

# 難病診療連携センター研修会

2022年10月13日(木)  
於:山形大学医学部

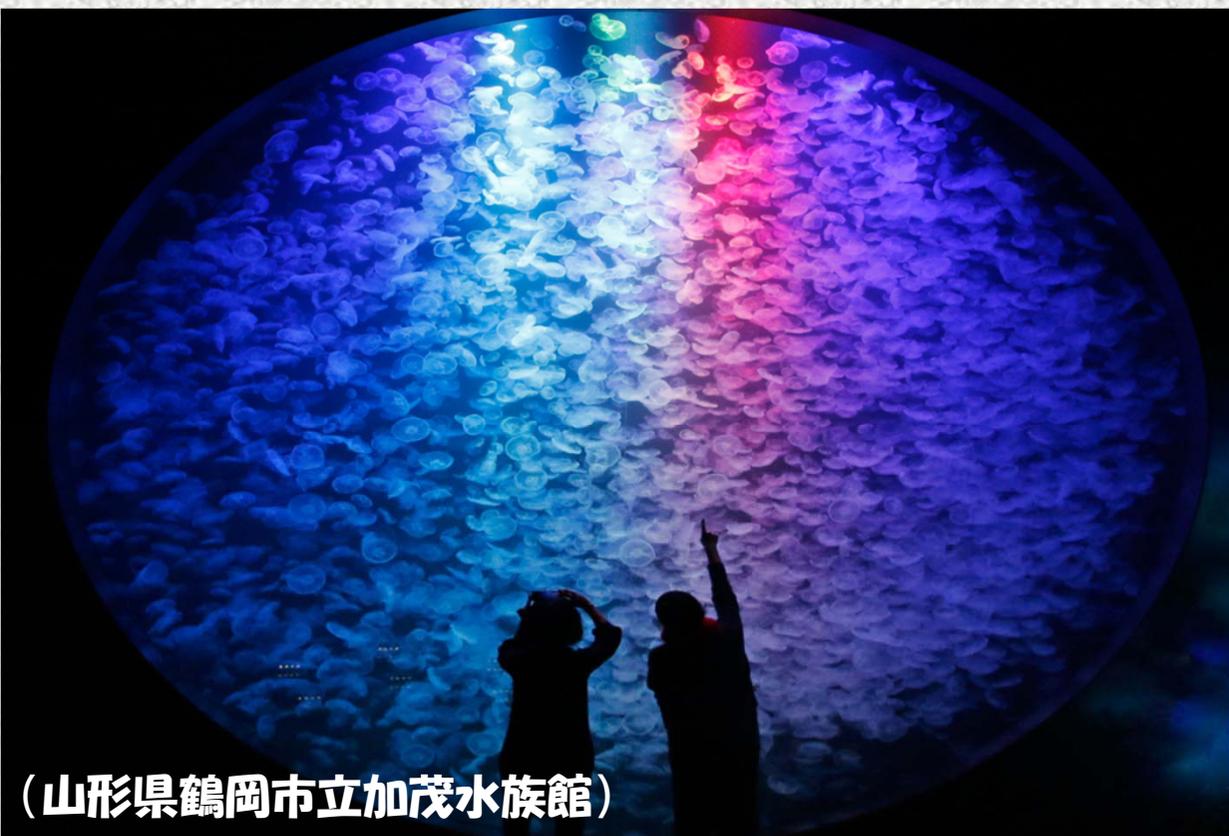
皮膚科疾患

## 眼皮膚白皮症

鈴木民夫

山形大学医学部

皮膚科学講座



(山形県鶴岡市立加茂水族館)

# 眼皮膚白皮症 (oculocutaneous albinism: OCA)



- 皮膚の色調は、一見して白皮症とわかる明らかに白い皮膚の患者もいるが、かならずしも白皮症と認識できないような患者もいる。
- 重症型の場合、皮膚はピンク色を示し、**白毛**、**羞明**、**視力障害**を生じ **眼振**を伴う。幼少児期の場合、蒙古斑を認めないのも特徴の一つである。
- わずかでもメラニン合成が進行する場合、成長とともに色素が出現し、金髪あるいは黒褐色の髪になる患者もいる。

# 眼皮膚白皮症について (oculocutaneous albinism: OCA)

非症候型眼皮膚白皮症 (non-syndromic OCA: 合併症を伴わない。)

メラニンの減少・欠損による症状のみを呈するタイプ。

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): 狭義のOCA

症候型眼皮膚白皮症 (syndromic OCA :合併症を伴なう。)

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 (出血傾向)

チェディアック・東症候群 (白血球巨大顆粒と免疫不全)

\* グリセリ症候群 (免疫不全と神経症状)

Phenotype (MIM number)	Gene (MIM number)
<b>1. Non-syndromic OCA</b>	
• OCA1	TYR (*606933)
OCA1A (#203100)	
OCA1B (#606952)	
• OCA2 (#203200)	OCA2 (*611409)
• OCA3 (#203290)	TYRP1 (*115501)
• OCA4 (#606574)	SLC45A2 (*606202)
• OCA5 (#615312)	4q24
• OCA6 (#113750)	SLC24A5 (*609802)
• OCA7 (#615179)	LRMDA (C10orf11) (*614537)
• OCA8	DCT (*191275)
<b>2. Syndromic OCA</b>	
<b>a. Hermansky-Pudlak syndrome (HPS)</b>	
• HPS1 (#203300)	HPS1 (*604982)
• HPS2 (#608233)	AP3B1 (*603401)
• HPS3 (#614072)	HPS3 (*606118)
• HPS4 (#614073)	HPS4 (*606682)
• HPS5 (#614074)	HPS5 (*607521)
• HPS6 (#614075)	HPS6 (*607522)
• HPS7 (#614076)	DTNBP1 (*607145)
• HPS8 (#614077)	BLOC1S3 (*609762)
• HPS9 (#614171)	BLOC1S6 (*604310)
• HPS10 (#617050)	AP3D1 (*607246)
• HPS11	BLOC1S5 (*607289)
<b>b. Chediak-Higashi syndrome (#214500)</b>	
	LYST (*606897)
<b>c. Griscelli syndrome (GS)</b>	
• GS1 (#214450)	MYO5A (*160777)
• GS2 (#607624)	RAB27A (*603868)
• GS3 (#609227)	MLPH (*606526)

## Summary of causative genes/loci for oculocutaneous albinism (OCA)

眼皮膚白皮症 (OCA) は、眼、皮膚、頭髪のメラニンの欠損、あるいは減少を特徴とする比較的稀な常染色体劣性遺伝性疾患である。症候型と非症候型を合わせて、これまでに **23種類のサブタイプ、22種類の遺伝子** が同定・報告されている。

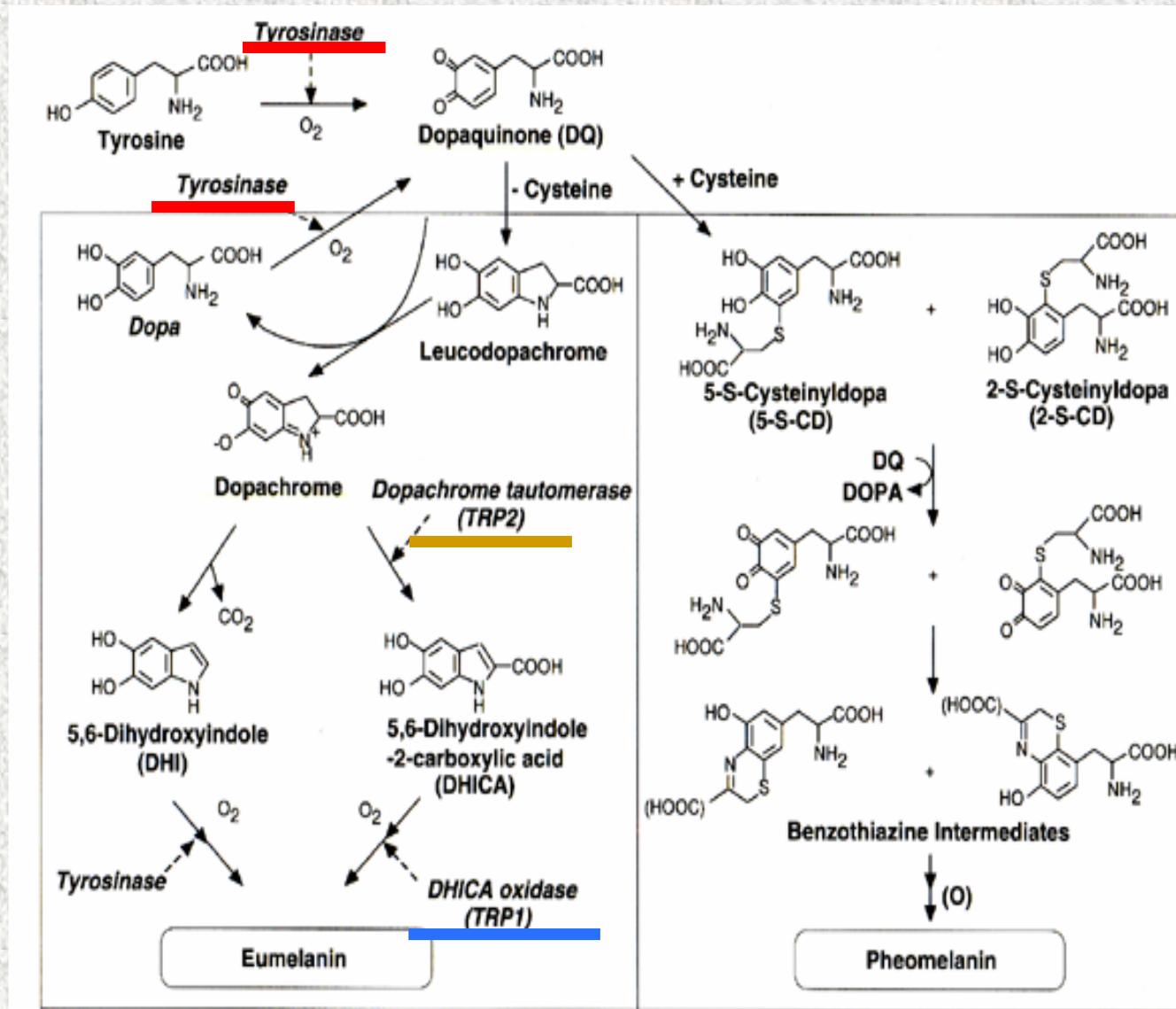
なお、Ocular albinism (OA) FHONDA もOCAに加えると、25種類となる。

# 非症候型眼皮膚白皮症の原因遺伝子の機能

## Biosynthesis of melanin

サブタイプ	原因遺伝子
<u>OCA1</u>	<u>TYR</u>
OCA2	OCA2
<u>OCA3</u>	<u>TYRP1</u>
OCA4	SLC45A2
OCA5	?
OCA6	SLC24A5
OCA7	LRMDA (C10orf11)
<u>OCA8</u>	<u>DCT</u>

OCA1,3,8の原因遺伝子産物はメラニンが合成に必要な酵素であり、遺伝子変異により酵素活性が減少、消失する。



# 非症候型眼皮膚白皮症の原因遺伝子の機能

サブタイプ	原因遺伝子		基質	局在場所
OCA1	<i>TYR</i>			
<u>OCA2</u>	<u><i>OCA2</i></u>	➡	Cl <sup>-</sup>	メラノソームステージⅢ-Ⅳ
OCA3	<i>TYRP1</i>			
<u>OCA4</u>	<u><i>SLC45A2</i></u>	➡	H <sup>+</sup> /sugar co-transport?	メラノソームステージⅢ-Ⅳ
OCA5	?			
<u>OCA6</u>	<u><i>SLC24A5</i></u>	➡		
OCA7	<i>LRMDA (C10orf11)</i>		Na <sup>+</sup> /Ca <sup>2+</sup> and K <sup>+</sup> antiport?	TGN, ミトコンドリア (メラノソーム?)
OCA8	<i>DCT</i>			

TYRとTYRPsの酵素活性は中性域が至適であり、  
酸性条件下では活性が低下する。

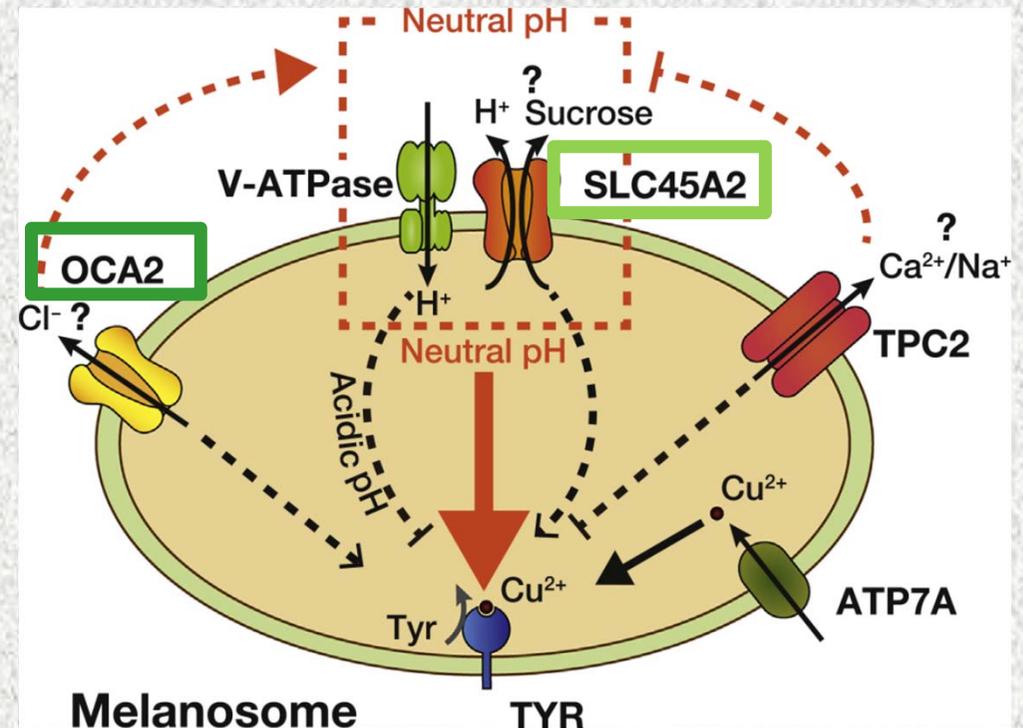
→メラノソーム内のpHを調節することによりメラニン合成  
をコントロールできる。

# 非症候型眼皮膚白皮症の原因遺伝子の機能

サブタイプ	原因遺伝子	基質	局在場所
<u>OCA2</u>	<u>OCA2</u>	Cl <sup>-</sup>	メラノソームステージⅢ-Ⅳ
<u>OCA4</u>	<u>SLC45A2</u>	H <sup>+</sup> /sugar co-transport?	メラノソームステージⅢ-Ⅳ

**OCA2** は、メラノソームのpHのpositive regulator、およびER/GolgiからメラノソームへのTYRの膜輸送を促進する。

**SLC45A2 (OCA4)** は、メラノソーム内のH<sup>+</sup>排泄を促進し、pHを中性化するとともにGolgiからメラノソームへのTYRの膜輸送を促進する。



Phenotype  
(MIM number)

Gene  
(MIM number)

### 1. Non-syndromic OCA

▪ OCA1	TYR	(*606933)
OCA1A (#203100)		

Summary of  
causative genes/loci  
for oculocutaneous

メラニン合成障害によるメラニンの欠損、あるいは減少による症状に加えて、合併症状を伴うタイプであり、**出血傾向、免疫不全、神経症状**等を伴う。

▪ OCA8	DCT	(*191275)
--------	-----	-----------

### 2. Syndromic OCA

#### a. Hermansky-Pudlak syndrome (HPS)

▪ HPS1 (#203300)	HPS1	(*604982)
▪ HPS2 (#608233)	AP3B1	(*603401)
▪ HPS3 (#614072)	HPS3	(*606118)
▪ HPS4 (#614073)	HPS4	(*606682)
▪ HPS5 (#614074)	HPS5	(*607521)
▪ HPS6 (#614075)	HPS6	(*607522)
▪ HPS7 (#614076)	DTNBP1	(*607145)
▪ HPS8 (#614077)	BLOC1S3	(*609762)
▪ HPS9 (#614171)	BLOC1S6	(*604310)
▪ HPS10 (#617050)	AP3D1	(*607246)
▪ HPS11	BLOC1S5	(*607289)

#### b. Chediak-Higashi syndrome (#214500)

	LYST	(*606897)
--	------	-----------

メラニン合成障害、あるいは減少による  
徴とする比較的稀な**常染色体劣性遺伝性疾患**である。  
症候型と非症候型を合わせて、原因遺伝子としてこれまでに**20種類の遺伝子**が同定・報告されている。

なお、Griscelli syndrome (GS)もOCAに加えると、23種類となる。

Frequency of OCA subtypes among Japanese patients (2007~2020)

Subtype	Number (frequency)
OCA1	38 (20.0%)
OCA2	16 (8.4%)
OCA3	2 (1.1%)
OCA4	48 (25.3%)
HPS1	28 (14.7%)
HPS2	1 (0.5%)
HPS3	3 (1.6%)
HPS4	4 (2.1%)
HPS5	1 (0.5%)
HPS6	3 (1.6%)
HPS9	1 (0.5%)
fair skin/unknown	45 (23.7%)
Total	190 (100%)

## Frequency of OCA subtypes

(Okamura, et al. PCMR, 2021)

稀なタイプであるHPS2, HPS3, HPS5, HPS6, HPS9の症例が見つかった。典型的な症状を呈するHPS1と4は、HPSの中では最も多かった。

**HPS合計：  
41名 / 190名 (21.6%)**

# Hermansky-Pudlak Syndrome ( HPS )



常染色体劣性遺伝性疾患

3徴

- 眼皮膚白皮症
- 出血傾向
- セロイド・リポフスチン様物質の全身組織への沈着

( *Hermansky F and Pudlak P, Blood :1959* )

# Hermansky-Pudlak Syndrome ( HPS )

リソソーム関連小器官 (lysosome-related organelles) の生合成障害に伴う機能異常によって発症する。

- 眼皮膚白皮症 ←メラノソーム
- 出血傾向 ←血小板内濃染顆粒
- Ceroid-lipofuscin lysosomal storage ←リソソーム

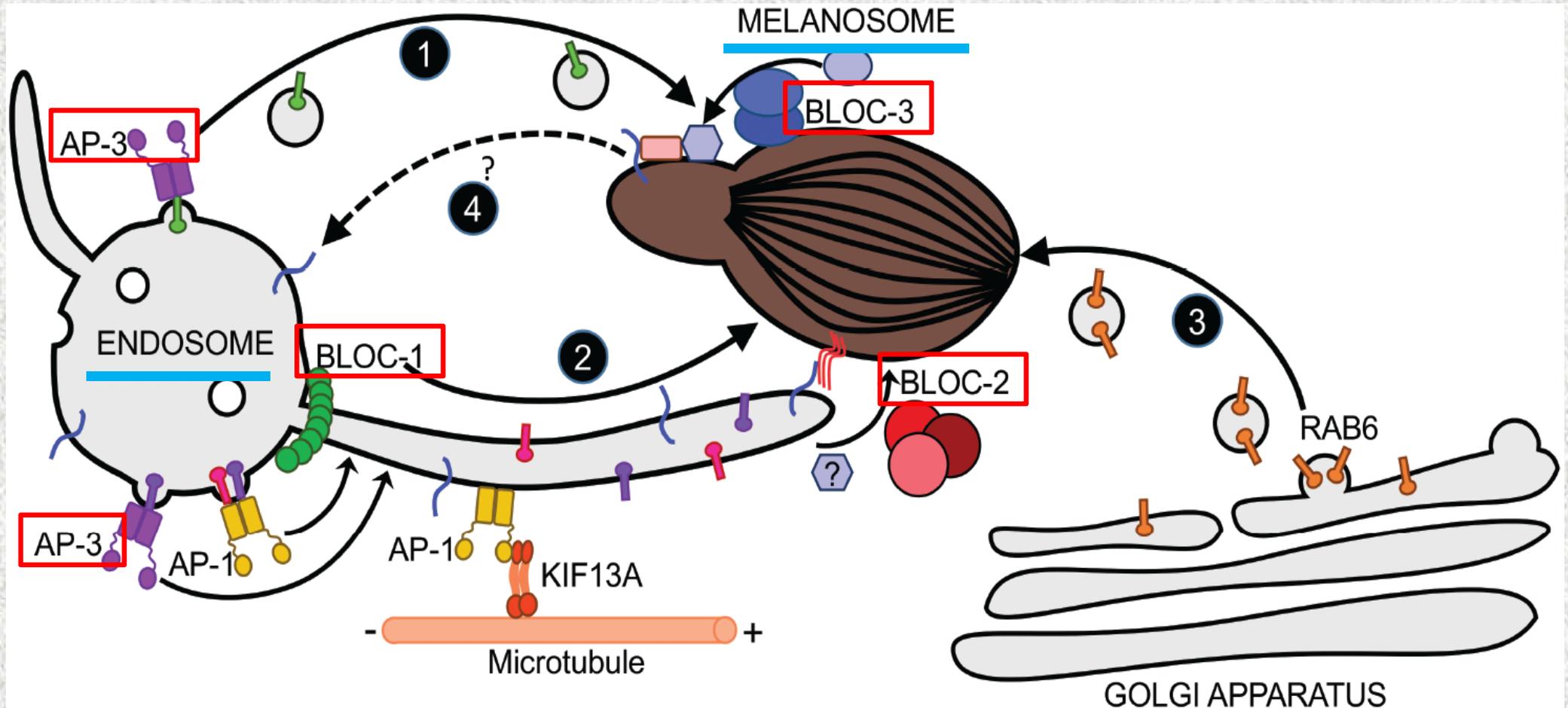
# Hermansky-Pudlak Syndrome ( HPS )

---

予後を決定する重要な合併症:

- 間質性肺炎(中年期以降)
- 肉芽腫性大腸炎(青年期以降)
- 腎不全
- 心筋症

# HPS complexes and mechanisms of cargo delivery to melanosomes



## Melanosome Cargo

TYR	OCA2
TYRP1	DCT
ATP7A	MART-1

## SNARE Proteins

VAMP7
t-SNARE complex

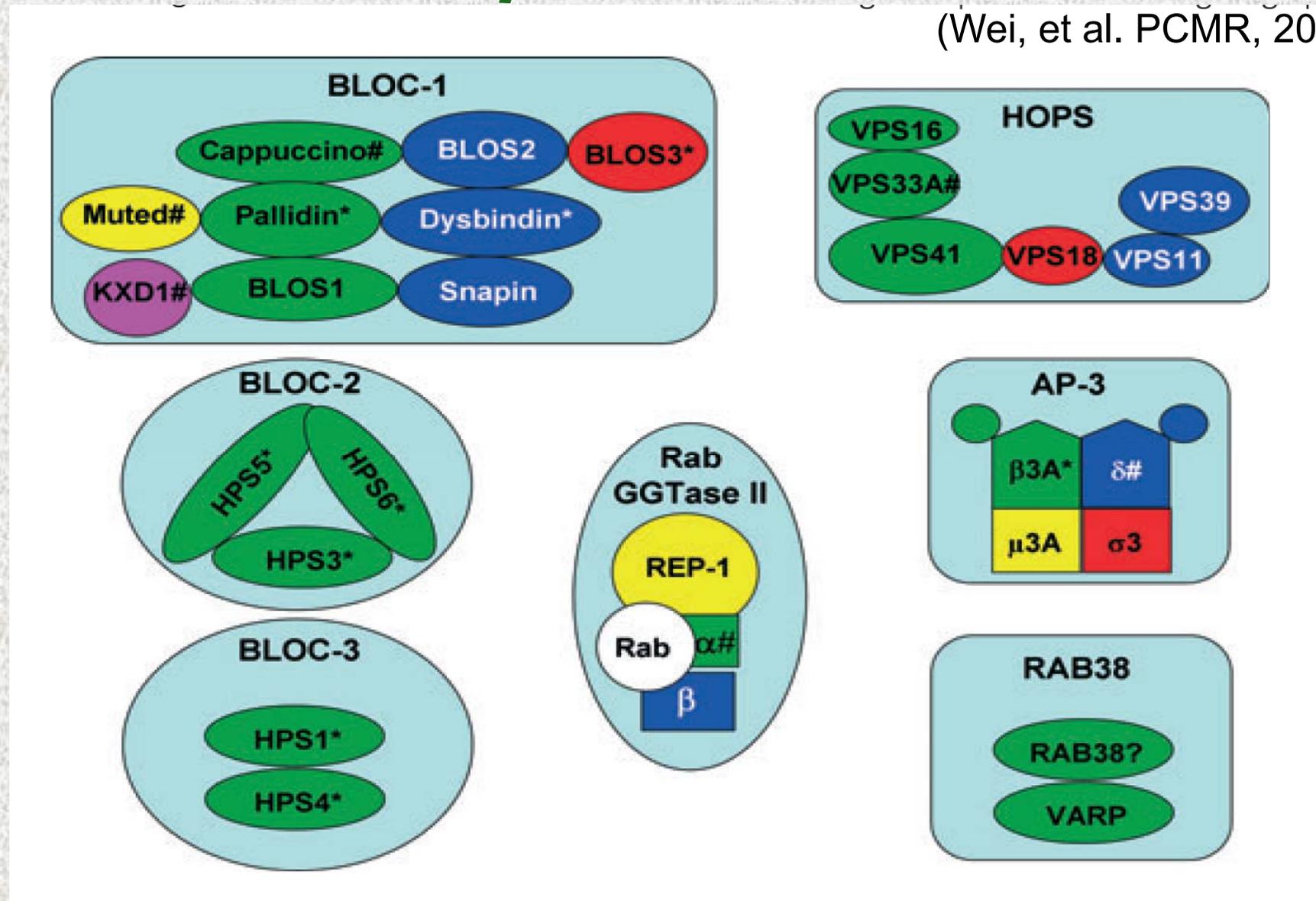
## RABs and Effectors

RAB32/38-GDP
RAB32/38-GTP
VARP

(Bowman, et al. Traffic, 2019)

# HPS complexes and mechanisms of cargo delivery to melanosomes

(Wei, et al. PCMR, 2012)



**BLOC** : biogenesis of lysosome-related organelles complex

	<b>BLOC-1</b>	<b>BLOC-2</b>	<b>BLOC-3</b>	<b>AP-3</b>
<b>HPS subtype</b>	HPS7, HPS8, HPS9, HPS11	HPS3, HPS5, HPS6	HPS1, HPS4	HPS2, HPS10
<b>Worldwide frequency (high frequency areas)</b>	Very rare; ~10 mutations	Rare (HPS3 is common in Puerto Rico.)	Rare (HPS1 is more common in Puerto Rico, an isolated village in Swiss Alps and Japan)	Very rare
<b>Putative function</b>	Central role in cargo transport carrying melanosomal proteins.	Downstream of BLOC-1 in cargo transport. Maturation of melanosome	Guanine nucleotide exchange factor for RAB32/38. Retrograde trafficking from melanosomes	Budding formation of vesicles, Cargoes sorting
<b>Clinical features</b>				
<b>Hypopigmentation in skin, hair, irises</b>	Mild to moderate. Severity varies depending on patients.	Mild	Mild to severe	Mild
<b>Eye manifestation</b>	Mild to moderate	Severe	Mild to severe	Mild
<b>Complications</b>				
<b>Pulmonary fibrosis</b>	none	none	<b>High frequency</b>	Low frequency
<b>Others</b>	HPS9; mild thrombocytopenia and leukopenia,  (Fernandez A et al. PCMR 2021)	colitis	colitis	<b>neutropenia, immunodeficiency, hemophagocytic lymphohistiocytosis (rare)</b> HPS10; neurological abnormalities,

# 小児慢性特定疾病対策

医療費の自己負担分の一部が助成されます。

## 14 皮膚疾患群

1. 眼皮膚白皮症(先天性白皮症、ヘルマンズキー・パドラック症候群)
2. 先天性魚鱗癬
3. 表皮水疱症
4. 膿疱性乾癬(汎発型)
5. 色素性乾皮症
6. レックリングハウゼン(Recklinghausen) 病(神経線維腫症 I 型)

(小児慢性特定疾病情報センターホームページより)

# 難病疾患対策

医療費の自己負担分の一部が助成されることがあります。

2017年7月に眼皮膚白皮症が指定難病の一つに加えられた。

## 164 眼皮膚白皮症(症候型を含む)の診断基準

### A. 症状:(皮膚症状)

1. 皮膚が色白であり、日焼け(tanning)をしない。 2. 生下時より毛髪の色調が白色、淡黄色、黄色、淡い茶色、銀灰色のいずれかである。

### (眼症状)

3. 虹彩低色素が観察される。

4. 眼振が観察される。

### B. 検査所見:

1. 眼底検査にて、眼底低色素や黄斑低形成が観察される。

2. 視力検査にて、矯正不可能な低視力がある。

C. 鑑別診断:まだら症、脱色素性母斑、尋常性白斑、炎症後脱色素斑ではないこと。

D. 遺伝学的検査: 原因遺伝子遺伝子の変異

## 診断

Definite: A-1、-2とB-1をすべて満たし、さらにA-3、-4、B-2のいずれか1つ以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの。

Probable: A-1、-2とB-1をすべて満たし、さらにA-3、-4、B-2のいずれか1つ以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの。

Possible: A-1、-2とB-1を満たすもの。

(難病情報センターホームページより)

# 難病疾患対策

医療費の自己負担分の一部が助成されることがあります。

さらに、

164 眼皮膚白皮症(症候型を含む)の重症度分類

A. **症候型の眼皮膚白皮症** ヘルマンスキー・パドラック症候群、チェディアック・東症候群、グリセリ症候群)と診断され、以下の症状のうち少なくとも一つを満たす場合。

1. ヘルマンスキー・パドラック症候群: 矯正不能な視力障害(良好な方の眼の矯正視力が0.3未満)、血小板機能障害による出血、汎血球減少、炎症性腸疾患、肺線維症

2. チェディアック・東症候群: 急性増悪状態(発熱と黄疸をとめない、肝脾腫、全身のリンパ節腫脹、汎血球減少、出血傾向を来した病態)、繰り返す全身感染症、神経症状(歩行困難、振戦、末梢神経障害)

3. グリセリ症候群: てんかん、筋緊張低下、末梢神経障害、精神発達遅滞、汎血球減少、繰り返す全身感染症

B. **非症候型の眼皮膚白皮症**と診断され、さらに良好な方の眼の**矯正視力が0.3未満**である。

**判定:** A. あるいはB. を満たす場合、重症とし、対象とする。

(難病情報センターホームページより)