

マルホ皮膚科セミナー

2015年4月23日放送

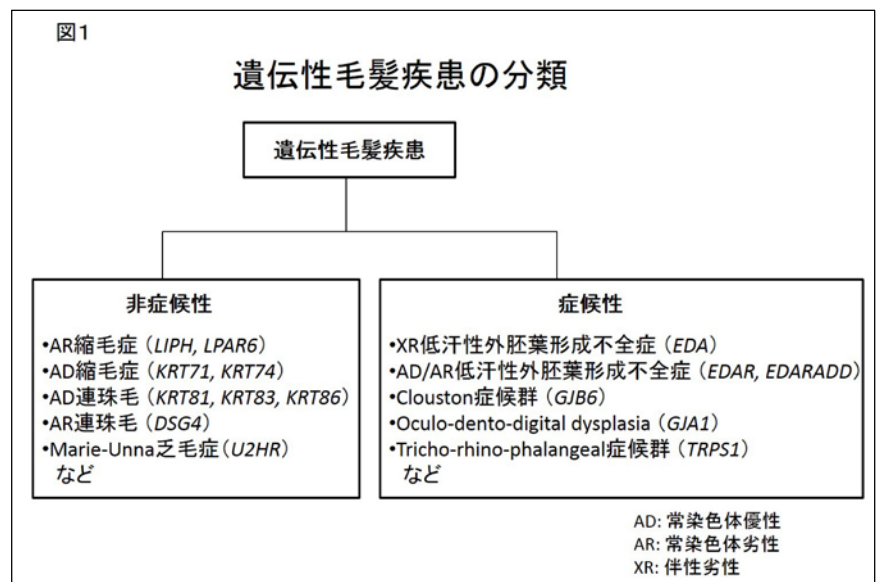
「第78回日本皮膚科学会東部支部学術大会④

シンポジウム1-3 遺伝性毛髪疾患」

新潟大学大学院 皮膚科学
准教授 下村 裕

はじめに

日常診療で遭遇する毛髪疾患のほとんどが円形脱毛症や男性型脱毛症などの common disease ですが、単一遺伝子の変異によって発症する遺伝性毛髪疾患の患者も少なからず存在します。遺伝性毛髪疾患は、生下時から毛髪に何らかの症状を示す疾患の総称であり、主に毛髪症状だけを呈する非症候性の群と、さまざまな毛髪外皮膚症状や他臓器病変を合併する症候性の群に分類



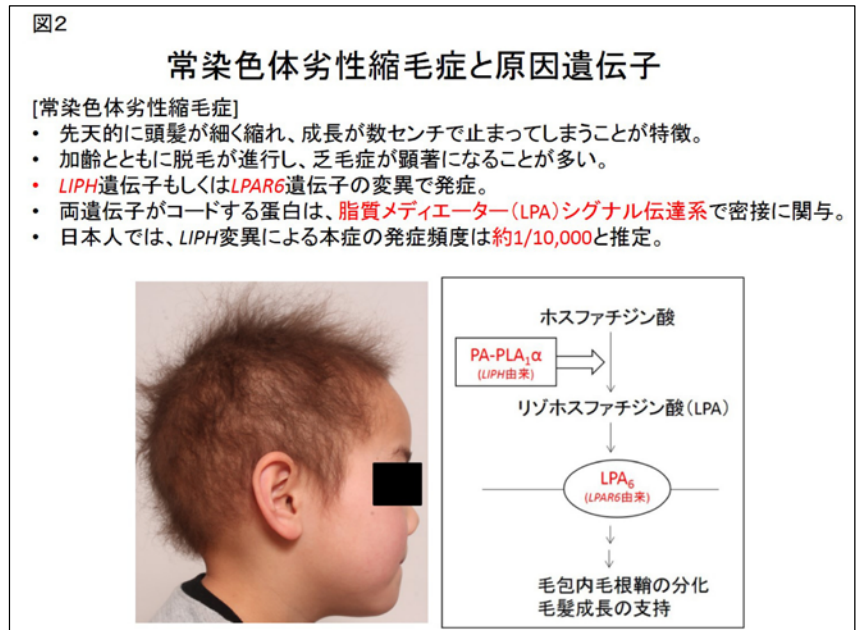
類されます (図1)。非症候性の本症は10種類程度ですが、症候性の本症は200種類以上もあります。近年の分子遺伝学の進歩に伴い、遺伝性毛髪疾患の原因遺伝子が次々に同定され、日常診療においても遺伝子検査が頻繁に行われる時代を迎えています。本セミナーでは、日本人で多い疾患を中心に、それぞれの臨床像の特徴と原因遺伝子について解説したいと思います。

遺伝性毛髪疾患の患者が受診した際には、遺伝子検査を行う前に正しい臨床診断を決定することが極めて重要です。まず、他の遺伝性疾患と同様に家族歴を聴取して家系図を作成し、その後、毛髪症状について詳しく診察を行います。特に頭部について、毛髪の肉眼所見や頭皮の状態などをチェックすることがポイントです。さらに、頭髪以外の毛髪の異常、アトピー性皮膚炎や魚鱗癬などの毛髪外皮膚症状、および難聴や骨形成異常などの皮膚外症状の有無について注意深く診察を行う必要があります。また、初診時に頭髪を採取しておき、光学顕微鏡および走査電子顕微鏡を用いて毛髪奇形の有無について検討することをお勧めします。これらの診察で得られた所見を総合して臨床診断を決定します。

縮毛症

それでは各論に移ります。まずは非症候性の遺伝性毛髪疾患について解説しますが、日本人で最も患者数の多い疾患は縮毛症です。

縮毛症は、頭髪が過度に縮れることが特徴の毛髪奇形で、毛髪が細く成長が10センチ弱で止まってしまうことから毛髪成長異常の1つと考えられています(図2)。また、ほとんどの患者の頭髪数は正常よりも少なく、更に加齢とともに徐々に脱毛が進行して明らかな乏毛症を来します。非症候性の縮毛症は常染色体優性もしくは常染色体劣性の遺伝形式を示しますが、近年の研究成果により、日本人には劣性遺伝性



の縮毛症の患者が数多く存在し、そのほとんどが lipase H (以下 *LIPH*) 遺伝子に共通の創始者変異を有することが明らかになりました。さらに、同遺伝子の保因者の頻度に基づき、日本人における発症率は約 1/10,000 と推定されています。なお、本症は *LPAR6* という別の遺伝子の劣性変異によっても発症することが報告されていますが、日本人では現在までに1家系のみと同遺伝子の変異が同定されています。*LIPH* 遺伝子がコードする蛋白は、脂質メディエーターであるリゾホスファチジン酸(以下 LPA) を合成する酵素です。一方、*LPAR6* 遺伝子は、細胞膜に局在する LPA 受容体の1つをコードしています。両遺伝子の発現は毛包内毛根鞘で発現が重複しており、脂質メディエーターを介するシグナル伝達系がヒトにおける毛包の分化や毛髪の成長に重要な役割を担っていると考えられています

(図2)。特に *LIPH* の変異による縮毛症の患者には、酵素補充療法や LPA のアナログを用いた治療が理論上は可能であり、既に治療薬の開発に向けた基礎研究が始まっています。一方、常染色体優性遺伝性の縮毛症は、毛包内毛根鞘に特異的なタイプ II 上皮系ケラチンをコードする keratin 71 (*KRT71*) もしくは keratin 74 (*KRT74*) 遺伝子の変異で発症することが知られています。なお、これまで解説した非症候性の縮毛症に加え、拡張型心筋症や掌蹠角化症などの毛髪外症状を合併する症候性の縮毛症の患者も稀ではありますが存在します。

連珠毛

縮毛症以外の非症候性遺伝性毛髪疾患の中で、日本人で患者が同定されているのは、連珠毛と Marie-Unna 乏毛症です。連珠毛は、形態学的には毛髪の太さが周期的に異常に細くなることで数珠状を呈することが特徴の毛髪奇形で、毛髪が細くなっている部位は極めて脆弱で切れ易いため毛漏斗部で詰まってしまい、毛孔性丘疹および周囲の紅斑を高頻度で認めます(図3)。本症の多くが常染色体優性遺伝形式を示し、タイプ II 毛ケラチンをコードする

keratin 81 (*KRT81*)、keratin 83 (*KRT83*)、または keratin 86 (*KRT86*) 遺伝子の変異で発症します。一方、常染色体劣性遺伝形式を示す連珠毛の家系も存在し、desmoglein 4 (*DSG4*) 遺伝子の変異で発症することが知られています(図3)。これら連珠毛の原因遺伝子はすべて毛皮質の角化帯に強く発現していることから、いずれの遺伝子に変異が生じても毛髪の角化に同様の異常が生じると推測されています。次に、Marie-Unna 乏毛症について解説します。本症は常染色体優性遺伝形式を示す先天性乏毛症であり、患者の頭髪は表面が粗造で針金のように捻じれていることが特徴です。また、小児期から前頭部の頭髪が特に少なく、加齢とともに脱毛が更に進行し、最終的には男性型脱毛症のような臨床像を呈します。

Marie-Unna 乏毛症

Marie-Unna 乏毛症は *U2HR* 遺伝子の変異で発症することが知られています。*U2HR* 遺伝子は、常染色体劣性無毛症の原因遺伝子である hairless (*HR*) 遺伝子のプロモーター内に局在しており、わずか 34 アミノ酸残基からなる小さな蛋白質をコードしています。*U2HR* 蛋白質は *HR* 蛋白質の発現量を調節する役割を担っており、その異常によって毛周期や毛包の分化に重篤な障害を来すと考えられています。

図3

連珠毛

1. 常染色体優性遺伝がほとんど。
(稀に常染色体劣性遺伝の家系も存在する。)
2. 周期的に毛髪径が異常に細くなることで数珠状を呈することが最大の特徴。
→ beaded hair または moniliform hair と呼ばれる。
3. 頭皮には毛孔性紅斑が認められることが多い。
4. さまざまな程度の乏毛症を呈する。
5. 常染色体優性遺伝性の本症の原因遺伝子
KRT81, KRT83, KRT86 (タイプ II 毛ケラチンをコード)
6. 常染色体劣性遺伝性の本症の原因遺伝子
DSG4 (デスモグレイン4をコード)



低汗性外胚葉形成不全症

続いて、症候性の遺伝性毛髪疾患から代表的な疾患を選んで紹介します。まず、低汗性外胚葉形成不全症は、乏毛症・乏歯症・乏汗症を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しますが、常染色体優性または劣性遺伝形式を示す家系も稀に存在します。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ます(図4)。

伴性劣性遺伝性の本症は *ectodysplasin A* 遺伝子(以下 *EDA*) の、常染色体遺伝性の本症は *EDA receptor* 遺伝子(以下 *EDAR*) または *EDAR-associated death domain* 遺伝子(以下 *EDARADD*) の変異で発症します。*EDA*、*EDAR* および *EDARADD* 遺伝子がコードする蛋白は、毛包・歯・汗腺の発生に重要なシグナル伝達系の中で直接的に関与しています。

図4

低汗性外胚葉形成不全症

- 伴性劣性、常染色体優性または常染色体劣性遺伝

3徴候

- Hypotrichosis (乏毛症)
- Hypodontia (乏歯症)
- Hypohidrosis (乏汗症)

• 特徴的な顔貌:
眼囲の色素沈着、鞍鼻、前額突出など



• 伴性劣性遺伝性の本症の原因遺伝子: *ectodysplasin A (EDA)*
• 常染色体優性および劣性遺伝性の本症の原因遺伝子:
EDA receptor (EDAR) または *EDAR-associated death domain (EDARADD)*

Clouston 症候群

次に、Clouston 症候群について解説します。本症は常染色体優性遺伝形式を示し、全身の乏毛症と爪甲の肥厚が主症状ですが、患者によっては掌蹠角化症も認められます。また、発汗は正常であることから有汗性外胚葉形成不全症とも呼ばれています。本症は、ギャップ結合の主要な構成分子であるコネキシン 30 をコードする *GJB6* 遺伝子の変異で発症します。なお、コネキシン 43 をコードする *GJA1* 遺伝子の優性変異によって、乏毛症・眼症状・歯のエナメル質形成異常・合指症などを呈する *Oculo-dento-digital dysplasia* という疾患を発症することが知られており、最近日本人の患者の報告例もあります。

Tricho-rhino-phalangeal 症候群

最後に、Tricho-rhino-phalangeal 症候群(以下 TRPS)について紹介します。TRPS は、毛髪、鼻、指趾に異常を来す

図5

Tricho-rhino-phalangeal syndrome (TRPS)

遺伝形式: 常染色体優性
主な症状:

- 頭髪の乏毛症
- アーチ状の太い眉毛
- 西洋梨状の鼻
- 上口唇の菲薄化
- 屈指症、短指症

原因遺伝子: *TRPS1*



*鼻や指趾の異常に気付かれずに、非症候性の遺伝性乏毛症と誤診されている患者が数多く存在する可能性がある。

常染色体優性遺伝性疾患です。具体的な症状は、側頭部を主体とする乏毛症、太くアーチ状の眉毛、西洋梨状の鼻、上口唇の菲薄化と突出、短指症・屈指症などです（図5）。明らかな指趾の異常が認められる場合は比較的容易に診断可能ですが、症状が軽度の場合は TRPS と診断されず、非症候性の乏毛症として原因不明のまま経過観察されている患者が数多く存在していると推測されます。過去 5 年間で日本人の本症患者が複数報告されており、おそらく低汗性外胚葉形成不全症の次に日本人で患者数の多い症候性遺伝性毛髪疾患だと思われます。本症を見逃さないためにも、論文に掲載されている臨床写真を参照し、実際にどのような鼻の形や指の形成異常を呈するのかを把握することをお勧めします。

このように、遺伝性毛髪疾患にはさまざまな病型があり、症状や原因遺伝子も多岐にわたります。残念ながら、現時点ではあらゆる遺伝性毛髪疾患に奏功する治療法は存在しませんが、本症についての理解を深め、患者に対して最新かつ正しい情報提供を行うことが重要と考えます。