

# マルホ皮膚科セミナー

2021年1月18日放送

「第119回日本皮膚科学会総会 ⑬

教育講演32-2 色調が薄くなる疾患」

山形大学大学院 皮膚科  
講師 林 昌浩

## はじめに

色素脱失・低下は先天性、後天性に生じ、様々な原因で起こります。先天性では、皮膚と眼のみの低色素を生じてそれ以外の全身症状を欠く、非症候性の眼皮膚白皮症、低色素に加えて血液学的異常、免疫不全などを合併する症候性白皮症である、Hermansky-Pudlak 症候群、Chediak-Higashi 症候群などがあります。それ以外にもまだら症、Waardenburg 症候群、脱色素性母斑など様々なものがあります。

一方、後天性としては、自己免疫性疾患である白斑、サットン母斑、加齢に伴う老人性白斑、炎症後の色素脱失、化学物質による脱色素斑などが挙げられます。

色が白くなる疾患・状態は、自己免疫反応によるメラノサイトの消失、メラニン関連遺伝子の変異によるメラニン産生の障害、細胞内輸送機能の障害、メラノサイトの機能不全など様々なメカニズムによって生じます。

本日は、その中でも皮膚科医が知っておくべき先天性色素異常症として、眼皮膚白皮症(OCA)、Hermansky Pudlak 症候群(HPS)についてお話します。

## メラノサイト内でのメラニンの生合成

皮膚色を規定するメラニンの生合成は、表皮基底層に存在するメラノサイト内でのみ起こります。例えばメラニン生合成に必要な TYR (日本語ではチロシナーゼとも呼ばれています)は粗面小胞体で合成され、未熟な TYR タンパクが「糖付加」、「折りたたみ」などの修飾を受け成熟化し、多くの膜輸送タンパクが関与してメラノソームに移されます。

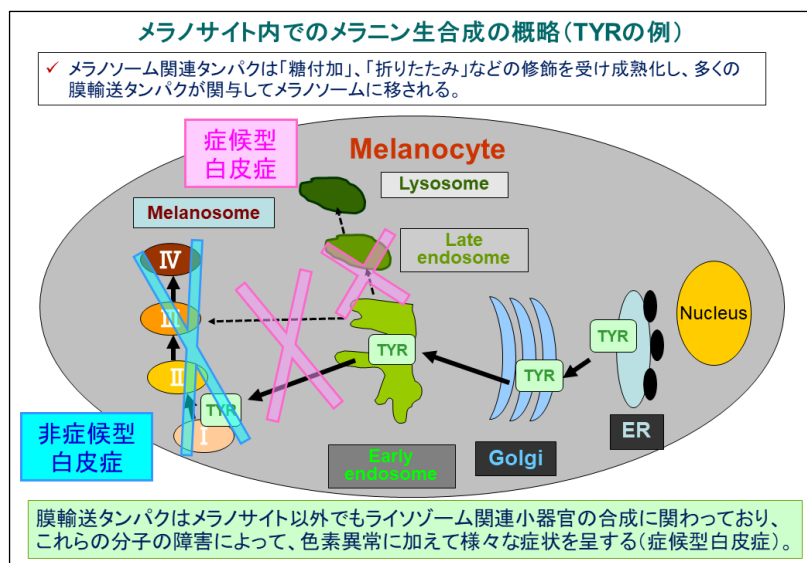
膜輸送タンパクは、メラノサイト以外でもライソゾーム関連小器官と呼ばれる細胞内小器官の合成に関わっており、これらの分子の障害によって、色素異常に加えて様々な症状を呈します。

つまりメラノソームでのメラニン産生のみ障害されると非症候型白皮症、細胞内輸送機構が障害されると、症候型白皮症を発症することになります。

メラニンのもとになるメラノソームは段階を追って成熟化し、およそ4期に分かれています。

メラニンは2種類のメラニン、すなわち黒～褐色のユーメラニン、黄～赤色のフェオメラニンがあり、両者がメラノソーム構造タンパク・酵素などとも結合してメラニン蛋白複合体として存在しています。ユーメラニン、フェオメラニンの割合によって色調が異なり、ユーメラニンが優位だと例えば髪の毛は濃い色になり、少ないとブロンドになります。

メラニンは多くのメラノサイト関連タンパク、酵素が関連する経路により合成されます。これらタンパク、酵素の異常によりメラニン合成が阻害されると、白皮症を生じます。



### 眼皮膚白皮症 (OCA)

OCAはこれまでに8つの病型が知られています。いずれも常染色体劣性遺伝で、皮膚、眼、毛髪の低色素、眼振や弱視などの眼症状を特徴とします。日本人ではOCA1型が最も多く、次いでOCA4型、OCA2型の順であり、そのほかの病型は日本人では非常にまれもしくはまだ報告がありませんので、先生方の日常診療ではOCA1型、4型、2型を覚えて頂ければよいかと

**眼皮膚白皮症(OCA)1A型、Hermansky-Pudlak症候群(HPS)1型の臨床像**

**OCA1A型**

メラニン色素を欠き、虹彩は紅色である。

**HPS1型**

皮膚・眼の低色素と、下肢に紫斑形成を認める(矢印)。

鈴木民夫. 眼皮膚白皮症 皮膚臨床 57: 167-172, 2015 林 昌浩, 鈴木民夫. 皮膚病診療 32: S32-38, 2010

思います。世界的には OCA4 型は比較的まれですが、日本人では約 27% を占める主要な病型です。

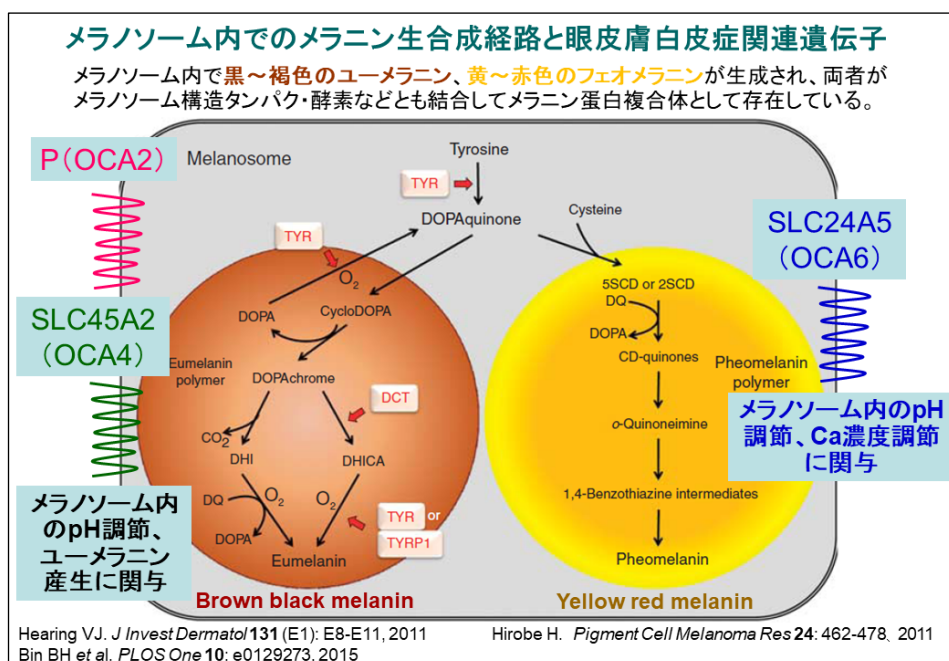
OCA1 型の原因遺伝子である Tyrosinase はメラニンを生産する経路の最も上流にあり、その遺伝子変異により TYR 活性が消失するとメラニン色素が全く作られず、活性がわずかに残っているとメラニンがわずかに産生されることになります。

OCA2 型、OCA4 型の原因遺伝子は、メラノサイト・メラノソーム内の pH 調節に関連しており、メラニン生合成において pH 環境が非常に重要であるため、遺伝子変異のタンパクに対する影響の程度により低色素の程度は比較的軽症から高度までかなり幅があります。一方、それ以外の病型では皮膚の低色素は比較的軽度です。

OCA は先天性色素異常症であり現時点で根本的な治療はなく、皮膚については紫外線による皮膚障害及び将来的な皮膚がんの発生リスク上昇が懸念されますので、幼少時からの遮光が非常に重要になります。皮膚がんの発生リスクについて、メラノーマについては白皮症の患者さんでの発生はまれという意見もあり諸説がありますが、疫学的に基底細胞癌、有棘細胞癌の発生率が上昇するとされており、遮光の重要性は論を待ちません。眼症状に対しては早期に眼科専門医にコンサルトして、遮光用メガネの使用などの介入及び眼科的フォローアップを依頼します。

### 遺伝子の研究

OCA は常染色体劣性遺伝の疾患ですが、臨床的には OCA が疑われるものの、これまでに知られている白皮症関連遺伝子



### 眼皮膚白皮症 (Oculocutaneous albinism, OCA)

- これまで8つの病型が報告されている。いずれも常染色体劣性遺伝。
- メラニン生合成に関与する分子の異常により発症する。
- 皮膚・毛髪の高色素、眼症状(羞明、眼振、弱視)を特徴とする。  
(低色素とそれに伴う眼症状のみ、non-syndromic)

病型	責任遺伝子	染色体座	MIM	日本人OCAでの頻度
OCA1	Tyrosinase	11q14.3	203100	34%
OCA2	OCA2	15q12-q13.1	203200	8%
OCA3	TYRP1	9p23	203290	2例のみ
OCA4	SLC45A2	5p13.2	696574	27%
OCA5	n.d	4q24	615312	報告なし
OCA6	SLC24A5	15q21.1	609802	数例のみ
OCA7	LRMDA	10q22.2-q22.3	615179	報告なし
OCA8	DCT	13q32.1	191275	報告なし

を網羅的に解析しても、約 20-30%の患者さんでは遺伝子変異が同定されません。また、父方ないし母方の片方のみにはしか遺伝子変異が見つからない症例も少なからず経験されます。なぜ片方だけの病的変異で症状を呈するのか不明でしたが、最近、原因遺伝子自体の変異ではなく、遺伝子の発現調節領域の遺伝子多型により OCA の症状を呈することが分かってきています。当科の岡村 賢先生が行った興味深い研究がありますので、紹介いたします。

OCA4 型の原因遺伝子である SLC45A2 に父方・母方由来の両方に遺伝子変異があると OCA4 型を発症しますが、SLC45A2 の片側にしか病的変異が見つからない症例が約 20% あります。臨床的に、健常人と比較して皮膚の色素は薄いのですが眼振や羞明といった眼症状は軽度です。

遺伝子の上流には遺伝子発現を調節するプロモーター領域があり、SLC45A2 のプロモーター領域には、日本人の 3.4%が 4 塩基欠失の遺伝子多型を有していることが知られています。この領域はヒストンのメチル化修飾が強く、プロモーター活性が強いことが分かります。

臨床的に OCA が疑われて、SLC45A2 の片方にしか病的変異を認めない症例の、プロモーター領域を Sanger シークエンスで確認すると、14 例中 10 例 (71.6%) にこの欠失が認められました。日本人全体で 3.4%しかない多型なので、かなり高頻度であることが分かります。

この 4 塩基欠失の機能解析を行うと、4 塩基欠失がないものと比較して、ルシフェラーゼアッセイでプロモーター活性が優位に低下しており、ゲルシフトアッセイで転写因子結合能が低下していることが示されました。このことから、プロモーター領域の 4 塩基欠失により SLC45A2 発現が減弱して、病的変異と 4 塩基欠失を併せ持つ人では軽症の OCA4 の症状を呈すると考えられました。

次に、SLC45A2 はメラニン生合成に関係する遺伝子ですので、SLC45A2 発現が下がるこの 4 塩基欠失を持っていると、皮膚色にも影響するかもしれないと考え、健常日本人ボランティア（当院看護師）でこの多型を genotyping して、皮膚色をメラニンインデックスで定量しました。すると、片方のアレルだけに 4 塩基欠失を持っていると若干皮膚色が薄くなり、両方のアレルに欠失を持っていると、眼振は認めないものの OCA のように皮膚色がかなり薄くなることが分かりました。

このことから、原因遺伝子自体の病的変異でなく、発現調節領域の遺伝子多型によっても、OCA の様な低色素を呈したり、それが健常人の皮膚色にも関係していることが示されました。

## Hermansky-Pudlak 症候群 (HPS)

次に Hermansky-Pudlak 症候群 (HPS) についてです。

ヒトの各細胞にはライソゾーム関連小器官という、細胞特異的な小器官があり、各細胞の働きを特徴づけています。メラノサイトであればメラノソーム、血小板であれば血小板凝集能や凝固に関係する濃染顆粒、肺胞 2 型細胞ではサーファクタントを産生する層板体、NK 細胞、CD8T 細胞では細胞障害性顆粒などになります。

これらのライソゾーム関連小器官は多くの膜輸送タンパクの働きにより生成されます。これらの膜輸送タンパクはメラノソーム以外のライソゾーム関連小器官の形成にも関係するため、これらの分子の障害により色素異常に加えて出血傾向、間質性肺炎などの症状を呈します。

### Hermansky-Pudlak症候群(HPS)

- ライソゾーム関連小器官の生合成に関わる遺伝子の変異、機能障害により生じる。
- これまでに11の原因遺伝子・病型が報告されている。
- HPS1、HPS4では低色素以外に**出血傾向、間質性肺炎、大腸炎**を合併する。

病型	MIM	責任遺伝子	染色体座	臨床症状						
				白皮症	出血傾向	間質性肺炎	大腸炎	好中球減少	免疫不全	神経症状
HPS1	203300	<i>HPS1</i>	10q24.2	+++	+++	+++	++	-	-	-
HPS2	608233	<i>AP3B1</i>	5q14.1	++	+	-	+/-	+	+	-
HPS3	614072	<i>HPS3</i>	3q24	+	+	+/-	-	-	-	-
HPS4	614073	<i>HPS4</i>	22q12.1	+++	+++	+++	++	-	-	-
HPS5	614074	<i>HPS5</i>	11p15.1	+	++	+/-	-	-	-	-
HPS6	614075	<i>HPS6</i>	10q24.32	++	++	+/-	-	-	-	-
HPS7	614076	<i>DTNBP1</i>	6p22.3	+++	++	+/-	+/-	-	-	-
HPS8	614077	<i>BLOC1S3</i>	19q13.32	++	+	-	-	-	-	-
HPS9	614171	<i>BLOC1S6</i>	15q21.1	++	-	-	-	+/-	+/-	-
HPS10	617050	<i>AP3D1</i>	19p13.3	++	-	-	+	+	+	+++
HPS11	607289	<i>BLOC1S5</i>	6p24.3	+	+	+/-	+/-	-	+/-	-

林 昌浩、鈴木民夫。皮膚病診療 32: S32-38, 2010 から引用、改変  
Pennamen P et al. *Genet Med.* 22: 1613-1622, 2020

HPS はこれまでに 11 の病型・原因遺伝子が報告されています。日本人で臨床的に問題になるのは HPS1 型と HPS4 型であり、この 2 つについてお話しします。

膜輸送タンパクはいくつかの分子が結合して複合体として機能しています。例えば BLOC3 複合体は、HPS1 と HPS4 の 2 つのタンパクが結合して機能しており、メラノソームの輸送、肺胞 2 型細胞でのサーファクタント産生、血小板濃染顆粒の生合成などに関係しています。

HPS1 もしくは HPS4 どちらかに遺伝子変異があると、BLOC3 複合体の機能異常を生じるため、HPS1 型、HPS4 型ともほぼ同様な症状を呈します。

HPS1 型は日本人の白皮症の約 10% を占めており、皮膚、毛髪、眼の低色素に加えて出血傾向、間質性肺炎、30-40% に肉芽腫性大腸炎を生じます。メラニン合成能は成長とともに徐々に回復しますが、30-40 代以降で肺線維症を発症し、致命的となります。

過去の症例報告を見ると、原因不明の間質性肺炎で入院した患者さんが白皮症を呈しているために皮膚科にコンサルトされ、HPS と診断される例もあり、まれな疾患ですが皮膚



科専門医として認識しておくべき疾患と思われます。電顕で血小板の濃染顆粒がないことも重要な所見で、遺伝子変異が同定されれば診断が確定します。

HPS4型はまれでHPS1型と同様の症状を呈し、両者を鑑別するには遺伝子解析が必要になります。

### おわりに

「色が薄くなる疾患」のうち、先天性色素異常症である眼皮膚白皮症、Hermansky-Pudlak 症候群についてお話しました。

OCAの原因遺伝子の病的変異だけでなく、発現調節領域の多型によりOCAの症状を呈したり、遺伝子多型が皮膚・毛髪の色にも関係することが分かってきました。

本日のテーマが先生方の日常診療のご参考になれば幸いです。ご清聴ありがとうございました。