

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

無汗性外胚葉形成不全症の病態解析及び治療指針の確立

平成28年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 横関 博雄

平成29年（2017年）3月

# 【目 次】

## I . 平成 2 8 年度構成員名簿

## II . 総括研究報告

### 無汗性外胚葉形成不全症の病態解析及び治療指針の確立

横関 博雄（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野）

（資料 1）一次調査票

（資料 2）二次調査票

（資料 3）「先天性乏毛症の原因遺伝子の検索」研究に関する説明文書

### . 分担研究報告

#### 全身性無汗症のみを呈した母娘例および家族歴がない女性例の検討

中里良彦（埼玉医科大学神経内科）

#### 無汗性外胚葉形成不全症の病態解析及び治療指針の確立に関する研究

下村 裕（新潟大学大学院医歯学総合研究科）

### . 研究成果の刊行に関する一覧表

### . 班会議プログラム・議事録・抄録

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））

総括研究報告書

無汗性外胚葉形成不全症の病態解析及び治療指針の確立

研究代表者 横関博雄 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野

研究要旨

本研究では無汗外胚葉形成不全症の診断基準を作成し本邦における全国的な疫学調査を継続して施行し無汗外胚葉形成不全症の発症頻度を明らかにするとともに重症度基準、分類、診療ガイドラインを作成して重症度にあった適切な治療法の確立を目指す。今年度は無汗性外胚葉形成不全症のガイドライン委員会を立ち上げ後5回目の審議で無汗性外胚葉形成不全症の概念、診断基準、重症度、病因、遺伝子異常、生活指導の最終案をまとめた。ガイドラインの最終案を日本皮膚科学会に投稿して学会の承認を得る。また、無汗性外胚葉形成不全症の定義としては「外胚葉形成不全症は毛髪、歯牙、爪、汗腺の形成不全を特徴とする遺伝性疾患である。」として年齢、性別、症状、合併症、遺伝子解析などを東京医科歯科大学皮膚科、新潟大学皮膚科を受診した14症例を対象としてアンケート調査、遺伝子解析を行った。

研究分担者：

所属施設：防衛医科大学 皮膚科学講座

氏名：佐藤貴浩

所属施設：医療法人同和会神経研究所

氏名：朝比奈正人

所属施設：大阪大学大学院医学系研究科 皮膚科教室

氏名：室田浩之

所属施設：埼玉医科大学 神経内科

氏名：中里良彦

所属：新潟大学大学院医歯学総合研究科 皮膚科学分野

氏名：下村 裕

所属施設：国立成育医療研究センター 皮膚科

氏名：新関寛徳

研究協力者

所属施設：都立大塚病院 皮膚科

氏名：藤本智子

所属施設：防衛医科大学 皮膚科学講座

氏名：宗次 太吉

## A．研究目的

外胚葉形成不全症の代表的疾患である低汗性外胚葉形成不全症は、1929年Weechにより初めて報告され、現在までに150～200を超える病型が記載されている。厚労科研の研究課題「外胚葉形成不全免疫不全症の実態調査と治療ガイドラインの作成」、研究代表者 小野寺雅史先生(国立成育医療研究センター)らの小児科を中心としたグループにより免疫不全を伴う外胚葉形成不全症のガイドライン作成、疫学調査は行われ小児難病疾患医に指定されている。一方、**免疫不全を伴わない無汗外胚葉形成不全症**はまだ診断基準案を策定されていない。今回**診療ガイドライン**を策定した。また、東京医科歯科大学、新潟大学を受診した無汗性外胚葉形成不全症の患者に二次疫学調査を施行した。

## B．研究方法

本研究ではまず本邦における**全国的な疫学調査**を施行し**無汗性外胚葉形成不全症の発症頻度**を明らかにするとともに海外の診療基準、重症度基準、診療ガイドラインなどを参考にして**日本人に適した診断基準、重症度基準、診療ガイドライン**を作成して重症度にあった適切な治療法の確立を目指す。本年度はガイドライン委員会を立ち上げ後、5回審議した。また、審議の結果決定した概念、定義、診断基準を記した二次アンケート用紙を東京医科歯科大学、新潟大学皮膚科に受診した患者に渡して疫学調査を行った。

(倫理面への配慮)

被験者には本研究の主旨を説明したうえで調査に同意頂ける方は、回答を返送して頂くという方式とした。本研究は東京医科歯科大学医学部倫理委員会の承認を得て倫理的配慮のもとに行った。

## C．研究結果

### 1、無汗性外胚葉形成不全症の診療ガイドライン最終案の策定

#### 1．ガイドライン作成の背景

無汗性外胚葉形成不全症(ectodermal dysplasia)は毛髪、歯牙、爪、汗腺の形成不全を特徴とする遺伝性疾患である。外胚葉形成不全症の代表的疾患である無汗性外胚葉形成不全症は、1929年 Weech により初めて報告され、現在までに150～200を超える病型が記載されている。本邦

においてその診断基準、重症度判定基準、標準的な生活指導のガイドラインがなく診断、治療に苦慮する疾患の一つである。また、本邦では、本格的な疫学的調査もなく発症頻度も明らかになっていない。海外の診療基準、重症度基準、診療ガイドラインなどを参考にして日本人に適した診断基準、重症度基準、診療ガイドラインを作成して重症度にあった適切な治療法の確立を目指した。

#### 2．ガイドラインの位置づけ

本委員会は日本皮膚科学会、日本神経内科学会、日本発汗学会から委嘱された委員らにより構成され、2015年5月から委員会および書面審議を行い、本ガイドラインを作成した。本ガイドラインは現時点における我が国の無汗性外胚葉形成不全症の診断基準、重症度、生活指導の目安をしめすものである。

#### 3．免責条項

本ガイドラインは報告書作成の時点で入手可能なデータをもとに、ガイドライン作成委員の意見を集約的にまとめたものであるが、今後の研究の成果によっては本報告書中の結論または勧告の変更を余儀なくされる可能性がある。また特定の患者および特定の状況によっては本ガイドラインから逸脱することも容認され、むしろ逸脱が望ましいことさえある。従って治療を施した医師は、本ガイドラインを遵守したというだけでは過失責任を免れることはできないし、本ガイドラインからの逸脱を必ずしも過失と見なすこともできない。

#### 4．概念

外胚葉形成不全症(ectodermal dysplasia)は毛髪、歯牙、爪、汗腺の形成不全を特徴とする遺伝性疾患である。主要な臨床徴候は、皮膚と付属器の形成不全及び特徴的顔貌であり、その症状は永続的で進行はしない。外胚葉形成不全症の代表的疾患である無汗(低汗)性外胚葉形成不全症は、1929年 Weech により初めて報告され、現在までに150～200を超える病型が記載されている。

## 5. 症状

本症は、外胚葉形成異常症の中でも最も頻度が高いとされており、1929年に Weech<sup>1)</sup>が Hereditary ectodermal dysplasia of the anhidrotic type と提唱した遺伝性疾患である。無汗(低汗)・疎毛・歯牙の低形成の3主徴を呈し、汗に関連する症状としては汗腺の欠如ないし低形成のため発汗の欠如または著しい低下をおこす。そのため体温調節障害が起こり高熱下でのうつ熱症状、熱中症などが繰り返し起き、知能発達遅延をきたす場合や、乳幼児などは死亡に至る場合もある。発汗の低下により皮膚は乾燥が強くアトピー性皮膚炎様を呈する。皮膚の乾燥から眼周囲の色素沈着や雑壁が幼少期からみられるなどの特徴的な顔貌を呈する。また唾液腺など粘膜分泌腺の低形成もあるため、肺炎などの易感染性、萎縮性鼻炎、角膜びらんなどの症状がみられる<sup>2)</sup>。

頭髪・腋毛・眉毛・睫毛・陰毛などの体毛は欠如または細く疎であり、歯牙は円錐状、杭状の切歯を伴う歯牙の低形成や欠如などを認め、義歯の装着などが必要になることがしばしばである。広く突出した額、鼻が低く鞍鼻、耳介低位、口唇は厚く外反し下顎が突出する。病理組織学的所見では、表皮および真皮に著変はないが汗腺や脂腺を認めない所見がみられる。患者は身体的機能の問題を持つと同時に、外観上・整容的な問題、社会的な活動の制限をもつため、心理的ケアを含めた診療体制や社会的な環境の整備の理解が求められる。

[参考文献]

1. Weech AA: Hereditary ectodermal dysplasia of the anhidrotic type. A report of two cases, Amer J Dis Child, 37:766-890, 1929
2. 馬場直子: 乾燥皮膚で見つかった減汗性外胚葉異形成症, 皮膚病診療, 36:729-732, 2014

## 6. 分類

低(無)汗性外胚葉形成不全症 Hypohidrotic (anhidrotic) ectodermal dysplasia (HED)

### 1) 免疫不全を伴わない型

#### X連鎖劣性遺伝型 X-linked HED

・ Ectodysplasin A (EDA) 遺伝子変異によるもの (MIM# 305100)

#### 常染色体優勢遺伝型 autosomal dominant HED 及び

#### 常染色体劣性遺伝型 autosomal recessive HED

・ Ectodysplasin A receptor (EDAR) 遺伝子変異によるもの (MIM#604095)

・ Ectodysplasin A receptor-associated death domain (EDARADD) 遺伝子変異によるもの (MIM#606603)

・ Wingless-type MMTV integration site family member 10A (WNT10A) 遺伝子変異によるもの (MIM#606268)

### 2) 免疫不全を伴う型 (HED with immunodeficiency)

#### X連鎖劣性遺伝型 X-linked HED-ID (X-linked EDA-ID)

・ Nuclear factor-κB (NF-κB) essential modulator (NEMO)/Inhibitory κkinase γgene (IKKγ) 遺伝子変異によるもの (MIM# 300291)

#### 常染色体優勢遺伝型 autosomal dominant HED-ID (autosomal dominant EDA-ID)

・ *IκBα* 遺伝子変異によるもの (MIM# 612132)

## 7. 診断基準

A 出生時から無(低)汗である\*。

\*ヨードデンプン反応を用いたミノール法などによる温熱発汗試験で黒色に変色しない領域もしくはサーモグラフィーによる高体温領域を確認する。

B 低汗部皮膚における汗腺の欠如または低形成が証明される。

A + B : 診断確定

参考所見: 歯芽形成異常(欠損または低形成) 毛髪形成異常を伴う(歯牙形成異常は歯牙が生えるまで診断ができなくなるので、確定診断の条件に含めない。) 特異な顔貌(前額突出、下口唇外反、耳介変形、色素沈着、低い鼻梁、鼻翼形成不全を伴う小鼻症)を伴うこともある。

## 鑑別・検査

### 温熱発汗試験：

人工気象室や、簡易サウナ、電気毛布などを用いて加温により患者の体温を上昇させ発汗を促し、無汗部位を観察する。ミノール法<sup>6)</sup>、ラップフィルム法、アリザリン法などを用いると無汗部をより明瞭に評価できる。正常人では15分程度の加温により全身に発汗を認める。一方、無汗性外胚葉形成不全症では、広範に無汗を認める。

### 薬物性発汗試験：

AIGAの病巣診断に用いられる。

・局所投与：5%塩化アセチルコリン(オピソート®：0.05~0.1ml)を皮内注射する。正常人では数秒後より立毛と発汗がみられ、5~15分後までに注射部位を中心に発汗を認める。<sup>7)</sup>汗腺障害による無汗性外胚葉形成不全症では発汗を認めない。

定量的軸索反射性発汗試験(QSART: quantitative sudomotor axon reflex tests)：

アセチルコリンをイオントフォレーシスにより皮膚に導入し、軸索反射による発汗のみを定量する試験<sup>8)</sup>無汗性外胚葉形成不全症では、発汗が誘発されない。

### 皮膚生検(光顕・電顕)：

無汗性外胚葉形成不全症では汗腺は認められない。

### サーモグラフィー：

温熱発汗試験と併せて、サーモグラフィーを施行すると、発汗のない部位に一致して体温の上昇が認められる。

また、各種検査のうち薬物性発汗試験・定量的軸索反射性発汗試験については現在保険適用がない。全身温熱発汗試験は保険適応がある。

### 無汗性外胚葉形成不全症の重症度分類

	無汗・低汗病変部の面積*
スコア0	25%未満
スコア1	25%以上 - 50%未満
スコア2	50%以上 - 75%未満
スコア3	75%以上

\*：温熱発汗試験施行時に判定する。

軽度：0 - 1点  
中等度：2点  
重症：3点

## 7.疫学

デンマークの統計では、無汗性外胚葉形成不全症(HED)の有病率は10万出生あたり21.9、X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia (XLHED)の有病率は10万出生あたり15.8と推定されている。11歳~18歳の間に診断されることが多い。

[参考文献]

1. Nguyen-Nielsen M et al. Eur J Med Genet. 2013;56(5):236.

## 8.病因・遺伝子異常

低(無)汗性外胚葉形成不全症は、X連鎖劣性、常染色体優性または常染色体劣性の遺伝形式を示す。以下に、それぞれの責任遺伝子について解説する。

[X連鎖劣性遺伝性低汗性外胚葉形成不全症]

X連鎖劣性遺伝性の本症の責任遺伝子は、Xq12-q13.1に局在するectodysplasin A (EDA)である<sup>1)</sup>。EDA遺伝子はスプライシングによりEDA-A1やEDA-A2などの複数のアイソフォームをコードするが、EDA-A1が毛包・汗腺および歯牙の発生に最も重要である<sup>2)</sup>。EDA-A1蛋白はtumor necrosis factor (TNF)リガンドファミリーに属する膜蛋白質であり、N末端側から細胞内ドメイン、細胞膜貫通ドメインおよび細胞外ドメインから成るが、furinという蛋白分解酵素によって細胞外ドメインが可溶性TNFリガンドとして細胞外に遊離される<sup>3)</sup>。現在までに、本症の原因として200種類以上のEDA遺伝子変異が報告されているが、その種類は、ミスセンス変異、ナンセンス変異、スプライスサイト変異など多岐にわたる。なお、ミスセンス変異は、細胞外ドメイン内のfurin結合部位やTNFリガンド部位に同定されることが多い。

[常染色体優性・劣性遺伝性低汗性外胚葉形成不全症]

常染色体遺伝性の本症は、2q13に局在するEDA receptor (EDAR; 別名DL)遺伝子または1q42.3に局在するEDAR-associated death domain (EDARADD)遺伝子の変異によって発症する<sup>4-6)</sup>。EDAR遺伝子がコードするEDARは、TNF受容体ファミリーに属するEDA-A1の受容体であり、N末端側から細胞外ドメイン、細胞膜

貫通ドメインおよび細胞内ドメインより構成される。そのうち、細胞外ドメインは EDA-A1 の結合部位を有する。一方、細胞内ドメインには death domain (DD) と呼ばれるアミノ酸配列が存在する。EDA 遺伝子変異と同様に、現在までに 50 種類以上のさまざまな EDAR 遺伝子変異が報告されている。ミスセンス変異は、EDA-A1 結合部位または DD 内に同定される頻度が高い。

EDARADD 遺伝子は、その名の通り EDAR のアダプター蛋白質をコードしており、EDAR と同様に DD を有する。現在までに、本症の原因として 5 種類の EDARADD 遺伝子変異が同定されているが、そのほとんどが DD 内のミスセンス変異である。EDAR と EDARADD は、お互いの DD で結合する性質を持つ<sup>57)</sup>。EDA-A1 によって刺激を受けた EDAR が EDARADD と結合し、TNF receptor-associated factor 6 (TRAF6) などを介して下流のシグナル伝達系が活性化される。最終的に、転写因子である NF- $\kappa$ B の活性化が誘導されることにより、多くの遺伝子の発現が調節される<sup>8)</sup>。すなわち、EDA-A1、EDAR および EDARADD は、外胚葉の形成に重要なシグナル伝達系 (EDAR シグナル) の主要構成分子であり、いずれの遺伝子に変異が生じても同様の臨床像を呈するとみられる。

[その他]

- 近年、欧米人の本症の女性患者 1 名に、11p12 に局在する TRAF6 遺伝子の変異がヘテロで同定された<sup>9)</sup>。さらに、本症の男性患者 1 名に、Xq12 に局在し EDA-A2 の受容体をコードする ectodysplasin A2 receptor (EDA2R; 別名 XEDAR) 遺伝子に変異が同定された<sup>10)</sup>。ただし、いずれの患者の両親にも変異が同定されなかったことから突然変異 (*de novo* 変異) と考えられ、それぞれの遺伝子変異による本症が遺伝性を示すかどうかは不明である。
- WNT シグナルのリガンドの 1 つをコードする WNT10A 遺伝子の変異によって、常染色体劣性遺伝形式を示す外胚葉形成不全症である Odonto-onycho-dermal dysplasia (ODDD) または Schopf-Schulz-Passarge syndrome (SSPS) を発症することが知られているが、

これらの患者の一部が低汗性外胚葉形成不全症に類似した乏毛症、低汗症、乏歯症を呈するという報告がある<sup>11)</sup>。ただし、WNT10A 遺伝子変異では顔貌異常は明らかでなく、低汗性外胚葉形成不全症ではほとんど認められない爪甲異常や掌蹠角化症が顕著であることが多い。したがって、WNT10A 遺伝子変異によって生じる症状は低汗性外胚葉形成不全症と重複することがありうるものの、ODDD や SSPS の亜型と捉えた方が正しい解釈と考えられる。

- 既知の責任遺伝子の変異が除外された常染色体優性遺伝性低汗性外胚葉形成不全症の家系が 14q12-q13.1 に連鎖したという報告があるが、責任遺伝子は現在までに特定されていない<sup>11)</sup>。

[遺伝子変異データベースの情報]

Human Gene Mutation Database (HGMD)

<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>

[参考文献]

- Kere J, Srivastava AK, Montonen O, Zonana J, Thomas N, Ferguson B, Munoz F, Morgan D, Clarke A, Baybayan P, Chen EY, Ezer S, Saarialho-Kere U, de la Chapelle A, Schlessinger D. X-linked anhidrotic (hypohidrotic) ectodermal dysplasia is caused by mutation in a novel transmembrane protein. *Nat Genet.* 13(4):409-16, 1996.
- Bayés M, Hartung AJ, Ezer S, Pispa J, Thesleff I, Srivastava AK, Kere J. The anhidrotic ectodermal dysplasia gene (EDA) undergoes alternative splicing and encodes ectodysplasin-A with deletion mutations in collagenous repeats. *Hum Mol Genet.* 7(11):1661-9, 1998.
- Schneider P, Street SL, Gaide O, Hertig S, Tardivel A, Tschopp J, Runkel L, Alevizopoulos K, Ferguson BM, Zonana J. Mutations leading to X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia affect three major functional domains in the tumor necrosis factor family member ectodysplasin-A. *J Biol Chem.* 276(22):18819-27, 2001.
- Monreal AW, Ferguson BM, Headon DJ, Street SL, Overbeek PA, Zonana J. Mutations in the human homologue of mouse dl cause

- autosomal recessive and dominant hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Nat Genet.* 22(4):366-9, 1999.
5. Headon DJ, Emmal SA, Ferguson BM, Tucker AS, Justice MJ, Sharpe PT, Zonana J, Overbeek PA. Gene defect in ectodermal dysplasia implicates a death domain adapter in development. *Nature.* 414(6866):913-6, 2001.
  6. Bal E, Baala L, Cluzeau C, El Kerch F, Ouldim K, Hadj-Rabia S, Bodemer C, Munnich A, Courtois G, Sefiani A, Smahi A. Autosomal dominant anhidrotic ectodermal dysplasias at the EDARADD locus. *Hum Mutat.* 28(7):703-9, 2007.
  7. Yan M, Zhang Z, Brady JR, Schilbach S, Fairbrother WJ, Dixit VM. Identification of a novel death domain-containing adaptor molecule for ectodysplasin-A receptor that is mutated in crinkled mice. *Curr Biol.* 12(5):409-13, 2002.
  8. Mikkola ML. Molecular aspects of hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Am J Med Genet A.* 149A(9):2031-6, 2009.
  9. Wisniewski SA, Trzeciak WH. A rare heterozygous TRAF6 variant is associated with hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Br J Dermatol.* 166(6):1353-6, 2012.
  10. Wisniewski SA, Trzeciak WH. A new mutation resulting in the truncation of the TRAF6-interacting domain of XEDAR: a possible novel cause of hypohidrotic ectodermal dysplasia. *J Med Genet.* 49(8):499-501, 2012.
  11. Cluzeau C, Hadj-Rabia S, Jambou M, Mansour S, Guigue P, Masmoudi S, Bal E, Chassaing N, Vincent MC, Viot G, Clauss F, Manière MC, Toupenay S, Le Merrer M, Lyonnet S, Cormier-Daire V, Amiel J, Faivre L, de Prost Y, Munnich A, Bonnefont JP, Bodemer C, Smahi A. Only four genes (EDA1, EDAR, EDARADD, and WNT10A) account for 90% of hypohidrotic/anhidrotic ectodermal dysplasia cases. *Hum Mutat.* 32(1):70-7, 2011.

## 9 . 生活指導・スキンケア

毛髪は全身的に疎で薄く、色が薄い。毛の性状は粗くねじれており、脆弱である<sup>1,2)</sup>。洗髪の際は髪に負担を与えないように、シャンプー等の洗剤を用いる場合はよく泡立てて用い、地肌

をこすらず、十分時間をかけてすすぐようにする。

爪は肥厚と変色を伴い突出しながらのびることがある。爪は脆くなることもある。時に爪は欠損する。爪の成長は遅いことが多い<sup>1,2)</sup>。しかし切らずに放置すると、外的な刺激を受けやすくなり外傷につながるため日頃から爪切りやヤスリなどを用いた手入れを行う。爪上皮は易感染性のため<sup>1)</sup>、手を洗う際は留意する。

歯牙の発達異常（欠歯、円錐歯など）があり、歯牙エナメルも不完全である<sup>1,2)</sup>。うがいや歯磨きなど口腔内の清潔を保つよう指導する。口腔内乾燥症状は口腔内細菌叢に悪影響を及ぼし、齲歯の原因ともなりうる。口腔内保湿剤や人工唾液の使用も有用なことがある。摂食障害を防ぐためには早期に義歯等の対応が必要である。義歯の定期的な交換も摂食、顎骨の発達、そして美容的な観点から極めて重要である<sup>3)</sup>。眼は涙液の減少に伴うドライアイ<sup>2)</sup>は角膜障害や眼瞼炎のリスクになることから日頃の人工涙液による保湿を心がける。

萎縮性鼻炎に伴い鼻閉・悪臭を伴う鼻汁は生活の質に影響を及ぼすほか、摂食および呼吸器系の問題に発展する危険性がある<sup>1,2,3)</sup>。日頃から鼻洗浄など鼻粘膜を清潔に保つとよい。

エックリン汗腺の分布は疎か完全に欠失する。そのため発汗機能が著しく損なわれ、体温が適切に制御できないためうつ熱になる。うつ熱は痙攣など神経学的な異常を来すことがある。体温の上昇から多飲となり、多尿・夜尿につながることもある<sup>3)</sup>。そのため、夏場のうつ熱対策の工夫は重要である。何よりも周囲の病状に関する理解、そして暑い時期のクーリング対策、エアコン設置（学校・職場など）、暑熱環境（職場、屋外、入浴など）からの回避が必要である。汗の減少は皮膚の乾燥を生じ、皮膚炎の原因になりうる<sup>4)</sup>。皮膚が乾燥した際は適宜保湿外用薬等を用いるなどスキンケアを心がける。

## [参考文献]

- 1 . Joseph S, et al. Multidisciplinary management of hypohidrotic ectodermal dysplasia- a case report. *Clin Case Rep* 2015;3:280-286.
- 2 . Fete M, et al. X-linked hypohidrotic Ectodermal



Dysplasia [XLHED]: Clinical and diagnostic insights from an international patient registry. Am J Med Genet PART A 2014;164A:2437-2442

3. 粟屋 豊ほか 先天性無汗症 無汗型外胚葉異形成症と先天性無痛無汗症 発汗学 2004 ; 11 : 64-69 .
4. Koguchi-Yoshioka H, et al. Atopic diathesis in hypohidrotic/anhidrotic ectodermal dysplasia. Acta Derm Venereol. 2015;95:476-479

## 10 . 生活指導（付記）小児保護者向け指導

本症の診断は、2 峰性で就学後に基幹病院で診断されるケースの他に、新生児期より不明熱の診断として確定診断にいたる。Proband がすでにあり、その同胞の場合には新生児期に診断される可能性が高くなる。新生児期に診断された場合の指導の骨子は以下の3つである。

体温管理：

新生児期には保育器の試用は禁忌である。室温や気温に注意し、衣類なども気を配り体温上昇に気を配る。特に高温の季節には注意する。幼児期以降は冷却ベスト、冷房装置による室温調節、濡らしたTシャツ、水をスプレー式に噴霧するボトルなどを用いるとよい。

歯の観察、虫歯のケア：

歯科的なケアは患者によってさまざまであり、単純修復から、人口補綴（ほてつ）まで様々である。唾液の減少より齲歯も発生しやすい。

喘息、アトピー性皮膚炎：

喘息は必発であり、アトピー性皮膚炎も頻度が高い。目のまわりの湿疹が遷延することが多い。

[参考文献]

1. Wright JT, Grange DK, Richter MK: Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia, In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Smith RJH, Stephens K, GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015.

## 11 . 疫学調査

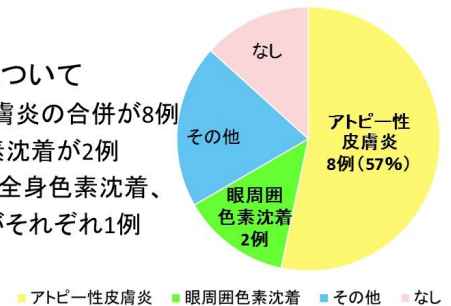
無汗性外胚葉形成不全症の定義としては「外胚葉形成不全症は毛髪、歯牙、爪、汗腺の形成不全を特徴とする遺伝性疾患である。」として年齢、性別、皮膚症状、合併症、遺伝子解析などを二次調査した。その結果、東京医科歯科大学皮膚科、新

潟大学皮膚科を受診した14症例を解析した。対象患者は2013年8月から2016年11月までに受診した無汗、疎毛、歯の欠損を有し、外胚葉形成不全症と診断された14症例である。内訳は男性13名、女性1名。平均年齢21.2歳であった。14例中12例で遺伝子解析を行った。男性12例中12例でEDA遺伝子変異、女性は1例中1例でEDAR遺伝子変異を認めた。14例全例でうつ熱の症状があり、前額突出・鞍鼻・口唇の肥厚と突出のいずれかの特徴を認めていた。興味深いことに14例中8例（57%）でアトピー性皮膚炎を合併し、8例（57%）で気管支喘息を合併していた。10例（71%）にアレルギー症状が認められた。9例（64%）で花粉アレルギー、2例（14%）で食物アレルギー（大豆、キウイとピーナッツ）を伴っていた。

## 皮膚症状の解析結果

### ・ 皮膚症状について

- アトピー性皮膚炎の合併が8例
- 眼周囲の色素沈着が2例
- 手掌過角化、全身色素沈着、有棘細胞癌がそれぞれ1例



### D . 考察

**無汗外胚葉形成不全症の診断基準、分類、遺伝子異常、重症度、生活指導**を含む診療ガイドラインの最終案を作成した。東京医科歯科大学皮膚科、新潟大学皮膚科を受診した14症例の二次疫学調査および遺伝子解析をした。その結果、男性12例中12例でEDA遺伝子変異、女性は1例中1例でEDAR遺伝子変異を認めた。興味深いことに14例中8例（57%）でアトピー性皮膚炎を合併し、8例（57%）で気管支喘息を合併していた。今後、EDA1遺伝子異常をターゲットとした海外ですでに開発されている**遺伝子療法の臨床研究**の対象が明らかになり**新規治療法の開発**に貢献できる。さらに、アレルギー疾患の合併率の高い病因に関してさらに解析したい。

### E . 結論

無汗性外胚葉形成不全症の診断、生活指導のガイドラインが策定されることによりうつ熱のため労働、勉学などが十分にできない状態を改善し適切に治療することにより**勤勉、勤労意欲を高め**ことが可能となり**日本の経済生産性**も向

上する。  
F. 健康危険情報  
特になし

## G. 研究発表 (平成 28 年度)

### 論文発表

1. Namiki T, Tokoro S, Hanafusa T, Yokozeki H. Image Gallery: Periorbital and temporal dermal melanocytosis of hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Br J Dermatol.* 2016 Dec;175(6):e146-e147.
2. Kato K, Namiki T, Yokozeki H. Acquired anhidrosis in a case of autoimmune autonomic ganglionopathy. *J Dermatol.* 2017 Mar;44(3):e36-e37.
3. Munetsugu T, Fujimoto T, Oshima Y, Sano K, Murota H, Satoh T, Iwase S, Asahina M, Nakazato Y, Yokozeki H. Revised guideline for the diagnosis and treatment of acquired idiopathic generalized anhidrosis in Japan. *J Dermatol.* 2016 2017 Apr;44(4):394-400.
4. Yokozeki H. New Pathologies of Skin Disorders Identified from the History of Perspiration Research. *Curr Probl Dermatol.* 2016;51:1-6.
5. Inoue R. New finding on the mechanism of perspiration including aquaporin-5 water channel. Yokozeki H, Murota H, Katayama I. *Current Problems in Dermatology, Vol.51, pp11-21, Karger, 2016*
6. Nishizawa A. Dyshidrotic Eczema and its Relationship to metal allergy. Yokozeki H, Murota H, Katayama I. *Current Problems in Dermatology, Vol.51, pp80-85, Karger, 2016*
7. Fujimoto T. Pathophysiology and treatment of Hyperhidrosis. Yokozeki H, Murota H, Katayama I. *Current Problems in Dermatology, Vol.51, pp86-93, Karger, 2016*
8. 中里良彦. 先天性無痛無汗症. 今日の整形外科 治療指針 第7版 医学書院 p290,2016
2. 天野 真希, 花房 崇明, 近澤 咲子, 上野 真紀子, 並木 剛, 井川 健, 横関 博雄: 四肢の無汗と体幹の代償性多汗を伴った、糖尿病性神経障害による発汗異常の1例 PGP9.5 染色による免疫組織学的検討. 第24回日本発汗学会総会 平成28年8月27-28日 大阪市
3. 宗次 太吉, 藤本 智子, 佐藤 貴浩, 中里 良彦, 大嶋 雄一郎, 朝比奈 正人, 横関 博雄: 特発性後天性全身性無汗症(AIGA)が日常生活に与える影響について. 第24回日本発汗学会総会 平成28年8月27-28日 大阪市
4. 上野 真紀子, 宗次 太吉, 花房 崇明, 並木 剛, 井川 健, 横関 博雄: 無汗症から診断し得たサルコイドーシスの1例. 第24回日本発汗学会総会 平成28年8月27-28日 大阪市
5. 加藤 恒平, 横関 博雄, 西澤 綾, 須川 佳彦, 近江 雅人: OCT(光コヒーレンストモグラフィ)による、掌蹠多汗症患者の発汗動態解析. 第24回日本発汗学会総会 平成28年8月27-28日 大阪市
6. 横関 博雄: 進化論的発汗学. 第24回日本発汗学会総会 平成28年8月27-28日 大阪市
7. 宮田 浩史, 近江 雅人, 横関 博雄: 汗腺の構造/機能解析の最前線 デジタル画像処理を用いたOCTにおける汗腺の3次元構造解析と手掌多汗症治療診断への応用. 第24回日本発汗学会総会 平成28年8月27-28日 大阪市
8. 近澤咲子, 野老祥雲, 花房崇明, 並木 剛, 井川 健, 横関博雄: 顔面に特異な真皮メラノサイトーシスを伴った外胚葉形成不全症の1例、日本皮膚科学会 868 回東京地方会、2016 年 9 月

### 学会発表

1. 宗次 太吉, 藤本 智子, 横関 博雄: 特発性後天性全身性無汗症(AIGA)の QOL と重症度の相関に関する調査. 第115回日本皮膚科学会総会 2016年6月3-5日 京都市

## H. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得  
特になし
2. 実用新案登録  
特になし
3. その他  
特になし

全国疫学調査（一次調査）

無汗性外胚葉形成不全症およびそれらの疑い例が、過去5年間(平成21年4月1日～平成26年3月31日)に、貴診療科が**新規**に診療した人数を記載して下さい。(免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症は今回の集計には**含みません**)

平成21年度 ( )人

平成22年度 ( )人

平成23年度 ( )人

平成24年度 ( )人

平成25年度 ( )人

施設名	
部署	皮膚科 ・ 小児科
記入者氏名	
メールアドレス	

御回答ありがとうございました。

# 「先天性乏毛症の原因遺伝子の検索」研究に関する説明文書

## 1. 遺伝子の分析を行うことについて

### <遺伝子とは>

「遺伝」とは、「親の体質が子に伝わること」です。「体質」には、顔かたち、体つきのほか、病気に罹りやすいことなどが含まれます。人の体の状態は、遺伝だけでなく、生まれ育った環境によっても決まりますが、遺伝は基本的な部分で人の体や性格の形成に重要な役割を果たしています。ほとんど全ての生物では、遺伝子の本体は「DNA」という物質に含まれています。「DNA」は、A, T, G, C という4種類の「塩基」と呼ばれるものが連続した鎖です。

一つの細胞の中には数万種類の遺伝子が散らばって存在しています。全ての遺伝情報を総称して「ゲノム」といいます。人体は、約60万兆個の細胞から成り立っていて、細胞の一つ一つに全ての遺伝子が含まれています。

遺伝子のは2つの重要な働きがあります。一つ目は、遺伝子は精密な「体の設計図」だということです。受精した一つの細胞は分裂を繰り返し、一個一個の細胞が、「これは眼の細胞」、「これは腸の細胞」と決まりながら、最終的には約60万兆個まで増えて人体を作ります。二つ目は「種の保存」です。先祖から現在まで「人間」という種が保存されてきたのも遺伝子の働きによります。

### <遺伝子と病気>

上記のような役割を持つ遺伝子の構造は、人それぞれでわずかな違いがあり、その違いによっては様々な病気の原因になることがあります。ある遺伝子が生まれつき病気を起こしやすい構造をしていると、その遺伝子が伝わった子孫では、そのために病気になる可能性があります。また、生まれた後に、体の一部の細胞内の遺伝子に変化して特別な構造を持つようになると、その細胞を中心にその人限りの病気が発生することもあります。これを体細胞変異といい、ガンがその代表的な病気です。

このように説明すると、遺伝子の変化が必ず病気を引き起こすように思われるかもしれませんが、そのようなことは極めてまれなことだと考えられています。例えば、一人一人の顔や指紋が違うのと同じように、生まれつき遺伝子にも違いがありますが、その大部分は病気とは直接関係ありません。遺伝子構造の変化のうち、ごく一部のみが病気を引き起こすと考えられています。

## <遺伝子解析について>

遺伝子解析とは、血液の細胞や皮膚の組織などの試料を用いて、様々な病気に関係する遺伝子の変化を調べて、病気の診断や予防、治療に結びつけようとする検査です。特に、生まれつき、ある遺伝子に病気の原因となるような異常（変異）がある場合には、遺伝子解析が役に立ちます。解析によって患者さんに遺伝子変異が見つかった場合、症状のない御家族の方も同様の変異を保有している可能性があります。その場合、将来お子さんができたときに病気を発症する確率などを予測することができます。もし御同意が得られるようであれば、患者さんの御家族の方についても遺伝子解析を行いたいと考えています。主旨にご賛同いただき是非ともご協力いただきたく御願いたします。

### 2. 研究協力の任意性と撤回の自由

遺伝子解析研究に協力するかどうかは任意です。研究協力するかどうかは自由意思で決めてください。検査に関する同意に関しましては、いつでも破棄することができます。その場合、検査に協力ができなくなった旨をお伝えいただければ、検体は破棄させていただき解析には使用いたしません。またそのような意思表示をすることで、患者さんの治療には、なんら不利益をもたらすことはありません。

### 3. 研究の目的

先天性乏毛症は、生まれつき頭髪が少なく細いことが特徴の病気です。本症は、毛髪奇形の特徴や毛髪以外の症状の有無等によって、100種類以上に分類されています。我が国の患者数は人口1万人につき1人くらいと考えられています。男女差はありません。残念ながら、現在までに有効な治療法は開発されていません。先天性乏毛症の発症には遺伝的な要因が大きく関わっていると考えられています。近年、先天性乏毛症の発症に直接関与している遺伝子が多数報告されました。しかし、日本人における本症の原因遺伝子の情報は非常に乏しいのが現状です。また、原因遺伝子が未知の病気も複数残されています。病気の原因を明らかにできれば、将来的に有効な治療法の開発につながっていく可能性があります。私共の研究室では、以上の点から、先天性乏毛症の患者さんの遺伝子解析を行い、病気の原因遺伝子を特定したいと考えています。

#### 4. 研究の方法

この研究では、あなたの血液を採取させていただき研究に用います。具体的には、静脈から2～7mlほど採血し、そこからDNAを抽出して先天性乏毛症の原因遺伝子として知られている遺伝子を調べます。既知の原因遺伝子に変異が同定されなかった場合や、臨床像等から明らかに原因遺伝子が未知と考えられた場合は、エクソーム法という解析を行います。これは、DNA上のエクソンと呼ばれる領域（主に蛋白質の設計図となっている部分）の塩基配列をすべて解析する手法です。

#### 5. 研究計画書等の開示

ご希望があれば、個人情報の保護や遺伝子解析研究の独創性の確保に支障が生じない範囲で、研究計画書の内容を見ることができます。また、遺伝子を調べる方法等に関する資料が必要な場合も用意し、説明いたします。

#### 6. 試料提供者にもたらされる利益、不利益について

髪や皮膚に構造異常を来す遺伝子の中には、正常に働かない場合に他の臓器にも障害を及ぼすものもあります。原因となる遺伝子の変異がわかれば、将来おこるかもしれない合併症を予想し、医学的に対処することが可能になります。また、変異が見つかって、今すぐに有効な治療法があるわけではありませんが、将来的には新たな治療法の開発へとつながっていく可能性もあります。採血に伴う体への危険はほとんどありませんが、採血後に痛みや皮下出血が生じる可能性があります。そのような場合には、担当医が直ちに適切な処置を行います。なお、遺伝子解析を受けても原因遺伝子がわからない可能性があることもご理解ください。

#### 7. 代諾者を必要とする場合の理由

未成年者が遺伝子検査を受ける場合には、原則として親権者からの御同意が必要になります。

## 8. 個人情報の保護について

患者さんの個人情報を保護することは、刑法で定められた医師の義務です。遺伝情報は、その中でも厳重に管理されます。遺伝子解析の結果は、様々な問題を引き起こす可能性があるため、他人に漏れないように、取り扱いを慎重に行っています。解析を開始する前に、あなたの検体や診療情報からは、住所・氏名などが削られ、代わりに新しく符号が付けられます（匿名化）。あなたとこの符号を結びつける対応表は、検体を採取した病院で、個人情報管理担当医が厳重に保管します（連結可能匿名化）。こうすることによって、あなたの遺伝子解析を行う者には符号しかわからず、誰の検体を解析しているのかわかりません。ただし、結果を本人に説明する場合には、検体を採取した機関において、この符号を元通りに戻します。結果を本人に説明する必要がない場合には、個人名と符号を結びつける対応表を作らないこともあります（連結不可能匿名化）。

## 9. 試料、遺伝情報を他の機関へ提供する可能性について

患者さんや血縁者から採取させていただいた試料、およびそれらを解析して得られた遺伝情報を、他の機関へ提供する可能性はありません。

## 10. 解析結果の開示

遺伝子解析の結果についての説明は、あなたが希望される場合にあなたに対してのみ行い、たとえ家族に対しても、あなたの承諾または書面での依頼がなければ結果を告げることはありません。もし、あなたが現在16歳未満の未成年者の場合は、ご両親などと十分に話し合った上で、結果の説明を行うかどうかを決定します。また、結果の説明により、あなた、または第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合は、あなたや御家族に十分な説明を行い、結果の開示を行うかどうかを決定します。なお、エクソーム法の結果、毛髪症状とは関連が全く無いと考えられる変異や、関連性は否定できないが確定的ではない変異などが同定される可能性があります。そのような情報についてはあなたに開示しない方針です。

## 1 1. 研究結果の公表

御協力によって得られた研究の成果は、個人が誰であるかわからないようにした上で、学会や学術雑誌およびデータベース上で公に発表されることがあります。

## 1 2. 研究から生じる知的財産権の帰属先

研究の結果として特許権等の知的財産権が生じる可能性があります。その権利またはそれに基づく経済的利益は、国、共同研究機関及び研究遂行者等に帰属し、あなたには属しません。

## 1 3. 研究終了後の試料等の取り扱い方針

ご提供いただいた試料は、原則としてこの研究のためだけに用います。研究終了後、試料や診療情報は匿名化されたまま、滅菌後に焼却したり、シュレッダーにより裁断するなど適切な方法を用いて破棄されます。しかしながら、ご提供いただいた試料は、医学研究にとってとても貴重なものですので、もしもあなたの御同意が得られるようならば、所定の検査期間終了後も、DNAの状態を保存させていただきたいと考えております。将来的に、毛髪疾患の発病のメカニズムを解明するための新たな研究に使用させていただく可能性があるためです。その際には、あらかじめ遺伝子倫理委員会に研究計画を申請し、承認を得た後に試料を使用いたします。

## 1 4. 費用負担に関する事項

遺伝子解析は文部科学省の公的研究費によって行いますので、その費用をあなたが支払う必要はありません。しかし、遺伝子解析の結果により、新たな検査や治療が必要になったとき、または遺伝カウンセリングには、一般診療と同様に個人負担となります。また、研究への協力に対する報酬は支払われません。

## 1 5. 遺伝カウンセリングの体制

病気のことや遺伝子解析に関して、不安に思ったり、相談したいことがある場合には、遺伝カウンセリングの担当者が相談を受けます。その場合、病気の予防・診断・治療に最善を期すだけ



でなく、患者さん・家族の方の気持ち、考え方、ライフスタイル、社会的背景を尊重し、納得のいくまで様々な事項に関する相談・カウンセリングを行います。それによって、精神的にも最善の結果が得られるようにフォローアップいたします。

#### 16. 研究に関する問い合わせ先

この研究に関して御不明な点等がございましたら、遠慮なく担当者へご相談ください。

担当者：下村 裕（新潟大学大学院医歯学総合研究科 遺伝性皮膚疾患研究室）

連絡先：〒951-8510 新潟市中央区旭町通 1-757

電話：025-227-2025

FAX：025-227-0393

以上ご説明申し上げました内容につきましてご理解いただきご賛同いただけますときは別紙の同意書の方にご署名、ご捺印を御願いたします。種々の事情でご本人がご署名いただけない場合は代理人の方のご署名に変えさせていただきます。宜しくお願い申し上げます。

新潟大学大学院医歯学総合研究科 遺伝性皮膚疾患研究室 下村 裕

## 遺伝子解析研究への協力の同意書

新潟大学医歯学総合病院長 殿

研究課題名： 先天性乏毛症の原因遺伝子の検索

私は、担当の医師から上記の遺伝子解析研究について、説明文書に基づき説明を受け、下記項目について十分理解しました。

**< 説明を受けた理解した項目 >**（説明を受け、理解した項目の□内に✓を付けて下さい。）

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> 1. 遺伝子の分析を行うこと        | <input type="checkbox"/> 9. 試料、遺伝情報を他の機関へ提供する可能性 |
| <input type="checkbox"/> 2. 研究協力の任意性と撤回の自由     | <input type="checkbox"/> 10. 解析結果の開示             |
| <input type="checkbox"/> 3. 研究目的               | <input type="checkbox"/> 11. 研究結果の公表             |
| <input type="checkbox"/> 4. 研究方法               | <input type="checkbox"/> 12. 研究から生じる知的財産権の帰属先    |
| <input type="checkbox"/> 5. 研究計画書等の開示          | <input type="checkbox"/> 13. 研究終了後の試料等の取扱方針      |
| <input type="checkbox"/> 6. 試料提供者にもたらされる利益、不利益 | <input type="checkbox"/> 14. 費用負担に関する事項          |
| <input type="checkbox"/> 7. 代諾者を必要とする場合の理由     | <input type="checkbox"/> 15. 遺伝カウンセリングの体制        |
| <input type="checkbox"/> 8. 個人情報の保護            | <input type="checkbox"/> 16. 問い合わせ、苦情等の連絡先       |

**< 遺伝子解析研究についての同意内容 >**（同意する方の□に✓を付けて下さい。）

- ①上記の項目を理解した上で、提供する試料等が、本遺伝子解析研究に使用されることに同意いたします。 □ はい □ いいえ
- ②提供する試料等が、本遺伝子解析研究に使用されるとともに本研究終了後も長期間保存され、将来新たに計画される遺伝子解析を含む医学研究に使用されることに同意します。 □ はい □ いいえ：本研究が終了したとき、試料を廃棄して下さい。

**以下の項目については説明を受けた場合のみお答え下さい。**

- ③株化について  
提供された試料から細胞等を分離して株化し、長期間保存して、将来新たに計画・実施される遺伝子解析を含む医学研究に使用されることに同意します。  
□ はい □ いいえ
- ④バンク提供について  
株化された細胞等をバンク事業に提供し、種々の研究に使用されることに同意します。  
□ はい □ いいえ
- ⑤外部機関へ試料提供について  
外部機関へ試料を提供する場合には個人情報保護のため匿名化することが原則ですが、もし匿名化せずに提供することになった場合、同意しますか？  
□ はい □ いいえ
- ⑥偶然に重要な遺伝情報が見つかった場合、それをお知らせした方がよろしいですか？  
□ はい □ いいえ

同意日：平成 年 月 日 提供者氏名： \_\_\_\_\_

代諾者氏名： \_\_\_\_\_

(提供者との関係： \_\_\_\_\_)

上記の方に、遺伝子解析研究について私が説明し同意されたことを確認いたします。

説明日：平成 年 月 日 説明者氏名： \_\_\_\_\_

所属： \_\_\_\_\_

## 遺伝子解析研究への協力の同意書

新潟大学医歯学総合病院長 殿

研究課題名： 先天性乏毛症の原因遺伝子の検索

私は、担当の医師から上記の遺伝子解析研究について、説明文書に基づき説明を受け、下記項目について十分理解しました。

### ＜ 説明を受けた理解した項目 ＞（説明を受け、理解した項目の□内に✓を付けて下さい。）

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> 1. 遺伝子の分析を行うこと        | <input type="checkbox"/> 9. 試料、遺伝情報を他の機関へ提供する可能性 |
| <input type="checkbox"/> 2. 研究協力の任意性と撤回の自由     | <input type="checkbox"/> 10. 解析結果の開示             |
| <input type="checkbox"/> 3. 研究目的               | <input type="checkbox"/> 11. 研究結果の公表             |
| <input type="checkbox"/> 4. 研究方法               | <input type="checkbox"/> 12. 研究から生じる知的財産権の帰属先    |
| <input type="checkbox"/> 5. 研究計画書等の開示          | <input type="checkbox"/> 13. 研究終了後の試料等の取扱方針      |
| <input type="checkbox"/> 6. 試料提供者にもたらされる利益、不利益 | <input type="checkbox"/> 14. 費用負担に関する事項          |
| <input type="checkbox"/> 7. 代諾者を必要とする場合の理由     | <input type="checkbox"/> 15. 遺伝カウンセリングの体制        |
| <input type="checkbox"/> 8. 個人情報の保護            | <input type="checkbox"/> 16. 問い合わせ、苦情等の連絡先       |

### ＜ 遺伝子解析研究についての同意内容 ＞（同意する方の□に✓を付けて下さい。）

- ①上記の項目を理解した上で、提供する試料等が、本遺伝子解析研究に使用されることに同意いたします。 □ はい □ いいえ
- ②提供する試料等が、本遺伝子解析研究に使用されるとともに本研究終了後も長期間保存され、将来新たに計画される遺伝子解析を含む医学研究に使用されることに同意します。  
□ はい □ いいえ：本研究が終了したとき、試料を廃棄して下さい。

### 以下の項目については説明を受けた場合のみお答え下さい。

- ③株化について  
提供された試料から細胞等を分離して株化し、長期間保存して、将来新たに計画・実施される遺伝子解析を含む医学研究に使用されることに同意します。  
□ はい □ いいえ
- ④バンク提供について  
株化された細胞等をバンク事業に提供し、種々の研究に使用されることに同意します。  
□ はい □ いいえ
- ⑤外部機関へ試料提供について  
外部機関へ試料を提供する場合には個人情報保護のため匿名化することが原則ですが、もし匿名化せずに提供することになった場合、同意しますか？  
□ はい □ いいえ
- ⑥偶然に重要な遺伝情報が見つかった場合、それをお知らせした方がよろしいですか？  
□ はい □ いいえ

同意日：平成 年 月 日 提供者氏名： \_\_\_\_\_

代諾者氏名： \_\_\_\_\_

(提供者との関係： \_\_\_\_\_)

上記の方に、遺伝子解析研究について私が説明し同意されたことを確認いたします。

説明日：平成 年 月 日 説明者氏名： \_\_\_\_\_

所属： \_\_\_\_\_

## 遺伝子解析研究への協力の同意書

新潟大学医歯学総合病院長 殿

研究課題名： 先天性乏毛症の原因遺伝子の検索

私は、担当の医師から上記の遺伝子解析研究について、説明文書に基づき説明を受け、下記項目について十分理解しました。

**< 説明を受けた理解した項目 >**（説明を受け、理解した項目の□内に✓を付けて下さい。）

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> 1. 遺伝子の分析を行うこと        | <input type="checkbox"/> 9. 試料、遺伝情報を他の機関へ提供する可能性 |
| <input type="checkbox"/> 2. 研究協力の任意性と撤回の自由     | <input type="checkbox"/> 10. 解析結果の開示             |
| <input type="checkbox"/> 3. 研究目的               | <input type="checkbox"/> 11. 研究結果の公表             |
| <input type="checkbox"/> 4. 研究方法               | <input type="checkbox"/> 12. 研究から生じる知的財産権の帰属先    |
| <input type="checkbox"/> 5. 研究計画書等の開示          | <input type="checkbox"/> 13. 研究終了後の試料等の取扱方針      |
| <input type="checkbox"/> 6. 試料提供者にもたらされる利益、不利益 | <input type="checkbox"/> 14. 費用負担に関する事項          |
| <input type="checkbox"/> 7. 代諾者を必要とする場合の理由     | <input type="checkbox"/> 15. 遺伝カウンセリングの体制        |
| <input type="checkbox"/> 8. 個人情報の保護            | <input type="checkbox"/> 16. 問い合わせ、苦情等の連絡先       |

**< 遺伝子解析研究についての同意内容 >**（同意する方の□に✓を付けて下さい。）

- ①上記の項目を理解した上で、提供する試料等が、本遺伝子解析研究に使用されることに同意いたします。 □ はい □ いいえ
- ②提供する試料等が、本遺伝子解析研究に使用されるとともに本研究終了後も長期間保存され、将来新たに計画される遺伝子解析を含む医学研究に使用されることに同意します。 □ はい □ いいえ：本研究が終了したとき、試料を廃棄して下さい。

**以下の項目については説明を受けた場合のみお答え下さい。**

- ③株化について  
提供された試料から細胞等を分離して株化し、長期間保存して、将来新たに計画・実施される遺伝子解析を含む医学研究に使用されることに同意します。  
□ はい □ いいえ
- ④バンク提供について  
株化された細胞等をバンク事業に提供し、種々の研究に使用されることに同意します。  
□ はい □ いいえ
- ⑤外部機関へ試料提供について  
外部機関へ試料を提供する場合には個人情報保護のため匿名化することが原則ですが、もし匿名化せずに提供することになった場合、同意しますか？  
□ はい □ いいえ
- ⑥偶然に重要な遺伝情報が見つかった場合、それをお知らせした方がよろしいですか？  
□ はい □ いいえ

同意日：平成 年 月 日 提供者氏名： \_\_\_\_\_

代諾者氏名： \_\_\_\_\_

(提供者との関係： \_\_\_\_\_)

上記の方に、遺伝子解析研究について私が説明し同意されたことを確認いたします。

説明日：平成 年 月 日 説明者氏名： \_\_\_\_\_

所属： \_\_\_\_\_

# 遺伝子解析研究協力の同意撤回書

新潟大学医歯学総合病院長 殿

私は、研究課題名： 先天性乏毛症の原因遺伝子の検索  
において研究協力することに同意し、同意書を提出いたしましたが、その同意を撤回いたしたく、ここに同意撤回書を提出いたします。

## 同意撤回内容 (該当する項目に○をお付け下さい)

1. ( ) 提供試料をこの遺伝子解析研究に使用することへの同意を撤回いたします。
2. ( ) 提供試料を保存し、他の研究に用いることへの同意を撤回いたします。
3. ( ) 提供試料をバンク事業に寄託することへの同意を撤回いたします。
4. ( ) その他 ( )

平成 年 月 日 提供者氏名： \_\_\_\_\_

代諾者氏名： \_\_\_\_\_

(提供者との関係： \_\_\_\_\_)

連絡先：住所 〒 \_\_\_\_\_

TEL ( ) - \_\_\_\_\_

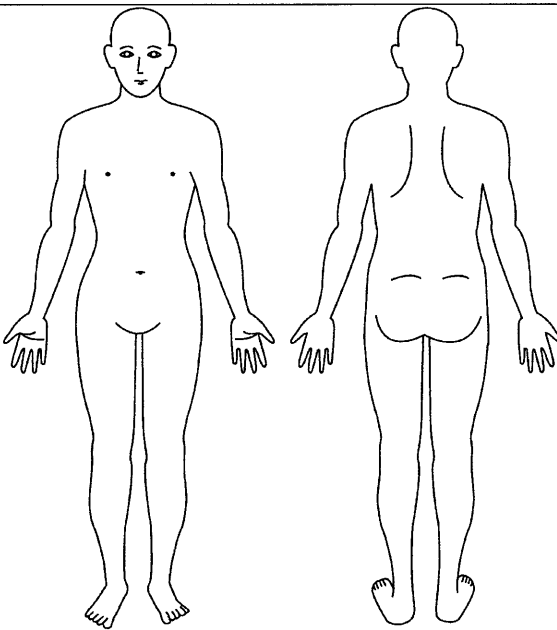
上記提供者より、同意撤回書を私が受理いたしました。

平成 年 月 日 所属： \_\_\_\_\_

受理者： \_\_\_\_\_





顔貌の特徴	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 前額突出 <input type="checkbox"/> 鞍鼻 <input type="checkbox"/> 厚く外翻した口唇 <input type="checkbox"/> 口蓋裂 <input type="checkbox"/> その他：
頭部毛髪 of 異常	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 全禿頭 <input type="checkbox"/> 乏毛症(貧毛) <input type="checkbox"/> その他：
眉毛の異常	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 全欠損 <input type="checkbox"/> 部分欠損
口腔の異常	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 唾液の減少 <input type="checkbox"/> 歯牙欠損 <input type="checkbox"/> 円錐歯 <input type="checkbox"/> その他：
皮膚疾患	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> ①アトピー性皮膚炎 <input type="checkbox"/> ②皮膚乾燥(魚鱗癬) <input type="checkbox"/> ③乾癬 <input type="checkbox"/> ④手掌の角化 <input type="checkbox"/> ⑤爪甲の形成異常 <input type="checkbox"/> ⑥疣贅(いぼ) <input type="checkbox"/> ⑦伝染性軟属腫(水いぼ) <input type="checkbox"/> ⑧色素失調症様皮膚所見(まだらな色素沈着) <input type="checkbox"/> その他：⑨
	
<p>上の項目で回答頂いた症状が出ている場所を、左の図の中に番号を書いて、皮膚症状の分布を図示して下さい。</p>	
無汗に伴う症状	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> うつ熱/体温調節障害 <input type="checkbox"/> その他：
アレルギー症状	<input type="checkbox"/> 食物アレルギー <input type="checkbox"/> 花粉症 <input type="checkbox"/> その他：
その他特記すべき合併症	

その他、診断・治療についてのご意見や、研究班に対する要望などございましたらご記入下さい。



アンケートは以上でございます。御協力ありがとうございました。

【本研究に関する問い合わせ先】

〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45 東京医科歯科大学皮膚科 宗次太吉  
電話 03-5803-5286 FAX03-5803-5289 Email:mtakderm@tmd.ac.jp

## 無汗性外胚葉形成不全症の病態解析及び治療指針の確立に関する研究

## 全身性無汗症のみを呈した母娘例および家族歴がない女性例の検討

研究分担者 中里 良彦 埼玉医科大学

**研究要旨**

全身性無汗症のみを呈した母娘例，および遺伝歴がなく全身性無汗症，歯牙，毛髪異常を認めた女性例の発汗分布，皮膚生検を検討した．母娘例，女性例ともに手掌・足底の発汗は保たれていた．無汗部位の皮膚生検では汗腺を認めなかった．母娘例はEDARADD遺伝子異常，遺伝歴のない女性例はEDAR遺伝子異常（*de novo*変異）を認めた．

**A．研究目的**

無汗性外胚葉形成不全症の2家系における臨床症状の検討ならびに遺伝子異常の検討を行う．

**B．研究方法**

平成27年度の本班研究で報告した無汗性外胚葉形成不全症（anhidrotic ectodermal dysplasia: AED）の母娘例の遺伝子検討とともに新規症例について臨床症状，家系調査，遺伝子検討を行う．

**（倫理面への配慮）**

遺伝子検査は当研究班の新潟大学皮膚科にお願いし，新潟大学で作成された説明同意書に従って説明，承諾を得て行った．

**C．研究結果**

全身性無汗症のみを呈した母娘例．

本家系の家族歴，臨床症状については昨年の報告書に詳細を記述しているため，本稿ではその要旨を記述する．

家族歴：症例1の母親（59歳），弟（27歳）に低汗の訴えがあるが精査されたことはない．ともに外見の異常は認めない．

症例1（母親）：32歳，女性．主訴：全身性無汗．現病歴：幼少児期から汗はかかず，運動するとすぐに身体が熱くなるので運動を控え，暑熱を避けて生活していた．18歳時に全身性痙攣発作を発症，てんかんの診断で内服加療が開始された．無汗は不変で娘とともに当科を紹介され受診した．

検査所見：温熱発汗試験では顔面の一部，頸部を除き全身性無汗であった．前腕，下腿の軸索反射性発汗は無反応，手指の精神性発汗は正常であった．上腕，手掌で行った皮膚生検では，上腕部に汗腺は存在しなかったが，手掌は正常に存在した．

症例2（娘）：7歳，女性．主訴：全身性無汗，うつ熱

生後7か月ころから，頻回に38～40の体温上昇を認めたが炎症所見はなかった．両親が体温上昇時に発汗がないことに気付き，身体を冷やして対応していた．冬季には体温上昇は認めなかった．1歳7か月時に某病院小児科に不明熱の精査で入院，発汗試験で手掌・足底，前額部を除き全身性無汗であった．臀部，体幹の皮膚生検で汗腺が存在し

ないことが確認された．運動すると無汗のため，容易にうつ熱状態になったが，手掌は逆に多汗で常に湿潤しており，しばしば湿疹が生じた．2症例とも身体所見では，毛髪，歯を含めて外観に異常は認めなかった．

提示した母娘例はともに幼小児期，発熱時や運動後に容易にうつ熱になり，全身性無汗に気付いた．また，家系内に無汗症の発症者が2例存在し，常染色体優性の遺伝形式を示す家族性全身性無汗症である．

遺伝子検査：母娘ともにEDAR遺伝子は正常であったが，EDARADD遺伝子のexon7に新規のミスセンス変位 c.350A>T(p.Asn117Ile)がヘテロで同定された．

家族歴がなく全身性無汗症，歯牙，毛髪異常を認めた23歳女性例．

家族歴：両親，祖父母，妹（21歳），弟（17歳）に同様な症状の者はいない．

症例3：23歳，女性．主訴：全身性無汗．現状歴：幼児期より汗をかきにくかった．両手掌，足底，腋窩，背中の一部に軽度発汗を認めるほかは無汗で，夏はすぐにうつ熱になるので外出を控えて暮らしていた．1歳半頃に歯牙が生えてこないことから歯科を受診し外胚葉形成不全が疑われた．生えてきた前歯は尖っており，毛髪は粗造で細かった．検査所見：温熱発汗試験では手掌，足底，背部の一部に発汗を認めるほかは全身性無汗．母指の定量的精神性発汗は正常反応であった．無汗である腹部皮膚生検では汗腺，毛包，皮脂腺などの付属器が欠如していた．

遺伝子検査：EDAR遺伝子のexon12に，変異 c.1193\_1194delTT (p.Phe398\*)がヘテロで同定された．患者の両親のEDAR遺伝子は正常だった．

なお，症例1～3，両家系の遺伝子検査は新潟大学皮膚科 下村 裕先生による．

**D．考察**

症例1,2は皮膚生検で汗腺の欠如を認めたがことから，無（低）汗性外胚葉形成不全症と診断したが，毛髪，歯牙，爪に外見上の異常がなかった．同様に無汗のみを認めた家族例は家族性全身性無汗症として報告されているが，この家系では遺伝子検査は行われていない（Ingber A et al. Isr J Med 1990; 26:457-8）．近年，常染色体優性遺伝形式のEDARADD遺伝子変異による低汗症のみを呈する日本人家

系が報告された (Koguchi-Yoshioka H et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29;1443-4) . 本家系においても同様の病態で汗腺異常のみが生じていることが推定された .

症例3はEDAR 遺伝子異常を認めたが両親の遺伝子異常は認めなかったことから , 突然変異 ( *de novo* 変異 ) と考えられた .

#### **E . 結論**

毛髪 , 歯牙異常を認めず全身性無汗症のみの家系や遺伝歴のない症例においては皮膚生検 , 遺伝子検査によるAEDの確定診断が必要である .

#### **F . 健康危険情報**

特記事項無し

#### **G . 研究発表**

1. 論文発表

1) 中里良彦 . 先天性無痛無汗症 . 今日整形外科治療指針 第7版 医学書院 p290, 2016

2) 中里良彦, 田村直俊, 山元敏正 . 無汗のみを呈した無汗性外胚葉形成不全症の1家系 . 発汗学 22 : 2-6, 2015

2. 学会発表

該当なし

( 発表誌名巻号・頁・発行年等も記入 )

#### **H . 知的財産権の出願・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

## 無汗性外胚葉形成不全症の病態解析及び治療指針の確立に関する研究

研究分担者 下村 裕 新潟大学大学院医歯学総合研究科

## 研究要旨

低（無）汗性外胚葉形成不全症の原因遺伝子は明らかになったが、日本人における本疾患の遺伝子型の情報は極めて乏しい。本研究では、本邦における遺伝的背景を明らかにするために、日本人の本疾患の患者12名の試料を用いて遺伝子検査を施行した。その結果、12名中10名がEDA遺伝子に、各1名ずつがEDARとEDARADD遺伝子に病的変異を有することが判明した。

## A. 研究目的

低（無）汗性外胚葉形成不全症（hypohidrotic ectodermal dysplasia: 以下HED）は、乏毛症・乏歯症・低（無）汗症を3徴候とする遺伝性疾患で、ほとんどが伴性劣性遺伝形式を示すが、常染色体優性または常染色体劣性の遺伝形式を示す家系も稀に存在する。これらの3徴候に加え、前額部の突出、鞍鼻、眼囲の色素沈着、下口唇の外反、耳介低位などの顔貌異常が認められる。伴性劣性遺伝性のHEDはectodysplasin（EDA）遺伝子の、常染色体遺伝性はEDA receptor（EDAR）遺伝子またはEDAR-associated death domain（EDARADD）遺伝子の変異で発症する。これらの遺伝子がコードする蛋白は、毛包・歯牙・汗腺の発生に重要なシグナル伝達系の中で直接的に関連しているため、いずれの遺伝子に変異が生じても同様の臨床像を呈すると考えられている。このように、HEDの発症機構はかなり明らかになった一方で、日本人におけるHEDの疫学データや遺伝子型の情報は極めて乏しいのが現状である。本研究では、HEDの遺伝的背景を明らかにすることを目的とする。

## B. 研究方法

研究班の所属施設から提供を受けたHEDの患者・家系の血液試料からゲノムDNAを抽出し、EDA, EDAR, EDARADD遺伝子の各エクソンおよびエクソン・イントロン境界部をPCRで増幅後、サンガー法を用いて塩基配列を解析する。新規の変異が疑われる場合は、日本人の健常人コントロール100名のゲノムDNAを用いてPCR-RFLP法でスクリーニングを行う。

## （倫理面への配慮）

本研究は新潟大学の遺伝子倫理委員会の承認を得ており、書面を用いたインフォームド・コンセントの後に試料を採取している。また、すべての試料は連結可能匿名化され、個人情報厳格に保護されている。

## C. 研究結果

表1に結果のまとめを提示する。症例1～8は東京医科歯科大学、症例9, 10は国立成育医療研究センター、症例11, 12は埼玉医科大学から提供された。解析した12名中10名のEDA遺伝子(X染色体に局在)に病的変異が同定されたが、6名は欧米人の本疾患患者で同定されている既知の変異を、4名は過去に報告のない新規の変異を有していた。また、残りの2名には、EDAR遺伝子(2番染色体に局在)またはEDARADD遺伝子(1番染色体に局在)に病的変異がヘテロで同定された。

表1. 遺伝子検査のまとめ

症例	遺伝子名	変異	備考
1	EDA	c.851T>C (p.Phe284Ser) hemi	新規
2	EDA	c.1045G>A (p.Ala349Thr) hemi	既知
3	EDA	c.467G>A (p.Arg156His) hemi	既知
4	EDA	c.252delT (p.Pro84Profs*6) hemi	既知
5	EDA	c.895G>A (p.Gly299Ser) hemi	既知
6	EDA	c.730C>T (p.Arg244*) hemi	既知
7	EDA	c.462T>C (p.Arg155Cys) hemi	既知
8	EDA	c.917A>G (p.Glu306Arg) hemi	新規
9	EDA	c.731_738delGAGAAAC (p.Arg244Profs*9) hemi	新規
10	EDA	Ex3-8del hemi	新規
11	EDAR	c.1193_1194delTT (p.Phe398*) hetero	既知
12	EDARADD	c.350A>T (p.Asn117Ile) hetero	新規

(hemi, hemizygous; hetero, heterozygous)

## D. 考察

本研究で解析した12名中10名のEDA遺伝子に変異が同定されたことから、他民族と同様に、日本人においても伴性劣性遺伝形式のHEDの頻度が圧倒的に高いことが示唆された。新規の変異が同定された一方で、欧米人で過去に報告された既知の変異が複数同定されたことより、これら既知の変異は、民族を問わず変異が生じやすいhot spotに生じたと考えられる。なお、今回同定されたEDA遺伝子変異のほとんどは、EDA遺伝子がコードするEDA-A1蛋白が細胞外に遊離される際に重要なfurin recognition domain、またはEDAR蛋白との結合に重要なTNF homology domainに存在していた。

さらに、今回の解析では、頻度は低いものの、常染色体上に局在するEDAR遺伝子とEDARADD遺伝子にも変異が1名ずつに同定された。変異は、EDAR蛋白とEDARADD蛋白が相互作用する際に重要なdeath domain内に生じていた。また、両変異はヘテロで同定されたことから、おそらくは変異型蛋白が野生型蛋白に対してdominant-negative効果を発揮することでHEDを発症したと推測される。

なお、今回解析した12名に共通の遺伝子変異は同定されなかったことから、日本人における創始者変異の存在は示唆されなかった。

#### E. 結論

日本人のHED患者の多くがEDA遺伝子に変異を有するが、EDAR遺伝子またはEDARADD遺伝子に変異を有する患者も稀に存在する。今後、さらに症例を集積するとともに、臨床型と遺伝子型との相関関係についても詳細に検討していく必要がある。

#### F. 健康危険情報

特記事項無し

#### G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし。

2. 学会発表

1. 下村 裕. 遺伝性毛髪疾患の最近のトピックス. 第115回日本皮膚科学会総会(教育講演).

2. 下村 裕. 毛の遺伝病. 平成28年度日本皮膚科学会研修講習会 - 必須Bコース(講師).

3. 下村 裕. 遺伝性脱毛症の病態. 第114回日本皮膚科学会総会(教育講演).

4. 下村 裕. 毛髪角化異常症の病態と診断. 第114回日本皮膚科学会総会(教育講演).

#### H. 知的財産権の出願・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

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Yokozeki H.	New Pathologies of Skin Disorders Identified from the History of Perspiration Research.	Yokozeki H.	Current Problems in Dermatology,	Karger	スイス	2016	pp1-6
Inoue R.	New finding on the mechanism of perspiration including aquaporin-5 water channel.	Yokozeki H, Murota H, K atayama I.	Current Problems in Dermatology,	Karger	スイス	2016	pp11-21
Nishizawa A.	Dyshidrotic Eczema and its Relationship to metal allergy.	Yokozeki H, Murota H, K atayama I.	Current Problems in Dermatology,	Karger	スイス	2016	pp80-85
Fujimoto T.	Pathophysiology and treatment of Hyperhidrosis.	Yokozeki H, Murota H, K atayama I.	Current Problems in Dermatology,	Karger	スイス	2016	pp86-93
中里良彦	先天性無痛無汗症 .	土屋弘行、紺野慎一、田中康仁、田中栄、松田秀一	今日の整形外科治療指針	医学書院	東京	2016	p290

## 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
Namiki T, Tokoro S, Hanafusa T, Yokozeki H.	Image Gallery: Periorbital and temporal dermal melanocytosis of hypohidrotic ectodermal dysplasia.	Br J Dermatol.	175(6)	e146-e147	2016
Kato K, Namiki T, Yokozeki H.	Acquired anhidrosis in a case of autoimmune autonomic ganglionopathy.	J Dermatol.	44(3)	e36-e37.	2017

Munetsugu T, Fujimoto T, Oshima Y, Sano K, Murota H, Satoh T, Iwase S, Asahina M, Nakazato Y, Yokozeki H.	Revised guideline for the diagnosis and treatment of acquired idiopathic generalized anhidrosis in Japan.	J Dermatol.	44(4)	394-400.	2017
中里良彦, 田村直俊, 山元敏正.	無汗のみを呈した無汗性外胚葉形成不全症の1家系 .	発汗学	22	2-6	2015

無汗性外胚葉形成不全症の病態解析及び治療指針の確立

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	横関 博雄	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野	教授
研究分担者	佐藤 貴浩 室田 浩之 中里 良彦 朝比奈正人 下村 裕 新関 寛徳	防衛医科大学校皮膚科学講座 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科教室 埼玉医科大学神経内科 医療法人同和会神経研究所 新潟大学大学院医歯学研究科皮膚科学分野 国立成育医療研究センター感覚器・形態外科部皮膚科	教授 准教授 准教授 主任研究員 准教授 医長
研究協力者	藤本 智子 宗次 太吉	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野 防衛医科大学校皮膚科学講座	非常勤講師 助教