

結節性硬化症において特異的に減少する蛋白p40の機能解析 2

研究協力者 吉川邦彦, 金田真理 (大阪大学医学部皮膚科)
金田安史 (大阪大学医学部遺伝子治療)

研究要旨

我々は以前より結節性硬化症の病態解明のために、本症において特異的に減少する蛋白p40を同定し、このp40の機能解析を行ってきた。前回までにp40の正常細胞における機能を解析し、p40が核膜とクロマチンDNAの結合に関与する蛋白であること。p40量と細胞のviabilityとは相関しており、p40の減少により細胞の増殖能が低下し、細胞死がおこってくる。さらに、この細胞死が、S期末での細胞周期の停止の為に二次的に起こってきたapoptosisの誘導による可能性を示した。

今回我々は、結節性硬化症患者由来培養細胞がp40減少細胞と同様の機能を示すかどうかを検討した。その結果結節性硬化症患者由来培養細胞においてもS期末での細胞周期の停止の為に二次的にapoptosisが誘導され、p40減少細胞と同様の機能を示す事が確認された。

はじめに

我々は以前より結節性硬化症 (TSC) の病因解明のために、本症において特異的に減少する蛋白p40を同定し、このp40の機能解析をおこなってきた^{1,2,4,5,6,8}。前回までにp40の正常細胞における機能を解析し、p40が構造的には核膜とクロマチンDNAの両方に結合しているアンカー蛋白である可能性をp40の免疫電顕、p40の抽出条件の検討を用いて示唆してきた⁷。

さらに、lac switch inducible gene expression systemを用いてsense-p40 (Sp40), antisense-p40 (AS-p40) を導入したクローンのp40の発現量と細胞の分裂、増殖能の比較検討を行って、p40の機能の解析を試みた。その結果

- 1) 細胞のviabilityはp40量と相関しており、p40の減少により細胞の増殖能が低下し、細胞死がおこってくること、
- 2) タンネル法を用いて検討した結果この細胞死がapoptosisによる事を確認した。

また、FACSを用いて、これら細胞の細胞周期に及ぼす影響を検討した結果3) apoptosisの誘導がS期の終わりでの細胞周期の停止のために二次的に起こってきた可能性が示唆された。

そこで今回我々は、TSC患者由来培養細胞がp40減少細胞と同様の機能を示すかどうかを検討した^{3,10}。

材料及び方法

組織染色法

生検にて採取した正常ヒトおよびTSC患者の皮膚のパラフィン標本より連続切片を作製し、一次抗体として抗PCNA抗体 (CALBIOCHEN) と抗MPP2抗体 (TOYOBO) を二次抗体としてアルカリホスファターゼ結合抗マウスあるいは抗ラビット抗体 (DAKOPATTS) を用いて染色しフクシンで発色した。

間接蛍光抗体法

正常ヒト表皮とTSC患者表皮より、EDTAトリプシンを用いて表皮細胞を分離しサイトスピンにてスライド硝子に

標本を作製した後99%メタノール1%酢酸を用いて固定し、p40に対するモノクロナル抗体M108、抗PCNA抗体、抗MPP2抗体で染色し、FITC結合二次抗体を用いて発色すると同時にタンネル法を用いてアポトーシスの程度をしらべた。

正常ヒトとTSC患者由来線維芽細胞を8-チャンバースライドガラスに培養し、前述した方法で間接蛍光抗体法にて観察した。

正常ヒトおよびTSC患者の皮膚組織を抗体M108を一次抗体、FITC結合抗マウスIgMを二次抗体として間接蛍光抗体法にて観察した。Counterstainingとして、ヘキスト33258を用いた。

FACS can

正常ヒト表皮細胞とTSC患者表皮細胞を前述の方法で分離し、通常の方法でフローサイトメトリーによる解析を施行した。

正常ヒトとTSC患者由来線維芽細胞を同様にしてフローサイトメトリーによる解析を施行した。

結果と考察

今回までの本症由来培養細胞に於けるp40減少の確認は線維芽細胞を用いておこなってきた。そこで今回表皮細胞においても同様の現象が認められることを確認するために、正常ヒトおよびTSC患者の皮膚組織を抗体M108を用いた間接蛍光抗体法を用いて観察した。その結果、TSC患者の皮膚組織では正常ヒト皮膚組織に比して抗体M108で染色されない細胞が多く、表皮細胞においても本症患者ではp40が低下していることが確認できた(図1)。次に、本症患者細胞のS期末での細胞周期の停止を確認するために、正常ヒトおよび結節性硬化症患者の皮膚組織を抗PCNA抗体と抗MPP2抗体で染色しそれぞれの割合を比較検討した。すなわちPCNAはDNAポリメラーゼに結合する蛋白でありS期の指標となると考えられる。一方MPP2はG₂-M期に出現する蛋白でありG₂-M期の指標となる。もし、分裂が増加しているだけならばPCNAとMPP2ともに増加するはずであるが、S期末に分裂が停止するのであるならばPCNAとMPP2の増加の割合に解離が起こるはずであると考えた。

まず正常ヒト皮膚組織とTSC患者病変部の皮膚組織それぞれの連続切片を抗PCNA抗体と抗MPP2抗体で染色したところTSC患者病変部の皮膚組織ではMPP2に比して著明なPCNAの増加が認められ、本症由来細胞のS期末での細胞周期の停止が示唆された(図2)。

ところで、表皮細胞は培養によって細胞周期のパターンが生体に於けるパターンと異なってしまう。そこで生体表皮における表皮細胞の細胞周期を反映させるために、正常ヒト表皮とTS患者表皮より、EDTAトリプシンを用いて表皮細胞を分離しサイトスピンでスライドガラスに固定したものを用いて抗体M108、抗PCNA抗体、抗MPP2抗体で染色すると同時にタンネル法を用いてアポトーシスの程度を調べた。その結果、TSC患者由来表皮細胞では正常表皮細胞に比して、p40の低下(図3)とアポトーシスの増加(図4)を認めた。

しかしながらPCNA陽性細胞の増加は認められなかった。

ついで、正常ヒトとTSC患者の異なった部位由来の線維芽細胞を用いて同様の染色を行った(図5)。これらの関係をまとめたのが以下の表1である。表1より、異なった患者病変部においてもp40の低下は共通に認められるが、アポトーシスの増加とPCNA陽性細胞の増加はどちらか一方にしか認められなかった。即ちアポトーシスの増加を認めるものではPCNA陽性細胞の増加は認められず逆にPCNA陽性細胞の増加を認めるものではアポトーシスの増加は認められなかった(表1)。これはS期の終わりでの細胞周期の停止の結果一時的にPCNA陽性細胞の増加が認められるが、時間がたつにつれてこれらPCNA陽性細胞がアポトーシスへと移行するためであろうと推測された。

つぎにFACSscanを用いて、これら細胞の細胞周期に及ぼす影響を検討した。その結果、表2に示したように、TSC患者由来細胞ではp40減少細胞と同様に、S期の増加とG₂-M期の低下が認められ、S期の終わりでの細胞周期の停止のために二次的にアポトーシスが起こってきた可能性が示唆された(図7)。

以上より結論として結節性硬化症の患者由来培養細胞がp40減少細胞と同様の機能変化を示すことが確認された。

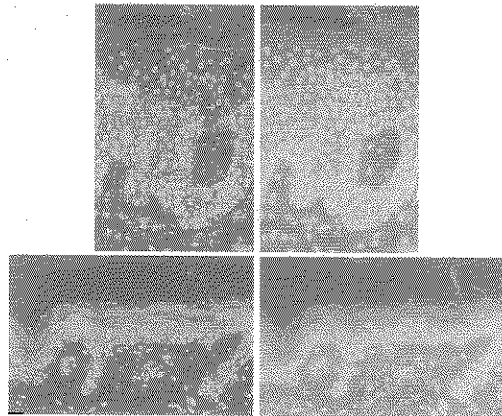


図1 表皮細胞におけるp40の発現量
正常ヒト表皮(上)と結節性硬化症患者表皮(下)の抗体M108による染色像(左)及びヘキストによるcounter staining (右)

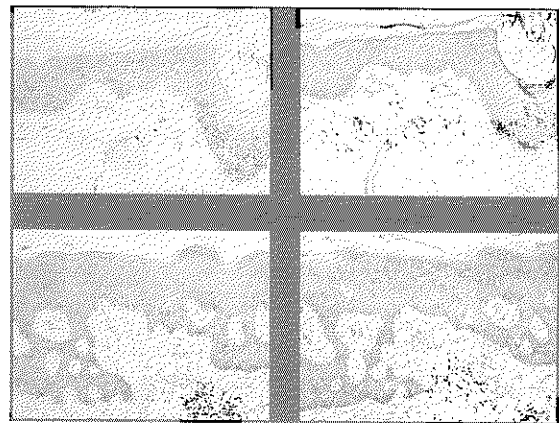


図2 正常ヒト表皮(下)と結節性硬化症患者表皮(上)の抗PCNA抗体(左)と抗MPP2抗体(右)による染色像

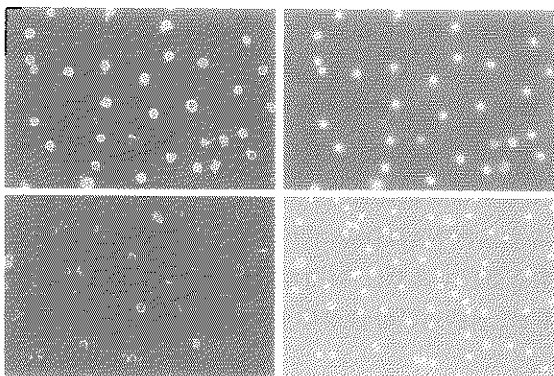


図3 正常ヒト表皮(上)と結節性硬化症患者表皮(下)よりの分離表皮細胞の抗体M108による染色像(左)及びヘキストによるcounter staining (右)

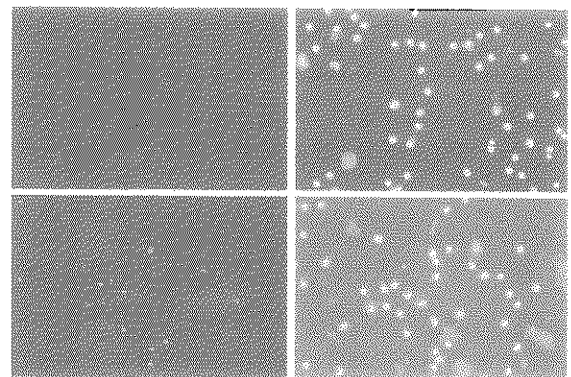


図4 正常ヒト表皮(上)と結節性硬化症患者表皮(下)よりの分離表皮細胞のタンネル法によるアポトーシスの染色像(左)及びヘキストによるcounter staining (右)

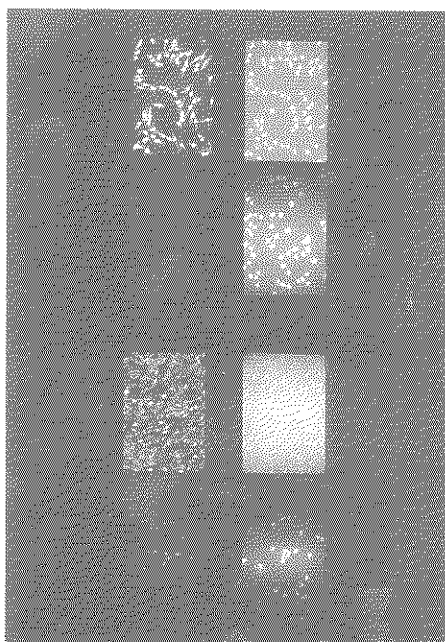


図5 正常ヒト線維芽細胞と結節性硬化症患者由来線維芽細胞の抗体M108による染色像とタンネル法によるアポトーシス染色像。正常ヒト線維芽細胞の抗体M108による染色像(左上)結節性硬化症患者由来線維芽細胞の抗体M108による染色像(中下)正常ヒト線維芽細胞のアポトーシス染色像(中上)結節性硬化症患者由来線維芽細胞のアポトーシス染色像(下)及びヘキストによるcounter staining (右)

	M108	PCNA	MPP2	PCNA/ MPP2	Apoptosis
normal humann fibroblasts	~100%	—	—	>1	—
fibroblasts from TS involved skin A	80%	+	+	3	2-5%
fibroblasts from TS involved skin B	30%	—	—	<1	++

表1 正常ヒト線維芽細胞と結節性硬化症患者の異なった部位由来の線維芽細胞における抗体M108抗PCNA抗体及びアポトーシスの割合

	normal	TSC
G0-G1	89.28	72.54
S	1.69	27.46
G2-M	9.03	0.00
Apoptosis	0.43	1.08

表2 FACSによる細胞周期の解析

まとめ

以上より、結論として、TSC患者由来培養細胞では、S期の終わりで細胞周期の停止が起こりそのために二次的にapoptosisが誘導されている可能性が示唆され、p40減少細胞と同様の機能が確認された。

参考文献

- 1) Wataya-kaneda, M., Kaneda, Y., Sakurai, T., Sugawa, H. and Uchida, T.
A monoclonal Antibody against the Nucleus Reveals the Presence of a Common Protein in the Nuclear Envelope, the Perichromosomal region and cytoplasmic Vesicles J cell biol 104, 1-7, 1987
- 2) Wataya-Kaneda, M., Hashimoto, K., Yoshikawa, K. and Kaneda, Y.
The loss of 40-KDa chromosomal protein in Tuberous sclerosis lesions BBRC 217, 599-607, 1995
- 3) Yasufumi Kaneda., Kaneda, Y., Kinoshita k., sato M., Saeki Y., Yamada R., Wataya-Kaneda M., amd Tanaka K.
The induction of apoptosis in Hela cells by the loss of LBP-p40 Cell Death and Differentiation 5, 20-28, 1998
- 4) 結節性脳硬化症患者由来培養細胞の抗核、抗染色体抗体による形態学的観察
吉川 邦彦、金田 真理 厚生省特定疾患 神経皮膚症候群調査研究班 平成3年度報告書 71-75 1993
- 5) 結節性脳硬化症患者由来培養細胞の核と染色体に対する抗体 (M-08) を用いた検索
吉川 邦彦、金田 真理、橋本 公二、金田 安史 厚生省特定疾患 神経皮膚症候群調査研究班 平成4年度報告書 63-68 1993
- 6) 結節性脳硬化症患者由来培養細胞の核と染色体に対する抗体 (M-08) を用いた検索
吉川 邦彦、金田 真理、橋本 公二、金田 安史 厚生省特定疾患 神経皮膚症候群調査研究班 平成5年度報告書 82-87 1994
- 7) 結節性脳硬化症において減少がみとめられた蛋白p40の解析
吉川 邦彦、金田 真理、橋本 公二、金田 安史 厚生省特定疾患 神経皮膚症候群調査研究班 平成6年度報告書 69-73 1995
- 8) 結節性脳硬化症において減少がみとめられた蛋白p40の解析
吉川 邦彦、金田 真理、金田 安史 厚生省特定疾患 神経皮膚症候群調査研究班 平成7年度報告書 85-88 1996
- 9) 結節性脳硬化症において減少がみとめられた蛋白p40の同定
吉川 邦彦、金田 真理、金田 安史 厚生省特定疾患 神経皮膚症候群調査研究班 平成8年度報告書 32-37 1997
- 10) 結節性脳硬化症で減少している蛋白p40の機能解析—p40とアポトーシス—
吉川 邦彦、金田 真理、金田 安史 厚生省特定疾患 神経皮膚症候群調査研究班 平成9年度報告書 44-48 1998

Tumor necrosis factor α の抗腫瘍効果と転写因子 nuclear factor kappa B の発現との関連

研究協力者 吉田 純, 大塚吾郎, 斎藤 清
(名古屋大学医学部脳神経外科)
長屋 敬, 妹尾久雄
(名古屋大学環境医学研究所内分泌代謝部門)

【研究要旨】

ヒトグリオーマ細胞株における Tumor necrosis factor α (TNF α) の抗腫瘍効果と転写因子 nuclear factor kappa B (NF- κ B) の発現の関連につき検討した。ヒトグリオーマ細胞株は TNF α に対する反応性により感受性と抵抗性の二群に分けられ、抵抗性株では TNF α 添加により NF- κ B の強い活性化が認められたが、感受性株では認められなかった。TNF α 抵抗性で TNF α 添加により NF- κ B の活性化が認められる U-251MG において dominant negative NF- κ B cDNA 遺伝子導入により NF- κ B を抑制すると TNF α による抗腫瘍効果が認められた。ヒトグリオーマ細胞における TNF α 抵抗性に活性化型 NF- κ B が関与し、これを抑制することにより TNF α の抗腫瘍効果を増強させる可能性が示された。

【研究目的】

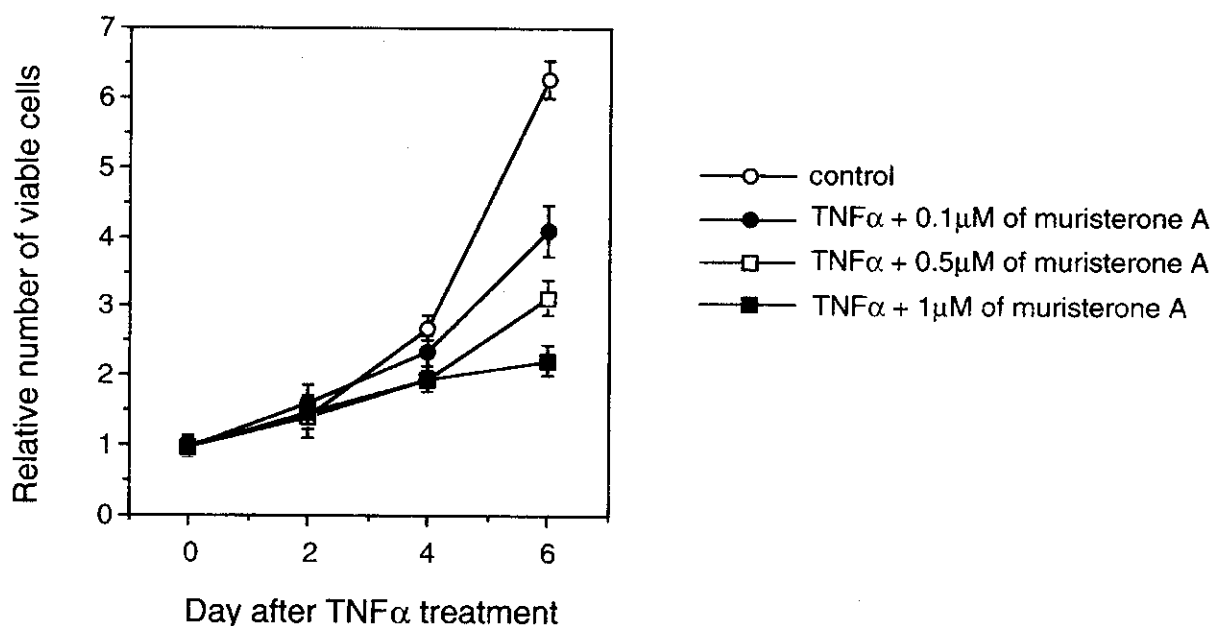
Neurofibromatosis に合併する神経系腫瘍のうち神経膠腫の占める割合は比較的高率である。我々は神経膠腫に対するサイトカイン (TNF α , Interferon- β) の有効性を報告してきたが(1, 2)、細胞によりこれらに対し抵抗性を示すものも少なくない。一方、TNF α はその受容体を介して転写因子 NF- κ B の核内への移行及び DNA 結合を誘導することが知られている(3)。近年 NF- κ B は抗癌剤や放射線などの殺細胞刺激が加えられた際に誘導される apoptosis を阻害する働きを持つことが示唆されている(4, 5, 6)。今回我々はヒトグリオーマ細胞株において TNF α による抗腫瘍効果と転写因子 NF- κ B の発現との関連につき検討した。

【研究方法】

6種のヒトグリオーマ細胞株 U-251MG, U-251SP, nu/nu, AO2, T-98G, SK-MG-1 を 96穴プレートに播種し、24時間後に TNF α (Asahi Chemical Industry, Tokyo, Japan) を 1000U/ml 添加した。TNF α 添加時を day 0 とし、day 0, 3, 6 に経時的に生存細胞数を WST cell counting kit (Dojindo, Kumamoto, Japan) を用いて測定した。次に TNF α 1000U/ml を添加後の各細胞より核抽出液を調整し、活性化された NF- κ B の DNA 結合を、免疫グロブリン κ 軽鎖遺伝子のエンハンサーの NF- κ B 結合配列をプローブとして EMSA (electrophoretic mobility shift assay) により検討した。さらに抗体 [anti-p50, p52, p65, c-Rel or Rel-B antibodies (Santa Cruz Biotech, Santa Cruz, CA)] を用いた supershift assay により NF- κ B を構成するサブユニットを同定した。また NF- κ B 応答性 ルシフェラーゼ レポーター 遺伝子を用いた transfection assay により NF- κ B による転写活性化を検討した。更に dominant negative NF- κ B (p65DN) を Drosophila steroid hormone であるエクダイソンにより誘導できるプラスミド (Invitrogen, San Diego, CA) に挿入し、これを TNF α 抵抗性株 U-251MG に導入し、stable transformant を樹立した。この細胞株において p65DN の発現をエクダイソンにより誘導し NF- κ B を抑制した際に、TNF α による殺細胞効果が修飾されるか否かを検討した。

【結果と考察】

ヒトグリオーマ細胞株はTNF α に対する反応性により感受性 (SK-MG-1) および抵抗性 (U-251MG, U-251SP, nu/nu, AO2, T-98G) の二群に分けられた。TNF α 抵抗性グリオーマ株ではTNF α 添加によりp50 homodimerと共に活性型NF- κ Bであるp50-p65 heterodimerの誘導が認められた。しかしながら感受性株SK-MG-1ではp50 homodimerがTNF α 添加の有無に関わらず認められたもののp50-p65 heterodimerは一過性に僅かに認められるのみであった。Transfection assayにおいてTNF α 抵抗性株ではTNF α 添加によりルシフェラーゼの活性が著明に増加するのに対し、感受性株ではルシフェラーゼ活性は殆ど増加しなかった。これはp50 homodimerは転写活性化能が極めて低く、p50-p65 heterodimerは強い活性化能を持つという報告と一致している(7)。p65DNを誘導可能なstable transformantにおいてエクダイソンによりp65DNの発現を誘導してNF- κ Bの活性化を抑制すると、TNF α による抗腫瘍効果が増強した。



TNF α 抵抗性株U-251MGにdominant negative NF- κ B (p65DN) を導入したstable transformantを樹立した。この細胞を96穴プレートに1000 cells/wellの割合で播種した。この際培養液中にエクダイソンアナログであるMuristerone Aを異なる濃度で添加した (0.1, 0.5, 1.0 mM)。24時間後、TNF α (1000unit/ml) を添加、これをday 0とし、day 0, 2, 4, 6に生存細胞をWST assayにより検討した。

【結 論】

ヒトグリオーマ細胞株におけるTNF α 抵抗性にp50-p65 heterodimerからなる活性型NF- κ Bが関与し、活性型NF- κ Bを抑制することによりTNF α の抗腫瘍効果を発現させる可能性が示された。

参考文献

- 1 . Yoshida, J., Wakabayashi, T., Mizuno, M., Sugita, K., Yoshida, T., Hori, S., Mori, T., Sato, T., Karashima, A., Kurisu, K., Clinical effect of intra-arterial tumor necrosis factor-alpha for malignant glioma. *J. Neurosurg*, 77 : 78-83, 1992.
- 2 . Yoshida, J., Kajita, Y., Wakabayashi, T., and Sugita, K., Long-term follow-up results of 175 patients with malignant glioma: importance of radical tumour resection and postoperative adjuvant therapy with interferon, ACNU and radiation. *Acta Neurochir*, 127 : 55-59, 1994.
- 3 . Verma, I.M., Stevenson, J.K., Schwarz, E.M., Van, A.D., and Miyamoto, S., Rel/NF-kappa B/I kappa B family : intimate tales of association and dissociation. *Genes & Dev*, 9 : 2723-2735, 1995.
- 4 . Van, A.D., Martin, S.J., Kafri, T., Green, D.R., and Verma, I.M., Suppression of TNF-alpha-induced apoptosis by NF-kappaB. *Science*, 274 : 787-789, 1996.
- 5 . Wang, C.Y., Mayo, M.W., and Baldwin, A.J., TNF-and cancer therapy-induced apoptosis : potentiation by inhibition of NF-kappaB. *Science*, 274 : 784-787, 1996.
- 6 . Beg, A.A. and Baltimore, D., An essential role for NF-kappaB in preventing TNF-alpha-induced cell death. *Science*, 274 : 782-784, 1996.
- 7 . Schmitz, M.L. and Baeuerle, P.A., The p65 subunit is responsible for the strong transcription activating potential of NF-kappa B. *EMBO J*, 10 : 3805-3817, 1991.

結節性硬化症の重症度分類について

研究協力者 大野耕策（鳥取大学医学部神経生物学）
 水口 雅（自治医科大学小児科）
 金田真理（大阪大学医学部皮膚科）
 大塚藤男（筑波大学臨床医学系皮膚科）

はじめに

結節性硬化症の臨床症状は多様で、症状の軽重に個人差が大きく、また年齢によって問題となる症状が変化する特徴を持っている。また、一方で約半数の患者が日常生活でなんらかの介助を必要とし、約40%の患者が着衣、食事、トイレなどの日常基本動作で介助を必要とし、知的障害あるいはてんかんの重症度がそのQOLに大きな影響を及ぼしている。

結節性硬化症の重症度分類作成に当たって、各症状についてどのような症状が重症化と関係し、それらが地域で捕捉された患者をベースにした時、どの程度の頻度でそれらを持つ患者が存在するかを意識した。また、神経症状が固定化せず、難治性てんかんがおりやすく、心臓の問題がおこることのある年少児の場合と、神経症状が比較的固定化し、腎臓病変、脳腫瘍、皮膚病変の増加などの問題が生じやすい学童期以後の場合に分けて重症度分類を作成した。各分類について解説する。

1. てんかん症状分類

乳幼児期の結節性硬化症でもっとも問題になるのは、てんかんである。Webbら¹⁾による英国南部の地域に在住する131人の患者で、てんかんを合併した102人（78%）を分析した結果では、6カ月以前にてんかんを発病した85%（48人中）、6カ月～24カ月でてんかんを発病した例では77%（26人中）、2歳～5歳でてんかんを発病した50%（12人中）、5歳以後にてんかんを発病した0%（13人中）が学習障害（知的障害）をおこし、乳幼児期早期でてんかんの発病が知的予後に重要であると考えている。山陰地方で捕捉された53名の患者でのてんかんの合併は47例（88.7%）。詳細な情報が得られた42例中25例（59.5%）は1歳未満でてんかんを発症し、6カ月未満でてんかんを発症した13例では全例知的障害を合併している²⁾。早期のてんかんの発症が知的重症度と関係しており、乳児期の重症度分類では、6カ月未満のてんかんの発症をスコア4とした。

一方Ohtsukaら³⁾はてんかんを合併した38人の結節性硬化症を分析し、點頭てんかんまたはレノックス症候群を呈した11例中10例（90.9%）が知的障害を合併し1例のみが正常知（IQ>80）を示したとしている。また、発作型が部分発作で始まり點頭てんかんまたはレノックス症候群に移行あるいはその逆を示した17例では14例（84%）、部分てんかんを示した10例中7例（79%）に知的障害を認めている。以上から點頭てんかんまたはレノックス症候群はもっとも難治で予後の悪いてんかんとして最も重症なスコア4とした。

結節性硬化症のてんかんの46%は比較的良好にコントロールされるが、ほぼ抑制されるものが29%、不完全に抑制されるものが25%である。良好にコントロールされる例の50%、ほぼ抑制されるものおよび抑制困難のてんかんを持つ100%に知的障害を合併する。成人例では、ほぼ毎日おこるようなてんかん発作はそれのみで日常生活・社会生活の制限が大きくスコア4としている。

2. 知的障害分類

知的障害の多くはてんかんの合併が関係しているが、てんかんを発病する以前から発達の遅れる例の存在もあり、低出生体重などが1つのリスクである²⁾。CTやMRI所見は知的予後を推定する根拠とはならない⁴⁾。知的障害の合併はWebbらによれば5歳以下67%、14歳以下65%、15-45歳60%、45歳以上8%と報告されている。また、知的障害者の63%が食事、着衣・着脱、トイレの使用のいずれかで介助を必要としており、結節性硬化症の知的障害は重度例が多いことを示している。山陰地方で捕捉され、アンケート調査で生活実態調査を行った結果では、知的障害の合併は67%であったが、普通学校で教育を受けたものは41.6%で、高校以上の上級学校へ進学したものは17.6%に過ぎなかった。また、就職できた者は35.2%に過ぎなかった⁵⁾。このことは、知的障害と判定されないボーダーライン(IQ>75)の場合でも、社会生活上多くの障害があることを示している。成人期では、知的障害のレベルに関わらず、多くの日常生活、社会生活上の問題があることは明らかであり、知的レベルだけでももう少しスコアをあげることも考慮したが、年長児～成人でのてんかん、皮膚症状の合併頻度の高さを考えれば、スコアの合計で重症度は上がると考え、学童前と学童期以後の知的障害のスコアは同じとした。

3. その他の症状分類

1) 神経系(眼)症状

眼を含む神経系のその他の症状では、網膜の過誤腫が高率に認められる。メイヨークリニックの結節性硬化症患者では、139例中68例(48.9%)に認められている⁶⁾。これらの病変はほとんど大きくなることはなく、多くは石灰化していきほとんど問題がない。まれに増大、硝子体出血、網膜剥離をおこすことがある。山陰地方の58人の内、年長児で1例が増大による眼球摘出、1例が網膜剥離で1側失明をしている。このことから、網膜過誤腫の存在は全く障害がないとして、スコア0とし、1側失明した時をスコア2としている。

脳腫瘍は約5-10%の患者に見られ、平均年齢は10歳前後であるが、乳幼児期に発生する可能性もある。Webbら¹⁾の南イギリスでの131例では、9例(6.9%)に脳腫瘍の発生を見、知能正常な患者4人に発生した脳腫瘍は外科手術で全く障害なく回復し、知的障害のある5人では、手術を受け予後良好な例は1例のみで、手術されなかったものが3例、シャントだけ1例でこれらは両側失明など重度な障害を合併している。また山陰地方の58例の結節性硬化症患者で、過去20年間で脳腫瘍を合併したのは3例、1例は知的障害が重症で、完全摘出できず予後不良であったが、1例は手術で根治、1例は20歳台で発見され、その後10年経過を見ているが増大傾向なく経過観察している。脳腫瘍の合併そのものは、早期に発見されれば根治可能で、神経症状がない限り日常生活や社会生活に問題がない。脳腫瘍による局所神経障害、視力障害の有無が日常生活社会生活の障害と関係する。画像上脳腫瘍が発見された場合、幼児期、学童期以降ともスコア1としているが、手術で完全に摘出された場合は、スコア0に戻し、その後、シャントを留置する必要があった場合または神経障害が残った場合にはスコア2、手術が遅れ両眼失明した場合をスコア4としている。

K) 腎症状

139例の結節性硬化症患者を超音波で腎病変検索した結果では85例(61%)に血管平滑筋脂肪腫または嚢胞の合併を見、このうち2例に腎癌の合併を認めている⁷⁾。これらの病変で症状が現れたのが13例(15.2%)で腹痛または出血、腎不全(4例)をおこした。これらはほとんど成人例である。また地域を対象に捕捉された131例の結節性硬化症患者で、症状が現れたものは多発性嚢胞腎(2/131)、出血(6/131)、ひどい腹痛と血尿(16/131)であった⁸⁾。これらのことは血管平滑筋脂肪腫または腎嚢胞の存在そのものは日常生活や社会生活に障害を与えず、繰り返す出血や腹痛が日常生活に問題を与え、さらにまれながら中年で発症する腎癌が大きい問題といえる。また多発性嚢胞腎の合併は幼児期から認める場合があり、高血圧、腎機能障害をおこす場合がある。高血圧、腎機能障害、または腎癌へ進展した場合をスコア3に、腎不全、転移性腎癌に進展した場合をスコア4としている。

H) 心症状

Muhlerら⁹⁾は生後1日から16歳の21例の結節性硬化症患者の心エコー検査により14例(66.6%)に多発性心臓腫瘍を見出している。14例中心筋肥大を示したものの2例、不整脈を呈したものの2例で、さらに平均4.3年追跡した結果、14例中6例で自然退縮または消失を認めた。この結果から新生児期～乳児期を除き、心臓内腫瘍は、心不全や重篤な不整脈の原因にはならないとしている。心エコーで発見される心臓内腫瘍(横紋筋腫)があっても無症状の場合は、スコア0としている。一方成人でも、心筋内に血管平滑筋脂肪腫ができ、心不全をおこした例も報告¹⁰⁾されており、年長者でも、心臓の症状がおこりえるため、高度不整脈、心不全項目は残している。

S) 皮膚症状

Webbら¹¹⁾による131例の結節性硬化症の皮膚症状の発現率は表1の様に報告されている。

表1 皮膚症状の発現率

	～5歳	5-14歳	15-29歳	30歳～
低色素斑	100%	95%	83%	58%
シャグリーン斑	25%	54%	54%	55%
顔面血管線維腫	0%	81%	85%	88%
爪線維腫	0%	23%	68%	88%

これらの皮膚症状で治療を必要とした症例は、美容上の問題で顔面の血管線維腫の治療を受けたもの20%(26人)額の大きな線維性プラーク2%(2例)であった。この他有痛性爪線維腫、出血を繰り返す爪線維腫も日常生活上問題となる皮膚症状である。知的障害が軽く、てんかん発作が抑制され、就職や結婚などの社会生活に入ろうという人にとって、顔面の血管線維腫の存在は、しばしば社会生活上大きな障害となることがある。このことは十分承知しているが、その他の症状と比較した時、重症度分類のスコアは下げざるを得ない。医学的なケアが必要な、顕著な顔面血管線維腫、顕著な顔面線維性プラーク、有痛性または出血性爪線維腫の存在をスコア1としている。

O) その他の症状

血管平滑筋脂肪腫は腎臓に後発するが、肝、脾、子宮、心筋などの臓器にも発生することが知られている¹²⁾。多くは無症状に経過するが、出血をおこすことも稀ながら報告がある。腎臓以外の血管平滑筋脂肪腫があっても無症状の場合はスコア0、繰り返す出血などの症状が出る場合はスコアを上げてよいと考えるが、まれな症例報告として散見される程度であり、スコア表には記載していない。

骨病変¹³⁾はレントゲン上骨の硬化像を頭蓋骨、脊柱、骨盤に認めることがあり、また手足の骨に嚢胞様変化を認めることがある。これらは日常生活、社会生活上障害の原因となることはほとんどない。骨を含めいろんな組織が過形成をおこし、部分的に巨大化する場合は知られている。これを局所ギガンティズムと呼び、この場合日常生活が軽度障害される可能性があり、スコア2としている。

内分泌組織¹⁴⁾に血管平滑筋脂肪腫が発生する場合、あるいは内分泌細胞のホルモン産生細胞が腫瘍化する場合が知られている。副腎機能が亢進または低下する場合、甲状腺機能が亢進または低下する場合、膵臓インスリン産生が亢進し低血糖を呈する様な場合が稀ながら報告されている。これらの内分泌機能障害が見られた場合、スコア2とした。

肺¹⁵⁾にリンパ血管平滑筋腫症(LAM)または嚢胞ができる場合が知られており、気胸や呼吸困難の原因となる。

多くは学童期以降の女性に多い。肺嚢胞は気胸を繰り返す原因になり得るが手術によって、改善が期待でき、気胸を繰り返しても、原因が取り除かれた場合日常生活や社会生活には問題はない。しかし、LAMは広範におこりしばしば進行性呼吸障害の原因となり、LAMによる呼吸障害が発病すると平均生存期間は3-5年と考えられている。

おわりに

重度化の原因およびいろいろな症状合併をできるかぎり考慮したつもりであるが、各項目のスコアが適切かどうか、スコア合計したときの問題など、まだまだ検討すべき余地は多い。いろいろな意見を参考に、さらに改訂していく必要があると考えている。

参考文献

- 1) Webb DW, Fryer AE, Osborne JP. Morbidity associated with tuberous sclerosis : a population study. *Dev Med Child Neurol* 1996 ; 38 : 146-55.
- 2) 中野千鶴子, 大野耕策, 竹下研三. 結節性硬化症の知的予後について。臨床神経学 1983 ; 23 : 228-34.
- 3) Ohtsuka Y, Ohmori I, Oka E. Long-term follow-up of childhood epilepsy associated with tuberous sclerosis. *Epilepsia* 1998; 39 : 1158-63.
- 4) Inoue Y, Nakajima S, Fukuda T, Nemoto Y, Shakudo M, Murata R, Matsuoka O, Takemoto K, Matsumura Y, Onoyama Y. Magnetic resonance images of tuberous sclerosis. *Neuroradiology* 1988 ; 30 : 379-84.
- 5) 矢倉紀子, 大野耕策. 結節性硬化症の長期予後—生活実態調査とQOLの視点から—本研究班報告書
- 6) Robertson DM. Ophthalmologic findings. In “Tuberous Sclerosis” Gomez MR (ed.), pp89-109, Raven Press, NY, 1988.
- 7) Cook JA, Oliver K, Mueller RF, Sampson J. A cross sectional study of renal involvement in tuberous sclerosis. *J Med Genet* 1996 ; 33 : 480-4.
- 8) Webb DW, Kabala J, Osborne JP. A population study of renal disease in patients with tuberous sclerosis. *Br J Urol* 1994; 74 : 151-4.
- 9) Muhler EG, Turniski-Harder V, Engelhardt W, von Bernuth G. Cardiac involvement in tuberous sclerosis. *Br Heart J* 1994; 72 : 584-90.
- 10) Shimizu M, Manabe T, Tazelaar HD, Hirokawa M, Moriya T, Ito J, Hamanaka S, Hata T. Intramyocardial angiomyolipoma. *Am J Surg Pathol* 1994 ; 18 : 1164-9.
- 11) Webb DW, Clarke A, Fryer A, Osborne JP. *Br J Dermatol* 1996 ; 135 : 1-5.
- 12) Gomez MR. Liver, digestive tract, spleen, vascular, and lymphatic systems. In “Tuberous Sclerosis” Gomez MR (ed.) pp179-189, Raven Press, NY, 1988.
- 13) Hoffman AD. Imaging of extra central nervous system. In “Tuberous Sclerosis” Gomez MR ed. pp191-211, Raven Press, NY, 1988.
- 14) Zimmerman D. The endocrine system. In “Tuberous Sclerosis” Gomez MR ed. pp169-177, Raven Press, NY, 1988.
- 15) Lie JT. Pulmonary manifestations. In “Tuberous Sclerosis” Gomez MR ed. pp159-168, Raven Press, NY, 1988.

結節性硬化症 (Tuberous Sclerosis) 臨床的重症度分類 (学童期以後用)

		スコア
てんかん症状分類		
E0	<input type="checkbox"/> てんかん発作なし	0
E1	<input type="checkbox"/> てんかん発作の長期抑制 (1年以上)	1
E2	<input type="checkbox"/> てんかん発作の不完全抑制 (数ヶ月に1回)	2
E3	<input type="checkbox"/> てんかん発作の不完全抑制 (数週に1回)	3
E4	<input type="checkbox"/> 高頻度てんかん発作 (ほぼ毎日)	4
知的障害分類		
M0	<input type="checkbox"/> 知能正常	0
M1	<input type="checkbox"/> ボーダーライン (IQ>76)	1
M2	<input type="checkbox"/> 軽度知的障害 (IQ50-75)	2
M3	<input type="checkbox"/> 中等度知的障害 (IQ20-49)	3
M3	<input type="checkbox"/> 重度知的障害 (IQ<19)	4
その他の症状分類		
N 神経系 (眼) 症状		
N0	<input type="checkbox"/> 網膜過誤腫	0
N1	<input type="checkbox"/> 脳腫瘍 (無症状)	1
N2	<input type="checkbox"/> 局所神経症状 / <input type="checkbox"/> シヤント	2
N3	<input type="checkbox"/> 片側失明 / <input type="checkbox"/> 麻痺	3
N4	<input type="checkbox"/> 両側失明 / <input type="checkbox"/> 麻痺による歩行不能	4
K 腎症状		
K0	<input type="checkbox"/> 腎嚢胞 / <input type="checkbox"/> 血管平滑筋脂肪腫	0
K1	<input type="checkbox"/> 多発性嚢胞腎	1
K2	<input type="checkbox"/> 頻回の腎出血 / <input type="checkbox"/> 多発性嚢胞腎 + 高血圧	2
K3	<input type="checkbox"/> 腎機能障害 / <input type="checkbox"/> 腎癌	3
K4	<input type="checkbox"/> 腎不全 / <input type="checkbox"/> 転移性腎癌	4
H 心症状		
H0	<input type="checkbox"/> 心横紋筋腫 (無症状)	0
H1	<input type="checkbox"/> 高度不整脈	2
H2	<input type="checkbox"/> 心不全	4
S 皮膚症状		
S0	<input type="checkbox"/> 白斑 / <input type="checkbox"/> シャググリーン斑 / <input type="checkbox"/> 爪線維腫 / <input type="checkbox"/> 顔面血管線維腫 / <input type="checkbox"/> 歯肉線維腫	0
S1	<input type="checkbox"/> 顕著な顔面血管線維腫 / <input type="checkbox"/> 顕著な繊維性プラーク / <input type="checkbox"/> 出血を繰り返す爪線維腫 / <input type="checkbox"/> 顕著な歯肉線維腫	1
O その他		
O0	<input type="checkbox"/> 他臓器の血管平滑筋脂肪腫 (無症状) / <input type="checkbox"/> 骨変化	0
O1	<input type="checkbox"/> 内分泌機能障害 / <input type="checkbox"/> 局所ギガンティズム / <input type="checkbox"/> 一過性呼吸障害	2
O2	<input type="checkbox"/> 繰り返す呼吸障害	3
O3	<input type="checkbox"/> 進行性呼吸障害	4
		スコア合計 ()

重症度分類 (ステージ分類はスコア合計とする)

スコア 0-1	Stage 1	日常・社会生活ともにほとんど問題がない
スコア 2	Stage 2	日常生活または社会生活上に軽度の問題あり
スコア 3	Stage 3	日常生活または社会生活上の問題が大きい
スコア 4以上	Stage 4	日常生活の支障が大きく社会生活上重度の問題がある

結節性硬化症（Tuberous Sclerosis）臨床的重症度分類
（5歳以下幼児用：6歳時点で再評価）

		スコア
てんかん症状分類		
E0	<input type="checkbox"/> てんかん発作なし	<input type="checkbox"/> 0
E1	<input type="checkbox"/> 4以降のてんかん発症	<input type="checkbox"/> 1
E2	<input type="checkbox"/> 2歳～4歳のてんかん発症	<input type="checkbox"/> 2
E3	<input type="checkbox"/> 6カ月～24カ月でのてんかん発症	<input type="checkbox"/> 3
E4	<input type="checkbox"/> 6カ月未満のてんかん発症/ <input type="checkbox"/> 點頭てんかん/ <input type="checkbox"/> レノックス症候群	<input type="checkbox"/> 4
知的障害分類		
M0	<input type="checkbox"/> 発達正常	<input type="checkbox"/> 0
M1	<input type="checkbox"/> ボーダーライン（DQ>76）	<input type="checkbox"/> 1
M2	<input type="checkbox"/> 軽度発達の遅れ（50<DQ<75）	<input type="checkbox"/> 2
M3	<input type="checkbox"/> 中等度発達の遅れ（25<DQ<49）	<input type="checkbox"/> 3
M4	<input type="checkbox"/> 重度発達の遅れ（DQ<24）	<input type="checkbox"/> 4
その他の症状分類		
N 神経系（眼）症状		
N0	<input type="checkbox"/> 網膜過誤腫	<input type="checkbox"/> 0
N1	<input type="checkbox"/> 脳腫瘍（無症状）	<input type="checkbox"/> 1
N2	<input type="checkbox"/> 局所神経症状/ <input type="checkbox"/> シヤント	<input type="checkbox"/> 2
N3	<input type="checkbox"/> 片側失明/ <input type="checkbox"/> 麻痺（歩行可能）	<input type="checkbox"/> 3
N4	<input type="checkbox"/> 両側失明/ <input type="checkbox"/> 麻痺による歩行不能	<input type="checkbox"/> 4
K 腎症状		
K0	<input type="checkbox"/> 腎嚢胞/ <input type="checkbox"/> 血管平滑筋脂肪腫	<input type="checkbox"/> 0
K1	<input type="checkbox"/> 多発性嚢胞腎	<input type="checkbox"/> 1
K2	<input type="checkbox"/> 多発性嚢胞腎＋高血圧	<input type="checkbox"/> 2
K3	<input type="checkbox"/> 多発性嚢胞腎＋腎機能障害/ <input type="checkbox"/> 腎癌	<input type="checkbox"/> 3
K4	<input type="checkbox"/> 腎不全	<input type="checkbox"/> 4
H 心症状		
H1	<input type="checkbox"/> 心横紋筋腫	<input type="checkbox"/> 1
H2	<input type="checkbox"/> 高度不整脈	<input type="checkbox"/> 2
H3	<input type="checkbox"/> 心不全	<input type="checkbox"/> 4
S 皮膚症状		
S0	<input type="checkbox"/> 白斑/ <input type="checkbox"/> シャグリーン斑/ <input type="checkbox"/> 爪線維腫/ <input type="checkbox"/> 顔面血管線維腫	<input type="checkbox"/> 0
S1	<input type="checkbox"/> 顕著な顔面血管線維腫	<input type="checkbox"/> 1
		スコア合計 （ ）

重症度分類（ステージ分類はスコア合計とする）

スコア 0-1	Stage 1	日常・社会生活ともにほとんど問題がない
スコア 2	Stage 2	日常生活または社会生活上に軽度の問題あり
スコア 3	Stage 3	日常生活または社会生活上の問題が大きい
スコア 4以上	Stage 4	日常生活の支障が大きく社会生活上重度の問題がある

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

著者名	論文課題	雑誌名	巻：頁，西暦年号.
大塚藤男	Bloch-Sulzberger症候群.	診断と治療 86	(増刊号,6月): 19、1998
大塚藤男	congenital neurocutaneous syndrome 1, 神経線維腫症1.	診断と治療 86	(増刊号,6月): 42、1998
大塚藤男	congenital neurocutaneous syndrome 2, 結節性硬化症.	診断と治療 86	(増刊号,6月): 43、1998
Fujio Otsuka	Recent progress and treatment of neurofibromatosis 1.	Intl Med News	370 : 2-3, 1999
M. Saji, M. Kimura, H. Maki, K. Nakayama, T. Nomura, E. Nanba and K. Ohno	Tuberous sclerosis 2 gene is expressed at higher levels in the specific types of neurons in the mouse brain.	Yonago Acta medica	41 : 55-63, 1998
H. Zhang, T. Yamamoto, E. Nanba, K. Kitamura, T. Terada, S. Akaboshi, I. Yuasa, K. Ohtani, S. Nakamoto, K. Takeshita and K. Ohno	A novel TSC2 gene mutation associated with a rare pulmonary tuberous sclerosis patient and a lack of loss of heterozygosity in the lung cyst by quantitative evaluation.	American Journal of Medical Genetics	(in press)
大野耕策	神経皮膚症候群研究の進歩	脳と発達	30 : 109-114, 1998
澤田俊一, 谷戸克巳, 新村真人, David Viskochil	NF1 large deletionが確認されたレックリングハウゼン病の2例	日皮会誌	108巻, 10号 1265-1274, 1998
太田有史, 本田まりこ, 新村真人	神経線維腫症—NF1とNF2	現代医療(特集/癌遺伝子と癌抑制遺伝子)	30巻, 7号 111-118, 1998
Orimoto, K., Tsuchiya, H., Sakurai, J., Nishizawa, M. and Hino, O.	Identification of cDNA induced by the tumor suppressor Tsc2 gene using conditional expression system in Tsc2 mutant (Eker) rat renal carcinoma cells.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	247 : 728-733, 1998
Satake, N., Urakami, S., Hirayama, Y., Izumi, K. and Hino, O.	Biallelic mutations of the Tsc2 gene in chemically induced rat renal carcinoma.	Int. J. Cancer.	77 : 895-900, 1998
Fukuda, T., Mitani, H., Tsutsumi, M., Konishi, Y. and Hino, O.	Specific induction of hepatocellular adenomas by transplacental administration of ENU in the Tsc2 gene mutant (Eker) rat.	International Journal of Oncology.	13 : 957-961, 1998
Fukuda, T., Hirayama, Y., Mitani, H., Maeda, H., Konishi, Y. and Hino, O.	Generation of metastatic variants of Eker renal carcinoma cell lines for experimental investigation of renal cancer metastasis.	Jpn. J. Cancer.	89 : 1104-1108, 1998
Fukuda, T., Kobayashi, T., Yasui, H., Tsutsumi, M., Konishi, Y. and Hino, O.	Distribution of Tsc2 protein in various normal rat tissues and renal tumors of Tsc2 mutant (Eker) rat detected by immunohistochemistry.	Virchows Archiv.	in press
Satake N, Kobayashi T, Kobayashi E, Izumi K, Hino, O.	Isolation and characterization of a rat homologue of the human tuberous sclerosis 1 gene (TSC 1) and analysis of its mutations in rat renal carcinomas.	Cancer Res.	in press

雑誌

著者名	論文課題	雑誌名	巻：頁，西暦年号.
樋野興夫	ヒト結節性硬化症	遺伝子医学	2：123-126, 1998
樋野興夫、菊地泰	腎癌：Ekerラット	病理と臨床	16：301-306, 1998
樋野興夫、佐竹宣夫、小林敏之、山下与企彦	VHLとTSC遺伝子	現代医療	30：1813-1817, 1998
樋野興夫、小林敏之、山下与企彦	結節性硬化症：TSC1, TSC2遺伝子	Molecular Medicine別冊 (家族性腫瘍)	221-224, 1998
樋野興夫、福田智一	癌—遺伝性腎癌を中心として	Molecular Medicine	35：1291-1294, 1998
樋野興夫	結節性硬化症	脳と神経	51：11-16, 1999
G. Otsuka, T. Nagaya, K. Saito, J. Yoshida, H. Seo	Establishment of a stable human glioma cell line expressing an inducible dominant negative form of NF- κ B by <i>Drosophila</i> steroid hormone (ecdysone).	Environmental Medicine	42：111-114, 1998
Kato M, Mizuguchi M, Hattori S, Nakamura S, Takashima S.	Loss of Neurofibromin in the Leptomeningeal Astroglial Heterotopia of NF-1.	Pediatric Neurology	18 (3) 1998
木村麗新他	The involvement of calpain-dependent proteolysis of the tumor suppressor NF2 (merlin) in schwannomas and meningiomas	Nature Medicine	4巻8号 1998
古閑比佐志他	Impairment of cell adhesion by expression of the mutant neurofibromatosis type 2 (NF2) genes which lack exons in the ERM-homology domain	Oncogene	17巻 1998

単行本

著者名	題 名		編集者名	発行人名(発行地名)	発行西暦年号頁
大塚藤男	母斑症.	皮膚病変を読む —全身疾患と皮膚	宮地良樹、伊藤雅章	診断と治療社 東京	1998 pp251-255
大塚藤男	神経と皮膚疾患、神経線維腫症.	境界領域の皮膚病変 —他臓器疾患と皮膚	宮地良樹	中外医学社 東京	1998 pp136-137
大塚藤男	神経と皮膚疾患、結節性硬化症.	境界領域の皮膚病変 —他臓器疾患と皮膚	宮地良樹	中外医学社 東京	1998 pp138
大塚藤男	神経と皮膚疾患、Sturge-Weber症候群.	境界領域の皮膚病変 —他臓器疾患と皮膚	宮地良樹	中外医学社 東京	1998 pp139
大塚藤男	神経と皮膚疾患、色素失調症.	境界領域の皮膚病変 —他臓器疾患と皮膚	宮地良樹	中外医学社 東京	1998 pp139
大塚藤男	神経と皮膚疾患、色素性乾皮症.	境界領域の皮膚病変 —他臓器疾患と皮膚	宮地良樹	中外医学社 東京	1998 pp139-141
大塚藤男	神経と皮膚疾患、Hansen病.	境界領域の皮膚病変 —他臓器疾患と皮膚	宮地良樹	中外医学社 東京	1998 pp141-143
大塚藤男	皮膚科領域における腫瘍と遺伝との関係.	家族性腫瘍、新しい研究動向と診療指針	別冊、樋野興夫、湯浅保仁、恒松由記子	中山書店 東京	1998 pp365-367
Fujio Otsuka	Epidemiology of neurofibromatosis in Japan. Phacomatosis in Japan, Epidemiology, clinical feature, and molecular biology		eds. Michihito Niimura, Fujio Otsuka, Okio Hino	Japan Sci Soc Press, and Karger, Tokyo and Basel	1999 pp125-133
Kousaku Ohno, Noriko Yakura, Haidi Zhang, Haruaki Ninomiya, and Eiji Nanba	Molecular Epidemiology of Tuberous Sclerosis. In : Phacomatosis in Japan : Epidemiology, Clinical Picture and Molecular Biology		Niimura M, Hino O and Ohtsuka F eds.	Japan Scientific Societies Press (JSSP) (in press)	1998
大野耕策	結節性硬化症(プリングル病)	難病(特定疾患)医学講座	http://www.nanbyou.u.or.jp/		1998
澤田俊一, 新村真人	神経線維腫症1 (Recklinghausen病): NF1遺伝子	家族性腫瘍	監修: 宇都宮謙二 編集: 樋野興夫, 湯浅保仁, 恒松由記子	中山書店	1998 225-229
澤田俊一	神経線維腫症	皮膚診療クイックリファレンス	監修: 新村真人	メディカルビュー社	1998 306-308
澤田俊一	神経線維腫症1遺伝子(NF1)のDNA解析	平成9年度日皮会基礎医学研究報告集			1998 4-6
Hino, O., Fukuda, T., Satake, N., Kobayashi, T., Honda, S., Ori moto, K., Yamashita, Y. and Kikuchi, Y.	TSC2 gene mutant (Eker) rat model of a Mendelian dominantly inherited cancer.	Progress in Experimental Tumor Research Vol. 35	Eds. Hiai, H. and Hino, O.	Karger, in press	
Hino, O., Satake, N., Kobayashi, T., and Kajino, K.	Carcinogenesis in tuberous sclerosis. Gann Monograph on Cancer Research In Phacomatosis in Japan-Epidemiology, clinical picture and molecular biology		Eds. Niimura, M., Ohtsuka, F. and Hino, O.	Japan Scientific Societies Press, Tokyo, in press.	
樋野興夫	結節性硬化症(tuberous sclerosis)	最新 脳と神経科学シリーズ 腫瘍性病変の神経科学	高倉公朋、宮本忠雄監修 高橋徹、設楽信行、清水輝夫編	メディカルビュー社	1998

厚生省特定疾患
皮膚・結合組織疾患調査研究班
神経皮膚症候群分科会

平成10年度 第1回総会プログラム

日 時 : 1998年9月4日(金) 10:30~15:30
会 場 : 学会会館 本館 302号室(東京都千代田区神田錦町3-28)
連 絡 先 : 茨城県つくば市天王台1-1-1 筑波大学臨床医学系皮膚科 TEL:0298-53-3128

開 会 の 辞 10:30 大塚 藤 男

厚生省ご挨拶 保険医療局エイズ疾病対策課

研 究 発 表

(10:40~11:30 NF1・症例) (座長:大塚 藤男)

1. 頰椎高度変形により四肢麻痺を呈したレックリングハウゼン病の1治療例
会田育男(筑波大学臨床医学系整形外科)
2. ダウン症候群と神経線維腫症1を合併した女児に生じた壊疽性膿皮症
倉持 朗, 池田重雄, 土田哲也(埼玉医科大学皮膚科)
中村暢男, 佐々木望(埼玉医科大学小児科)
3. von Recklinghausen病におけるびまん型神経線維腫の手術治療
緒方克己, 西田隆昭, 中村文子, 立山 直, 井上勝平(宮崎医科大学皮膚科)
4. 限局性カフェ・オ・レ斑の母親より生まれたレックリングハウゼン病の2家族例
澤田俊一, 谷戸克己, 太田有史, 新村真人(東京慈恵会医科大学皮膚科)

(11:30~12:10 NF1・病態・治療) (座長:新村 真人)

5. びまん性神経線維腫における血管増殖因子の発現
川内康弘, 今門純久, 大塚藤男(筑波大学臨床医学系皮膚科)
6. ロキシシロマイシンNF1神経線維腫由来培養細胞の増殖に及ぼす影響の検討
今門純久, 河島智子, 川内康弘, 大塚藤男(筑波大学臨床医学系皮膚科)
7. レックリングハウゼン病のカフェオレ斑に対するビタミンD₃の効果
松村文子, 渡邊亜紀, 中村樹一郎(福岡大学)
古江増隆(九州大学)

事務連絡・昼食 (12:10~13:00)

(13:00~13:40 NF2)

(座長:佐谷 秀行)

8. NF2に伴う聴神経鞘腫に対する治療法の評価

大塚吾郎, 斎藤 清, 吉田 純 (名古屋大学医学部脳神経外科)

9. PTT法を用いたNF2遺伝子変異解析と変異NF2蛋白の細胞生物学的特徴

古閑比佐志, 荒木令江, 竹島秀雄, 西 徹, 広田 亨,
木村麗新, 中尾光善, 佐谷秀行 (熊本大学医学部腫瘍医学)

10. がん抑制蛋白質NF2 (merlin) のカルパイン依存性分解による新しい腫瘍発生機構

中尾光善, 木村麗新, 古閑比佐志, 荒木令江, 竹島秀雄,
西 徹, 山嶋哲盛, 西道隆臣, 佐谷秀行 (熊本大学医学部腫瘍医学)

(13:40~14:20 TS・疫学)

(座長:吉川 邦彦)

11. 結節性硬化症の死因—日本病理撮検報を用いた解析—

石井良征, 大塚藤男 (筑波大学臨床医学系皮膚科)
梅林芳弘 (日製日立病院)

12. 山陰地方の結節性硬化症の遺伝子変異とQOL向上に向けたアンケート調査

大野耕策, 矢倉紀子, 張 海弟, 竹下研三 (鳥取大学医学部神経生物学)

13. 本邦のヒト結節性硬化症患者における遺伝子変異

山下与企彦, 真嶋州一, 樋野興夫 (癌研究所実験病理)
金田真理, 吉川邦彦 (大阪大学医学部皮膚科)
小野次朗 (大阪大学医学部小児科)

Tea Time (14:20~14:40)

(14:40~15:30 TS・病態)

(座長:大野 耕策)

14. 結節性硬化症患者由来培養細胞とエンドサイトーシス

金田真理, 吉川邦彦 (大阪大学医学部皮膚科)

15. TSC1遺伝子産物hamartinの脳における発現

水口 雅 (自治医科大学小児科)
高嶋幸男 (国立精神神経センター神経研究所疾病研究第2部)

16. ヒト結節性硬化症とLAM

瀬山邦明, 樋野興夫 (癌研究所実験病理)

17. TSC1遺伝子産物とTSC2遺伝子産物の相互作用

長谷川賢, 小林敏之, 樋野興夫 (癌研究所実験病理)

閉 会 の 辞

大 塚 藤 男

厚生省特定疾患
皮膚・結合組織疾患調査研究班
神経皮膚症候群分科会

平成10年度 第2回総会プログラム

日 時 : 1998年12月18日 (金) 10:00~16:00
会 場 : 学士会館 本館 302号室 (東京都千代田区神田錦町3-28)
連 絡 先 : 茨城県つくば市天王台1-1-1 筑波大学臨床医学系皮膚科 TEL: 0298-53-3128

開 会 の 辞 10:00

大塚 藤 男

厚生省ご挨拶 保険医療局エイズ疾病対策課

研 究 発 表

(10:10~11:10 NF1)

(座長:大塚 藤男)

1. Capture-Recapture法による患者数推計

縣 俊彦, 浅尾啓子, 清水英佑 (東京慈恵会医科大学環境保健医学教室)
高木広文 (統計数理研究所)
稲葉 裕 (順天堂大学医学部衛生学)
柳 修平 (川崎医療福祉大学保健学科)
橋本修二 (東京大学医学部健康科学)
東海林文夫 (東京都)
大塚藤男 (筑波大学臨床医学系皮膚科)

2. NF1の定点モニタリング1998

縣 俊彦, 浅尾啓子, 清水英佑 (東京慈恵会医科大学環境保健医学教室)
高木広文 (統計数理研究所)
稲葉 裕 (順天堂大学医学部衛生学)
柳 修平 (川崎医療福祉大学保健学科)
橋本修二 (東京大学医学部健康科学)
大野良之 (名古屋大学医学部予防医学)
大塚藤男 (筑波大学臨床医学系皮膚科)

3. NF-1患者の治療に関する意識調査

市川栄子, 今門純久, 川内康弘, 大塚藤男 (筑波大学臨床医学系皮膚科)
土田哲也, 倉持 朗 (埼玉医科大学皮膚科)
新村真人 (東京慈恵会医科大学皮膚科)