充 平成27年度生涯教育講演会第274回 日本皮膚科学会東海地方会 2015年12月6日 大正製薬名古屋支店(愛知県名古屋市)

3. 先天性縮毛症・乏毛症 杉浦一充 第20回日本臨床毛髪学会学術集会 2015年12月5日 高知市総合あんしんセンター(高知県高知市)

4. 膿疱性乾癬と AGEP の関係 教育講演 杉浦一充 第114回日本皮膚科学会総会 2015年5月30日 パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

H.知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得

なし。

2.実用新案登録

なし。

3.その他

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業
分担研究報告

先天性乏毛症に関する全国調査

研究分担者 秋山 真志 名古屋大学大学院医学系研究科准教授

研究要旨

先天性乏毛症(congenital hypotrichosis: CH)は生まれつき髪の毛が少なく、縮れた状態となる希少疾患である。本症の発症機構は明らかでない。患者は生涯乏毛に悩まされる。治療法は確立されていない。大多数は常染色体劣性遺伝型式である。全国調査のための診断基準を確立した。全国の日本皮膚科学会専門医主研修施設と主たる専門医研修施設、総数 96 施設に調査票を郵送して全国調査を開始している。本疾患は世界的にも、国単位の全体調査は行われていない。本研究は CH の本邦における発症頻度、診療実態を初めて明らかにするだけでなく、診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの提唱を世界に先駆けて行うことになり CH の病態の研究、CH の診療の標準化に大いに貢献することが期待できる

A.研究目的

本研究の目的は以下の2つである。

1. 調査のための診断基準を確立したのちに、本邦における CH の発症頻度、診療実態、QOL を明らかにする。LIPH の遺伝子診断も実施する。(平成 27 年度、28 年度の目的)

2. CH の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの確立をする。(平成 28 年度の目的)

本疾患は世界的にも、国単位の全体調査は行われていない。本研究は CH の本邦における発症頻度、診療実態を初めて明らかにするだけでなく、診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの提唱を世界に先駆けて行うことになり、CH の

病態の研究、CH の診療の標準化に大いに貢献することが期待できる。

B.研究方法

CH の全国調査

本疾患の本邦における診療実態、患者数を明らかにするため、全国調査を行う。具体的には、

調査のための診断基準を確立したのちに、全国の日本皮膚科学会専門医主研修施設と専門医研修施設に調査票を配り、本症の患者を集計する。

アンケート項目

年齢、性、既往歴、合併症、発症年齢、治療、治療反応性、診断根拠、患者 QOL。

全国調査については、研究分担者の秋山は厚生労働省、道化師様魚鱗癬調査研究班の班長として、経験があり、実施する体制は整っている。

以上の結果を集計して、日本皮膚科学会総会等の皮膚科主要学会で本症について発表する。

名古屋大学皮膚科ホームページ
(<http://www.med.nagoya-u.ac.jp/derma/>) にて本症についての紹介をする。

全国疫学調査で得られた患者と家族の可及的多数例でLIPHの変異解析をする。解析法(直接シーケンス法)はすでに確立している。

日本皮膚科学会承認の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインを作成する。

C.研究結果

全国調査のための診断基準を確立した。全国の日本皮膚科学会専門医主研修施設と主たる専門医研修施設、総数 96 施設に調査票を郵送して全国調査を開始している。したがって、成果、進捗度は当初の予定通り得られている。

D.考察

本研究はすでに、ミノキシジルがCHに有効である可能性を世界で初めて示した。全国調査の結果を

解析することにより、本疾患の診療実態を明らかにすることができる。本研究により、日本の毛髪専門家への啓蒙活動も進んでいる。

E.結論

本研究はCHの本邦における発症頻度、診療実態を初めて明らかにするだけでなく、診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの提唱を世界に先駆けて行うことになり、CHの病態の研究、CHの診療の標準化に大いに貢献することが期待できる。

F.健康危険情報

該当なし。

G.研究発表

1.論文発表

1. Kono M, Yokoyama N, Ogawa Y, Takama H, Sugiura K, Akiyama M. Unilateral generalized linear porokeratosis with nail dystrophy. *J Dermatol* 2016 Mar;43(3):286-7. doi: 10.1111/1346-8138.13204. Epub 2015 Nov 21.

2. Tanahashi K, Sugiura K, Sato T, Akiyama M. Noteworthy clinical findings of harlequin ichthyosis: Digital autoamputation caused by cutaneous constriction bands in a case with novel ABCA12 mutations. *Br J Dermatol* 2016

- Mar;174(3):689-91. doi: 10.1111/bjd.14228. Epub 2015 Dec 30.
3. Takeichi T, Sugiura K, Tso S, Simpson MA, McGrath JA, Akiyama M. Bi-allelic nonsense mutations in ABHD5 underlie a mild phenotype of Dorfman-Chanarin syndrome. *J Dermatol Sci*, 2016 Feb;81(2):134-6. doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.10.015.
4. Ogawa M, Sugiura K, Yokota K, Muro Y, Akiyama M. Anti-transcription intermediary factor 1- γ antibody-positive clinically amyopathic dermatomyositis complicated by interstitial lung disease and breast cancer. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016 Feb;30(2):373-5. doi: 10.1111/jdv.12797.
5. Nin-Asai R, Muro Y, Sekiya A, Sugiura K, Akiyama M. Serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) levels reflect the disease activity in a patient with bullous pemphigoid. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016 Feb;30(2):327-8. doi: 10.1111/jdv.12719.
6. Shibata A, Sugiura K, Suzuki A, Ichiki T, Akiyama M. Apparent homozygosity due to compound heterozygosity of one point mutation and an overlapping exon deletion mutation in ABCA12. *J Dermatol Sci* 2015 Dec;80(3):196-202. doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.10.003.
7. Ogawa M, Muro Y, Sugiura K, Sakakibara A, Akiyama M. Magnetic resonance imaging findings are useful for evaluating the three dimensional development and follow-up of linear lupus erythematosus profundus. *Lupus* 2015 Oct;24(11):1214-6. doi: 10.1177/0961203315574559.
8. Muro Y, Sugiura K, Akiyama M. What are the "True" Pathogenic Anti-desmoglein Antibodies? *Acta Derm Venereol* 2015 Oct 5;95(7):872-874. doi: 10.2340/00015555-2119.
9. Sugiura K, Endo K, Akasaka T, Akiyama M. Successful treatment with infliximab of sibling cases with generalized pustular psoriasis caused by deficiency of interleukin-36 receptor antagonist. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015 Oct;29(10):2054-6. doi: 10.1111/jdv.12590.
10. Sugiura K, Akiyama M. Lamellar ichthyosis caused by a previously unreported

- homozygous ALOXE3 mutation in East Asia. *Acta Derm Venereol* 2015 Oct 5;95(7):858-859. doi: 10.2340/00015555-2022.
11. Noda K, Sugiura K, Kono M, Akiyama M. Porokeratotic eccrine ostial and dermal duct nevus with a somatic homozygous or monoallelic variant of connexin 26. *J Dermatol Sci* 2015 Oct;80(1):74-6. doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.07.003.
 12. Takeichi T, Sugiura K, Chao-Kai Hsu CK, Tanahashi K, Takama H, Michael A Simpson, MA, McGrath JA, Akiyama M. Novel indel mutation of STS underlies a new phenotype of self-healing recessive X-linked ichthyosis. *J Dermatol Sci* 2015 Sep;79(3):317-9. doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.07.001.
 13. Muro Y, Sugiura K, Nara M, Sakamoto I, Suzuki N, Akiyama M. High incidence of cancer in anti-small ubiquitin-like modifier activating enzyme antibody-positive dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*, 2015 Sep;54(9):1745-7. doi: 10.1093/rheumatology/kev247.
 14. Tanahashi K, Sugiura K, Akiyama M. Topical minoxidil improves congenital hypotrichosis caused by LIPH mutations. *Br J Dermatol* 2015 Sep;173(3):865-6. doi: 10.1111/bjd.13790.
 15. Sugiura K, Nakasuka A, Kono H, Kono M, Akiyama M. Impetigo herpetiformis with IL36RN mutations in a Chinese patient: A founder haplotype of c.115+6T>C in East Asia. *J Dermatol Sci* 2015 Sep;79(3):319-20. doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.06.003.
 16. Kono M, Suganuma M, Takama H, Zarzoso I, Saritha M, Bodet D, Aboobacker S, Kaliaperumal K, Suzuki T, Tomita Y, Sugiura K, Akiyama M. Dowling-Degos disease with mutations in POFUT1 is clinicopathologically distinct from reticulate acropigmentation of Kitamura. *Br J Dermatol* 2015 Aug;173(2):584-6. doi: 10.1111/bjd.13702.
 17. Miyake T, Umemura H, Doi Y, Kousogabe J, Tsuji K, Hamada T, Sugiura K, Aoyama Y, Akiyama M, Iwatsuki K. A case of annular pustular psoriasis with heterozygous IL36RN mutation. *Eur J Dermatol* 2015 Jul-Aug;25(4):349-50.

18. Sugiura K, Arima M, Matsunaga K, Akiyama M. The novel GJB3 mutation p.Thr202Asn in the M4 transmembrane domain underlies erythrokeratoderma variabilis. *Br J Dermatol* 2015 Jul;173(1):309-11. doi: 10.1111/bjd.13641.
19. Aizu T, Matsui A, Takiyoshi N, Akasaka E, Kaneko T, Nakano H, Sugiura K, Akiyama M, Sawamura D. Elderly-onset generalized pustular psoriasis without previous history of psoriasis vulgaris. *Case Rep Dermatol* 2015 Jul 29;7(2):187-93. doi: 10.1159/000438505.
20. Sugiura K, Akiyama M. Update on autosomal recessive congenital ichthyosis: mRNA analysis using hair samples is a powerful tool for genetic diagnosis *J Dermatol Sci* 2015 Jul;79(1):4-9. doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.04.009. Review
21. Ohno Y, Nakamichi S, Ohkuni A, Kamiyama N, Naoe A, Tsujimura H, Yokose U, Sugiura K, Ishikawa J, Akiyama M, Kihara A. Essential role of the cytochrome P450 CYP4F22 in the production of acylceramide, the key lipid for skin permeability barrier formation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015 Jun 23;112(25):7707-12. doi: 10.1073/pnas.1503491112.
22. Nanbu Ai, Sugiura K, Kono M, Muro Y, Akiyama M. Annular elastolytic giant cell granuloma successfully treated with minocycline hydrochloride. *Acta Derm Venereol* 2015 Jun 24;95(6):756-7. doi: 10.2340/00015555-2056.
23. Ito T, Aoshima M, Sugiura K, Fujiyama N, Ito N, Sakabe JI, Akiyama M, Maekawa M, Tokura Y. Pustular psoriasis like lesions associated with hereditary lactate dehydrogenase M-subunit deficiency without interleukin-36 receptor antagonist mutation: Long-term follow-ups of two cases. *Br J Dermatol* 2015 Jun;172(6):1674-6. doi: 10.1111/bjd.13590.
24. Himoto T, Tanaka N, Saito A, Muro Y, Sugiura K, Tani J, Miyoshi H, Morishita A, Yoneyama H, Haba R, Masaki T. Diversity of humoral responses to the centromere proteins among HCV-related chronic liver disease, PBC and AIH patients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015 Apr;39(2):222-9. doi:

10.1016/j.clinre.2014.08.004.

25. Shibata A, Tanahashi K, Sugiura K, Akiyama M. TRPS1 haploinsufficiency results in increased STAT3 and SOX9 mRNA expression in hair follicles in trichorhinophalangeal syndrome. Acta Derm Venereol 2015 Apr 28;95(5):620-621. doi: 10.2340/00015555-1948.

2.学会発表

H.知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得

なし。

2.実用新案登録

なし。

3.その他

なし。

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kono M, Yokoyama N, Ogawa Y, Takama H, Sugiura K, Akiyama M.	Unilateral generalized linear paronychia with nail dystrophy.	J Dermatol	43(3)	286-7.	2016
Tanahashi K, Sugiura K, Sato T, Akiyama M.	Noteworthy clinical findings of harlequin ichthyosis: Digital autoamputation caused by cutaneous constriction bands in a case with novel ABCA12 mutations.	Br J Dermatol	174(3)	689-91.	2016
Takeichi T, Sugiura K, Tso S, Simpson MA, McGrath JA, Akiyama M.	Bi-allelic nonsense mutations in <i>ABHD5</i> underlie a mild phenotype of Dorfman-Chanarin syndrome.	J Dermatol Sci	81(2)	134-6.	2016
Ogawa M, Sugiura K, Yokota K, Muro Y, Akiyama M.	Anti-transcription intermediary factor 1- γ antibody-positive clinically amyopathic dermatomyositis complicated by interstitial lung disease and breast cancer.	J Eur Acad Dermatol Venerol	30(2)	373-5.	2016
Nin-Asai R, Muro Y, Sekiya A, Sugiura K, Akiyama M.	Serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) levels reflect the disease activity in a patient with bullous pemphigoid.	J Eur Acad Dermatol Venerol	30(2)	327-8.	2016
Shibata A, Sugiura K, Suzuki A, Ichihiki T, Akiyama M.	Apparent homozygosity due to compound heterozygosity of one point mutation and an overlapping exon deletion mutation in <i>ABCA12</i> .	J Dermatol Sci	80(3)	196-202.	2015
Muro Y, Sugiura K, Akiyama M.	What are the "True" Pathogenic Anti-desmoglein Antibodies?	Acta Derm Venereol	95(7)	872-4.	2015
Sugiura K, Endo K, Akasaka T, Akiyama M.	Successful treatment with infliximab of sibling cases with generalized pustular psoriasis caused by deficiency of interleukin-36 receptor antagonist.	J Eur Acad Dermatol Venerol	29(10)	2054-6.	2015

Sugiura K, Akiyama M.	Lamellar ichthyosis caused by a previously unreported homozygous ALOXE3 mutation in East Asia.	Acta Derm Venereol	95(7)	858-9.	2015
Noda K, Sugiura K, Kono M, Akiyama M.	Porokeratotic eccrine ostial and dermal duct nevus with a somatic homozygous or monoallelic variant of connexin 26.	J Dermatol Sci	79(3)	317-9.	2015
Muro Y, Sugiura K, Nara M, Sakamoto I, Suzuki N, Akiyama M.	High incidence of cancer in anti-small ubiquitin-like modifier activating enzyme antibody-positive dermatomyositis.	Rheumatology (Oxford)	54(9)	1745-7.	2015
Tanahashi K, Sugiura K, Akiyama M.	Topical minoxidil improves congenital hypotrichosis caused by LIPH mutations.	Br J Dermatol	173(3)	865-6.	2015
Sugiura K, Nakasuka A, Kono H, Kono M, Akiyama M.	Impetigo herpetiformis with IL36RN mutations in a Chinese patient: A founder haplotype of c.115+6T>C in East Asia.	J Dermatol Sci	79(3)	319-20.	2015
Kono M, Suganuma M, Takama H, Zarzoso I, Saritha M, Bodet D, Aboobacker S, Kaliaperumal K, Suzuki T, Tomita Y, Sugiura K, Akiyama M.	Dowling-Degos disease with mutations in POFUT1 is clinicopathologically distinct from reticulate acropigmentation of Kitamura.	Br J Dermatol	173(2)	584-6.	2015
Miyake T, Umemura H, Doi Y, Kurosogabe J, Tsujikawa K, Hamada T, Sugiura K, Aoyama Y, Akiyama M, Iwatsuki K.	A case of annular pustular psoriasis with heterozygous IL36RN mutation.	Eur J Dermatol	25(4)	349-50.	2015
Sugiura K, Arima M, Matsunaga K, Akiyama M.	The novel GJB3 mutation p.Thr202Asn in the M4 transmembrane domain underlies erythrokeratoderma variabilis.	Br J Dermatol	173(1)	309-11.	2015

Aizu T, Matsui A, Takiyoshi N, Akasaka E, Kanehiko T, Nakano H, Sugiura K, Akiyama M, Sawamura D.	Elderly-onset generalized pustular psoriasis without previous history of psoriasis vulgaris.	Case Rep Dermatol	7(2)	187-93.	2015
Ohno Y, Nakamichi S, Ohkuni A, Kamiyama N, Naoe A, Tsujimura H, Yokose U, Sugiura K, Ishikawa J, Akiyama M, Kihara A	Essential role of the cytochrome P450 CYP4F2 in the production of acylceramide, the key lipid for skin permeability barrier formation.	Proc Natl Acad Sci U S A	112(25)	7707-12.	2015
Nanbu Ai, Sugiura K, Kono M, Muro Y, Akiyama M.	Annular elastolytic giant cell granuloma successfully treated with minocycline hydrochloride.	Acta Derm Venereol	95(6)	756-7.	2015
Himoto T, Tanaka N, Saito A, Muro Y, Sugiura K, Tani J, Miyoshi H, Morishita A, Yoneyama H, Haba R, Masaki T.	Diversity of humoral responses to the centromere proteins among HCV-related chronic liver disease, PBC and AIH patients.	Clin Res Hepatol Gastroenterol	39(2)	222-9	2015
Shibata A, Tanahashi K, Sugiura K, Akiyama M.	<i>TRPS1</i> haploinsufficiency results in increased <i>SAT3</i> and <i>SOX9</i> mRNA expression in hair follicles in trichorhinophalangeal syndrome.	Acta Derm Venereol	95(5)	620-1.	2015