

遺伝性毛髪疾患

下 村 裕

新潟大学医学部遺伝性皮膚疾患研究室
(主任：下村 裕 テニュアトラック准教授)

Hereditary Hair Diseases

Yutaka SHIMOMURA

*Laboratory of genetic skin diseases, Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Yutaka SHIMOMURA)*

Abstract

Mammalian hair follicle (HF) is a complex structure which consists of several distinct cell layers. The HF is an ectodermal appendage that resides the skin, and unlike other tissues and organs, it possesses the remarkable ability of self renewal and undergoes a hair cycle throughout life. Recent advances in molecular genetics have enabled the identification of numerous genes that are involved in HF morphogenesis and cycling. Furthermore, we and others have recently reported that mutations in some of these genes are associated with hereditary hair diseases in humans, such as autosomal recessive woolly hair and autosomal dominant hypotrichosis simplex. Identification of causative genes for hair diseases strongly and directly suggests crucial roles of these genes in HF morphogenesis, development, and hair growth in humans.

Key words: hair follicle, woolly hair, hypotrichosis

はじめに

毛包は皮膚付属器の一つであり、一生涯にわたり、成長期・退行期・休止期からなる毛周期を営む大変活発な器官である¹⁾。成長期の毛包は、全8層からなる複雑な構造を形成している。近年の分子生物学の進歩に伴い、毛包に発現するおびた

だしい数の遺伝子が同定された。さらに、遺伝性毛髪疾患の家系の解析により、複数の疾患原因遺伝子が同定されてきている。毛髪に何らかの症状(乏毛・多毛・毛髪奇形など)を呈する遺伝性疾患は100種類以上知られているが、原因遺伝子が判明したものはその中の約3割程である。以下に、主に筆者が研究に携わった先天性毛髪疾患とその

Reprint requests to: Yutaka SHIMOMURA
Laboratory of genetic skin diseases
Niigata University School of Medicine
1 - 757 Asahimachi - dori Chuo - ku,
Niigata 951 - 8510 Japan

別刷請求先: 〒951 - 8510 新潟市中央区旭町通 1 - 757
新潟大学医学部遺伝性皮膚疾患研究室 下村 裕

表1 遺伝性毛髪疾患とその原因遺伝子

遺伝子名	蛋白名(機能)	病名	参考文献
KRT81, KRT83, KRT86	K81, K83, K86 (basic hair keratin)	Autosomal dominant monilethrix	2
DSG4	Desmoglein 4	Autosomal recessive monilethrix	3
KRT85	K85 (basic hair keratin)	Pure hair and nail ectodermal dysplasia	4
CDH3	P-cadherin	Hypotrichosis with juvenile macular dystrophy; Ectodermal dysplasia, ectrodactyly, macular dystrophy	5
LPAR6	P2Y5 (G protein-coupled receptor)	Autosomal recessive woolly hair	6
LIPH	Lipase H (phospholipase A1)	Autosomal recessive woolly hair	7
KRT74	K74 (basic epithelial keratin)	Autosomal dominant woolly hair	10
APCDD1	APCDD1 (Wnt inhibitor)	Hypotrichosis simplex	11

原因遺伝子について解説したい(表1)。

連珠毛

連珠毛(monilethrix)は、毛髪の径が周期的に細くなることで数珠状に毛髪が変形することが特徴の先天性毛髪奇形症であり(図1A)、常染色体優性または劣性の遺伝形式をとる。前者は、毛髪の細胞骨格の主成分である毛ケラチンをコードする3種類の遺伝子(KRT81, KRT83, KRT86)のいずれかの変異で発症することが過去に報告された²⁾。その後我々は、常染色体劣性の連珠毛が、毛髪の重要な細胞接着分子をコードしているデスマogleイン4遺伝子(DSG4)の変異で発症することをつきとめた³⁾。毛ケラチンとDSG4は、毛髪が強固に角化する部位で共発現しており、両者の機能的な関連が示唆された。なお、KRT81, KRT83, KRT86とは別のKRT85という毛ケラチン遺伝子の変異が、重篤な乏毛症と爪変形を来す

常染色体劣性の先天性疾患(pure hair & nail ectodermal dysplasia)を発症することも近年明らかになった⁴⁾。

Pカドヘリンの変異により 発症する2つの先天性毛髪疾患

古典的カドヘリンは、様々な臓器の細胞で重要な役割を担う細胞接着分子であり、毛包には、EカドヘリンとPカドヘリンが豊富に発現している。Pカドヘリン遺伝子(CDH3)の変異は、①hypotrichosis with juvenile macular dystrophy, ②ectodermal dysplasia, ectrodactyly, macular dystrophy (EEM) syndromeという、2種類の先天性毛髪疾患を来し得る⁵⁾。前者では乏毛症と網膜変性を呈し、後者ではそれらの症状に加えて合指症も呈する。これまでに10種類以上の変異が報告されたが、明瞭なgenotype-phenotype correlationは認められず、CDH3遺伝子以外に、症状

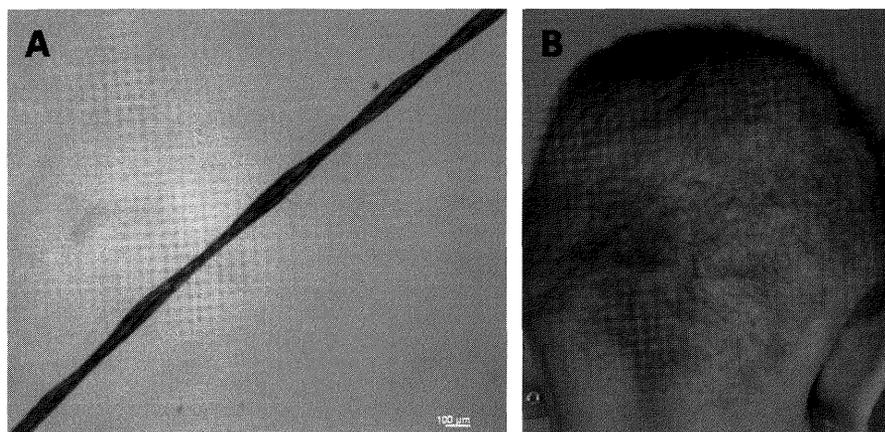


図1 先天性毛髪疾患の臨床所見

- A. 連珠毛患者の毛髪の光学顕微鏡所見。毛髪径が周期的に異常に細くなり、数珠状を呈する。
- B. 縮毛症患者の臨床像。頭髪が細く縮れている。

の決定に関与する修飾遺伝子が存在するのではないかと推測されている。また、上皮の主要転写因子である p63 の変異でも CDH3 の変異に類似した毛髪・手指形成異常を呈することが知られていたが、我々は、CDH3 が p63 のターゲット遺伝子であることを証明した⁵⁾。

縮毛症

縮毛症 (woolly hair) は、先天的に毛髪が過度に縮れ、数センチで成長が止まってしまうことが特徴の毛髪疾患である (図 1B)。本症は、常染色体劣性もしくは優性の遺伝形式をとる。常染色体劣性の縮毛症は、Lipase H 遺伝子 (LIPH) もしくは LPAR6 遺伝子の変異で発症する⁶⁾⁷⁾。LIPH はホスホリパーゼ A1 の一つであり、活性型の脂質であるリゾファチジン酸 (LPA) を合成する⁸⁾。また、LPAR6 遺伝子がコードしている P2Y5 蛋白は、LPA の受容体である⁹⁾。LIPH と P2Y5 は、毛包の内毛根鞘という部位に共発現していることから、LIPH/LPA/P2Y5 シグナル伝達系が、ヒト毛髪の分化・成長に重要であることが示唆された。

一方、常染色体優性の縮毛症は、KRT74 遺伝子の変異で発症する¹⁰⁾。KRT74 遺伝子は、LIPH・P2Y5 が発現する内毛根鞘に特異的なケラチン蛋白をコードしている。具体的な関連は証明されていないが、P2Y5 の下流はケラチン蛋白の形成につながっているのではないかと推測されている。

単純型乏毛症

単純型乏毛症 (hypotrichosis simplex) は、特徴的な毛髪奇形はないが、先天的に全身の毛髪が細く疎であることが特徴の常染色体優性遺伝性疾患である。近年我々は、本症の家系について連鎖解析が行い、APCDD1 遺伝子に病的変異を同定した¹¹⁾。更に、詳細な機能解析により、APCDD1 蛋白は、毛包の発生・分化に不可欠な Wnt シグナルを阻害する機能を持つことを証明した¹¹⁾。また、変異型 APCDD1 蛋白は、野生型 APCDD1 蛋白に対して dominant-negative 効果を示すという結果が得られたが、実際にどのような機序で乏毛症を来すのかは不明である。

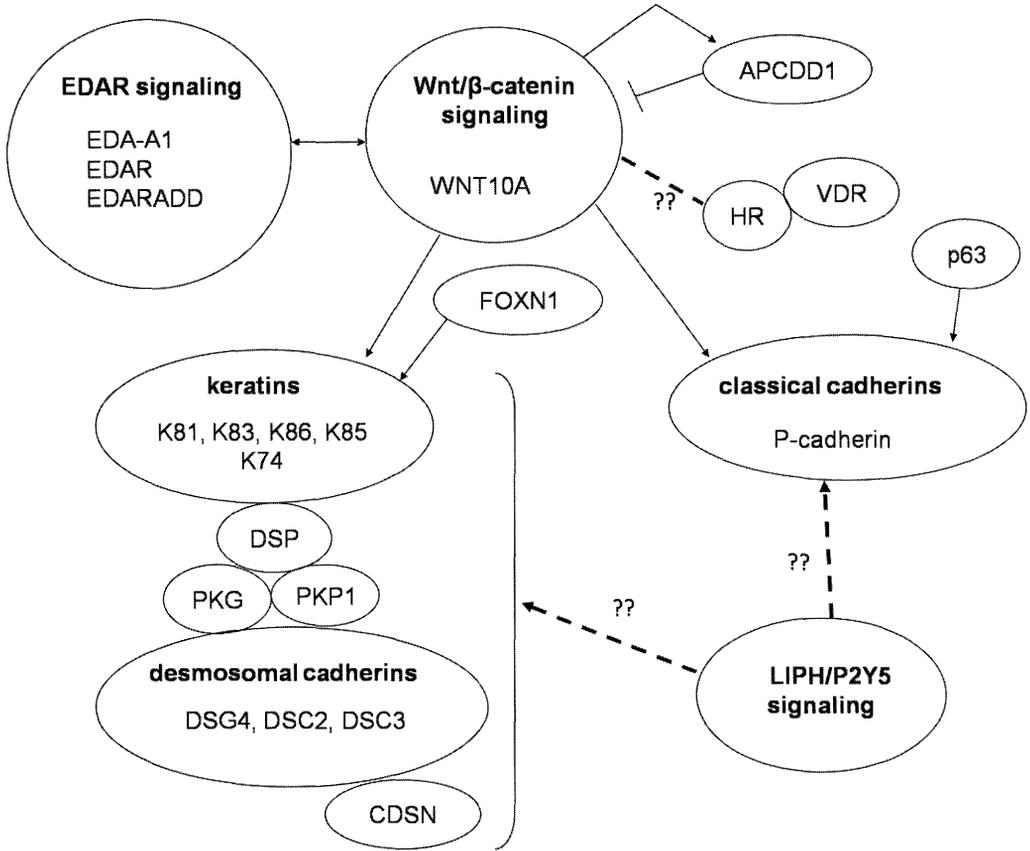


図2 先天性毛髪疾患の原因遺伝子(蛋白)とそれらの相互関係の模式図

円形脱毛症

円形脱毛症 (Alopecia areata; 以下 AA) は、円形の脱毛斑の形成が特徴の多因子疾患であり、全人口の1-2%が一生涯のうち一度は発症する common disease である。重症例では全身の完全脱毛を呈することもある。脱毛期の患者の毛包周囲には多数のリンパ球が浸潤し、毛包を破壊する像が認められることから、AA は自己免疫疾患の一つと考えられていたが、本症の発症に関与する遺伝的背景は不明だった。近年、AA についての大規模なゲノムワイド関連解析 (GWAS) を行い、複数の疾患感受性遺伝子を同定した¹²⁾。その一つである ULBP3 遺伝子は、NKG2D リガンド

をコードしているが、過去に行われた他の自己免疫疾患の GWAS では同定されていなかった。ULBP3 蛋白は、健常人の毛包周囲にはほとんど発現していないが、AA 患者の毛包周囲では豊富に発現が認められた¹²⁾。この現象が AA の原因なのか結果なのかは不明だが、AA の発症メカニズムを解明するために重要な知見と考えられる。

おわりに

これまでに行われた遺伝性毛髪疾患の解析は、そのほとんどが欧米人や中東の民族を対象としており、日本人におけるデータは乏しい。今後、従来の連鎖解析の手法と、近年導入された次世代シ

ークエンサーを用いた exome sequence 法などを巧みに組み合わせることで、日本人の先天性毛髪疾患の比較的小さな家系でも、新規の疾患原因遺伝子の同定を目指した解析が可能になるかもしれない。また、先天性毛髪疾患の原因遺伝子のほとんどが、直接的あるいは間接的に関連し合っているとみられるが、まだその一部しか証明されていない (図 2)。今後の研究で、それらの関係が更に明らかになることが期待される。

謝 辞

大学院時代にご指導頂いた、新潟大学医学部皮膚科教室の伊藤雅章教授と青木宣明先生 (現 西堀皮フ科院長)、新潟大学脳研究所遺伝子機能解析分野の桑野良三教授に御礼申し上げます。また、アメリカ留学中にお世話になった、コロンビア大学医学部皮膚科の Angela Christiano 教授に深謝申し上げます。最後に、新潟医学会での講演で座長を務めて下さった、新潟大学医学部第 2 病理学教室の内藤 眞教授に厚く御礼申し上げます。

参 考 文 献

- 1) Shimomura Y and Christiano AM: Biology and Genetics of Hair. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 11: 109 - 132, 2010.
- 2) Winter H, Rogers MA, Langbein L, Stevens HP, Leigh IM, Labrèze C, Roul S, Taieb A, Krieg T and Schweizer J: Mutations in the hair cortex keratin hHb6 cause the inherited hair disease monilethrix. *Nat Genet* 16: 372 - 374, 1997.
- 3) Shimomura Y, Sakamoto F, Kariya N, Matsunaga K and Ito M: Mutations in the desmoglein 4 gene are associated with monilethrix - like congenital hypotrichosis. *J Invest Dermatol* 126: 1281 - 1285, 2006.
- 4) Shimomura Y, Wajid M, Kurban M, Sato N and Christiano AM: Mutations in the Keratin 85 (KRT85/hHb5) Gene Underlie Pure Hair and Nail Ectodermal Dysplasia. *J Invest Dermatol* 130: 892 - 895, 2010.
- 5) Shimomura Y, Wajid M, Shapiro L and Christiano AM: P - cadherin is a p63 target gene with a critical role in the developing human limb bud and hair follicle. *Development* 135: 743 - 753, 2008.
- 6) Shimomura Y, Wajid M, Ishii Y, Shapiro L, Petukhova L, Gordon D and Christiano AM: Disruption of P2RY5, an orphan G protein - coupled receptor, underlies autosomal recessive woolly hair. *Nat Genet* 40: 335 - 339, 2008.
- 7) Shimomura Y, Wajid M, Petukhova L, Shapiro L and Christiano AM: Mutations in the lipase H gene underlie autosomal recessive woolly hair/hypotrichosis. *J Invest Dermatol* 129: 622 - 628, 2009.
- 8) Sonoda H, Aoki J, Hiramatsu T, Ishida M, Bandoh K, Nagai Y, Taguchi R, Inoue K and Arai H: A novel phosphatidic acid - selective phospholipase A1 that produces lysophosphatidic acid. *J Biol Chem* 277: 34254 - 34263, 2002.
- 9) Yanagida K, Masago K, Nakanishi H, Kihara Y, Hamano F, Tajima Y, Taguchi R, Shimizu T and Ishii S: Identification and characterization of a novel lysophosphatidic acid receptor, p2y5/LPA6. *J Biol Chem* 284: 17731 - 17741, 2009.
- 10) Shimomura Y, Wajid M, Petukhova L, Kurban M and Christiano AM: Autosomal - dominant woolly hair resulting from disruption of keratin 74 (KRT74), a potential determinant of human hair texture. *Am J Hum Genet* 86: 632 - 638, 2010.
- 11) Shimomura Y, Agalliu D, Vonica A, Luria V, Baumer A, Belli S, Petukhova L, Wajid M, Schinzel A, Brivanlou AH, Barres BA and Christiano AM: APCDD1 is a novel Wnt inhibitor mutated in hereditary hypotrichosis simplex. *Nature* 464: 1043 - 1047, 2010.
- 12) Petukhova L, Duvic M, Hordinsky M, Norris D, Price V, Shimomura Y, Kim H, Singh P, Lee A, Chen WV, Meyer KC, Paus R, Jahoda CA, Amos CI, Gregersen PK and Christiano AM: Genome - wide Association Study in Alopecia Areata Implicates both Innate and Adaptive Immunity. *Nature* 466: 113 - 117, 2010.