

## 結節性硬化症の治療指針案

(水口 雅, 大野 耕策)

TSにおいては脳、眼、皮膚、肺、心臓、腎臓などに過誤腫性の病変が多発しやすい。しかしこれらの病変は機能障害をきたさない限り、原則的には治療は不要である。患者QOLの見地から見ると、脳病変にもとづく中央神経症状が最大の問題であることが多い。

### 1. 皮膚病変

美観を著しく損なうものに対して、ときに治療を行う。治療対象となる病変は顔面の血管線維腫 (facial angiofibroma) が最も多く、鯨肌様斑 (shagreen patch) は稀である。他の病変は通常治療の対象とならない。皮膚剥削術、切除縫縮、切除+植皮術、液体窒素冷凝固術、レーザー焼灼術を行う。

### 2. 中枢神経病変

#### ア) てんかん発作

West症候群、ミオクロニー発作、失立発作、強直間代発作、複雑部分発作など多彩な発作を生じやすく、しばしば難治性である。発作型に応じた各種の抗てんかん薬を予防内服させる。

West症候群に対してはしばしばACTH筋注を行う。薬物療法に抵抗性の部分発作に対しては、発作焦点を同定の上、てんかん原性のある皮質結節の切除などの外科療法も考慮する。

#### イ) 発達障害

精神遅滞、自閉症、注意欠陥多動性障害などを合併しやすい。発達を評価し適切な指導をする。ときに発達訓練や療育を行う。多動、固執、パニックなどの症状に対し、ときに中枢神経興奮薬や精神安定薬などを投与する。

#### ウ) 上衣下巨細胞星細胞腫と水頭症

上衣下巨細胞星細胞腫 (subependymal giant cell astrocytoma) が腫大して水頭症をきたした際には、シヤント手術や腫瘍の切除を行う。

### 3. 心臓病変

心臓横紋筋腫 (cardiac rhabdomyoma) による流出路狭窄が顕著な際は、腫瘍を摘除する。不整脈に対しては抗不整脈薬を投与する。

### 4. 腎臓病変

血管筋脂肪腫 (angiomylipoma) は10歳頃までに、約80%の患者に見られる。腫大して血尿や後腹膜出血、尿路の閉塞をきたすことがある。8 cm以上になると、持続性の血尿や大量の出血をきたす可能性が高い。放射線学的なAngiographic Embolizationが有効である。これが適応にならない場合、患側腎の摘除や尿路閉塞を解除するための腫瘍を切除する。慢性腎不全に陥った際は血液透析または腹膜灌流 (CAPD) を行う。腎嚢胞の重症例で合併する高血圧を治療する。

### 5. 肺病変

リンパ管筋腫症 (lymphangiomyomatosis) による障害を合併しやすい。自然気胸が高度の際、脱気などの治療を行う。呼吸困難を対症的に治療する。高度の慢性呼吸不全に対しホルモン療法を行う。肺移植を考慮する。

# ガイドライン

## 神経皮膚症候群（母斑症）における遺伝子解析研究と これを応用した診療に関するガイドライン（案）

### 前 文

神経皮膚症候群は神経と皮膚にまたがって各種病変をきたす疾患を総称する。その中には遺伝性、家族性に腫瘍を生ずるものがある。一方、母斑症は過誤腫的性格を有する腫瘍性病変が皮膚及びその他の臓器に生ずる疾患群であり、その多くは遺伝性疾患である。神経皮膚症候群（母斑症）研究とは神経皮膚症候群であって、且つ母斑症に属する疾患、特に神経線維腫症と結節性硬化症を対象にその症状発現機構、腫瘍発生機序を理解し、当該疾患の診断、重症化防止と治療および患者QOL向上をはかろうとするものである。近年、いくつかの遺伝性の神経皮膚症候群（母斑症）の原因遺伝子が同定され、その症状発現機構、腫瘍発生機構が遺伝子レベルで解析されるようになってきている。同定された原因遺伝子を検査することにより遺伝子診断（不全型患者の診断や出生前診断）も可能となってきた。臨床医、疫学研究者、基礎医学研究者等が共同してこのような研究を推進すれば、神経皮膚症候群（母斑症）の腫瘍発生機構などの病態理解をいっそう深めるのみならず他の先天性異常や腫瘍の医療の進歩・発展にも貢献していくことが期待される。

さて、遺伝子解析の研究は人の核酸から個人の遺伝的特質及び、疾患関連遺伝情報を取得するものであり、対象者の人権とプライバシーに深く関係する。解析に際しては、人権に対する慎重な配慮とプライバシー保護の原則を最優先する必要がある。遺伝情報は対象者のみならず家系全体に共有される性質があるので、解析結果を伝えたり、研究・診療の対象を家系内に広げるにあたっては特段の配慮を要する。

遺伝情報の漏洩は重大な社会的差別などを惹起し、その開示は対象者やその家族のみならず、社会全体に様々な倫理的・法的・社会的・心理的問題をもたらす可能性がある。しかしながら、これらの諸問題は十分に検討されておらず、遺伝情報の取扱に関する社会的合意は極めて未熟な段階にある。このような現状を考慮すると、神経皮膚症候群（母斑症）の遺伝子判断や研究に携わる医療関係者および研究者は、“ほとんどの遺伝子解析は研究的側面を有しており、対象者や家族、

社会に及ぼす影響にも利益と不利益の両側面がある”との理解をもつ必要がある。そのような理解の上に、医療関係者、研究者や一般市民が神経皮膚症候群（母斑症）についての認識を深めることが緊急の課題である。また、医療・研究機関にあつては、相互の協力体制を築きつつ、長期的視野にたつて家族歴を含めた遺伝情報を記録・登録・集積してゆくことが当面の課題であろう。

### I：神経皮膚症候群（母斑症）の研究と 診療の実施にあたり配慮すべき事項

本ガイドラインにおいては、次の用語を以下のとおり定義する。

#### \*遺伝子解析：

特定の神経皮膚症候群（母斑症）に関連した既知の遺伝子及び関連すると考えられる新しい遺伝子の変異をしらべること

#### \*遺伝子診断：

遺伝子解析の結果を臨床所見や家族・血縁者歴等の遺伝情報に照らし合わせ、特定の神経皮膚症候群（母斑症）の易罹患性及びタイプを診断すること

### I：ガイドラインの基本理念

1. 神経皮膚症候群（母斑症）における遺伝子解析の実施にあたっての最優先事項：

神経皮膚症候群（母斑症）における遺伝子解析の研究および診療に際しては、対象者の人権の尊重が最も重要であり、科学的、社会的利益より優先されなければならない。さらに、神経皮膚症候群（母斑症）における遺伝子解析の研究は家系全体に関わるという特殊性から、対象者本人だけでなく家族・血縁者の人権の尊重も忘れてはならない。

## 2. 神経皮膚症候群（母斑症）の遺伝子解析研究の原則：

神経皮膚症候群（母斑症）は、その病因・病態の解明に際して遺伝子解析を含む家系内探索を必須のものとしている。特に、現時点での神経皮膚症候群（母斑症）における遺伝子解析および診断は、診断、治療、病因・病態の解明が目的であり、「厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業・神経皮膚症候群の新しい治療法の開発と治療指針作成に関する研究班」は、これらの検査や家系内探索を行なうにあたっては、以下のような原則を守り、慎重な対応を行うことをもとめる。

## Ⅱ：実施の目的・条件

### 3. 遺伝子解析の目的：

遺伝子解析の目的は、診断・治療のほか、診断方法・治療方法および予防方法の向上、ならびに疾患の病因および病態の解明でなければならない。医療以外の目的もしくは医学に関連する研究以外の目的で行ってはならない。

### 4. 遺伝子解析の実施：

遺伝子解析を行う前に、対象者、家族・血縁者および社会にとって期待される利益と予想される不利益とを医学的ならびに心理・社会的な側面から比較考慮し、期待される利益が予想される不利益を上回り、遺伝子解析を行なうことが妥当であると判断され、かつ対象者の同意が得られている場合にのみ、検査の実施が可能となる。

### 5. 対象者の選択：

遺伝子解析の対象は、原則として家族・血縁者歴、臨床症状、あるいはその両方から神経皮膚症候群（母斑症）であることが疑われる場合。あるいは、家族・血縁者歴、臨床症状より神経皮膚症候群（母斑症）との診断が確定しているが、さらに詳細な情報を得る必要がある場合。病因病態解明の為の研究の目的上、対象とせざるを得ない場合に限る。

また、神経皮膚症候群（母斑症）の出生前検査は、神経皮膚症候群（母斑症）同定のための遺伝子解析が、その精度や浸透率から、現時点では確実な出生前診断の医学的な根拠とはなり得ない場合がある事。また表現型に大きなばらつきがあるために、遺伝子解析を施行しても必ずしも臨床症状を確実に予測できない事を

認識した上で、胎児両親が必要と認めた場合にのみ応用されるべきである。

### 6. 遺伝子診断を行なう者：

遺伝子診断は、遺伝子解析の持つ意味や限界について十分な知識を有する医師が行わなければならない。

### 7. 研究にあたっての倫理原則：

研究の目的で遺伝子解析を行なう場合には、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則を遵守しなければならない。これらの研究は、科学的に妥当でなければならず、研究を行なう場合には、実施計画書にその内容が明確かつ詳細に記載されなければならない。

### 8. 倫理・審査委員会による審査：

遺伝子解析の研究とそれを応用した診療の実施にあたっては、本ガイドラインに基づき、所属機関の倫理・審査委員会等によって適切に審査され、承認された実施計画書を遵守して実施しなければならない。

## Ⅲ：インフォームドコンセント

### 9. インフォームドコンセント：

遺伝子解析の研究および診療のための検体採取に際しては、事前に対象者本人（出生前検査の場合はその両親）に対して、その目的、方法およびリスク、研究的な側面、期待される利益、予想される不利益（精神的な衝撃を受ける可能性があること等も含む）、遺伝子解析の限界（偽陽性、偽陰性の意味）、不確実性（遺伝子の異常が見つかって必ずしも症状や重症度が予測できるわけではないこと）、プライバシーの保護等について、文書および口頭で十分に説明しなければならない。その上で、医師は、対象者の自由意思による同意を得ることが必要である。また、対象者の同意は、文書でなされなければならない。

### 10. 前提条件としての病名・病態の開示：

遺伝子解析の研究および診療の実施に際しては、常に対象者本人に対して納得がいくまで十分な質疑応答がなされなければならない。そのためには、原則として、当該疾患の病名や病態について対象者本人が知らされていることが、遺伝子診断の研究および診療の実施の前提条件として必要となる。

#### 11. 対象者の拒否権の明示：

遺伝子解析の説明を行なう際には、対象者は遺伝子解析を受けないことを選択することができること、またその選択によって医療上の不利益を被ることがないことを、対象者に対して明示しなければならない。さらに、遺伝子解析について同意をした後のいかなる時点においても、対象者はその同意を不利益を被ることなく撤回できることを明示しなければならない。

#### 12. 対象者の不利益の明示：

遺伝子解析の研究および診療の実施が対象者個人やその家族・血縁者に及ぼす事柄としては、より良い治療や予防を選択することを可能とする利益とともに、家系内の人間関係において軋轢が生じる等の不利益の可能性のあることについても、対象者に明示しなければならない。

#### 13. 研究的側面の明示：

目的とする遺伝子解析が現在研究段階にあるものか、既に確立された医療とされているものかを対象者に対して明示しなければならない。ただし、現段階では、遺伝子解析の多くが研究的側面を含んでいること、さらに、目的とする遺伝子解析が現在どのような研究段階にあるものかを対象者に説明しなければならない。

#### 14. 遺伝子解析の対象者本人以外による同意：

対象者が、同意能力のない成人、未成年者の場合には、親権者、後見人、保護者等の代理人の同意に基づいて遺伝子解析・診断を行なうことができる。その場合、代理人は対象者の最善の利益を保護しようとするものでなければならない。ただし、いかなる場合でも、本人の理解を助け、その意向を尊重する積極的な努力を払わなければならない。

また、未出生児（胎児）に対する遺伝子解析では、同意は必ず、胎児の両親より得るものとする。夫が胎児の父親と異なる場合において、現在の夫の同意は必須で、胎児の父親の同意も可能な限り得ることとする。胎児の父親が死亡している場合、胎児の父親が不明の場合のみ、母親の同意のみで遺伝子解析を受けることが可能である。

#### 15. 検査結果の対象者に対する開示：

遺伝子解析に際して、対象者は、検査後のいかなる時点においても、得られた結果を知らされることも知

らされないでいることも選択できる。このことを、医師は対象者に対して明示しなければならない。さらに、対象者が結果を知らされないことを選択した場合に予測される利益および不利益についても説明しなければならない。

### IV：個人情報の管理と保護

#### 16. 個人情報へのアクセス権：

遺伝子解析で得られた個人の遺伝情報は、対象者本人に属するものであり、この個人の遺伝情報へのアクセス権は、原則として被験者である本人と、本人から承諾を得た医療関係者および研究者のみが有する。同意能力のない未成年者の場合、同意を与えた親権者にも同時に情報が開示されることはやむを得ないが、情報へのアクセス権はあくまで対象者本人が有することを親権者に説明しなければならない。さらに、未成年者が同意可能な年齢に達したときには情報へのアクセス権があることを、本人および親権者にあらかじめ伝えておかなければならない。また、未出生児（胎児）に対する遺伝子解析では、遺伝子解析で得られた個人の遺伝情報は胎児と同意を与えた胎児の両親に属するものとする。

#### 17. 個人情報の管理と守秘義務：

遺伝子解析の研究および診療によって得られた個人に関する遺伝情報については、その厳重な保管と管理、ならびに関係者の守秘義務を徹底しなければならない。本人以外（担当以外の医療関係者、および研究プロジェクト以外の関係者、ならびに学校、雇用主、保険会社等、また原則として家系内の他の個人）への漏洩が起らないように厳重な管理体制を整備し、安全対策を講じなければならない。

#### 18. 情報の管理と家系の登録：

神経皮膚症候群（母斑症）の研究を推進し、研究の科学的な質を確保するためには、遺伝子解析の研究および診療によって得られた情報の継続的な記録、集積、管理が不可欠である。また、対象者および家族・血縁者のプライバシーの保護も不可欠である。従って、個人識別情報を分離し匿名化した上で、対象者とその家系の登録、および継続的な観察が行なえる体制を整備しなければならない。

## V：被験者支援体制

### 19. 遺伝カウンセリング：

遺伝子解析の研究および診療を実施するにあたっては、対象者およびその家族・血縁者に対して、各個人の状況に合わせた最新の遺伝学的情報をはじめ、適切で十分な情報を伝え、その正確な理解および意思決定を助けると同時に、対象者およびその家族・血縁者の心理的变化に応じた支援を提供しなければならない。

遺伝カウンセリングは、十分にその疾患ならびに遺伝学・疫学の知識および経験を持ち、カウンセリング一般の基礎的技術を身につけた、習熟したカウンセラーによって行われることが望ましい。カウンセラーは必ずしも医師である必要はないが、その場合には専門医との十分な連携が不可欠であり、とりわけ遺伝学的情報と疾患に関する最新の医療情報の提供に関しては専門医が必ず関与しなければならない。

### 20. 支援体制の整備：

遺伝子解析の研究および診療を実施するにあたっては、対象者およびその家族・血縁者に対して、医学的、心理的、社会的な支援を継続的に行なえる体制を整備しなければならない。また、その体制の整備にあたっては、当事者および支援団体等の意見を十分に取り入れることが望ましい。

## II：神経線維腫症 1 (NF1) (レックリングハウゼン病)

### 1. はじめに

#### — 神経線維腫症 1 (NF1) (レックリングハウゼン病) と神経線維腫症 2 (NF2) —

神経線維腫症 (Neurofibromatosis; NF) は、全身の皮膚に多発する結節性病変と色素斑を特徴とする遺伝性疾患として、1882年にFriedrich Daniel von Recklinghausenが、本症を発表してから von Recklinghausen (レックリングハウゼン) 病と呼ばれるようになった。しかし、その後の多くの臨床報告より、古典的レックリングハウゼン病とは異なり、両側性に生じる聴神経鞘腫を主な症候とする神経線維腫症 2 (NF2) という別の疾患の存在が本症と混同されていることが明らかにされた。NF1遺伝子は1990年に、NF2遺伝子は1993年に同定さ

れた。最近では神経線維腫症 1 (NF1) についてのみレックリングハウゼン病の呼称が用いられている。NF1の遺伝子診断に対する研究とこれを応用した診療に際して、NF1の臨床症状、発生頻度、遺伝形式、NF1遺伝子の構造および機能、遺伝子変異ならびに検出法、および遺伝子診断の問題点について概説する。

### 2. NF1 (レックリングハウゼン病) の臨床症状

NF1は皮膚および神経に生じる多発性の神経線維腫、カフェ・オ・レ斑や小レックリングハウゼン斑などの色素斑、虹彩小結節を主徴とし、その他の皮膚病変 (貧血母斑や黄色肉芽腫など)、骨変化 (脊椎の側弯、頭蓋骨・顔面骨の欠損、四肢骨の変形・骨折など)、視神経膠腫や脳脊髄神経の腫瘍、軽度の学習障害等、多彩な臨床症状を呈する疾患である。(表1)にNF1の主な臨床症状と初発年齢を示す。また、(表2)には神経皮膚症候群調査研究班が平成7年度研究報告書に掲載したNF1診断の手引きを示す。思春期以降の本症患者の診断は、その特徴的な臨床像より、まず問題はないと思われる。神経線維腫発生以前 (pretumorous stage) での診断に際しては、直径1.5cm以上のカフェ・オ・レ斑を6個以上認めれば、積極的に本症を疑う。

### 3. NF1の発生頻度ならびに遺伝形式

発生頻度は人口10万人に30~40人程度であり、3,300出産に1人発生し、本邦の患者数はおよそ4~5万人と推定されている。遺伝形式は常染色体優性であり、その浸透率はほぼ100%である。両親のいずれかにNF1があれば、子供の半数にNF1が発生することになる。本邦において両親のいずれかにNF1があり発症した患者は約30%で、突然変異によるNF1発生率が70%と高く、半数以上のNF1症例において両親は健常である。なお、突然変異におけるNF1の発症率は8,000出産に1人とされている。

### 4. NF1遺伝子の構造ならびに機能

NF1遺伝子は17q11.2 (17番染色体長腕バンド11.2) に座位することが明らかにされ、1990年に同定された。ゲノムDNA上少なくとも約335kbにおよぶ巨大な遺伝子で、エクソン9a (30bp)、23a (63bp)、48a (54bp) の3つの選択的スプライシング部位を含めて、合計60の

エクソンが確認されている。mRNAの大きさは11-13kbで2818アミノ酸残基をコードしている。その蛋白質は250kDaの不溶性蛋白質でニューロフィブロミン (neurofibromin) と命名されている。ニューロフィブロミンの局在については、NF1 mRNAはRT-PCR法を用いた解析でほとんどの組織で発現されていることが示されているが、抗体を用いた解析では脳、脊髄、副腎に多く存在していることが知られている。また細胞内ではチュブリンとともに局在しているとの報告がある。

ニューロフィブロミンの中央部 (エクソン21-27a) の360アミノ酸は、癌遺伝子産物であるp21ras蛋白質の機能を抑制するGTPase活性化蛋白質 (GTPase activating protein; p120-GAP) の触媒領域ならびに酵母のGAP類似蛋白質IRA (inhibitory regulator of ras) 1、IRA2と高い相同性を示し、NF1-GAP related domain (NF1-GRD) と呼ばれている。酵母においてNF1-GRDを発現させると、酵母のGAP類似蛋白質IRA機能を相補し、ras-GTPase活性を促進させras作用を不活化する。すなわちニューロフィブロミンはp120-GAP、IRA1、IRA2と同様に、ras蛋白質がGTP結合活性型からGDP結合非活性型に変換する反応を活性化する働きをもち、ras蛋白質の機能を負の方向に制御しており、NF1遺伝子は、腫瘍抑制遺伝子の一つであると考えられている。

## 5. NF1の動物モデル (NF1遺伝子の機能について)

エクソン31に変異を導入したノックアウトマウスが作製され、これを用いて種々の解析がなされている。ホモ変異接合体NF1(-)/(-) (両アレルにNF1変異を持つマウス) は致死であり、胎生13.5日頃に死亡する。多くの真核生物においてNF1遺伝子は保持されていることから、生命の根元に関わる重要な遺伝子であることが推察される。ホモ変異接合体マウスでNF1(-)/(-)は心臓の奇形を伴い、腎臓、肝臓、骨格筋系の低形成を呈しているが、その脊椎傍交感神経節においては過形成を認め、これを用いた培養系で神経由来細胞の異常増殖が観察されている。

ヘテロ接合体マウスNF1(+)/(+) (片方のアレルにNF1変異を持つマウス) では生後15カ月より種々の悪性腫瘍が発生し始め、75%のマウスに副腎腫瘍 (褐色細胞腫)、神経線維肉腫、骨髄性白血病といったNF1に合併する腫瘍以外にリンパ腫、肺の腺癌、線維肉腫、肝癌などの腫瘍の発生が観察されている。これはNF1遺伝子

がp21rasのネガティブレギュレーターであり、腫瘍抑制遺伝子に分類されることと一致している。また、NF1遺伝子を欠失させた造血幹細胞によって造血系を再構築したマウスで、ヒトの若年性慢性骨髄性白血病に類似する骨髄球の過増殖状態が作り出されることも報告されている。ヘテロ変異接合体マウスでは、NF1患者の95%に生じる神経線維腫は観察されなかったが、NF1(+)/(+)とNF1(-)/(-)の組織が混在しているキメラを長期観察したところ神経線維腫の発生を認める報告がなされた。NF1患者の30から45%にみられる学習障害と同様に、軽度の学習効果の低下がこのヘテロ変異接合体マウスにおいてみられることも報告されている。

## 6. NF1遺伝子変異

### 一変異の報告例と検出方法一

NF1遺伝子の変異は、NNFF (National Neurofibromatosis Foundation) Consortiumによると、現在までに約246例が報告されている (表3)。その内訳は、相互転座4例、NF1geneの全欠失18例、多エクソンにわたる大きな欠失38例、小さな欠失55例、大きな挿入3例、小さな挿入27例、stop mutation 43例、amino acid substitution 29例、intron mutation (exon drop out) 25例、3' UTR mutation 4例であり、特に決まったタイプの遺伝子変異はみられない。また、NF1-GRDでの変異が初期には注目されたが、その後の検索でNF1遺伝子変異は広い範囲で検出され、変異のホットスポットはないとされている。つまりNF1遺伝子変異の検索を行う場合には、全てのエクソンならびにそのスプライス部位について検討しなければならない。

それぞれのNF1エクソンを特異的に増幅する60組のプライマーを作製し、全てのNF1エクソンについてNF1遺伝子変異の検索を行った。すなわち、NF1症例の末梢血白血球分画DNAを被検材料として、PCR法で60全てのNF1エクソンについてそれぞれを増幅し、SSCP (single strand conformation polymorphism) 法を用いて異常バンドを検出し、さらにこれをdirect sequenceして遺伝子変異を検出する方法である。遺伝子変異の存在する部位、その変異の種類まで同定できることが長所ではあるが、膨大な手間と時間を必要とすることが欠点である。この方法を用いた場合の遺伝子変異の検出率は約50%である (表3)。

現在米国では、NF1の遺伝子診断には患者末梢血よ

りmRNAを採取し、protein truncation test (PTT)を用いて*NF1*遺伝子の全領域を解析する方法がコマーシャルベースで確立されている (Laboratory Corporation of America ; LabCorpTM)。*NF1*遺伝子全体を検索するためには、DNAを被検材料にすると60のエクソンについてそれぞれ検索しなければならないのに比較して、mRNAを被検材料とした場合には全体を6領域に分けるだけで検索できるため、スクリーニング法としてはこちらが優れていると思われる。ただし本法では、遺伝子異常は、ゲル上の異常バンドとして検出されるだけであり、遺伝子変異の部位、種類は同定できないため、確定診断にはさらにsequence等を追加する必要がある。なお本法を用いての*NF1*変異の検出率は約70%と報告されている。

## 7. *NF1*遺伝子変異と臨床症状との関係

*NF1*遺伝子のほぼ全ての領域が欠失している*NF1*患者では、臨床症状がやや重篤であるとの報告例があるが、一般には*NF1* genotype (*NF1*遺伝子変異の部位や種類)と*NF1* phenotype (*NF1*の臨床症状)との関連はないとされている。また、*NF1*の家族内発症例では、その*NF1*遺伝子変異は同じであるが、親子や兄弟でかなり異なった臨床症状を呈する。すなわち*NF1*遺伝子変異が検出、同定されても、起こりうる臨床症状の程度を推察することは現時点では不可能と考える。なお、*NF1*においてanticipation (世代を重ねるに従い重症化する現象)はみられない。

こうした現象を考えるにあたり以下の2つの報告がある。まず、*NF1*のfirst hit (germline mutation)に加えて、神経線維腫などの発生には*NF1*遺伝子のsecond hit (somatic mutation)が関与するとの考えである。これについては既に、*NF1*患者に生じた良性の神経線維腫において、明らかな*NF1*遺伝子のsecond hitを検出し、*NF1*の両アリルにおける変異を明らかにした報告がある。

また最近、*NF1* mRNA editingについて報告がされている。これは、*NF1*遺伝子のDNA情報がmRNAへ転写され、これがアミノ酸に翻訳される際に、*NF1*エクソン23-1内のcDNA position 3916において、本来はarginine (CGA)が合成されるべきところが、間違えてin-frame stop (UGA)になってしまう現象である。種々の細胞でもこの現象は確認されているが、とくに*NF1*に合併した神経線維腫などの腫瘍において高頻度に観察され、*NF1*関連腫瘍の発生に関与しているものと考

えられている。

*NF1* somatic mutation (second hit)や*NF1* mRNA editingなどの報告により、神経線維腫の発生機序についてある程度は解明されつつある。しかしながら、*NF1*の他の症候であるカフェ・オ・レ斑、骨病変などが実際にはどのような機序で発生するかは未だ明らかにはされていない。

## 8. 遺伝子診断の問題点

現時点では、*NF1*の遺伝子診断の多くは研究的側面が強い。しかし将来的には*NF1*患者のために、診断さらに治療に結びついた研究を目指すものである。

遺伝子変異の検出率について、SSCP法あるいはPTTによる異常バンドの検出率が50~70%であり、さらにsequenceを施行してdisease causingと思われる変異を検出できる確率は、遺伝子診断を施行した患者の約50%程度であることを念頭におかななければならない。すなわち、現時点での遺伝子診断法では、約半数にfalse negativeを生じてしまう検出精度の問題が残されている。

*NF1*の出生前診断が既に米国では行われており、日本でも近々可能になり施行されるものと思われる。両親のいずれかに*NF1*がある場合の出生前診断において、親の*NF1*変異が同定されている場合、胎児に同じ変異を検出されたとしても、本症はバリーエーシェンがあるので、親と同じ症状になるとは限らない。また、親の*NF1*変異が同定されていない場合、出生前診断については、上記の如く*NF1*遺伝子変異の検出精度の問題が生じるため、十分な説明と慎重な診断を行わなければならない。

## 9. 治療

年齢により症状が異なり、定期的な専門医の受診が必要である。根本的な治療法は今のところなく、神経線維腫は目立つもの、大型なものは外科的に手術処理を行う。びまん性の神経線維腫は手術時に大量の出血をみるので注意が必要である。カフェ・オ・レ斑にはレーザー療法を行うが、あまり有効ではない。骨、眼、中枢神経の病変にはそれぞれの治療を必要とする。成人では、悪性末梢神経鞘腫瘍の発生に注意する必要がある。急激に増大する硬い腫瘍の発生をみた場合には悪性を疑う。深部に発生した場合には疼痛が初期徴候症状となることも多い。

表1 NF1の主な症候とおおよその初発年齢、合併率

症 候	初発年齢	合併率	症 候	初発年齢	合併率
カフェ・オ・レ斑	生下時	100%	虹彩小結節	学童期	70%
小レックリングハウゼン斑	幼児期	95%	視神経膠腫		1%
axillary freckling	幼児期	70%	聴神経腫瘍		1%
有毛性褐青色斑	思春期	20%	脳腫瘍		1%以下
皮膚の神経線維腫	思春期	95%	(聴神経, 神経膠腫以外の)		
神経の神経線維腫		20%	脊髄腫瘍		5%
(nodular plexiform neurofibroma)	思春期		脳波の異常		50%
びまん性神経線維腫		10%	知能障害(軽度)		30%
(diffuse plexiform neurofibroma)	学童期		痙攣発作		3%
悪性末梢神経鞘腫瘍		4%	構語障害	小児期	1%
脊椎の側弯	学童期	10%	貧血母斑	小児期	70%
頭蓋骨・顔面骨の欠損	生下時	5%	黄色肉芽腫	幼児期	10%
四肢骨の変形・骨折	乳児期	3%	褐色細胞腫		1%以下

表2 神経線維腫症1 (NF1,レックリングハウゼン病) 診断の手引き

(厚生省特定疾患 神経皮膚症候群調査研究班 平成7年度研究報告書)

**概 念:** カフェ・オ・レ斑、神経線維腫を主徴とし、骨病変、眼病変、神経腫瘍、そのほか多彩な症候を呈する全身性母斑症であり、常染色体優性の遺伝性疾患である。

**主な症候:** カフェ・オ・レ斑; 扁平で盛り上がりのない斑であり、色は淡いミルクコーヒー色から濃い褐色にいたるまでさまざま、色素斑内に色の濃淡はみられない、形は長円形のものが多く、丸みを帯びたなめらかな輪郭を呈している。

**神経線維腫;** 皮膚の神経線維腫は思春期頃より全身に多発する。このほか末梢神経内の神経線維腫 (nodular plexiform neurofibroma)、びまん性の神経線維腫 (diffuse plexiform neurofibroma) がみられることもある。

**その他の症候:**

骨病変; 脊柱・胸廓の変形、四肢骨の変形、頭蓋骨・顔面骨の骨欠損など。

眼病変; 虹彩小結節 (Lisch nodule)、視神経膠腫など。

皮膚病変; 雀卵斑様色素斑、有毛性褐青色斑、貧血母斑、若年性黄色内皮腫など。

脳脊髄腫瘍; 脳神経ならびに脊髄神経の神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫など。

脳波の異常 クロム親和性細胞腫  
悪性神経鞘腫

**診断上のポイント:**

カフェ・オ・レ斑と神経線維腫がみられれば診断は確実である。小児例 (pretumorous stage) では、径1.5cm以上のカフェ・オ・レ斑が6個以上あれば本症が疑われ、家族歴その他の症候を参考にして診断する。ただし両親ともに正常のことも多い。成人例ではカフェ・オ・レ斑がわかりにくいことも多いので、神経線維腫を主体に診断する。

表3 NF1遺伝子変異の報告例

NF1遺伝子変異のタイプ	
染色体異常	4
遺伝子全欠失	18
多エクソン欠失	38
小領域欠失	55
大領域挿入	3
小領域挿入	27
ナンセンス変異	43
ミスセンス変異	29
イントロン変異	25
3' UTR変異	4
合計	246

### Ⅲ：神経線維腫症2

#### 1. はじめに

神経線維腫症2 (NF2)は、時に神経線維腫症1 (NF1)と臨床的に混同され、長年にわたって神経線維腫症という一つの疾患単位の一部と考えられていた。しかし、近年両疾患の責任遺伝子がそれぞれ明らかにされ、NF2はNF1とは全く異なった遺伝子の異常による独立した疾患であることが明らかとなった。つまり、理論的には遺伝子の異常を解析することによって、NF1とNF2を区別することが可能になったことを意味する。

NF2の症例と思われる記載の歴史は古く、1822年にWishartが、頭蓋内に多発性髄膜腫と聴神経腫瘍を併発した男性の症例を報告している。しかし、1882年von Recklinghausenが全身の皮膚に生じた多発性の結節と色素斑を伴う遺伝性疾患として神経線維腫症（現在で言うところのNF1）を報告し、類似する症候をもつことからしばしばこれと混同され、NF2はNF1の一型と考えられるようになった。1982年テキサス・ベイラー医科大学のRiccardiはその臨床像から神経線維腫症を8つの病型に分類することを提唱したが、頻度ならびに臨床実用的な見地から、主にNF1とNF2の2つのタイプが汎用されるようになった。その後、分子遺伝学的手法の飛躍的進歩に伴い、両疾患の遺伝家系を用い

た遺伝子連鎖解析が盛んに行われるようになり、その結果、1987年、これらNF1とNF2の責任遺伝子が、それぞれ17番と22番の染色体上に存在する事が明らかとなった。

以上のような背景に基づき、1988年NIHはこれら2つの疾患を区別する診断基準を発表した。今日では、1991年にこれに若干改訂を加えた診断基準が一般に用いられている。この診断基準によれば、NF1は古典的な皮膚病変、骨病変、眼症候を主体とするvon Recklinghausen病と呼ばれる遺伝性疾患のことであり、末梢神経系に多発する神経線維腫（neurofibroma）を生じることから末梢性神経線維腫症と従来呼ばれていた病態を指す。一方、NF2は両側性聴神経鞘腫や多発性髄膜腫など頭蓋内良性腫瘍の発生を主徴とする遺伝性疾患で、従来、中枢性神経線維腫症（central neurofibromatosis）あるいは両側性聴神経線維腫症（bilateral acoustic neurofibromatosis; BANF）と呼ばれていた病態のことを指す。NF2の遺伝子解析とこれを応用した診療を行う際の参考資料として、NF2の臨床症状、NF2遺伝子とその遺伝子の構造と機能、遺伝子変異とその検出法、病態との関連性、遺伝子解析がもたらす問題点、及び治療の考え方について概説する。

## 2. NF2の臨床症状

NF2は出生35,000~40,000人に1人の割合で見られる常染色体性優性遺伝の疾患であり、その発症率に民族差はない。約半数の患者は、両親には異常がなく生殖細胞の減数分裂の際生じた突然変異により発症する(*de novo mutation*と呼ぶ)。この疾患の特徴は、第8脳神経の前庭神経部分から発生する両側性神経鞘腫(近年、前庭神経鞘腫*vestibular schwannoma*と正式に呼称されるようになったが、従来の聴神経鞘腫に相当する)の形成である(約95%)。その他、髄膜腫(45%)、脊髄腫瘍(26%:多くは神経鞘腫)、グリオーマ(4%)、上衣腫(2.5%)などの中枢神経系腫瘍が高頻度にしかも同時多発することを特徴とする。それに加えNF2では、NF1に類似した皮膚の色素斑(40%)や皮下や皮内に末梢神経の神経鞘腫(68%)を認めるが、斑の数は通常数個以下、皮膚の腫瘍も通常10個以下である。又、欧米では若年性の後囊下白内障も約40%の患者にみられることが報告されているが、興味深いことに本邦ではその発生は稀である。

NF2においての頭蓋内に発生する腫瘍はほとんどが良性腫瘍であるが、多発と再発を繰り返すことから一般的に予後は不良である。NF2の腫瘍は基本的に圧排膨張型の発育形式をとる。悪性化して正常の脳組織に浸潤したり、他臓器に転移したりすることはきわめて稀であるが、腫瘍は脳幹から脊髄にわたる神経、髄膜等に次から次へと発生し、圧迫することにより様々な神経障害を誘起する。一般的には難聴、めまい、歩行障害、平衡感覚障害、四肢の不全麻痺などの神経症状が10代~20代に現れ始め、徐々に進行する。NF1に時に見られるような学習障害はないが、診断後の平均生存期間は約15年と言われている。患者によりその重症度に差が見られることから、NF2を2つのサブタイプに分類することがある。1つは、早期に発症し(通常25才以前)、急速に進行し、両側性前庭神経鞘腫に加えて多発性腫瘍を生じるWishart type(重症型)であり、他の1つは晩期発症で緩徐な臨床経過をとるGardner type(軽症型)である。両者の移行型も多く見られ、最近では遺伝子異常のパターンとこれらの臨床症状の違いを関連づける報告も行われている(「NF2遺伝子変異と病態」に詳述)。

## 3. NF2遺伝子およびNF2蛋白の構造と機能

NF2の責任遺伝子は腫瘍組織を用いたのLOH (loss of heterozygosity) 解析、及び家系解析により、22番染色体長腕(22q11.1~13.1)領域にあることが示され、1993年、2つの研究グループによりヒトNF2遺伝子が同定された。この遺伝子は、染色体22q12領域に約120Kbに渡って存在し、17個のエクソン(C末端の可変スプライスエクソンを含む)からなることがわかった。可変スプライス機構により少なくとも2種類のアイソフォームを発現する事が知られている。翻訳領域は1785個の塩基からなり、595個のアミノ酸よりなる分子量約7万の蛋白質をコードしている。

NF2蛋白は、アミノ末端側半分の構造がエズリン、ラディキシン、モエシンなどいわゆるERM (ezrin, radixin, moesin) ファミリー蛋白と高い相同性を示す事が見いだされた (Fig. 1)。このことから発見者らはNF2蛋白をマーリン (merlin: moesin-ezrin-radixin like protein) と名づけた。(ちなみに他の研究グループはNF2蛋白をシュワノミン (schwannomin) と呼んでいる)。ERM蛋白はテーリンや、チロシンフォスファターゼ (PTPH1, PTPMEG) などともアミノ末端側において相同性が高く、これらは総称してバンド4.1スーパーファミリー蛋白と呼ばれている。一般に、バンド4.1スーパーファミリー蛋白は細胞膜の裏打ち蛋白であり、細胞膜上に存在する蛋白と細胞骨格構成蛋白を連結する役割を行っていると考えられており、マーリンも類似した働きを持つことが推測されている。

マーリンはその蛋白中央部に長い $\alpha$ -ヘリックスドメイン、さらにカルボキシ末端に親水性ドメインを持ち、この構造はERM蛋白にも存在する (Fig. 1)。又、エズリンやラディキシンと同様に、マーリンは $\alpha$ ヘリックスドメインとカルボキシ末端の親水性ドメインの間にプロリン基が豊富な領域 (proline-rich region) を持つが、ERMのカルボキシ末端に見られるアクチン結合ドメインは持たず、ERM蛋白とは異なった固有の機能を有すると考えられる。

NF2遺伝子は、ヒトのみならず種を越えて広く存在し、マウスやラット (アミノ酸レベルで約98%、ヌクレオチドレベルで約90%の相同性) はもちろんのこと、ショウジョバエでもそのホモログ (Dmerlin; 55%の相同性を示す) が同定されている。ヒト組織におけるマーリンの発現は広範であり、心、脳、肺、腎、膵、

肝、骨格筋などにmRNAの発現が認められる。マーリンに対する抗体を用いた解析では、特に筋細胞、及びシュワン細胞に高い蛋白の発現が同定されている。細胞内においては、細胞膜下のみならず細胞質内および核にもマーリンの分布が確認されている。

両アレルのNf2遺伝子を不活化したホモ変異接合体マウス (Nf2<sup>-/-</sup>マウス) は胎生6.5日から7日にかけて死亡することがわかり、NF2遺伝子がほ乳類の発生・分化に関わる重要な遺伝子であることが明らかになった。特にマウス初期分化過程において胎児外領域の高次構造形成に必要不可欠であることが示されている。

#### 4. NF2遺伝子不活化による腫瘍発生メカニズム

マーリンの異常がなぜ腫瘍を誘発するのか、その分子メカニズムはほとんどわかっていない。ただ、構造的な特徴やいくつかの研究結果から次のような機構が類推されている。細胞が隣接した他の細胞と接着する際、あるいは細胞が細胞外マトリクスと接着する際、その接着は単に組織の構築を保つばかりではなく、様々なシグナルを細胞内外に発信する事が知られている。正常細胞には細胞同士が接触した時、増殖や浸潤を停止させるメカニズム、つまり接触阻止 (contact inhibition) という機構がある。また、接触シグナルは細胞死 (アポトーシス) や分化を誘導することも知られており、正常な組織構築を保つために接触シグナルは必須である。マーリンが細胞膜上分子と細胞骨格を結び付けることによってこれらのシグナルを伝達する役割を担っているとすれば、その不活化によってアポトーシスや接触阻止を制御するシグナルが伝達されず、細胞が異常増殖を続けることになる。マーリンを過剰発現させることによって変異型RASで形質転換した細胞の増殖が阻害されること、またNF2のアンチセンスで処理したり、変異型NF2遺伝子を過剰発現することによって、細胞の接着性が低下し結果的に細胞死が誘導されることなど、腫瘍形成抑制にマーリンが直接的に働いていることを示唆する報告がなされている。また、マーリンは少なくとも5種の蛋白と細胞内で会合することが見出されており、この結合にはマーリンのアミノ末端側半分の構造が不可欠であることがわかっている。後述するように、NF2遺伝子変異の多くはアミノ末端側に存在し、変異によって翻訳が途中で中断した蛋白が産生されると予想され、それらの変異蛋白は5つの結合蛋白と細胞内で複合体を作ることが出来

ないことになる。つまり、マーリンを介した蛋白複合体形成が腫瘍抑制機構に重要であり、その破綻が腫瘍を引き起こす原因となる可能性が考えられる。

#### 5. NF2遺伝子の変異

NF2患者では、当然のことながらNF2遺伝子の欠失、点変異が高頻度に検出される (Fig. 2)。特に変異はアミノ末端側半分の領域 (ERM蛋白との相同部; エクソン8までに75%の変異) に多く、しかもそのほとんど (90%以上) が、蛋白の合成を途中で中断するタイプの変異 (ナンセンスミューテーションあるいはフレームシフトによってストップコドンが出現する) を呈する。NF2患者に発生した神経鞘腫、髄膜腫などの腫瘍では、多くの場合NF2遺伝子の正常側アレルが欠失し、変異側アレルのみが残存しているという所見が観察される。つまり多くの癌抑制遺伝子に特徴的に見られる「2ヒット不活化」が、NF2遺伝子にも成立していると考えられる。

変異の検出法としてゲノムDNAから各エクソンをPCRによって増幅してSSCP解析を行う方法が広く用いられているが、変異が蛋白の合成を途中停止させるタイプのものが多いことからprotein truncation test (PTT) 法も有用である。病変組織、及び末梢血からmRNAを分離し、RT-PCR法にてNF2cDNAを増幅する。このcDNAのフラグメントを鋳型としてin vitro transcription-translationを行い、合成された蛋白のサイズの変化によって変異を検出する方法がPTT法である。この方法によるNF2患者におけるNF2遺伝子異常の検出率は約70%と他の方法より高く、ゲノムDNAの解析では同定できないスプライス異常によるエクソン欠失型変異を多く検出できることが示されている。

非NF2患者の腫瘍でも、NF2遺伝子の体細胞変異が検出されている。特に散発性の神経鞘腫 (50%程度)、髄膜腫、悪性中皮腫では高い頻度でNF2遺伝子が体細胞変異している。乳癌、悪性黒色腫 (30%)、中膜上皮腫 (40%)、大腸癌等の腫瘍においても、頻度は高くないが、NF2遺伝子の体細胞変異が報告されている。

散発性の髄膜腫におけるNF2遺伝子変異の頻度は約30%程度とする報告が多い。しかし中には、60%の高頻度で遺伝子変異を検出したという報告もあり、この報告ではNF2遺伝子変異の頻度は組織型により異なること (meningotheial: 20%, fibroblastic: 70%, transitional: 83%) や、非定型髄膜腫 (70%) や未分化髄膜腫 (75%)

においてもNF2遺伝子変異が高頻度に認められることが示されている。一般にmeningothelialタイプの髄膜腫ではNF2遺伝子の変異率が低いことから、その発生には別の遺伝子が関与しているのではないかと推察されている。

## 6. 遺伝子変異と病態

NF2遺伝子変異は前述したごとくERMファミリーに相同性の高いエクソン13までの領域に集中している。最近、蛋白合成が途中で停止することなくC末端まで保存されているミスセンス変異をきたしている症例は、フレームシフトやナンセンス変異がある症例より臨床的に軽症の傾向にあることが報告されており、NF2遺伝子変異のパターンと病態とを関連づける報告が相次いで見られるようになってきた。これらの事実関係を蓄積することによって遺伝子変異と病態との関連性が明らかになれば、遺伝子解析を行うことにより、臨床経過を推測することが可能になると考えられる。

## 7. 遺伝子解析の問題点

NF2において発生する頭蓋内腫瘍は病理学的には良性であるが、多発することと高い再発率から、その生命予後は極めて不良であり、その臨床経過の予測と治療開発は緊急課題である。現在までのNF2の遺伝子解析の多くは研究的側面が強くなり、NF2遺伝子の関わる腫瘍抑制機構、及びその異常による腫瘍形成機構の解明を目的としているが、これらの基礎的遺伝子解析研究で得られた知見に基づきNF2の病態診断・予防・治療法の開発が早急に行われるべきである。NF2患者やその家族の遺伝子解析は、発症前診断や出生前診断などを含めて、遺伝カウンセリングの際の資料として重要な情報を提供すると考えられるが、NF2に対する確固たる予防・治療法のない現段階では、倫理的な側面からもその施行に関して慎重な配慮が必要であると考えられる。

## 8. NF2の治療

NF2患者における腫瘍発生の分子メカニズムが明らかにされていない現時点では、手術や放射線による対症治療以外に有効な方法はない。前庭神経腫瘍は全摘出が基本であるが、摘出によって聴力障害を引き起こす確率が高く、手術を行うタイミングの決定はきわめ

て困難である。生命予後を決定するのは脳幹部付近の腫瘍の拡大と再発であり、そして頻回の開頭によって手術が困難になることが本疾患治療の決定的な問題点である。機能保存か、生命予後かを十分に考慮した新しい治療指針が示されるべき時期にきている。腫瘍サイズが小さい時期にガンマナイフによる治療を施行する試みが多く行われているが、その効果については今後長期的な観察が必要である。

## IV：結節性硬化症（プリングル病）およびその原因遺伝子について

### 1. はじめに

最初の結節性硬化症（Tuberous Sclerosis）の症例の最初の記載は1862年Friedrich Daniel von Recklinghausenと言われる。結節性硬化症の名称は、1880年Desire-Magloire Bournevilleにより、てんかんを伴う3例の精神薄弱者の剖検で、脳に硬化した結節性病変をsclerose tuberosaと名付けられたことに由来する。さらに1890年Pringleは顔面の皮膚症状を病理学的にadenoma sebaceumと命名した。これらの背景から、結節性硬化症は、Bourneville病、Pringle病、Bourneville-Pringle病などとも呼ばれる。常染色体優性遺伝をすることは古くから知られていた。1990年前後に結節性硬化症の原因遺伝子は染色体9番、染色体16番の染色体に連鎖することが明らかにされ、結節性硬化症複合（Tuberous Sclerosis Complex）と呼ばれ、病名の略はTSCとされることが多くなった。1993年染色体16番上の結節性硬化症の原因遺伝子がEuropean chromosome 16 tuberous sclerosis consortiumによって同定され、この遺伝子はTSC2、その遺伝子産物はTuberinと命名された。また1997年にVan Slegtenhorstらによって同定された染色体9番の上の原因遺伝子はTSC1、その遺伝子産物はHamartinと命名された。

この原因遺伝子の同定は、家系内の連鎖解析による染色体の同定とポジショナルクローニングによって行われたが、これが成功した背景には1988年Manuel Gomezらによって作成された新しい診断基準によって、多くの家系での発病者、非発病者の診断がより確実になされるようになったことがあげられる。遺伝子診断が可能となったにもかかわらず、遺伝子診断をルーチンに行うことは未だ困難であり、不確実な点もあるため、現時点でも結節性硬化症の診断は臨床的に行わざるを

得ない。この様な事情から、1998年さらに診断基準が見直され、同じ臓器の同じ様な性質の症状の組み合わせではなく、異なった性質の特異的病変11症状を大症状、やや特異性の落ちる9症状を小症状として、これらを組み合わせる新しい診断基準に改訂された(表1)。また、結節性硬化症としての症状が全くない両親から一人以上の結節性硬化症を持った子供が生まれる場合が低頻度ながら存在することが明らかになり、これは両親の体細胞には結節性硬化症の原因遺伝子に変異はなく、精子または卵子の発生段階で変異がおこった(Germline mosaicism)と考えられる(表2)。

## 2. 臨床症状

結節性硬化症の頻度は少なくとも日本の地域人口1万人に1人で、日本の大きい病院で診断される患者を調査した結果をもとに推計した場合も、ほぼ同様で、少なくとも人口1万人に1人の有病率と考えられ、日本人全体で少なくとも1万2千人~1万5千人の患者が存在すると考えられている。人口1万人に1人と言う頻度は、アメリカ人での調査でもほぼ同じになっている。流産や胎児死亡も多い可能性があり、出生率はもう少し高い可能性がある。結節性硬化症は優性遺伝病であるが、家族歴が明らかな例は半数以下で、60%~70%が両親に異常のない孤発例である。古典的には、てんかん(約80%)、知的障害(約60%)、顔面血管線維腫(85%以上)を三徴とされるが、年齢特異的に、多臓器に分化異常・過誤腫性病変を形成することが特徴である。

新生児期に心臓内腫瘍(横紋筋腫)によって不整脈、心筋肥大やうっ血性心不全を示すことがある。小児期の結節性硬化症患者を心エコー検査をするとおよそ60%に心臓腫瘍を見出すという報告もある。1988年の診断基準では心臓横紋筋腫は推定徴候の1つであったが、1998年の診断基準では大症状の1つになっている(表1)。多くの場合、乳児期でてんかんで気づかれることが多い。結節性硬化症患者のおよそ80%にてんかんを合併し、その半数は1歳までにてんかんを発病する。結節性硬化症では、乳児期に點頭てんかんをおこす頻度は高く、1988年の診断基準には推定徴候にあげられていたが、點頭てんかんは結節性硬化症に特異的ではなく1998年の診断基準からは除外された。

乳幼児期から存在する特異的な皮膚症状として、木の葉状白斑(Hypomelanotic macules)が知られている。

この白斑の頻度は小児期では95-100%の患者に見られ、3つ以上存在すると特異性が高い。この木の葉状白斑の周囲に散在性に低色素性斑が広がる病変(Confetti皮膚病変)も頻度は少ないが特徴的である(3-4%)。顔面の血管線維腫(Facial angiofibroma)は5歳から14歳頃に出現し、年長患者の85%以上に出現する。この顔面血管線維腫と同じ組織像を示す額の線維性プラーク(Forehead fibrous plaque)は生下時または乳児期から見られる。体幹皮膚のシャググリーン斑(Shagreen patch)は年長児の約50%に見られる。爪周囲の線維腫(Ungual or periungual fibroma)は小児期以降頻度が高くなる。正常人でも外傷後同じ様な線維腫が出来ることがある。

脳のCTやMRIで、乳幼児期から脳室上衣下の結節(Subependymal nodule)を認めることが多い。CTでは石灰化した結節として見られることが多い。大脳皮質にも石灰化を伴う結節(Cortical tubers)を認めることがある。この大脳皮質の結節と脳室との間の大脳白質にMRI(T2強調画像)で放射状に広がる線状病変を認めることがある(Cerebral white matter radial migration line)。大脳皮質の結節とこの白質の放射状病変は、神経細胞の移動障害によっておこると考えられ、新しい診断基準では皮質結節は大症状に、白質の線状病変は小症状に入れられているが、同時に見られた場合は1つの病変と考えた方がよい。また、約5-10%に脳室周囲の腫瘍(Subependymal giant cell astrocytoma)が見られる。乳幼児期に発生することもあるが、10歳前後で見つかることが多い。モンロー孔周囲に発生し、髄液の流通障害をおこす場合が多い。

網膜の多発性結節性過誤腫(Multiple retinal nodular hamartomas)が約50%の患者に認められる。この病変はたいていは石灰化して行くが、まれに増大し、硝子体出血や網膜剥離などの原因となることがある。また、網膜の脱色素斑を認めることも多い。

腎臓では、血管平滑筋脂肪腫が特徴的で、10歳頃までに、約80%の患者に見られる。8cm以上になると持続性の血尿や出血をおこしやすくなる。また多発性のシストも見られやすい。シストが大きくなると腎性的高血圧をおこす。

また肺にリンパ血管平滑筋腫症や肺嚢胞が発生し、突然の気胸をおこす例がある。学童期以降の女性に多い。肺嚢胞は手術によって改善が期待できるが、リンパ血管平滑筋腫症は、広範におこり、胸部レントゲン上honeycomb陰影を示し、保存的な治療法しかない。

その他の病変として、歯エナメル質の多発性の小孔、歯肉の線維腫、骨の嚢胞、直腸の線維腫性ポリープ、肝、脾、子宮などに過誤腫を発生する場合がある。

### 3. 結節性硬化症の原因遺伝子とその機能

染色体16番のTSC2遺伝子は16p13.3の120kbの領域に存在し、41エクソンからなり、5.5 kbのcDNAをコードし、198kDaのTuberinと名付けられた蛋白質を作り出す。染色体9番に存在するTSC1遺伝子は9q34の領域に23エクソンからなり、その遺伝子は1,164のアミノ酸からなるHamartinを作り出す。結節性硬化症患者の体細胞では、それぞれの相同染色体の1本の染色体のTSC1またはTSC2遺伝子に変異または欠失が存在し、体細胞分裂の過程で、もう一本の正常の染色体上のTSC1またはTSC2遺伝子に変異または欠失することによって、どちらかの遺伝子産物の量が0になることで、斑状の病変を作ることが指摘されている。多くの過誤腫性病変部で、この異常が確認されている。

TuberinとHamartinはお互いのCoiled-coil domainによって結合し、複合体を形成するらしい。Tuberin蛋白質の約58アミノ酸に相当する領域がヒトのrap1-GTPase-Activating Protein (GAP)の触媒部位に相同性が高いことが明らかになっている。増殖因子や成長因子が細胞の受容体に結合するとその受容体が活性化され、GDPを結合した低分子量GTP結合蛋白(G蛋白)をGTPを結合した活性型に変換する。この活性化されたG蛋白が、標的蛋白を活性化し、細胞の増殖などを引き起こす。一方活性化されたG蛋白は、GTPaseによってGTPがGDPに変換されることで不活性化される。TuberinはGTPaseを活性化するGAP機能、即ち、活性化されたG蛋白の不活性化に重要な役割を持つ可能性が高い。また、エンドサイトーシスに係わるG蛋白、Rab5のGAPとして働く可能性も報告されている。TuberinがGAP活性を持ち、この機能に欠陥がある場合は、増殖因子や成長因子によって活性化されたG蛋白を不活性化できず、増殖因子や成長因子の刺激が長く続くことになる。従って、TSC2遺伝子は腫瘍抑制遺伝子の可能性が高いと考えられてきている。Hamartinはezrin-radixin-moesin (ERM)と結合し、Rhoの活性化をおこし、アクチンによるstress fiberの形成とfocal adhesionに関与すると考えられている。Hamartinの欠陥でfocal adhesionに欠陥をおこすことが過誤腫形成と関与すると言う報告がある。脳の結節には、未分化な神経細胞マーカー

を持ち、分裂能を保持した細胞が存在していることが報告され、TuberinやHamartinの欠損で神経細胞の分化移動障害がおこると考えられる。

### 4. TSC 遺伝子異変

日本人では、これまでPCR-SSCPによる変異のスクリーニングと塩基配列決定法で、38例を検索し、25例(66%)に変異を見出し、TSC2の変異が16例(64%)、TSC1の変異が7例(28%)で、PCR-SSCPによってエクソン内に見出される変異は60%前後であった。Daboraら(2001)は、変異を検出する方法を3つ組み合わせることで、224例の結節性硬化症患者から186(83%)の変異を見出している。このうちTSC1遺伝子の変異は28例(17%)で、小さな欠失、ナンセンス変異または挿入変異であった。TSC2遺伝子では、138例(62%)が小さいナンセンス、欠失、挿入またはミスセンス変異で、このうち118例はあった。さらに大きな欠失や挿入の検索のためlong-range PCRと定量的PCRを組み合わせると20例に大きな欠失または重複が検出され、これらは全てTSC2遺伝子の異常であったと報告している。種々の方法を組み合わせると結節性硬化症患者の83%に変異を同定することが出来、その85%がTSC2遺伝子で、15%がTSC1遺伝子であった。用いる変異のスクリーニング法によって変異の検出率は異なるが、60%~85%の患者で変異が検出できると考えられる。結節性硬化症患者の中でTSC1遺伝子に変異を持つ例は10%~30%と少ないと考えられるようになって来ている。

TSC1に変異を持つ患者とTSC2に変異を持つ患者の臨床症状の違いについては明確な差は得られていない。統計的に、TSC1に変異を持つ患者の方が、知的障害が軽く、てんかん発症の頻度がやや低く、大脳皮質結節の数が少なく、さらに腎臓の血管平滑筋脂肪腫、顔面血管線維腫や額の線維性プラークの頻度や重症度も軽いと報告されている。

### 5. 結節性硬化症の動物モデル

1995年樋野らは、遺伝性腎癌ラットとして、1954年に発見されたEkerラットの原因遺伝子がTSC2であることを発見した。さらに、このラットの体細胞では2本の染色体の2つのTSC2遺伝子の1つに変異をおこしているが、腎癌の前癌病変では、もう1つの正常の染

染色体上の *TSC2* 遺伝子の欠失 (Loss of Heterozygosity) が起こり、実際 *TSC2* 遺伝子はラットの腎臓細胞の腫瘍化を抑えている腫瘍抑制遺伝子である可能性が明らかにされた。この *TSC2* に変異を持つラットは、腎臓以外にも、子宮平滑筋肉腫や下垂体腺腫を好発することが知られ、これらの病変でも Loss of Heterozygosity が起こっていることが明らかにされている。このラットに正常な *TSC2* 遺伝子を導入した時、胎児期死亡が減少し、腫瘍形成が抑制されることから、実際に *TSC2* の変異がこのラットの原因であることが証明されている。

この Eker ラットでは、脳神経系の異常が確認されたが、皮膚の症状は全くなく、ヒトの結節性硬化症とその表現型がことなる異なることが *TSC2* 遺伝子の機能を考える上で重要な課題に成りつつある。

また *TSC1* のノックアウトマウスが作成されたが、そのホモは胎内死亡する。

さらに *TSC1*、*TSC2* に欠陥を持つショウショウバエが報告され、これら遺伝子機能が喪失した部分では、細胞の大型化、細胞周期の異常、細胞分化の異常がおこることが知られている。

## 6. 配慮すべき事項

結節性硬化症を遺伝子診断するにあたって、少なくとも原因遺伝子が *TSC1* と *TSC2* の2種類存在すること、*TSC2* 遺伝子が大きい遺伝子であること、変異が極めて多様であること、種々の方法を組み合わせても変異を検出できるのは80%程度であること、変異の同定によって予後を推測することはできないことなど、多くの困難な点があることを配慮すべきである。

## 7. 治療

結節性硬化症の治療は、てんかんの薬物療法、10歳前後の脳腫瘍に対する外科的療法、顔面線維腫の冷凍凝固療法などの対象療法が主体になる。

顔面の血管線維腫に対する  $1\alpha$ -25-dihydroxyvitamin D3 (Onealfa) 療法や抗アレルギー剤 (トラニラスト) の有効性も報告されている。

腎の血管平滑筋脂肪腫は10歳までに約80%の患者に出現し、8 cm以上になると80-90%が出血をおこす可能性がある。放射線学的な Angiographic Embolization が必要である。

肺のリンパ血管平滑筋腫症は女性に多く、気胸や肺性心の原因となり、これがおこる生命予後が不良となる。

表1. 結節性硬化症の診断基準 (1998年改訂)

## 大症状

1. 顔面血管線維腫 (facial angiofibroma) または額の線維性斑 (forehead plaque)
2. 非外傷性爪周囲線維腫 (Nontraumatic ungual or periungual fibroma)
3. 3つ以上の低色素性母斑 (Hypomelanotic macules)
4. 隆起革様皮 | 結合組織母斑 | (Shagreen patch | connective tissue nevus | )
5. 網膜の多発性結節状過誤腫 (Multiple retinal nodular hamartomas)
6. 大脳皮質結節 (Cortical tuber)
7. 脳室上衣下結節 (Subependymal nodule)
8. 脳室上衣下巨大細胞性星状細胞腫 (Subependymal giant cell astrocytoma)
9. 心臓横紋筋腫 (Cardiac rhabdomyoma, single or multiple)
10. 肺リンパ管筋腫症 (Lymphangiomyomatosis)
11. 腎血管平滑筋脂肪腫 (Renal angiomyolipoma)

## 小症状

1. 歯エナメル質の多発性小腔 (Multiple, randomly distributed pits in dental enamel)
2. 過誤腫性直腸ポリープ (Hamartomatous rectal polyp)
3. 骨シスト (Bone cyst)
4. 放射状大脳白質神経細胞移動線 (Cerebral white matter radial migration lines)
5. 歯肉線維腫 (Gingival fibromas)
6. 腎以外の過誤腫 (Nonrenal hamartoma)
7. 網膜無色素斑 (Retinal achromic patch)
8. 木の葉状白斑の周囲に散在する白斑 (Confetti skin lesions)
9. 多発性腎シスト (Multiple renal cysts)

## 診断

1. Definite Tuberous Sclerosis Complex  
大症状2つ、または大症状1つと小症状2つ
2. Probable Tuberous Sclerosis Complex  
大症状1つと小症状1つ
3. Possible Tuberous Sclerosis Complex  
大症状1つのみ、または小症状2つ以上

---

Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: Revised clinical diagnostic criteria. J Child Neurol. 1998;13:624-628.

表2. Germline Mosaicism (生殖細胞モザイク) の診断基準

---

次の二項目が存在する場合

1. 二人以上の子どもが結節性硬化症に罹患している場合
2. 両親のどちらも結節性硬化症の大症状も小症状もない場合

---

Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: Revised clinical diagnostic criteria. J Child Neurol. 1998;13:624-628.

## 母斑症ガイドライン作成委員会

大塚 藤 男	前 文	筑波大学臨床医学系皮膚科
樋野 興 夫		癌研究所実験病理
金 田 真 理	研究と診療の実施にあたり配慮すべき事項	大阪大学医学部皮膚科
新 村 眞 人	ガイドブック・神経線維腫症 1	東京慈恵医科大学皮膚科
澤 田 俊 一	ガイドブック・神経線維腫症 1	東京慈恵医科大学皮膚科
本 田 まりこ	ガイドブック・神経線維腫症 1	東京慈恵医科大学皮膚科
太 田 有 史	ガイドブック・神経線維腫症 1	東京慈恵医科大学皮膚科
佐 谷 秀 行	ガイドブック・神経線維腫症 2	熊本大学医学部腫瘍医学
荒 木 令 江	ガイドブック・神経線維腫症 2	熊本大学医学部腫瘍医学
大 野 耕 策	ガイドブック・結節性硬化症	鳥取大学医学部脳神経小児科
今 門 純 久		筑波大学臨床医学系皮膚科
真 嶋 州 一		筑波大学臨床医学系皮膚科

## 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
大塚藤男	von Recklinghausen病	矢田純一, 柳澤正義, 山口規容子他	今日の小児治療 指針第12版	医学書院	東京	2000年	131-132
大塚藤男, 稲葉 裕	神経皮膚症候群、 神経線維腫症1型 (レックリングハウゼン病)	石原得博, 岩下 宏, 大塚藤男他	難病の最新情報 -疫学から臨床・ ケアまで-	南山堂	東京	2000年	358-362
大塚藤男	神経皮膚黒色症		別冊日本臨床, 領域別症候群 シリーズNo.30	日本臨床社	東京	2000年	71-72
大塚藤男	表皮母斑症候群		別冊日本臨床, 領域別症候群 シリーズNo.30	日本臨床社	東京	2000年	84-85
大塚藤男	Koenen(ケーネン)腫瘍	宮地良樹, 橋本 隆	皮膚科専門医 Clinical Exercises	医学書院	東京	2001年	97
大塚藤男	POEMS (ポエムス) 症候群	宮地良樹, 橋本 隆	皮膚科専門医 Clinical Exercises	医学書院	東京	2001年	100
大塚藤男	Six spots criterion	宮地良樹, 橋本 隆	皮膚科専門医 Clinical Exercises	医学書院	東京	2001年	102
Araki N, Tokuo H, Yunoue S, Kuwahara H, Morimasa T, Tsugita A, Saya H	Functional proteomic analysis of tumor suppressor related proteins in brain.	JBA, JHSF, STAFF, and JABEX	BIOJAPAN 2000	Japan Bioindustry Association		2000	147-157
吉川邦彦	皮膚の色		薬のサイエンス 3(1)	フジメディカル 出版	大阪	2000年	91-93
今門純久	結節性硬化症	大野良之他	難病の最新情報	南山堂	東京	2000年	365
鈴木 正, 池田重雄, 土田哲也	血管腫を治療する	斉藤隆三, 宮地良樹, 瀧川雅浩	皮膚科診療プ ラクティス9. やさしい小児皮 膚科学	文光堂	東京	2000年	64-68
Mitsuhashi Y, Suzuki N, Hozumi Y, Kondo S, Hosoya T, Sugai Y, Yamaguchi K	Anxiety and delayed adverse reactions to iodinated contrast media used in radiological examinations.	Suzuki H and Ono T	Merkel cells, Merkel cell carcinoma and neurobiology of the skin	Elsevier	Amsterdam	2000	243-252
Suzuki N, Mitsuhashi Y, Hozumi Y, Kondo S	Differences of skin reactions in adult and neonatal mice induced by substance P.	Suzuki H and Ono T	Merkel cells, Merkel cell carcinoma and neurobiology of the skin	Elsevier	Amsterdam	2000	233-242

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
大塚藤男	神経線維腫症1型と妊娠・出産	日本医事新報	3967	110-111	2000年
Shuichi Majima, Kazunori Kajino, Tomokazu Fukuda, Fujio Otsuka, Okio Hino	A novel gene "Niban" upregulated in renal carcinogenesis: Cloning by the cDNA-amplified fragment length	Jpn J Cancer Res	91	869-874	2000
大塚藤男	神経皮膚症候群 (NF1, NF2と結節性硬化症)	Dermatology Update	3(3)	1-3	2000年
大塚藤男, 河島智子, 臼杵祥江, 小辻智恵, 今門純久	神経線維腫症1型 (NF1) における臨床症状の 相互関係-虹彩結節と皮膚病変	Dermatology Update	3(3)	4	2000年
今門純久, 望月太郎, 小辻智恵, 大塚藤男	知能低下の明らかでなかった結節性硬化症の 1例	Dermatology Update	3(3)	5	2000年
Tomoe Kotsuji, Sumihisa Imakado, Eiko Ichikawa, Fujio Otsuka	Effects of Activin A on the Growth of Neurofibroma-Derived Cells from a Patient with Neurofibromatosis Type 1.	Dermatology	201	277	2000
Fujio Otsuka, Tomoko Kawashima, Sumihisa Imakado, Yoshie Usuki, Sachiko Honmura	Lisch nodules and skin manifestation in neurofibromatosis 1.	Arch Dermatol	137	232-233	2001
Pipo JR, Yamamoto T, Takeda H, Maegawa S, Nanba E, Ninomiya H, Ohno K, Takeshita K	Two novel serine repeat length polymorphisms (1043insS and 1043insSS) at exon 23 of TSC1 gene.	Human Mutation	16	375	2000
大野耕策	Q & A - 結節性硬化症とは どんな病気ですか-	"健" 日本学校 保健研修社	29	6-8	2001年
Kimura Y, Saya H, Nakao M	Calpain-dependent proteolysis of NF2 protein: involvement in schwannomas and meningiomas.	Neuropathology	20	153-160	2000
Tokuo H, Yunoue S, Feng L, Kimoto M, Tsuji H, Ono T, Saya H, Araki N,	Phosphorylation of neurofibromin by cAMP dependent protein kinase is regulated via a cellular association of NG,NG-dimethylarginine dimethylaminohydrolase.	FEBS Letters			in press
Ogiu T, Nishimura M, Watanabe F, Ukai H, Ishii-Ohta H, Shimada Y, Tsuji H, Sakurai J and Hino O	Absence of linkage between radiosensitivity and the predisposing Atp7b gene mutation for heritable hepatitis in the LEC rat.	Radiation Res.	154	113-116	2000
Umeda T, Yamamoto T, Kajino K and Hino O	$\beta$ -catenin mutations are absent in hepatocellular carcinomas of SV40 T-antigen transgenic mice.	Int. J. Oncology	16	1133- 1136	2000
Okamoto T and Hino O	Expression of cyclooxygenase-1 and -2 mRNA in rat tissues: Tissue-specific difference in the expression of the basal level of mRNA.	Int. J. Molecular Medicine	6	455-457	2000