



2026 年 7 月 6 日

「第 89 回日本皮膚科学会東部支部学術大会 ③」

教育講演 3-1 遺伝性色素異常症アップデート」

山形大学 皮膚科 講師
岡村 賢

遺伝性色素異常症とは

本日は「遺伝性色素異常症アップデート」というテーマでお話しします。色素異常症というと、日常診療では白斑や肝斑、老人性色素斑などを思い浮かべる方が多いと思います。一方で、皮膚や毛髪、眼の色の異常が、単一遺伝子の変化によって生じる疾患群があり、これが遺伝性色素異常症です。また、今回用いる色素という言葉は、メラノサイトという主に表皮に存在する細胞から産生されるメラニンのことを指してお

り、これまでにメラニンの合成に直接ないし間接的に関わる遺伝子の異常が数多く報告されています。大きく分けると、メラニンが少ない、あるいは欠失する色素低下型と、逆に色素斑が目立つ色素増強型があります。色素低下型には眼皮膚白皮症、まだら症、Waardenburg 症候群などがあり、色素増強型には遺伝性対側性色素異常症、遺伝性汎発性色素異常症、網状肢端色素沈着症、Dowling-Degos 病、さらに RAS/MAPK 経路に関わる RASopathies などが含まれます。

遺伝性色素異常症とは・・・

単一遺伝子の異常により皮膚・眼・毛髪に色素異常を呈する疾患群

・色素低下型

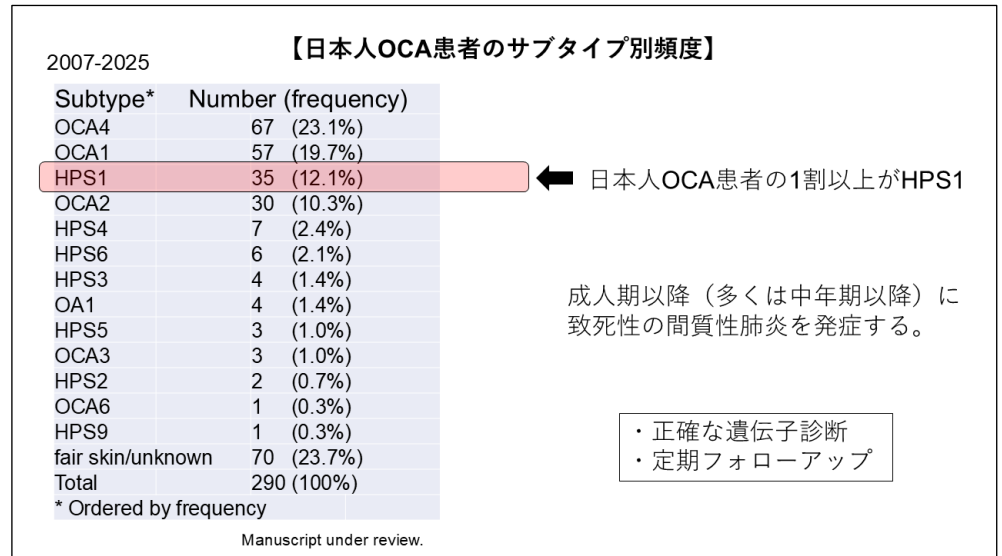
眼皮膚白皮症
まだら症
Waardenburg 症候群

・色素増強型

遺伝性対側性色素異常症
遺伝性汎発性色素異常症
網状肢端色素沈着症
Dowling-Degos 病
RASopathies

眼皮膚白皮症 (OCA)

まず眼皮膚白皮症、OCA についてお話しします。OCA は、先天的に皮膚、毛髪、眼のメラニンが低下する常染色体潜性遺伝性疾患です。OCA はさらにメラニンの低下および眼症状のみを呈する非症候型 OCA と、他臓器に合併症を伴う症候型 OCA に大別され



ます。非症候型 OCA では、主にメラニン生合成そのものに関わる遺伝子が障害されます。これまでに7つの原因遺伝子が同定されており、代表的なものとして、メラニン合成に必要な酵素をコードする TYR 遺伝子や TYRP1 遺伝子、メラニン合成の環境を整えるタンパク質をコードする OCA2 遺伝子や SLC45A2 遺伝子などがあげられます。臨床的には、白い毛髪、淡い皮膚色、虹彩色素低下、眼振、弱視、羞明などの眼症状を認めます。ただし、患者さんの色素低下の程度や眼症状の重症度は OCA のサブタイプや各バリエーションの種類に大きく左右されます。特に日本人では OCA4、すなわち SLC45A2 遺伝子関連 OCA の頻度が高く、表現型も比較的多様です。そのため、外見だけで病型を判断することは難しく、遺伝子診断が重要になります。

次に症候型 OCA です。代表は Hermansky-Pudlak 症候群、HPS です。HPS の病態を理解する上で、まずライソソーム関連器官というものの存在を知っておく必要があります。ライソソーム関連器官、以下 LRO は様々な細胞において特殊な機能を担う細胞内小器官のことです。メラノサイトにおいては、メラノソームという LRO の中でメラニンが合成されます。他の LRO の代表として、血小板の dense granule、肺胞上皮細胞の lamellar body などが知られており、血小板のそれは止血に、肺胞上皮細胞のそれはサーファクタントの分泌に関わっています。HPS は、この LRO の機能に必要な蛋白の輸送に関わる遺伝子の異常が原因です。例えばメラノサイトの場合は、LRO であるメラノソームにメラニン合成蛋白を輸送する機能が障害され、OCA の症状を呈します。同様に、先ほどお話しした血小板の機能が障害されれば、出血傾向を示し、肺胞上皮細胞の機能が障害されれば間質性肺疾患を発症することがあります。間質性肺疾患に関しては、現時点で肺移植以外に有効な治療法はありません。我々の日本人 OCA 患者の統計解析では、OCA 患者の実に 10%以上が HPS1 型であることがわかっており、このタイプは中年期以降に高率に致死的な間質性肺疾患を合併しますので、正確な遺伝子診断と呼吸器を含めた定期的フォ

ローアップが必要になります。一方、HPS3、HPS5、HPS6 などでは、皮膚や毛髪の色素低下は比較的軽いにもかかわらず、眼症状は強いことがあります。皮膚所見が軽いから重症ではない、とは限らない点が重要です。

全ゲノム解析、RNA 解析の有用性

近年の大きな変化は、診断困難例に対して全ゲノム解析や RNA 解析を組み合わせることで、従来の遺伝子パネルでは見逃されていた病的バリエントを同定できるようになってきたことです。たとえば、臨床的にはメラニンが全く合成できないタイプである OCA1A が強く疑われ、TYR 遺伝

子に既知の病的バリエントを一つだけ認めるものの、もう一つの変異が見つからない 2 家系がありました。この家系に対して全ゲノム解析を行うと、TYR 遺伝子のイントロン深部にある稀なバリエントが抽出されました。このバリエントに関し、毛髪由来 RNA を用いた RT-PCR で異常スプライシングを確認し、最終的に OCA1 と確定診断しました。ここで大切なのは、遺伝子検査の目的は単に病名を付けることだけではない、という点です。病型が分かることで、出血傾向、間質性肺疾患、免疫不全、眼科的フォローの必要性など、患者さんとご家族に伝えるべき情報が大きく変わります。遺伝カウンセリング、家族内発症リスク、将来の妊娠・出産に関する相談にもつながります。

診断困難例の紹介

Family 1



Family 2



臨床的にはOCA1A疑う。

TYRに既知病的バリエントをヘテロ接合性に認めた。

もう一つの病的バリエントが見つからない。

全ゲノム解析

いずれの家系にもc.1366+3123A>Tが同定。

毛髪由来RNAの解析にて偽エクソンが獲得され、フレームシフト変異になることが判明。



OCA1Aと確定診断

Okamura et al. J Dermatol Sci 2025.

新たな治療の開発

また、診断だけでなく治療開発も進み始めています。日本人 HPS1 患者で多い IVS5+5G>A というバリエントでは、HPS1 exon 5 のスキッピングが起こります。私たちは、このスキッピングを回避するゲノム編集や、メラニン合成を増強する化合物の可能性を検討しています。CRISPR/Cas9 を用いて、細胞やマウスで疾患を再現することで、自然経過の観

新たな治療開発の試み

CRISPR/Cas9で病気の再現

In vivo

In vitro (PIG1)



- ・ Exon skippingを回避させる追加ゲノム編集
- ・ メラニン生合成を上昇させる化合物



WT



IVS5+5G>A, homo

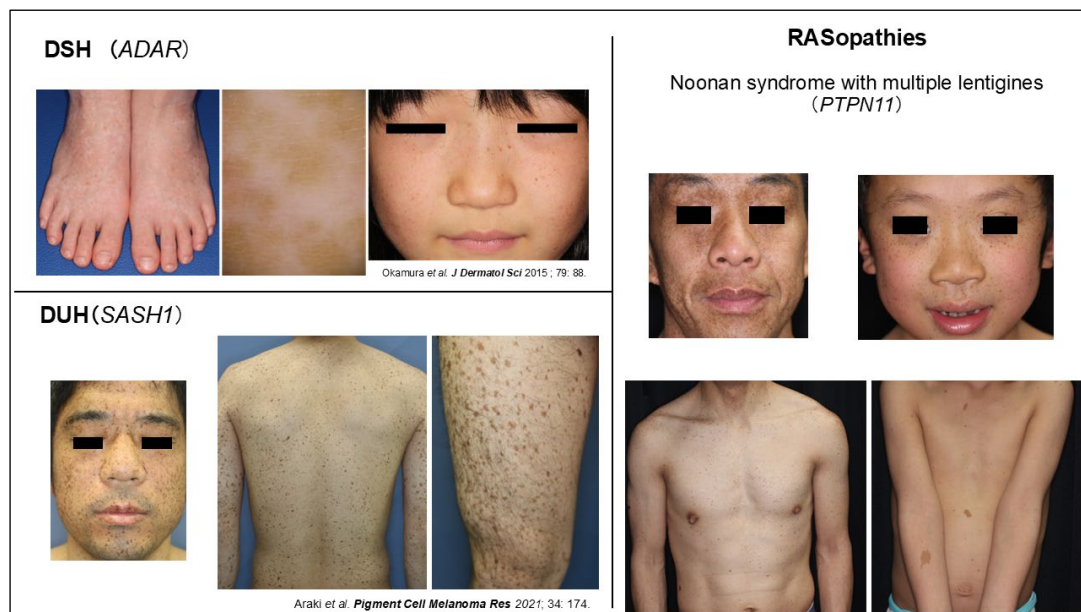
察、増悪因子の検討、治療薬候補の評価が可能になります。遺伝性色素異常症は「診断して終わり」ではなく、病態理解から治療研究へ進む段階に入りつつあります。

色素増強型

後半は色素増強型の疾患です。日本から古くから報告されてきた疾患として、遺伝性対側性色素異常症、DSH があります。DSH は ADAR 遺伝子の病的バリエーションにより、小児期から手背や足背に色素沈着と脱色素斑が混在する特徴的な皮疹を呈します。ADAR は RNA の一部を書き換える酵素で、二本鎖 RNA 上のアデノシンをイノシンに変換します。この RNA 編集は、RNA の働きを調節するだけでなく、自分自身の RNA がウイルス由来 RNA のように誤認されないようにする役割もあります。ADAR に異常があると、自己 RNA に対する免疫応答が過剰になり、DSH だけでなく、Aicardi-Goutières 症候群といった、神経症状や凍瘡様皮疹、SLE 様症状を示すことがあります。

遺伝性汎発性色素異常症、DUH では、全身に色素斑と脱色素斑が多発します。SASH1、ABCB6 などが原因遺伝子として報告され、特に SASH1 関連疾患では顔面の粗大な色素斑が特徴的です。SASH1 はメラノサイトの遊走やメラニン産生に関与すると考えられ、紫外線による色素増強や毛包周囲のメラノサイト分布との関連も示唆されています。さらに、Noonan syndrome with multiple lentigines などのいわゆる RASopathies では、RAS/MAPK 経路の異常により発達異常とともに多発性色素斑を呈します。色素斑を見たときに、皮膚だけでなく全身疾患の入り口として考えることが大切です。診察では、発症年齢、家族歴、日光による変化、眼症状、出血傾向、神経症状、発達歴などを丁寧に確認すること

が、遺伝性色素異常症を見逃さない第一歩になります。特に小児では、皮膚の色の異常が最初の手がかりとなり、そこから多診療科との連携につながることがあります。



おわりに

まとめます。遺伝性色素異常症は、色素低下型と色素増強型に大別されますが、その背景にはメラニン合成、メラノソーム輸送、核酸応答、RAS/MAPK シグナルなど多彩な分子機構があります。皮膚の色は、遺伝子、免疫、発生、環境が交差する非常に奥深い表現型です。近年、次世代シーケンス、全ゲノム解析、RNA 解析、ゲノム編集技術の進歩により、診断困難例の解決や治療開発への道が開かれつつあります。日常診療で出会う色素異常の背後に、全身疾患や将来の合併症が隠れていることもあります。皮膚科医が色素異常症診療の入り口となり、遺伝子診断、全身管理、研究へとつなげていくことが、これからますます重要になると考えています。

「マルホ皮膚科セミナー」

https://www.radionikkei.jp/maruho_hifuka/