

眼皮膚白皮症に関する研究

研究分担者	鈴木民夫	山形大学医学部皮膚科	教授
研究協力者	岡村 賢	山形大学医学部皮膚科	助教
研究協力者	齋藤 亨	山形大学医学部皮膚科	助教

研究要旨

希少疾患である眼皮膚白皮症患者に対する診療・指導を適切に行うためには、診療ガイドラインの有効活用が重要である。そのためには、医療従事者への広報、ならびに患者に対して正しい知識の普及が重要である。一方で、患者情報を集積してレジストリを拡充することを目的として、国内施設からの遺伝子診断の依頼を引き受け、その結果を集積した。

A. 研究目的

日本人における眼皮膚白皮症の頻度は、数万人に1人といわれている。そのために日常診療で遭遇することは比較的稀であり、十分な知識と経験を持っている医療関係者は少ない。しかし、患者に遭遇した時には、診療ガイドラインを参考にすることにより、診断・診療、患者への生活指導を適切に行うことが可能となる。そこで、眼皮膚白皮症診療ガイドラインならびにその補遺の啓蒙・普及を行い、本症に対する医療レベルの均てん化を行うと同時に、正しい診断のためには遺伝子診断が最も正確で簡便であることから、遺伝子診断の推奨とその結果を用いた患者レジストリの充実・症例の追加を行う。

B. 研究方法

眼皮膚白皮症診療ガイドラインおよび同補遺を主に医療従事者に学会や研究会の講演を通じて解説・広報を行う。また、患者会と連絡を取り合っ、患者会での正しい知識の普及と個別相談に応じる。既に患者会における講演・相談は実績があり、今後も継続する。一方で、我々の施設では、眼皮膚白皮症を含む遺伝性色素異常症の症例の遺伝子診断を行っていることから、その結果をレジストリに追加していく。

(倫理面への配慮)

研究内容は山形大学医学部倫理委員会の承認を得ている。また、個人の特定がなされないように十分な配慮を行なう。

C. 研究結果

1. 日本皮膚科学会総会、同地方会等において本ガイドラインの内容について解説し、普及を

行った。また、患者会である日本アルビニズムネットワークの代表者とメールにて連絡を取り合い、コロナ禍収束後に具体的なサポートについて相談することとした。

2. 患者レジストリについては、遺伝子診断を実施した症例が24名増え、合計250症例になった。詳細は表1に示す通りである。

D. 考察

1. 広報について：診療ガイドライン普及のためには、患者および医療関係者への地道な広報が重要であり、そして、最も確実な方法であることから、講演会や学会等で本疾患の啓蒙・普及に務めた。今後も継続的な活動が必要と考える。

2. 患者レジストリについて：①以前から、日本人では、OCA4型が多いと我々のグループは報告してきたが、症例数が増えるにしたがってその傾向はさらに明らかになっている。海外では、アフリカ系の民族ではOCA2型、その他の多くの民族ではOCA1型が最も頻度が高いとの報告があるが、それに対して、4型が多いというのは日本人のユニークな特徴の1つである。その原因については明らかではないが、4型原因遺伝子である *SLC45A2* の主な変異については創始者効果があることが報告されており、それが原因の1つである可能性はある。

②HPSが眼皮膚白皮症疑いの患者の中の20.8%を占め、そのうち、HPS1が12.8%であった。一般にHPSは世界的にも稀な疾患と言われているが、日本人の眼皮膚白皮症患者の中では、5人い1人はHPSであることが判明した。つまり、日本ではHPSはさほど稀なタイプではないことが明らかになった。

③臨床的に眼皮膚白皮症を疑われ、我々のところで遺伝子診断を施行した患者のうち、実は眼皮膚白皮症ではなく、まだら症であった症例が2名(0.8%)、ワールデンブルグ症候群が4例(1.6%)、そして、健常人の範疇に入る“色白”と判明した症例が40例(16%)いることが分かった。これらのことは、眼皮膚白皮症は重症例や典型例においては診断が比較的容易な疾患ではあると思われているが、必ずしも診断が容易とは限らないことを示している。また一方で、過剰診断された症例が16%いたことも明らかとなり、正確な診断には遺伝子診断が必要であることが、改めて明らかとなった。

E. 結論

診療ガイドラインの啓蒙・普及が重要である。また、遺伝子診断は正確な診断、正確な患者レジストリ体制の構築のために必要である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① Fernández A, et al.: Genetics of non-syndromic and syndromic oculocutaneous albinism in human and mouse. *Pigment Cell Melanoma Res.* 34(4): 786-799, 2021
- ② Saito T, et al.: Impact of a SLC24A5 variant on the retinal pigment epithelium of a Japanese patient with oculocutaneous albinism type 6. *Pigment Cell Melanoma Res.* 35(2): 212-219, 2022
- ③ Nagatani K, et al.: Report of two Japanese patients with piebaldism including a novel mutation in KIT. *J Dermatol.* 48(2):e94-e95, 2021
- ④ 鈴木民夫：Hermansky-Pudlak 症候群患者における遺伝カウンセリング。皮膚病診療。44(3):205-209, 2022

2. 学会発表

- ① 鈴木民夫、岡村 賢、齋藤 亨、荒木勇太、穂積 豊：当科における色素異常症遺伝子スクリーニングについて、第393回日本皮膚科学会山形地方会、2021年4月29日
- ② 鈴木民夫：教育講演52：最新の色素異常症遺伝子解析 第120回日本皮膚科学会総会、パシフィコ横浜：横浜市、2021年6月10-13日
- ③ 鈴木民夫：教育講演2：眼皮膚白皮症の分子メカニズムと患者指導 第45回日本小児皮膚科学会学術大会、ウエスティンホテル東京、東京、2021年7月3・4日

- ④ 鈴木民夫：教育セミナー：色素異常症に関わる最近の話題：色白、白斑、色素斑日本皮膚科学会長崎地方会第345回例会、2021年7月25日
- ⑤ 鈴木民夫、その他：日本人の眼皮膚白皮症6型(OCA6)：マウスモデルによる SLC24A5 遺

表 1

眼皮膚白皮症サブタイプ	2021年度に新しく診断された患者数(人)	2007年からの累積患者数(人)	比率(%)
OCA1	3	49	19.6
OCA2	1	19	7.6
OCA3	0	2	0.8
OCA4	7	62	24.8
OCA5	0	0	0
OCA6	0	1	0.4
OCA7	0	0	0
OCA8	0	0	0
HPS1	1	32	12.8
HPS2	0	2	0.8
HPS3	1	4	1.6
HPS4	1	6	2.4
HPS5	0	1	0.4
HPS6	1	6	2.4
HPS7	0	0	0
HPS8	0	0	0
HPS9	0	1	0.4
HPS10	0	0	0
HPS11	0	0	0
OA1	1	1	0.4
まだら症	0	2	0.8
WS	0	4	1.6
正常範囲(色白)	4	40	16
サブタイプ不明	4	18	7.2
計	24	250	100

OCA:眼皮膚白皮症、HPS：ヘルマンズキー・パドブラック症候群、OA:眼白皮症、WS：ワールデンブルグ症候群

伝子の機能解析、日本人類遺伝学会第 66 回
大会、2021 年 10 月、web 開催

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

