

# マルホ皮膚科セミナー

2015年9月17日放送

「第78回日本皮膚科学会東京支部学術大会⑥

アップデートシリーズ4 色素異常症のアップデート」

山形大学大学院 皮膚科  
教授 鈴木 民夫

## 遺伝性脱色素異常症の分類

本日は、色素異常症のアップデートと題しまして、遺伝性脱色素異常症に関する新しい話題をご紹介します。

遺伝性脱色素異常症は病態別に、大きく以下の4つのグループに分類されます。

1. メラノサイトの分化・発生・遊走に関わる遺伝子の異常

2. メラノサイトの生存に関わる遺伝子の異常

3. メラノサイト内におけるメラニン合成に直接関わる遺伝子の異常

4. メラノソームを含む複数の細胞内小器官の合成・成熟・輸送に関わる遺伝子の異常です。

今回は、時間の関係で、2. メラノサイトの生存に関わる遺伝子の異常によって発症する遺伝性対側性色素異常症と、3. メラノサイト内におけるメラニン合成に直接関わる遺伝子の異常によって発症する眼皮膚白皮症の2つの疾患について最近の話題をお話いたします。

## 遺伝性脱色素異常症

- メラノサイト分化・発生・遊走に関わる遺伝子の異常  
まだら症 (Piebaldism)  
ワールデンブルグ症候群 (Waardenburg syndrome)
- メラノサイトの生存 (自己免疫を含む) に関わる遺伝子の異常  
尋常性白斑 (Vitiligo) : 多因子遺伝性疾患  
遺伝性対側性色素異常症 (Dyschromatosis Symmetrica Hereditaria)
- メラノサイト内におけるメラニン合成に関わる遺伝子の異常  
眼皮膚白皮症 (Oculocutaneous albinism)
- メラノソームを含む複数の細胞内小器官合成・成熟・輸送に関わる遺伝子の異常  
ヘルマンスキー・パドラック症候群 (Hermansky-Pudlak syndrome)  
チェディアック・東症候群 (Chediak-Higashi syndrome)  
グリセリ症候群 (Griscell syndrome)

## 遺伝性対側性色素異常症 (DSH)

まず、遺伝性対側性色素異常症（以下、DSHと略します。）についてです。DSHは、1910年に日本人皮膚科医である遠山博士によって、初めて報告された疾患です。常染色体優性遺伝性疾患であり、手背と足背における点状色素斑と脱色素斑の混在を特徴とし、顔面には雀卵斑様の色素斑を認めます。症状は出生時にはみられず、成長と共に、多くは2、3歳までには出現します。そして、10歳までには皮疹は完成し、その後は変化しません。四肢末端、および顔面の色素斑以外には異常は認めません。患者さんの手背の脱色素斑からの皮膚生検像では、表皮基底層のメラニン色素の減少、ならびにS-100陽性細胞であるメラノサイトの減少が報告されております。

2003年に、原因遺伝子が2本鎖RNA特異的 adenosine deaminase 遺伝子（以下、*ADAR1*と略します。）であることが、やはり日本人皮膚科医グループによって明らかにされました。これまでに主に日本を含む東アジアの国から100種類以上の変異が報告されています。これらの症例を分析しますと、遺伝子変異型と臨床症状には相関関係は認められず、また、同じ変異を持つ同一家族内の症例であっても臨床症状の程度には、かなりの差がみられます。そのため、*ADAR1* 遺伝子変異は、DSH発症のための必須条件ではあるものの、症状の程度を決める要因が別にあるのではないかという仮説もあります。

一方で、皮膚における*ADAR1*の機能は、これまでのところ、ほとんど明らかになっておりませんでした。

近年、この*ADAR1*の機能に関する報告がいくつかありました。そのうちの1つは、*ADAR1*にはインターフェロン1型の情報伝達を抑制する機能があり、それにより、インターフェロン1型の過剰な活性化による傷害から臓器を守る役割があることが報告されました。

また一方で、非常に興味深い報告もありました。Aicardi-Goutieres syndrome（以下、AGSと略します。）という疾患があります。この疾患は、表現型としては、あたかも子宮内ウイルス感染を被ったのと同様な所見・症状を呈し、髄液内インターフェロンの上昇を伴う常染色体劣性遺伝性疾患です。最近、*ADAR1*がこのAGSの原因遺伝子の1つであることが明らかになりました。この論文では、患者とその両親において、インターフェロン1型の下流の遺伝子の発現が亢進していることが示されました。そして、驚くことには、患者にも、その保因者である両親にもDSHの皮疹が認められなかったということです。

このことは、DSHの症状出現には*ADAR1*変異という遺伝的要因と共に、何らかの環境因子が必要であることを示唆しております。この環境因子については現在のところ全く不明であり、今後の研究課題の1つであります。



## 遺伝性汎発性色素異常症 (DUH) と網状肢端色素沈着症 (Kitamura)

さて次に、DSH と臨床的に鑑別を要する疾患としまして、遺伝性汎発性色素異常症 (以下、DUH と略します。) と網状肢端色素沈着症 (北村、以下、Kitamura と略します。) があります。DUH はほぼ全身に不規則な形の色素斑と脱色素斑が散在する疾患ですが、近年、*SASH1* と *ABCB6* が原因遺伝子として明らかになりました。また、Kitamura の臨床症状は、脱色素斑を認めず、細かい色素斑のみを認める疾患ですが、*ADAM10* の変異によって発症することが明らかになりました。したがって、現在では、臨床的には DSH との鑑別が問題となるこれらの疾患は、遺伝子診断によって鑑別ができるようになりました。

DSHと鑑別すべき疾患として以下が挙げられる。

遺伝性汎発性色素異常症 (DUH): (a,b)  
不規則な形の色素斑と脱色素斑が体幹四肢の全身に散在する。頭髪や爪の変形も報告されており、真皮の結合織や神経系の異常を合併することもある。  
DUH1: *SASH1* (Zhou, D. et al: Cellular Signalling, 2013)  
DUH2: **chromosome 12q21-q23** (Bukhari, IA. et al: Europ Acad Derm Venerol, 2006)  
DUH3: *ABCB6* (Zhang, C. et al: J Invest Derm, 2013)

網状肢端色素沈着症 (北村): (c,d,e)  
脱色素斑は認めず、細かい色素斑のみがみられる。原因遺伝子が *ADAM10* であることが明らかになった。(Kono M, et al: Hum Mol Genet, 2013)



## 眼皮膚白皮症 (OCA)

次に、眼皮膚白皮症のお話です。

これまで眼皮膚白皮症 (以下、OCA と略します。) は4つの原因遺伝子が明らかにされておりましたが、2013年に新しい3つのサブタイプが明らかになりました。

タイプ5は、パキスタン人の白皮症家族で明らかになったものですが、原因遺伝子はまだ同定されていませんが、4番染色体の4q24にあることが示されました。

タイプ6は、中国人家系でみつきり、原因遺伝子が *SLC24A5* であることが明らかにされました。

タイプ7は、デンマークの孤島の白皮症家系で *C10orf11* が原因遺伝子であることが明らかにされました。

いずれのタイプもメラニン合成能が完全に欠損したわけではなく、白皮症としては軽症の症状を示しておりました。現在までのところ、これらの新しい3つのタイプのOCA家系は、世界中でそれぞれ1家系しか見つかっておりません。

日本人でも、タイプ5, 6, 7は未だ見つかっておりません。これまでに明らかになった主なサブタイプは、1, 2, 4型と Hermansky-Pudlak 症候群1型であります。それぞれ、34%、8%、27%、10%の頻度で見られます。頻度は若干異なりますが、その頻度別順位は中国人でも non-Hispanic の白人でもおおよそ同様でした。また、日本人を含む東アジアでは、2008

### 3. メラノサイト内におけるメラニン合成に関わる遺伝子の異常

#### 眼皮膚白皮症

(Oculocutaneous Albinism, non-syndromic type, OCA)

患者頻度は、日本人では数万人に1人といわれている。メラノソーム内でメラニン合成に直接関わっている遺伝子の異常によって発症する。

OCA1型: チロシナーゼ関連型

(OCA1A, 1B, Ts, mp型)

OCA2型: P 遺伝子関連型

(含む subclinical type)

OCA3型: チロシナーゼ関連タンパク1型

OCA4型: *SLC45A2* (or *MATP*) 遺伝子関連型

OCA5型: Chr.4q24にマッピングされる遺伝子

OCA6型: *SLC24A5*

OCA7型: *C10ORF11*

Montoliu L. et al.  
Pigment Cell Melanoma Res. (2014)

年までは OCA3 型は見つかっておりませんでした。

もともと、OCA3 型は黒人でみつかったタイプであり、赤毛と赤い肌を示す症状が特徴的で、原因遺伝子は *TYRP-1* であることが明らかにされております。これまでに報告されてきた多くの症例は、黒人でしたが、2006 年にドイツ人症例の報告がなされたことより、東洋人においても OCA3 型症例が見つかる可能性は十分に高いと思われてきました。

そんな中、2011 年に日本人 OCA3 型症例の存在が、我々のグループにより明らかになりました。その症例は、1 歳、女児。生下時より、色が白いことを除いて特に異常所見を指摘されたことはありません。家族歴には特記すべきことなく、現症としまして、金髪の髪、茶色の眉毛とまつ毛、虹彩、そして両親に比べ白い皮膚色がみられました。臀部には小さな蒙古斑を認め、軽度に日焼けすることもありました。眼振はなく、羞明感もなかったです。

**OCA3の日本人症例**



**1歳、女児**  
生下時より、色が白いことを除いて特に異常所見を指摘されたことはない。成長も問題ない。

現症: 金髪の髪、茶色の眉毛とまつ毛、虹彩、そして両親に比べ白い皮膚色であった。臀部には小さな蒙古斑を認めた。また、軽度に日焼けすることもあった。眼振はない。羞明感もなさそうであった。  
家族歴: には特記すべきことなく、白皮症患者はいない。

遺伝子検索の結果、c.88T>C, p.C30R in exon2 + c.1100delG, p.367fsX384 in exon 6 in the *TYRP1* gene.

以上の結果より、p.C30Rは病的変異であり、本症例を OCA3症例を診断した。  
(Yamada et al. J Dermatol Sci, 2011)

遺伝子検索の結果、OCA1 と 2 と 4 型の原因遺伝子には病的変異を認めず、OCA3 型の原因遺伝子である *TYRP-1* に 2 つの変異が見つかり、*TYRP-1* の compound heterozygote であることが明らかになりました。日本人で第 1 例目の OCA3 型症例ということになりました。

我々がこの OCA3 患者を発表したのとほぼ同時期に、中国のグループによる OCA3 の 2 例報告が発表され、また、我々も 2014 年に日本人 2 例目の OCA3 型を明らかにしました。

これまで報告されてきた東アジア OCA3 型症例は、いずれも、かなりの程度のメラニン合成が認められ、OCA としては軽症の症状を示すことが明らかになりました。

3 型以外にも、今後、さらに日本人において、これまでに報告のない新しいタイプの OCA が見つかる可能性があり、今後の研究成果を待ちたいと思います。

以上、本日は遺伝性対側性色素異常症と眼皮膚白皮症に関する新しい知見をご紹介いたしました。御静聴ありがとうございました。