

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 25 日現在

機関番号：11501  
 研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2010 ～ 2012  
 課題番号：22591236  
 研究課題名（和文） 遺伝性色素異常症病因遺伝子の機能の解明  
 研究課題名（英文） Functional analyses of the genes responsible for hereditary pigment disorders  
 研究代表者  
 鈴木 民夫（SUZUKI TAMIO）  
 山形大学・医学部・教授  
 研究者番号：30206502

研究成果の概要（和文）：稀な疾患である遺伝性色素異常症症例の集積に努め、100 症例以上の遺伝子診断を行ない、遺伝子変異型と臨床症状との関連性を明らかにし、その結果をデータベース化した。また、遺伝性対側性色素異常症（DSH）の病態解析を行い、①DSH 発症にウイルス感染の関係を強く示唆する結果を得た。②DSH の患者では健常人に比べ IFN-1 の下流に位置するいくつかの遺伝子の発現が過剰になっていることを示した。

研究成果の概要（英文）：We have collected more than 100 samples of patients with hereditary pigment disorders, which are rare in the world, and genetically diagnosed them. The results have been reported. And we have investigated the pathomechanism of dyschromatosis symmetrica hereditaria (DSH), and found some interesting data showing association between virus infection and DSH.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012年度	600,000	180,000	780,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・皮膚科学

キーワード：メラニン、色素細胞、遺伝子変異、眼皮膚白皮症、メンブレントラフィック

## 1. 研究開始当初の背景

ヒトの色素として最も重要な役割を担っているメラニン、メラノサイトのメラノソーム内で合成され、最終的にはメラノソームごと近隣のケラチノサイトに受け渡される。メ

ラノソームはメラニンを合成、保持する唯一の細胞内小器官である。このメラノソーム内でメラニン合成に直接関わっている分子をはじめ、メラノソームの合成、成熟に必須とされる分子、メラノサイトの発生、分化に特異

的に関与する分子などが、近年次々に明らかにされてきた<sup>1)</sup>。これらの分子の遺伝子異常は、程度の差や他の随伴症状の有無の違いはあるものの、結果としてメラニン合成障害を起こし、臨床的には遺伝性色素異常症をもたらす。我々の研究対象とする疾患の学術的背景は以下のようなものである。

**Waardenburg 症候群 (WS) :** 原因遺伝子のひとつである *MITF* は、これまでにわずか 10 余りの遺伝子変異しか報告されていない。我々は日本人 WS2A 症例の *MITF* 遺伝子を解析して初めて日本人症例における変異を明らかにした<sup>2)</sup>。

**遺伝性対側性色素異常症 (DSH) :** 我々が世界に先駆けてその原因遺伝子が *ADARI* である事を明らかにして以来、これまでに世界中から 100 余りの遺伝子変異が報告されてきた。その一方で、病態は依然として全く不明であり、今後の研究課題となっている。

**眼皮膚白皮症 (OCA) :** これまでに 4 種類の原因遺伝子が報告され、いずれの遺伝子産物もメラノソームに局在し、直接メラニン合成に関わっている。東洋人における OCA のサブタイプ別頻度は、国際的にも他の報告がなくきわめて重要な結果である。

**Hermansky-Pudlak 症候群 (HPS) :** メラノソームのみならず、いくつかの細胞内小器官の機能障害を伴い、出血傾向や間質性肺炎を引き起こす。皮膚科分野のみならず、内科領域、さらに細胞生物学等の幅広い領域において活発に研究されている。

- 1) Tomita Y, Suzuki T : *Am J Med Genet* 131C: 75-81 (2004)
- 2) Monma F, Suzuki T et al. : *J Dermatol Sci* 52: 64-66 (2008)

## 2. 研究の目的

- (1) 先ず臨床的アプローチとして、国内は

もとより海外からも新たなる WS, DSH, OCA, HPS 症例の集積に努め、新たな遺伝子変異型と臨床症状との関連性を明らかにし、その結果をデータベース化する。また、その一連の原因遺伝子スクリーニングの過程で原因遺伝子が特定できないサブタイプ分類不能例については、メラニン合成に関わることが明らかでありながらこれまでにヒトでは遺伝子異常が見つからない遺伝子について網羅的にスクリーニングし、これまでに全く報告のない新しい原因遺伝子を明らかにする。

- (2) 遺伝子変異によって発症する臨床症状がどのような機序で生じるかを明らかにすることをもう一つの目的とする。上記疾患の中で特に ①OCA3: 日本人にはこれまでに報告のない OCA 3 型原因遺伝子 (*TYRP1*) の野生型と変異型のそれぞれの機能解析、②DSH: 原因遺伝子である *ADARI* 遺伝子の皮膚における機能は全くと言っていいほど解明されていないので、まずは機能を明らかにすることをもう一つの目的とする。

## 3. 研究の方法

- (1) 臨床的アプローチとしては、遺伝性色素異常症患者(特に上記 4 疾患: WS, DSH, OCA, HPS) の検体を集積し、遺伝子診断を行う。そして、これまでの方法では原因遺伝子が明らかにならなかった原因遺伝子不明症例について、候補遺伝子の種類を増やしてそれらの遺伝子の変異スクリーニングを行った。
- (2) 一部の検体については、エクソーム解析により網羅的に変異スクリーニングを行った。
- (3) 基礎的なアプローチとして、OCA 3 の病態解析、および DSH に対してはウイルス感染への感受性の変化を調べ、原因遺伝子の機能解析を行った。

#### 4. 研究成果

(1) 遺伝性色素異常症の遺伝子診断を行った。眼皮膚白皮症 (OCA) についてはこれまでに101人の患者を集積し、遺伝子診断により下記のようなサブタイプを明らかにした。

Subtype	Number of cases
OCA 1	17 (16.8%)
OCA 2	7 ( 6.9%)
OCA 3	2 ( 2.0%)
OCA 4	17 (16.8%)
HPS 1	16 (15.9%)
HPS 4	2 ( 2.0%)
Unclassified	40 (39.6%)
Total	101 (100%)

OCA1とOCA4、ならびにHPS1の頻度が高いことはこれまでの報告通りであるが、OCA3 (下記2を参照) やHPS4が複数例存在していることが明らかになった。特筆すべき点である。また、原因遺伝子不明例が40%存在することから、上記以外の未知の遺伝子が日本人眼皮膚白皮症の主要遺伝子の1つであることが示唆される。

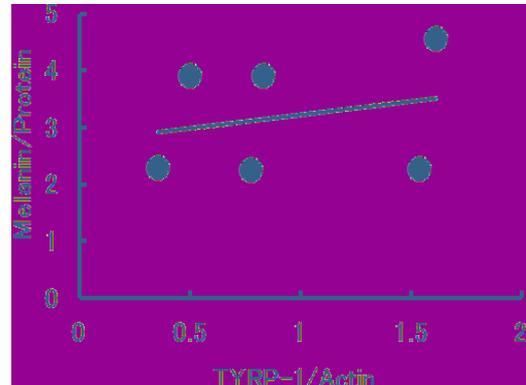
(2) OCA3 症例の遺伝子診断：症例は1歳女児。生下時より頭髪が金色、褐色の眉毛と虹彩、両親に比べ白色の皮膚を呈した。臀部には小さいながらも蒙古斑が認められた。



他の症状としては、眼振はなく、わずかに日焼けによる色素沈着も認め、OCA としては軽症であった。OCA3 の原因遺伝子である *TYRP1*

に c.88T>C, p.C30R と c.1100delG, p.367fsX384 の変異を認めた。これらはいずれも新規遺伝子変異であった。後者のフレームシフトを伴う変異については明らかに病的変異であるが、前者のミスセンス変異についてはメラニン合成機能消失について明らかでなかったため、OCA3 型モデルマウスより樹立した培養メラノサイトを使用して *in vitro* でメラニン合成活性の消失を確認した。以上より、本症例を OCA3 の compound heterozygote と診断した。日本人で初めての報告である。

(3) OCA3の病態解析の目的で、(2)と同様にOCA3型モデルマウスより樹立した培養メラノサイトにヒト野生型の *TYRP1* の安定発現株を樹立した。そして、*TYRP1* 発現量とメラニン合成能の相関関係の有無を調べた。その結果、明らかな相関関係はなく、*TYRP1* はメラニン合成の律速酵素ではないことが確かめられた。



(4) 遺伝性対側性色素異常症 (DSH) に関しては、43例の患者試料の集積を行い、うち31名に原因遺伝子である *ADARI* 遺伝子に病的変異を認めた。一方で、12名には変異を認めなかった。変異をみとめなかった症例の臨床症状はいずれも非典型例であり、DSHではない可能性がある。また一方で、DSHに対して *ADARI* 以外の第2の原因遺伝子の存在が示唆された。

(5) 遺伝性対側性色素異常症 (DSH) の病態

解析については、メラノーマ細胞で安定ノックダウン細胞を樹立し、各種ウイルス（計18種類）に関する感受性を調べた。その結果、ある種のウイルスに対して、ノックダウン細胞でコントロール細胞に比べ感受性が高くなる現象が認められた。現在その詳細を検討中である。DSH発症に関する病態とウイルス感染の関係を強く示唆するものである。

(6) DSHの病態に関連して、原因遺伝子である*ADARI*はIFN-1の反応を抑制する機能が報告されてきた。そのことから、*ADARI*の1つのアリの機能異常によって生じるDSHの患者では、IFN-1の抑制が減弱していることが予想された。そこで、DSHの患者の末梢血においてIFN-1の下流に位置し、その発現がIFN-1によって増強するいくつかの遺伝子の発現を調べた。その結果、*IFI27*, *IFI44L*, *IFIT1*, *ISG15*, *RSAD2*, *SIGLEC1*の発現が健常コントロールに比べて増強していた。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 18 件)

- ① Abe Y, Tamiya G, Nakamura T, Hozumi Y, and Suzuki T: Association of melanogenesis genes with skin color variation among Japanese females. *J Dermatol Sci* 69:167-172 (2013) 査読有 doi:pil: S0923-1811(12)00326-X.
- ② 鈴木民夫、金田眞理、種村 篤、その他: 尋常性白斑診療ガイドライン、日皮会誌 (2012)、122、1725-1740 査読有
- ③ Rice GI, Kasher PR, Suzuki T, Crow YJ, et al.: Mutations in *ADARI* cause Aicardi-Goutières syndrome associated with a type I interferon signature. *Nat Genet* 44:1243-1248 (2012) 査読有 doi: 10.1038/ng.2414
- ④ Kawaguchi M, Hayashi M, Suzuki T et al.: Eleven novel mutations of the *ADARI* gene in dyschromatosis symmetrica hereditaria. *J Dermatol Sci* 66:245-246 (2 査読有 012) doi: 10.1016/j.jdermsci.2012.01.009.
- ⑤ Yajima I, Kumasaka MY, Suzuki T, Kato M et al.: Reduced GNG2 expression levels in mouse malignant melanomas and human melanoma cell lines. *Am J Can Res* 2:322-329 (2012) PMID:22679562 [PubMed]PMCID:PMC3365811 査読有
- ⑥ Shimanuki M, Takeda K, Kawaguchi M, Suzuki T, and Shibahara S: Lipocalin-type prostaglandin D synthase as a marker for the growth potential of melanocyte-lineage cells in the human skin. *J Dermatol* 39: 699-704 (2012) 査読有 10.1111/j.1346-8138.2011.01485.x
- ⑦ Kono M, Kondo T, Ito S, Suzuki T, et al.: Genotype analysis in a patient with oculocutaneous albinism 1 minimal pigment type *Br J Dermatol* 166:896-898 (2012) 査読有 doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10690.x.
- ⑧ Bilen N, Aktürk AS, Kawaguchi M, Suzuki T et al.: Dyschromatosis symmetrica hereditaria: a case report from Turkey, a new association and a novel gene mutation. *J Dermatol* 39:857-858 (2012) 査読有 doi: 10.1111/j.1346-8138.2012.01575.x.
- ⑨ Oiso N, Kimura M, Suzuki T, et al.: Blaschkitis-like eruptions with hypodontia and low I $\kappa$ B kinase gamma expression. *J Dermatol* 39: 941-943 (2012) 査読有 doi: 10.1111/j.1346-8138.2011.01493.x.
- ⑩ Oshimo T, Fukai K, Suzuki T, et al.: Pediatric case report: clinical profile of a patient with PCWH with p.Q377X nonsense mutation in the SOX10 gene. *J Dermatol* 39: 1022-1025 (2012) 査読有 doi: 10.1111/j.1346-8138.2012.01671.x.
- ⑪ Oiso N, Murata I, Suzuki T, et al.: Dermoscopic features of

- dyschromatosis symmetrica hereditaria. *J Dermatol* 38: 91-93 (2011) 査読有 doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.01110.x.
- ⑫ Narita T, Oiso N, Suzuki T et al.: Two children with a mild or moderate piebaldism phenotype and a father with no leukoderma in a family with the same recurrent missense mutation in the kinase domain of *KIT*. *Euro J Dermatol* 21:446-447 (2011) 査読有 doi: 10.1684/ejd.2011.1350
- ⑬ Yamada M, Hayashi M, Suzuki T et al.: Oculocutaneous Albinism Type 3: a Japanese Girl With Novel Mutations in *TYRP1* gene. *J Dermatol Sci* 64:217-222 (2011) 査読有 doi: 10.1016/j.jdermsci.2011.09.005
- ⑭ Murata T, Yagi Y, Tanioka M, Suzuki T, et al.: Dyschromatosis symmetrica hereditaria with acral hypertrophy. *Euro J Dermatol* 21:649-650 (2011) 査読有 doi: 10.1684/ejd.2011.1486
- ⑮ Arase A, Wataya-Kaneda M, Suzuki T, et al.: Repigmentation of leukoderma in a piebald patient associated with a novel c-KIT gene mutation, G592E, of the tyrosine kinase domain. *J Dermatol Sci* 58: 147-149 (2011) 査読有 doi: 10.1016/j.jdermsci.2011.08.006
- ⑯ Narita T, Oiso N, Suzuki T et al.: Generalized vitiligo and associated autoimmune diseases in Japanese patients and their families. *Allergol Int* 60:505-508 (2011) 査読有 doi: 10.2332/allergolint.11-0A-0303
- ⑰ Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T, et al., on behalf of the Vitiligo Global Issue Consensus Conference panelists: Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: The Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res* 25:E1-13 (2011) 査読有 doi: 10.1111/j.1755-148X.2012.00997.x.
- ⑱ Murata I, Hayashi M, Suzuki T et al.: Mutation Analysis of Patients with Dyschromatosis Symmetrica Hereditaria: Five Novel Mutations of the *ADARI* Gene. *J Dermatol Sci* 58: 218-220 (2010) 査読有 doi: 10.1016/j.jdermsci.2010.04.001.
- [学会発表] (計 11 件)
- ① Genetic variants in pigmentation genes, skin color, and risk of skin cancer in Japanese: T. Suzuki, Y. Abe, J. Yoshizawa, Y. Hozumi, T. Nakamura, G. Tamiya, 62th Annual Meeting of The American Society of Human Genetics (Moscone Center, San Francisco, USA) 2012, 11, 6-10
- ② Hereditary hypo-pigmentary disorders: T. Suzuki, M. Hayashi, 22nd World Congress of Dermatology (COEX Convention and Exhibition Center, Seoul, Korea) 2011, 5, 24-29
- ③ A Case of epidermolytic palmoplantar keratoderma with knuckle pads: Hayashi M, Nakano H, Sawamura D, T. Suzuki, 22nd World Congress of Dermatology (COEX Convention and Exhibition Center, Seoul, Korea) 2011, 5, 24-29
- ④ What's new in albinism among Japanese 2011: T. Suzuki, 21st International Pigment Cell Conference (Palais des Congrès of Bordeaux, Bordeaux, France) 2011, 9, 20-24
- ⑤ Association of the melanogenesis genes with Japanese skin color: Y. Abe, Y. Hozumi, G. Tamia, T. Suzuki, 21st International Pigment Cell Conference (Palais des Congrès of Bordeaux, Bordeaux, France) 2011, 9, 20-24
- ⑥ Generalized vitiligo and related autoimmune disorders in Japanese patients and their families: N. Oiso, K. Fukai, T. Narita, K. Kabashima, A. Kawada, T. Suzuki, 21st

- International Pigment Cell Conference (Palais des Congrès of Bordeaux, Bordeaux, France) 2011, 9, 20-24
- ⑦ Oculocutaneous albinism 1 minimal pigment type; a case report on the analysis of genotype-phenotype correlation: M. Kono, T. Kondo, S. Ito, T. Suzuki, K. Wakamatsu, S. Ito, Y. Tomita, 21st International Pigment Cell Conference (Palais des Congrès of Bordeaux, Bordeaux, France) 2011, 9, 20-24
- ⑧ Albinochip: a universal genetic diagnosis for all known mutations associated to albinism: E. Moltó, A. Fernández, C. Phillips, M. Torres, O. Maronas, B. Arveiler, F. Morice-Picard, A. Taïeb, R. Aquaron, V. Schiaffino, M. Hayashi, T. Suzuki, M. Martínez, M. J. Trujillo, C. Ayuso, Á. Carracedo, L. Montoliu, 21st International Pigment Cell Conference (Palais des Congrès of Bordeaux, Bordeaux, France) 2011, 9, 20-24
- ⑨ Hypopigmentary disorders: a better understanding from a genetic view: T. Suzuki, The 9th International Symposium of the Cutaneous Biology Research Institute (Yonsei University, Seoul, Korea) 2011, 10, 1
- ⑩ Dermal lobular capillary hemangioma: M Hayashi, T. Suzuki, The 1st Eastern Asia Dermatology Congress (Hotel New Otani Hakata, Fukuoka, Japan) 2010, 9, 30-10, 3
- ⑪ Nephrogenic systemic fibrosis: Two includes clinically different phenotypes; A study on Japanese patients: N. Abe, Y. Matsumoto, Y. Mitsuhashi, F. Momma, T. Suzuki, R. Tsuboi, The 1st Eastern Asia Dermatology Congress (Hotel New Otani Hakata, Fukuoka, Japan) 2010, 9, 30-10, 3

[図書] (計6件)

- ① 山口 徹ら編、今日の治療指針 2013 私はこう治療している、P1067、尋常性白斑: 鈴木民夫 医学書院、2013
- ② 滝川雅浩ら編、皮膚疾患最新の治療 2013 - 2014、P234-235、尋常性白斑: 鈴木民夫 南江堂、2013
- ③ 上出良一編、匠に学ぶ皮膚科外用療法、P85-88、色素異常症: 林昌浩、鈴木民夫 全日本病院出版会、2012
- ④ 塩原哲夫ら編、今日の皮膚疾患治療指針第4版、P43-47、びまん性色素沈着をきたす疾患、P605-614、色素異常症: 鈴木民夫 医学書院、2012
- ⑤ 山口 徹ら編、今日の治療指針 2011 私はこう治療している、P1056-1057、そばかす、肝斑、黒皮症: 鈴木民夫 医学書院、2011
- ⑥ 太陽紫外線防御研究委員会編、からだど光の事典、P143-148、メラノサイト: 鈴木民夫 朝倉書店、2010

[その他]

ホームページ:

<http://minfo2.id.yamagata-u.ac.jp/hifuka/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 民夫 (SUZUKI TAMIO)  
山形大学・医学部・教授  
研究者番号: 30206502

(2) 研究協力者

穂積 豊 (HOZUMI YUTAKA)  
山形大学・医学部・技術専門員  
阿部 優子 (ABE YUKO)  
山形大学・大学院医学系研究科・院生  
岡村 賢 (OKAMOTO KEN)  
山形大学・大学院医学系研究科・院生  
荒木 勇太 (ARAKI YUUA)  
山形大学・大学院医学系研究科・院生