

Hermansky-Pudlak 症候群

半 田 誠*

Hermansky-Pudlak Syndrome

Makoto HANDA*

Key words : Hermansky-Pudlak syndrome, storage pool deficiency, dense granules, oculocutaneous albinism, Hermansky-Pudlak protein

1. 概念・歴史

Hermansky-Pudlak 症候群 (HPS) は、1959 年、眼・皮膚色素脱出症 (oculocutaneous albinism) に、血小板機能的低下に基づく出血傾向と、骨髄に異様な色素沈着物を有する網内系細胞を認める二人の患者を記載したチェコの医師、Hermansky と Pudlak にちなんで命名された¹⁾。彼らの報告後、症例が集積され、全身のチロシナーゼ陽性メラニン色素脱出とセロトニンなどの血小板濃染顆粒 (dense granules) 内容物の欠損による血小板放出異常症 (δ storage pool deficiency : δ SPD) に起因した出血傾向、そして必須ではないが、組織局所網内系細胞でのライソソーム酵素活性低下に基づいたセロイド様物質の沈着 (accumulation of ceroid-like material) を併せ持つ常染色体劣性の遺伝形式を有する一群の先天性疾患に対して、用いられるようになった²⁾。

2. 病態・遺伝子解析

2-1. 病 態

全身の種々のシステムに異常をきたす HPS

の病態は、ライソソームやそれに関連した細胞内小器官 (lysosome-related cytoplasmic organelles : メラノソーム, 血小板濃染顆粒, アズール顆粒などの種々の白血球顆粒) の形成やその部位への物質輸送 (trafficking & sorting) に関与する因子の先天性異常に起因する²⁾³⁾。その結果、物質の生合成過程においてメラニン色素の生成・一時的貯蔵部位であるメラノソームへの物質輸送, 血小板濃染顆粒へのセロトニンやアデノシンヌクレオチドなどの輸送, そしてライソソームへのライソソーム酵素の輸送・貯留に異常を来したものである。そして、メラニン色素の貯蔵障害による眼・皮膚色素脱出症, 濃染顆粒内容物の欠損による血小板機能異常に基づく出血傾向, そしてライソソーム活性の異常に基づく網内系細胞に取り込まれ分解されるべき老廃物の沈着に起因した肺線維症, 肉芽腫性大腸炎 (granulomatous colitis), 腎炎や心筋炎などが起こる。

2-2. 分類・遺伝子異常

ライソソームやそれに関連した細胞内小器官であるメラノソームや濃染顆粒の形成やそこへの物質輸送に関わっている遺伝子としていくつかの分子が、患者ならびに HPS 類似の表現系

* 慶應義塾大学医学部輸血センター [〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35]
Blood Center, Keio University School of Medicine [35 Shinjuku-ku Tokyo 160-8582, Japan.]
Tel : 03-3353-1211, Fax : 03-3353-9706, E-mail : mhanda@med.keio.ac.jp

を有する突然変異マウス (表 1) やショウジョウバエあるいは酵母菌を解析することで同定されている²⁾。

2-2-1. HPS-1

1996年、プエルトリコ島北西部やスイス山岳地帯に集積する患者集団ならびに血族結婚に起因した本邦などの孤在例を対象にした異常遺伝子のポジショナルクローニングにより、いままでほかに類似のない新規の700アミノ酸残基より構成された相対分子量80kdの膜蛋白、HPS蛋白をコードする原因遺伝子 (HPS-1) が同定された⁴⁾。10q23に存在し、20個のエクソンより成り立ち、中央部に二つの膜貫通可能性部位 (79~95と369~396) を有するこの遺伝子上で、3種類のframe shift異常 (16bp duplication at Pro 496→ストップ at 586, single-base duplication at Ala 441→ストップ at 451, single-base duplication at Pro 324→ストップ at 451) が、それぞれプエルトリコ集団、日本とアイルランドの孤発例そしてスイス集団で、いずれもホモ接合型で見いだされた。プエルトリコとスイスの患者集団は一つの異常遺伝子をfounderとして発生したもので、ごく稀な疾患にもかかわらず前者の地域での頻度は1:1800と濃厚である。その後、HPSマウスの一つであるpale ear (ep) の異常がHPS蛋白マウスhomologue遺伝子により引き起こされていることがわかり⁵⁾、さらに、日本人も含み非プエルトリコ患者での解析により、少なくとも12カ所の異常遺伝子が見つかる^{2)6)~8)}。そして今まで判明したいずれもがC末端領域に局在し、かつ、すべて一塩基多型のみでミスセンス変異は未だに見いだされていない。HPS蛋白の一次構造で興味ある点は、ライソソームやそれに関連した細胞内小器官の広範な異常症でHPSの表現系に重篤な易感染症を併せ持つ先天性疾患Chediak-Higashi症候群 (CHS) の原因遺伝子産物LYST/Beige蛋白に共通の配列が見られること、そして、そのC末端最後尾にPro-Leu-Leuというチロシナーゼなどに見いだされるメ

表 1 Hermansky-Pudlak 症候群類似変異マウス

変異マウス	染色体	対応ヒト染色体部位	責任遺伝子	平衡障害	ライソソーム	ヒト疾患	備考
1 pale-ear	19	10q23.1-3	HPS 蛋白			HPS-1	
2 pearl	13	5p14.3-q14.3	AP3-β3A			HPS-2	暗順応異常 ^a 中枢神経反射亢進
3 mocha	10	19p13.3	AP3-δ	アリ			
4 pallid	2	15q11.2	pallidin (syntaxin 13 結合蛋白)	アリ			AP3非依存性
5 cappuccino	5	4p15-16		アリ			
6 muted	13	6p21-23/5p15		アリ			
7 gunmetal	14	14q11.2	Rab geranylgeranyl transferase		異常ナシ		α 顆粒異常, 血小板減少
8 subtle gray	3	3q24-28			異常ナシ		
9 cocoa	3	8q13-22			異常ナシ		
10 asher	9	15q21			異常ナシ		
11 ruby-eye	19	10q24-25			異常ナシ		
12 ruby-eye-2	7	11p15/15q11			異常ナシ		
13 light-ear	5	4p16					
14 reduced pigmentation	7	19q13					
15 sandy	13	6p21-23/5p15	Rab27a				肺線維症合併ナシ 白皮症皮膚に局限

文献2)の表を改変追加 a ヒトHPS-2では暗順応は正常 b 15q21に局在する分子モーターのミオシンVa 遺伝子異常と2種類あり

ラノソーム局在シグナル配列を有していることである。ライソソームやメラノソームそして濃染顆粒の原形質膜に共通に発現している特異蛋白のCD 63/granulophysin/LAMP-3や LAMP-2なども同様のソーティング・シグナルを持っていることから、何らかの細胞内輸送経路に関与する可能性が濃厚である。抗体を使用して存在形態を検討した報告では HPS 蛋白は従来より推定されていた膜蛋白ではなく、それ自身あるいはほかの未知の蛋白と 200 kd 以上の高分子複合体を細胞質内で形成し、トランスゴルジ装置 (trans-Golgi network) から標的となる細胞小器官へのカーゴ蛋白の輸送に関係する、細胞質蛋白の可能性が指摘されている⁹⁾。

2-2-2. AP 3 複合体 (HPS-2)

酵母からヒトまでよく保存されたアダプター蛋白 AP 3 複合体は $\beta 3 A$, δ , $\mu 3 A$, $\sigma 3$ の各サブユニットより構成された異種 4 量体で、ゴルジ装置トランス側から標的となるライソソーム関連細胞小器官への LAMP-1 や LAMP-2 などのカーゴ蛋白の clathrin 依存性小胞輸送に関係する¹⁰⁾¹¹⁾。HPS-1 遺伝子に異常の見られなかった HPS 患者のスクリーニングにより、2 人の兄弟で、 $\beta 3 A$ サブユニット遺伝子異常の結果、20 残基の deletion と 580 L \rightarrow R のミスセンス変異をもたらす、複合型ヘテロ接合体例が発見された (HPS-2)¹²⁾¹³⁾。さらにヒトと同様に、HPS マウスである mocha と pearl が、AP 3 複合体マウス homologue のそれぞれ δ ならびに $\beta 3 A$ サブユニット遺伝子により惹起されていることが明らかとなった^{14)~16)}。AP 3 複合体のヒトやマウスの異常症では、CD 63 や LAMP-1 などのライソソーム特異膜蛋白のミスソーティングの結果、これらの蛋白の細胞表面での過剰発現が認められる¹²⁾。HPS-1 の症状に加え、HPS-2 では、繰り返す上気道感染と顆粒球減少、そしておそらく内耳障害に起因した平衡失調や難聴などの神経症状が認められる (これに対応した pearl では平衡障害が認められないが、 δ サブユニットの異常である mocha では認

められる)。したがって、AP 3 複合体がより広範なシステムに関与しており、HPS-2 はもっとも重症型の CHS と軽症型の HPS-1 で形成されたライソソーム関連細胞小器官形成異常症スペクトルムの中間に位置づけられると考えられる。

2-2-3. HPS 類似突然変異マウス

HPS 類似突然変異マウスは 15 種類が報告されており、その表現型と責任遺伝子の存在する染色体部位 (7 種類は遺伝子が同定) の多様性から、ライソソーム関連細胞小器官の形成や機能には、多くの遺伝子が関わっていることが認識できる²⁾¹¹⁾ (表 1)。HPS-2 に認められる内耳異常に起因した平衡障害を示すサブグループには、mocha 以外に muted, pallid そして cappuccino が属し、pallid は膜小胞の融合 (vesicle docking & fusion) に関係する syntaxin 13 (t-SNARE) の結合蛋白である pallidin の、cappuccino は少なくとも AP 3 複合体に非依存性の経路の障害であることが報告されている¹⁷⁾¹⁸⁾。ライソソームの異常を伴わないグループとして、gunmetal, subtle gray そして cocoa があり、gunmetal は血小板 α 顆粒の異常も合併し ($\alpha\delta$ -SPD), Rab geranylgeranyl transferase の障害による Rab (Rab 27 a の基質) の機能異常が原因である¹⁹⁾²⁰⁾。また、ashen は Rab GTPase である Rab 27 a の異常である²¹⁾。これらのマウスに対応した表現型を有する HPS が存在していることから、HPS-1 と 2 に続くヒト遺伝子が同定されるものと思われる。

3. 臨 床

3-1. 症 状

出血症状、眼・皮膚色素低下症、網内系細胞へのセロイド様物質の沈着を 3 主徴とする²⁾²²⁾。

3-1-1. 出血傾向

放出異常に起因した血小板機能低下 (SPD)

による軽度から中等度の出血症状が幼少時より出現する。もっとも頻度が高いのが鼻出血であり、抜歯や外傷後の出血困難や月経過多などが既往歴としてあることが多い。アスピリンの服用で症状は顕性化することがある。ほかの放出機構異常症と比較すると、止血は遷延し血小板や赤血球の輸血を必要とすることが稀ならずあり、Gahlらの49例の解析では19例に12時間以上の持続出血や輸血のエピソードが認められた²²⁾。また重篤なものとしては拘束性肺障害に続発した肺出血や肉芽腫性大腸炎に起因した消化管出血などが報告されている。

3-1-2. 皮膚症状

生下時にピンク色の皮膚をした白皮症は全例に認められ、毛髪も白色から茶褐色まで同一の遺伝子異常を有する集団でも個々の症例により変化に富む²²⁾。紫外線への感受性が高いため、日光に過敏で、日焼けにより皮膚は褐色調で、色素沈着により年齢とともに白皮症は目立たなくなる。

3-1-3. 眼症状

青い眼すなわち網膜や虹彩の色素脱出が症例によりその程度はまちまちであるが必ず認められ、羞明によりサングラスを用いていることが多い。網膜上皮の色素低下により視神経の発達障害が認められ、しばしば視力障害者となる弱視が認められ、水平性眼振と斜視が合併することが特徴的であり、年齢とともに早期の白内障もしばしば出現する²³⁾。

3-1-4. 臓器障害

HermanskyとPudlakの報告した患者の一人は呼吸不全で死亡しており、間質の線維化による拘束性肺障害が患者の寿命に大きく関連する。HPS-1遺伝子の16bp重複を有するプエルトリコ人患者のうち約半数が呼吸不全で死亡し²⁴⁾²⁵⁾、本邦での65例の報告のうち46例(71%)が致死的な肺線維症であった²⁶⁾。しかし、スイスの集団例では肺障害は見られず、HPS-1遺伝子の異常を有していても必ずしも全例が罹患するわけではない。病状は進行性で、30~40

代に息切れや呼吸困難などで発症してから1~6年で死亡することが多い。病理学的には肺胞隔壁での泡沫細胞増殖と細胞浸潤に伴う細気管支周囲の線維化そして瀰漫性のハニーカム様変化を特徴として、自己蛍光を発するセロイド様物質が沈着した貪食細胞が認められる。肺以外での細胞内ライソソーム酵素活性の低下に基づく組織障害としては、下痢や下血などを愁訴として肉芽腫性大腸炎が時に見られ、間質性腎炎や心筋炎などの報告もある。組織学的には肝臓や脾臓あるいは骨髄などでもセロイド様物質は同定でき、診断的価値がある²⁾。

3-2. 検査所見(血小板機能)・診断

血小板濃染顆粒内容物の欠損による血小板放出異常症(δ ストレージプール病)に起因した出血傾向とともに眼皮皮膚白皮症と特徴的な眼症状(水平性眼振と弱視)を有する先天性疾患として診断は比較的容易である。しかしながら、不全型や肺機能障害などの臓器障害が前景となった場合は、的確な診断が成されないことがある。ここでは、血小板機能についてのみ記す。

出血時間は全例で中等度以上の延長を示す。血小板凝集能では、ADP、コラーゲン、エピネフリンなどの2次凝集の低下もしくは欠如を示すのが普通であるが、明らかな異常を観察できないこともしばしばで、注意を要する。そして、凝集惹起物質の濃度が高く刺激が強いときは正常対照との差がはっきりせず、たとえばコラーゲンの低濃度を用いることで凝集解離が明らかとなる(図1)。血小板放出能は凝集能に比較してより信頼できる検査で、濃染顆粒内容物のATPやセロトニンの含量ならびに放出の欠損が全例に認められる(δ SPD)。通常、lumi-aggregometerによるATPの放出を血小板凝集と同時にモニターするか(図2)、濃染顆粒に特異的に取り込まれかつ放出される緑色蛍光物質メパクリン(キナクリン)をフローサイトメータで検出する(取り込みも低下する)²⁷⁾か、あるいはセロトニンの血小板含量や放出量を解析する(HPLCによる測定法, SRL)。一方、 α

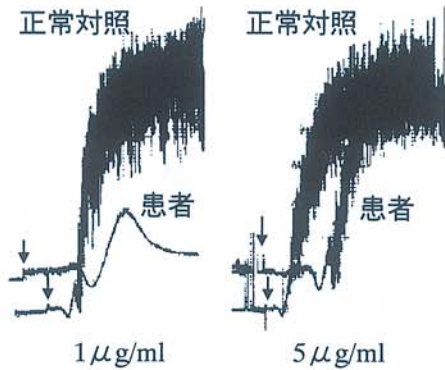


図 1 Hermansky-Pudlak 症候群患者の血小板凝集
患者 (36 歳, 女性) のクエン酸加多血小板血漿にコラーゲン (子牛腱由来懸濁液) を加えて凝集計で血小板凝集を観察した。低濃度 (1 $\mu\text{g/ml}$) のコラーゲンで患者血小板の二次凝集の欠如が明らかとなる。高濃度 (5 $\mu\text{g/ml}$) では、正常対照と比較して、lag time の延長が観察される。

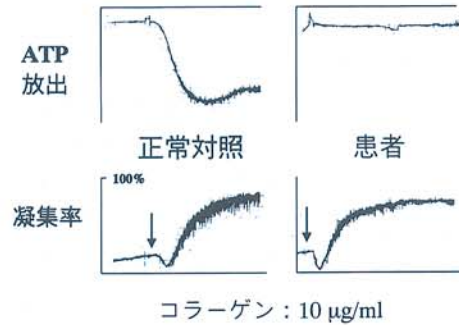
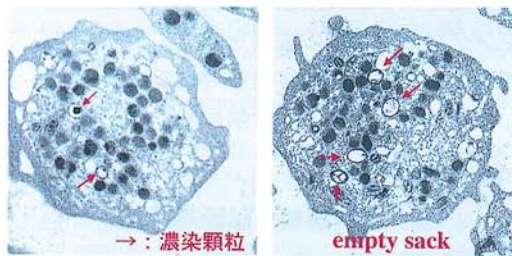


図 2 Hermansky-Pudlak 症候群患者の血小板放出能
患者 (40 歳, 男性) のクエン酸加多血小板血漿を使用して、コラーゲン (10 $\mu\text{g/ml}$) により惹起される血小板凝集と ATP の放出をルミアグリゴメータで同時に観察した。一見して正常対照と変わらない凝集曲線を示すにもかかわらず、患者では濃染顆粒からの ATP 放出が欠如している。凝集計だけでは本症の放出障害を検出できないことが時々あり、注意を要する。

Hermansky-Pudlak Syndrome

患者血小板の電顕像

正常対照 患者 (40才♂)



uranaffin stain

図 3 Hermansky-Pudlak 症候群患者の血小板の電子顕微鏡像
患者 (40 歳, 男性) の血小板を uranaffin 染色のもと、透過型電子顕微鏡にて観察した。正常対照の血小板には通常 1~2 個の濃染顆粒 (矢印) が観察される。一方、患者では、内容物の欠如した異常な濃染顆粒 (empty sack, 矢印) が増加しているのが観察された。本例では、顆粒内容物のソーティング機構に異常があることが推察できる。

顆粒の異常 (α あるいは $\alpha\delta\text{SPD}$) はみられず、 β トロンボグロブリンや血小板第 4 因子の血小板含量や放出能は通常正常範囲内である。顆粒



図 4 Hermansky-Pudlak 症候群患者の正面像
患者 (40 歳, 男性) の皮膚はピンク色で、毛髪は茶褐色、水平性眼振と斜視が認められる。網膜色素脱出に起因した羞明によりサングラスを用いている。

内容物の含量測定や放出試験を行うことでより精度の高い診断が得られる。確定診断は電子顕微鏡による濃染顆粒の異常 (内容物の欠損, 形成異常) を確認することである。とくに生体アミンと親和性の高いウラニウムイオンを用いた uranaffin 染色は有用である²⁸⁾。濃染顆粒への物質輸送機構の障害が原因とされるため、そこにターゲットされるべき蛋白 (たとえば特異的な膜蛋白である CD 63 や、ATP やセロトニンなどの内容物) が欠損するが、顆粒膜自体の形成には大きな変化がみられない場合がある

(empty sack)²⁹⁾ (図 3)。

3-3. 症例呈示

40歳の男性で、主訴は鼻出血、歯肉出血。5～6歳時より打撲による皮下出血や鼻出血がしばしば起り、外傷や抜歯により止血困難のため病院で応急処置を受けることがたびたびあった。1年ほど前より、1日2～3回の鼻出血が度々現れるようになった。最近では歯肉からも常時出血が持続するようになった。生下時より眼皮膚白子症で先天性眼振と強度の弱視が認められた。血族結婚はないが両親は同じ地方の出身で、患者の3人の兄弟に異常なし。皮膚はピンク色で虹彩は青く、毛髪は茶褐色であった(図 4)。本人の言では、年齢とともに色が濃くなってきたとのこと。規則的な水平性眼振を認め、強度の弱視と羞明のためサングラスをかけている。皮膚に紫斑や皮下出血は認めなかった。胸部単純X-Pと胸部CTスキャンでは異常なく、検査成績では、血小板数: $267 \times 10^3/\mu\text{l}$ 、出血時間(IVY): 20分以上(正常5分以内)、血小板粘着能: 12.7%(30～100%)、血小板凝集能: コラーゲン ($1\sim 8 \mu\text{g}/\text{ml}$)、エピネフリン ($0.1\sim 10 \mu\text{g}/\text{ml}$)、ADP ($2\sim 10 \mu\text{M}$)、アラキドン酸 ($1\sim 2 \text{mM}$) で凝集解離と二次凝集の欠如、リストセチン ($0.6\sim 1.5 \text{mg}/\text{ml}$) は異常なし、Lumi-aggregometer: コラーゲン凝集に伴うATP放出反応の欠如(図 2)、血小板セロトニン含量: $2.0 \text{ng}/10^9$ 血小板(正常対照, $762 \text{ng}/10^9$ 血小板)、 βTG 含量: $859 \text{ng}/10^9$ 血小板(正常対照, $993 \text{ng}/10^9$ 血小板)、血小板形態解析(透過型電子顕微鏡): uranaffin 染色にて、患者血小板では内容物のない複数の濃染顆粒(empty sack)が認められた(図 3)。以上より δSPD が存在することが証明され、特徴的な身体所見などから、HPSと診断された。血小板より分離したmRNAを鋳型としたRT-PCR産物の解析では、少なくともHPS-1ならびにAP3複合体 $\beta 3\text{A}$ サブユニットの点変異も含めた塩基配列の異常はこの患者では認められなかった。この患者は、通常の鼻出血はトラネキサム酸($1.5 \text{g}/$

日、分3)の内服で充分マネージが可能であったが、時々、DDAVP(酢酸デスマプレッシン, $0.3 \mu\text{g}/\text{kg}$) 点滴投与と耳鼻科的局所タンポン処置が必要となった。また、歯肉出血は歯科的管理による歯周囲炎の治療で消失した。しかし、抜歯後の遷延性出血に対して血小板輸血が施行された。

3-4. 治療(出血の管理)

日常の止血管理はトラネキサム酸やアミノカプロン酸の経口投与が効果的で、生理時の出血過多にも利用できる。持続的な鼻出血や通常の抜歯などの小外科的処置時では、DDAVP(酢酸デスマプレッシン)の投与($0.2\sim 0.4 \mu\text{g}/\text{kg}$ を20mlの生理食塩水に入れて、20分かけて緩徐に点滴静注、これを8～12時間おきに繰り返す)が有用であるが³⁰⁾、耳鼻科的タンポン挿入などの局所の止血処置が前提である。しかし、まれに出血が遷延する場合や大外科的処置時や分娩時などでは、信頼できる出血予防措置は血小板輸血である。歯肉出血もしばしば見られるが、そのほとんどは歯周囲炎によるもので、ブラッシングなど口腔内の清潔を保つように歯科にて指導する。鉄欠乏性貧血に対しては鉄剤を投与し、アスピリンの服用は禁忌とする。

4. 解析・診断施設

止血の専門家ばかりでなく皮膚科や眼科といった集学的な見地からの解析が必要のため、患者の診断や遺伝子も含めた詳細な解析さらにはそのフォローアップには、著者の施設も含め大学関連施設が適している。遺伝子解析は血小板に残存するmRNAを利用することで効率よく行うことができる。

文 献

- 1) Hermansky F, Pudlak P: Albinism associated with hemorrhagic diathesis and unusual pigmented reticular cells in the bone marrow: Report of two cases with histochemical studies. *Blood* 14: 162, 1959.

- 2) Shotelersuk V, Gahl WA : Hermansky-Pudlak syndrome: models for intracellular vesicle formation. *Mol Genet Metab* **65** : 85-96, 1998.
- 3) Dell'Angelica EC, Mullins C, Caplan S, Bonifacino JS : Lysosome-related organelles. *FASEB J* **14** : 1265-1278, 2000.
- 4) Oh J, Bailin T, Fukai K, Feng GH, Ho L, Mao JI, Frenk E, Tamura N, Spritz RA : Positional cloning of a gene for Hermansky-Pudlak syndrome, a disorder of cytoplasmic organelles. *Nat Genet* **14** : 300-306, 1996.
- 5) Gardner JM, Wildenberg SC, Keiper NM, Novak EK, Rusiniak ME, Swank RT, Puri N, Finger JN, Hagiwara N, Lehman AL, Gales TL, Bayer ME, King RA, Brilliant MH : The mouse pale ear (ep) mutation is the homologue of human Hermansky-Pudlak syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* **94** : 9238-9243, 1997.
- 6) Shotelersuk V, Hazelwood S, Larson D, Iwata F, Kaiser-Kupfer MI, Kuehl E, Bernardini I, Gahl WA : Three new mutations in a gene causing Hermansky-Pudlak syndrome: clinical correlations. *Mol Genet Metab* **64** : 99-107, 1998.
- 7) Oh J, Ho L, Ala-Mello S, Amato D, Armstrong L, Bellucci S, Carakushansky G, Ellis JP, Fong CT, Green JS, Heon E, Legius E, Levin AV, Nieuwenhuis HK, Pinckers A, Tamura N, Whiteford ML, Yamasaki H, Spritz RA : Mutation analysis of patients with Hermansky-Pudlak syndrome: a frameshift hot spot in the HPS gene and apparent locus heterogeneity. *Am J Hum Genet* **62** : 593-598, 1998.
- 8) Horikawa T, Araki K, Fukai K, Ueda M, Ueda T, Ito S, Ichihashi M : Heterozygous HPS1 mutations in a case of hermansky-pudlak syndrome with giant melanosomes. *Br J Dermatol* **143** : 635-640, 2000.
- 9) Oh J, Liu ZX, Feng GH, Raposo G, Spritz RA : The Hermansky-Pudlak syndrome (HPS) protein is part of a high molecular weight complex involved in biogenesis of early melanosomes. *Hum Mol Genet* **9** : 375-385, 2000.
- 10) Odorizzi G, Cowles CR, Rmr SD : The AP-3 complex : a coat of many colours. *Trends in Cell Biol* **8** : 282-288, 1998.
- 11) Le Borgne R, Alconada A, Bauer U, Hoflack B : The mammalian AP-3 adaptor-like complex mediates the intracellular transport of lysosomal membrane glycoproteins. *J Biol Chem* **273** : 29451-29461, 1998.
- 12) Dell'Angelica EC, Shotelersuk V, Aguilar RC, Gahl WA, Bonifacino JS : Altered trafficking of lysosomal proteins in Hermansky-Pudlak syndrome due to mutations in the beta 3A subunit of the AP-3 adaptor. *Mol Cell* **3** : 11-21, 1999.
- 13) Shotelersuk V, Dell'Angelica EC, Hartnell L, Bonifacino JS, Gahl WA : A new variant of Hermansky-Pudlak syndrome due to mutations in a gene responsible for vesicle formation. *Am J Med* **108** : 423-427, 2000.
- 14) Kantheti P, Qiao X, Diaz ME, Peden AA, Meyer GE, Carskadon SL, Kapfhamer D, Sufalko D, Robinson MS, Noebels JL, Burmeister M : Mutation in AP-3 delta in the mocha mouse links endosomal transport to storage deficiency in platelets, melanosomes, and synaptic vesicles. *Neuron* **21** : 111-122, 1998.
- 15) Zhen L, Jiang S, Feng L, Bright NA, Peden AA, Seymour AB, Novak EK, Elliott R, Gorin MB, Robinson MS, Swank RT : Abnormal expression and subcellular distribution of subunit proteins of the AP-3 adaptor complex lead to platelet storage pool deficiency in the pearl mouse. *Blood* **94** : 146-155, 1999.
- 16) Feng L, Seymour AB, Jiang S, To A, Peden AA, Novak EK, Zhen L, Rusiniak ME, Eicher EM, Robinson MS, Gorin MB, Swank RT : The beta3A subunit gene (Ap3b1) of the AP-3 adaptor complex is altered in the mouse hypopigmentation mutant pearl, a model for Hermansky-Pudlak syndrome and night blindness. *Hum Mol Genet* **8** : 323-330, 1999.
- 17) Huang L, Kuo YM, Gitschier J : The pallid gene encodes a novel, syntaxin 13-interacting protein involved in platelet storage pool deficiency. *Nat Genet* **23** : 329-332, 1999.
- 18) Gwynn B, Ciciotte SL, Hunter SJ, Washburn LL, Smith RS, Andersen SG, Swank RT, Dell'Angelica EC, Bonifacino JS, Eicher EM, Peters LL : Defects in the cappuccino (cno) gene on mouse chromosome 5 and human 4p cause hermansky-pudlak syndrome by an AP-3-independent mechanism. *Blood* **96** : 4227-4235, 2000.
- 19) Li W, Detter JC, Weiss HJ, Cramer EM, Zhang Q, Novak EK, Favier R, Kingsmore SF, Swank RT : 5'-UTR structural organization, transcript expression, and mutational analysis of the human rab geranylgeranyl transferase alpha-subunit (RABGGTA) gene. *Mol Genet Metab* **71** : 599-608, 2000.
- 20) Detter JC, Zhang Q, Mules EH, Novak EK, Mishra VS, Li W, McMurtrie EB, Tchernev VT, Wallace MR, Seabra MC, Swank RT, Kingsmore SF : Rab geranylgeranyl transferase alpha mutation in the gunmetal mouse reduces Rab prenylation and platelet synthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* **97** : 4144-4149, 2000.
- 21) Wilson SM, Yip R, Swing DA, O'Sullivan TN, Zhang Y, Novak EK, Swank RT, Russell LB, Copeland NG, Jenkins NA : A mutation in Rab27a causes the vesicle transport defects observed in ashen mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* **97** : 7933-7938, 2000.
- 22) Gahl WA, Brantly M, Kaiser-Kupfer MI, Iwata F, Hazelwood S, Shotelersuk V, Duffy LF, Kuehl EM, Troendle J, Bernardini I : Genetic defects and clinical characteristics of patients with a form of oculocutaneous albinism (Hermansky-Pudlak syndrome). *N Engl J Med* **338** : 1258-1264, 1998.
- 23) Izquierdo NJ, Townsend W, Hussels IE : Ocular findings in the Hermansky-Pudlak syndrome. *Trans Am Ophthalmol Soc* **93** : 191-202, 1995.
- 24) Witkop CJ, Nunez Babcock M, Rao GH, Gaudier F, Summers CG, Shanahan F, Harmon KR, Townsend D, Sedano HO, King RA, et al. : Albinism and Hermansky-Pudlak syndrome in Puerto Rico. *Bol Asoc Med P R* **82** : 333-339, 1990.
- 25) Nakatani Y, Nakamura N, Sano J, Inayama Y, Kawano N, Yamanaka S, Miyagi Y, Nagashima Y, Ohbayashi C, Mizushima M, Manabe T, Kuroda M, Yokoi T, Matsubara O : Interstitial pneumonia in Hermansky-Pudlak syndrome: significance of florid foamy swelling/degeneration (giant lamellar body degeneration) of type-2 pneumocytes. *Virchows Arch* **437** : 304-313, 2000.
- 26) 岡野昌彦, 佐藤篤彦, 千田金吾, 早川啓史, 岩田政敏, 安田和雅, 志知泉, 須田隆文, 小杉伊三夫 : Hermansky-Pudlak 症候群における間質性肺炎の検討. *日本胸部疾患*

- 学会誌 **29** : 1596-1602, 1991.
- 27) Wall JE, Buijs-Wilts M, Arnold JT, Wang W, White MM, Jennings LK, Jackson CW : A flow cytometric assay using mepacrine for study of uptake and release of platelet dense granule contents. *Br J Haematol* **89** : 380-385, 1995.
- 28) Richards JG, Da Prada M : Uranaffin reaction : a new cytochemical technique for the localization of adenine nucleotides in organelles storing biogenic amines. *J Histochem Cytochem* **25** : 1322-1326, 1977.
- 29) McNicol A, Israels SJ, Robertson C, Gerrard JM : The empty sack syndrome: a platelet storage pool deficiency associated with empty dense granules. *Br J Haematol* **86** : 574-582, 1994.
- 30) Van Dorp DB, Wijermans PW, Meire F, Vrensen G : The Hermansky-Pudlak syndrome. Variable reaction to 1-desamino-8D-arginine vasopressin for correction of the bleeding time. *Ophthalmic Paediatr Genet* **11** : 237-244, 1990.