

厚生科学研究研究費補助金  
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  
開発と治療指針作製に関する研究

平成13年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 大塚 藤 男

平成14 (2002) 年 3 月

# 目 次

研究班名簿

## 総括研究報告

神経皮膚症候群の新しい治療法の開発と

治療指針作製に関する研究

主任研究者 大塚藤男…………… 1

## 分担研究報告

NF1-モニタリング1997-2000 重複把握者特性を中心に

縣 俊彦・豊島裕子・清水英佑・高木廣文・早川東作・稲葉 裕・黒沢美智子

柳 修平・石塚直樹・大塚藤男…………… 5

あせび会 NF1 患者の特性

縣 俊彦・豊島裕子・清水英佑・高木廣文・稲葉 裕・黒沢美智子・柳 修平

西川浩昭・河 正子・金城芳秀・新村真人・大塚藤男…………… 9

神経線維腫症 NF1・NF2 原因遺伝子の細胞内機能と病態との関連

佐谷秀行・徳王 宏・湯之上俊二・馮 立平・小澤達也・荒木令江…………… 15

NF1患者の神経線維腫における stem cell factor 発現量の検討

大塚藤男・丸山智恵・川内康弘・今門純久…………… 22

培養神経線維腫細胞株への  $\gamma$  IFN 遺伝子導入後の増殖阻害効果に関する研究

中山樹一郎・田中俊裕・志村英生・荒川文子・黒木政秀…………… 24

神経線維腫由来シユワン細胞の長期培養

今門純久・丸山智恵・川内康弘・大塚藤男…………… 28

隆起性皮膚線維肉腫における PDGF $\beta$  型受容体阻害剤によるアポトーシス誘導に関する研究

島田眞路・清水 顕…………… 30

ラット脳、皮膚における diacylglycerol kinase の発現

三橋善比古・川口雅一・近藤慈夫・後藤 薫…………… 32

神経線維腫症 1 患者に生じた悪性末梢神経鞘腫瘍に対する樹状細胞と腫瘍細胞の融合細胞を用いた免疫治療の試み

新村真人・高木裕子・本間 定・大野典也・石地尚興・太田有史…………… 34

Neurofibromatosis に合併した椎骨動静脈瘻に対する血管内治療

吉田 純・宮地 茂・齋藤 清・根来 真…………… 36

ベッカー型選発性扁平母斑は神経線維腫症 1 型のモザイクか

三橋善比古・熊谷恒良・穂積 豊…………… 38

Malignant peripheral nerve sheath tumor の肺転移に DAV 療法が奏効した神経線維腫症 1 の 1 例

新村真人・伊藤寿啓・石地尚興…………… 42

Neurofibromatosis 1 に合併した褐色細胞腫の 1 例	
上田哲也・倉持 朗・藤内伸子・金子公一・小山 勇・許 俊鋭	44
腫瘍内出血を反復する巨大な diffuse plexiform neurofibroma への対応 — 装具の考案	
上田哲也・倉持 朗	47
イリザロフ法治療後の再生骨の強度評価	
中村耕三・佐藤和強・大西五三男・岡崎裕司・別所雅彦	52
先天性脛骨偽関節症の治療性成績と今後の治療方針	
中村耕三・大西五三男・佐藤和強・岡崎裕司	54
NF1 に合併した先天性尺骨偽関節症の治療経験	
会田育男	57
NF2 患者へのアンケート調査：患者の求める治療について	
吉田 純・齋藤 清	60
ヒト結節性硬化症 TSC1、TSC2、の細胞周期調節のメカニズム	
吉川邦彦・金田真理・樋野興夫・足立浩幸	63
結節性硬化症と局所性皮質異形成の免疫病理学的鑑別	
水口 雅	71
ヒト結節性硬化症モデルの癌性化境遇の解明	
樋野興夫	73
結節性硬化症の原因蛋白質ハマルチンと結合する蛋白質群の同定と解析	
大野耕策	75
<b>治療指針</b>	
結節性硬化症	79
神経線維腫症 1 型	80
神経線維腫症 2 型	82
研究成果の刊行に関する一覧表	84
第 1 回総会プログラム	88
第 2 回総会プログラム	90

神経皮膚症候群の新しい治療法の開発と治療指針作製に関する研究班

区 分	氏 名	所 属	職 名
主任研究者	大塚 藤 男	筑波大学臨床医学系皮膚科	教 授
分担研究者	大野 耕 策	鳥取大学医学部脳神経小児科	教 授
	佐谷 秀 行	熊本大学医学部腫瘍医学	教 授
	土田 哲 也	埼玉医科大学皮膚科	教 授
	中村 耕 三	東京大学医学部整形外科	教 授
	中山 樹一郎	福岡大学医学部皮膚科	教 授
	新村 眞 人	東京慈恵会医科大学皮膚科	教 授
	樋野 興 夫	癌研究所実験病理	部 長
	水口 雅	自治医科大学小児科	助 教 授
	吉川 邦 彦	大阪大学医学部皮膚科	教 授
	吉田 純	名古屋大学医学部脳神経外科	教 授
研究協力者	會田 育 男	筑波大学臨床医学系整形外科	講 師
	縣 俊 彦	東京慈恵会医科大学環境保健医学	助 教 授
	今門 純 久	筑波大学臨床医学系皮膚科	助 教 授
	緒方 克 己	宮崎医科大学皮膚科	助 教 授
	島田 眞 路	山梨医科大学皮膚科	教 授
	三橋 善比古	山形大学医学部皮膚科	助 教 授
(事務局) 経理事務連絡 担当責任者	今門 純 久	筑波大学臨床医学系皮膚科 〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1 TEL (0298) 53-3128 FAX (0298) 53-3217	助 教 授

# 總括研究報告

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）  
総括研究報告書

神経皮膚症候群の新しい治療法の開発と治療指針  
作製に関する研究

主任研究者	大塚 藤 男	筑波大学臨床医学系皮膚科	教 授
分担研究者	大野 耕 策	鳥取大学医学部脳神経小児科	教 授
	佐谷 秀 行	熊本大学医学部腫瘍医学	教 授
	土田 哲 也	埼玉医科大学皮膚科	教 授
	中村 耕 三	東京大学医学部整形外科	教 授
	中山 樹一郎	福岡大学医学部皮膚科	教 授
	新村 眞 人	東京慈恵会医科大学皮膚科	教 授
	樋野 興 夫	癌研究所実験病理	部 長
	水口 雅	自治医科大学小児科	助教授
	吉川 邦 彦	大阪大学医学部皮膚科	教 授
	吉田 純	名古屋大学医学部脳神経外科	教 授

## A. 研究目的

“神経皮膚症候群の新しい治療法の開発と現治療法の統合化”を研究課題として研究を推進している。近年、神経線維腫症のNF1とNF2、および結節性硬化症(TS)の責任遺伝子(NF1遺伝子、NF2遺伝子、TSC1遺伝子、TSC2遺伝子)とその蛋白産物(neurofibromin, merlin, hamartin, tuberin)が同定され、遺伝子変異や遺伝子産物の細胞内機能が分子レベルで解明されつつある。しかし、その治療は対症療法のみであり、患者QOLは満足すべき状態からほど遠い。分子レベルや細胞レベルで得られた多くの病態生理学的知見を基に治療に結びつく可能性のあるものを探索的に研究し、新しい治療法の開発を目指す。遺伝子変異や蛋白産物の機能解析なども治療法の開発の視点を重視して推進する。一方、対症療法とは言え、レーザー治療法の普及、各種外科的治療法の改善、改良など、神経線維腫症や結節性硬化症の治療法は近年種々工夫されているので、これを統合して治療指針を作製することを目標としている。

## B. 研究結果

### 1. 疫学、臨床統計

1997年から2000年にかけてのNF1の定点モニタリング調査により受診患者の推移を概観した。モニタリン

グ整備体制は進んでおり、疫学像のおおまかな推移が把握可能と考えられた。この期間中の重複把握者と2000年単独把握者を比較すると、後者に入院、死亡例、急速進行例、社会生活困難例の多い傾向が見られた(縣)。「患者の会」に属するNF1患者と全国調査患者を比較した。前者は初診時年齢が高いこと、公費負担患者が多いこと、また神経線維腫(顔面、び漫性)と脊柱変形が大会の動機であることを明らかにした(縣)。

### 2. 病因、病態生理と治療法開発

#### [NF1について]

NF1蛋白の細胞内機能を解析した。NF1-ノックアウトマウス胎児線維芽細胞内ではEGFやFCS刺激による恒常的なRasの活性化に伴いPI3KとMAPK-ERKシグナルが過剰に活性化し、細胞膜ruffling、細胞運動能が亢進した。NF1蛋白が細胞骨格系を調節していることを明らかにした。また、同蛋白はRasの活性制御と正常な神経突起形成に重要な分子であり、これにNF1mRNAの可変スプライシングが関与することを明らかにした。NF1の病態発生日防、治療のための基礎的情報を得た(佐谷)。扁平母斑がNF1の体細胞モザイク(NF5)であるか否かをNF1のカフェオレ斑3例、遅発性扁平母斑3例、通常の扁平母斑3例を用いて病理組織学的に検討した。カフェオレ斑1例に平滑筋増生、遅発性扁平母斑1例に神経線維腫の併存を認め、両者に共通点を見出した。遅発性扁平母斑がNF5の表現型である可能性が示

唆された（三橋）。神経線維腫由来のシュワン細胞を長期培養を試みた。線維芽細胞が混在するもののシュワン細胞を3代継代後も増加させることができた。シュワン細胞研究に資する可能性大で、さらに検討する価値があると考えた（今門）。NF1神経線維腫はSCF (stem cell factor) 発現がメッセージ、蛋白レベルともに増加しており、またその受容体であるc-kit陽性の肥満細胞が多数存在することを示した。NF1神経線維腫の肥満細胞増加、患者の蕁麻疹やかゆみの発現機序の一部を明らかにした（大塚）。神経線維腫由来培養細胞にヒト $\gamma$  INF遺伝子導入を試みた。導入細胞は $\gamma$  INFを多量に産生、分泌し、その増殖が明らかに抑制された。手術不能例などへの治療応用が期待できる（中山）。PKCを活性化するdiacylglycerol (DG) の代謝酵素DG kinase (DGK) の皮膚での発現を見た。創傷治癒過程の皮膚線維芽細胞には発現するが、健常皮膚では発現していなかった。NF神経線維腫でも検討する予定である（三橋）。

#### [NF2について]

NF2蛋白質はDNA傷害刺激などにより細胞核に局在して同修復酵素群と相互作用し、同時にCD44細胞内ドメインと相互作用して転写調節に関わっていた。NF2蛋白質は結合蛋白質群を介して細胞膜では細胞接着、核内ではDNA損傷修復と転写調節分子として機能することが示唆された（佐谷）。

#### [TSについて]

TSC1、TSC2欠失細胞は大型化、周期異常、接着異常をきたす。これらの異常を解明する目的でhamartin結合蛋白をyeast two hybrid法により検索した。NADEとMAT1にhamartinは結合した。前者は細胞分化と細胞死に、後者は細胞周期進行と関係し、TSの病態と関連する可能性が高いと考えた（大野）。TSC1細胞、TSC2細胞ともに細胞周期のS期が延長し、アポトーシスが増加することを明かにしたが、前者は活性型のサイクリンB-cdc2レベルの低下による可能性を示した（吉川）。TSの皮質結節と局所性皮質異形成（FCD）についてhamartinとtuberin発現を調べたところ、前者は低下、後者は亢進していた。神経細胞移動を制御するdoublecortin陽性細胞は前者に多い傾向があった。しかし、症例、病変によるばらつきが大きく、鑑別に利用できる可能性は低いようである（水口）。ヒトの結節性硬化症の原因遺伝子（TSC2）mutant mice（遺伝子型）

の腎腫瘍発生（表現型）をINF- $\gamma$  遺伝子導入により抑制・予防（演出型）することに成功した。難治性のヒト遺伝性疾患の治療・予防法に資する知見を提供するものと考えた（樋野）。が、これは低分子量G蛋白の活性変異体遺伝子導入で抑制された。同活性変異体遺伝子導入PC12では増殖状態でもhamartinは細胞質に局在していた。これらの所見は神経細胞分化にhamartinが重要な役割を果たしていることを示しており、細胞増殖阻害薬開発の基礎的知見を提供していると考えた（大野）。TSに生じた分類不能の局所腫大性myofascitisの筋、筋膜内、結合織間にangiofibromaで見られる多数の間葉系細胞を認めた。外的刺激による組織損傷の修復機序にTS特異的angiofibroma形成機序が関与して特殊なmyofascitisができたと推測した（土田）。

## C. 治療

#### [NF1について]

NF1の巨大び慢性神経線維腫は出血しやすく、手術時にも細心の注意が必要であるが、腫瘍内出血のために日常生活が障害されることも多く、時には致死性ですらある。出血防止のためのSORBO fiber（衝撃吸収剤）を用いた装具を考案、作製した。この装具により外力は分散され、出血することなく、また運動などを制限することもなく生活している。出血防止装具の普及をはかりたい（土田）。NF1患者に生じた悪性末梢神経鞘腫瘍（MPNST）の2例に対し樹状細胞と腫瘍細胞の融合細胞を用いた免疫治療を試みた。免疫治療後に遅延型反応は陽性で、有害事象もなかったが、明らかな臨床効果は得られなかった（新村）。先天性脛骨偽関節症の多施設調査について治療法を詳細に検討した。イリザロフ法や血管柄付骨移植などの手術により骨癒合率が改善しており、手術時期、年齢別の手術方法、保存療法、切断の適応などのガイドラインを示した（中村）。先天性脛骨偽関節症のイリザロフ法治療後の再生骨の強度をCT/有限要素法を用いて評価した。固定器除去5カ月で延長・再生骨の力学特性は正常化するが、曲げ強度は不十分であった。解析法の改良とともに、症例経過をさらに観察する必要性が示唆された（中村）。先天性尺骨偽関節症の4歳男児に血管柄付腓骨移植術を施行、3カ月で骨癒合した。橈骨短縮と彎曲異常に対し5年後に変形矯正と骨延長を同時におこなえる仮骨延長法を施行して良好な成績を得た。血管柄付腓骨移植術と仮骨延長法の有用性を示した（会田）。NF1に

に合併した椎骨動静脈瘻に対して離脱式コイルで塞栓術を施行した。根治的効果を得たのみならず、低侵襲で手術時間も短いので、今後有力な治療手段と成り得ると考えた（吉田）。

#### [NF2について]

NF2患者26名から「患者の求める治療について」アンケート調査をおこなった。聴力障害、麻痺の訴えが多く、ほとんどの方が予後について不安感が大きかった。精神的サポートと医師との信頼関係の重要性を指摘する意見が多かった（吉田）。

#### [その他]

神経皮膚症候群（NF1, NF2, TS）の治療指針を作製した。最新の、また標準的な各種治療法を集大成してまとめたもので、各種医療機関で実施可能な治療法も多数含まれる。治療指針の普及により神経皮膚症候群治療の質的向上を目指したい。

### D. 研究成果のまとめと結論

疫学、病態、治療の研究を推進しているが、特に病態と関連した新しい治療法の開発を目指して探索的研究を行っている。直ちに臨床応用できるわけではないが、病態の解明と相まって展望のある成果、着実な結果が得られている。また、各種病変の治療法の解析、全国調査などを通して治療指針を作製した。治療指針の作製、公表により、神経皮膚症候群の治療の質的向上を目指したい。



# 分担研究報告

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）  
分担研究報告書

NF1-モニタリング1997-2000 重複把握者特性を中心に

研究協力者 縣 俊彦 東京慈恵会医科大学環境保健医学講座助教授

**研究要旨**

1994年から2000年のNF1（神経線維腫症1）患者の動向を把握すべく、1999年の受診患者に関してNF1定点モニタリング調査を実施し、その推移を検討した。定点モニタリング調査の回収率は65%（46/71、拒否1）で、94年調査の58%に比べれば回収率は高いが、97年（68%、49/72）と同等である。把握患者は456名で、97年モニタリング調査379名より多い。報告患者は主に皮膚科、眼科、形成外科からである。定点モニタリングについて概観すると、その目的のうち、全国調査の代替が可能かについてはまだ検討を重ねる段階で結論は得られていない。情報収集体制整備に関しては、対象施設とのコンタクトも比較的順調であり、整備体制は進んでいると考えられる。疫学像の推移が把握可能かについては、大まかな傾向は把握できるものとする。単独把握者（2000年）と重複把握者（97年、2000年）について比較すると、調査時年齢、初診年齢など各種年齢は、いずれも有意な差は認められない。家族歴ありは2000年単独把握群に低い傾向が見られ、その影響か、既婚の割合、子供ありの割合も高い傾向が見られる。また、初診機関費施設の割合が2000年単独把握群に高い。治療費公費負担ありの割合が2000年単独把握群に低い。受療状況では単独把握群に主に入院、死亡などが、多い傾向が見られ、社会生活では困難が、多い傾向が見られている。また、経過でも急速に悪化、死亡などが単独把握群に多い傾向が見られている。

豊島 裕子、清水 英佑

東京慈恵会医科大学環境保健医学講座

高木 廣文 新潟大学医学部看護学

早川 東作 東京農工大学保健管理センター

稲葉 裕、黒沢美智子

順天堂大学医学部衛生学

柳 修平 川崎医療福祉大学保健看護学

石塚 直樹 国立癌センターJCOGデータセンター

大塚 藤男 筑波大学臨床医学系皮膚科

者実態の詳細把握は急務となった。そして、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と特定疾患の疫学研究班では全国疫学調査に加え、継続的モニタリング調査も実施することとなった。

その主な目的は

1. NF1の定点モニタリングが全国疫学調査の代替となるかを検討する。
2. 継続的情報収集体制の整備をする。
3. 患者数、疫学情報、臨床情報等の経年推移を把握するである。

今回はその全体の流れを検討すると共に、特に3の目的に関連して、97年、2000年モニタリング調査で把握された患者に関し、単独把握者（2000年）と重複把握者（97年、2000年）についてその特性を明確にすることを目的とする。

**B. 研究方法**

94年全国調査、97、2000年モニタリング調査から、モニタリング調査が、その目的と合致した成果が得られているか検討する。また、2000年のNF1モニタリン

**A. 研究目的**

厚生省神経皮膚症候群調査研究班は平成8年度に大幅な改定が行われ、厚生省皮膚・結合組織疾患調査研究班 神経皮膚症候群分科会 となった。疾患対策も従来の4項目（1.調査研究の推進、2.医療設備の整備、3.医療費の自己負担の解消、4.地域における保健医療福祉の充実・連携）に加え、5番目として、『QOLの向上を目指した福祉施策の推進』が追加された。また、神経皮膚症候群分科会が担当する神経線維腫症も治療対象研究疾患（平成10年5月）となり、その患

グ調査での把握患者（455名）について、2000年のみの把握患者（357名）と97年の調査との重複把握者（98名）とについて、性、年齢、家族歴、診断、受療状況、経過等を比較検討した。プログラムパッケージはSAS8.0を用いた。

### C. 研究結果

定点モニタリング調査の回収率：65%（46/71、拒否1）、94年調査の58%に比べれば回収率は高いが、97年（68%、49/72）とほぼ同等である。98年（76%、55/72、患者概数調査、協力度調査）は簡単な調査であったから回収率が高かったのであろう。

把握患者は456名で、97年モニタリング調査369名より多くなっている。94年の全国調査では886名であったのでそれに比べるとかなり少ない。また、98年の概数調査544名に比べても若干少ない。報告患者数は各年次とも半数以上が皮膚科からで、300名を超えている。次いで、眼科、形成外科などが多い。

モニタリングの目的1. に関しては、検討を重ねる段階で結論は得られていない。2. に関しては、対象施設とのコンタクトも比較的順調である。3. については、今回公費負担受給者の増加が明確になるなど大まかな傾向は把握できるものと考えられる。

また、2000年のみの把握患者と97年の調査との重複把握者（98名）とについての各種年齢に関しては表1に示す。調査時年齢、初診年齢は、2000年調査単独把握で数値的にはやや高い傾向が見られるがいずれも有意な差は認められない。表2に性、家族歴、結婚歴、子供有無、初診医療機関を示す。家族歴ありは2000年単独把握群に低い傾向が見られ、その影響か、既婚の割合、子供ありの割合も高い傾向が見られる。また、初診機関貴施設の割合が2000年単独把握群に高い。

表3に診断、治療費公費負担、受療状況、社会生活、経過を示す。治療費公費負担ありの割合が2000年単独把握群に低い。しかしその内容を見て、特定疾患治療研究費と限定すると単独把握群12.9%（37名）、重複把握群10.3%（7名）（ $P=0.684$ ）と大きな変化は見られない。受療状況では単独把握群に主に入院、死亡などが、多い傾向が見られ、社会生活では困難が、多い傾向が見られている。また、経過でも急速に悪化、死亡などが単独把握群に多い傾向が見られている。

### D. 考 察

NF1に関する研究は今まで、数多く行われてきているが、全国調査、モニタリング調査による、全般的傾向を検討しているものは著者ら以外には見られない<sup>11)~18)</sup>。定点モニタリングについて概観すると、その目的のうち、1. についてはまだ検討を重ねる段階で結論は得られていない。2. に関しては、対象施設とのコンタクトも比較的順調であり、整備体制は進んでいると考えて良いであろう。3. については、回を重ねる度に、大まかな傾向は把握できるものと考えられる。また、今回のような2群間の解析では、前回（97年単独群と、94、97年重複群）では重複群のほうが重症化した患者を把握することとなったが、今回は、必ずしも明確な傾向は見られず、どちらかというと単独群のほうがやや重症の傾向を示している。

### E. 結 論

モニタリングの目的1. に関しては、検討を重ねる段階で結論は得られていない。2. に関しては、対象施設とのコンタクトも比較的順調である。3. については、今回公費負担受給者の増加が明確になるなど大まかな傾向は把握できるものと考えられる。

また、2000年のみの把握患者と97年の調査との重複把握者（98名）とについての各種年齢に関しては調査時年齢、初診年齢など、いずれも有意差は認められない。家族歴ありは2000年単独把握群に低い傾向が見られ、その影響か、既婚の割合、子供ありの割合も高い傾向が見られる。また、初診機関貴施設の割合が2000年単独把握群に高い。治療費公費負担ありの割合が2000年単独把握群に低い。受療状況では単独把握群に主に入院、死亡などが、多い傾向が見られ、社会生活では困難が、多い傾向が見られている。また、経過でも急速に悪化、死亡などが単独把握群に多い傾向が見られている。

表1. 単独・重複把握と各種年齢

	2000年単独把握	97, 2000年重複把握	有意性
調査時年齢	27.7 ± 27.6	25.1 ± 16.2	p=0.176
発症年齢	4.5 ± 8.2	5.1 ± 8.8	p=0.591
初診年齢	17.7 ± 15.0	15.7 ± 14.4	p=0.265
診断年齢	15.7 ± 14.4	15.7 ± 15.0	p=0.995

表2. 単独・重複把握と性、家族歴、結婚歴、子供有無、初診医療機関

	2000年単独把握	97, 2000年重複把握	有意性
性：男	43.4% (157/357)	42.9% ( 42/ 98)	p=0.909
家族歴：あり	35.0% (115/329)	42.3% ( 41/ 97)	p=0.167
結婚歴：未婚	68.7% (226/329)	78.1% ( 75/ 96)	p=0.240
既婚	17.9 ( 59 )	10.4 ( 10 )	
離別	0.6 ( 2 )	0.0 ( 0 )	
不明	12.8 ( 42 )	11.5 ( 10 )	
子供：あり	14.9% ( 49/329)	9.3% ( 9/ 97)	p=0.298
初診機関：貴施設	46.8% (160/342)	30.0% ( 27/ 90)	p=0.000

表3. 単独・重複把握と診断、治療費公費負担、受療状況、社会生活、経過

	2000年単独把握	97, 2000年重複把握	有意性
診断：確実	78.7% (248/316)	85.4% ( 76/ 89)	p=0.334
小児色素斑	16.5 ( 52 )	12.3 ( 11 )	
疑い	4.8 ( 15 )	2.3 ( 2 )	
治療費公費負担：あり	19.2% ( 55/286)	30.9% ( 21/ 68)	p=0.048
受療状況：主に入院	6.0% ( 20/344)	1.0% ( 1/ 95)	p=0.124
：主に通院	76.1 (254 )	82.1 ( 78 )	
：入院と通院	10.8 ( 36 )	14.7 ( 14 )	
：転院	1.8 ( 6 )	0.0 ( 0 )	
：死亡	0.9 ( 3 )	0.0 ( 3 )	
：その他	4.5 ( 15 )	2.1 ( 2 )	
社会生活：困難	10.2% ( 32/311)	3.5% ( 3/ 87)	p=0.100
経過：軽快	4.9% ( 12/243)	2.7% ( 2/ 74)	p=0.248
：不変	71.6 (174 )	64.9 ( 48 )	
：徐々に悪化	21.4 ( 52 )	32.4 ( 24 )	
：急速に悪化	1.2 ( 3 )	0.0 ( 0 )	
：死亡	0.8 ( 2 )	0.0 ( 0 )	

## F. 文 献

- 1) 橋本修二、川村孝、大野良之、縣俊彦、大塚藤男、神経線維腫症1の定点モニタリング研究計画一、厚生省特定疾患難病の疫学研究班平成8年度研究業績 41~3, 1997
- 2) Poyhonen M, Kytola S, Leisti J. Epidemiology of neurofibromatosis type 1 (NF1) in northern Finland. *J Med Genet.* 2000 Aug;37(8):632-6.
- 3) Friedman JM. Epidemiology of neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet.* 1999 Mar 26;89(1):1-6.
- 4) 新村真人. Recklinghausen病、日本臨床;50:増刊:168-175, 1992
- 5) 縣俊彦、西村理明、高木廣文、稲葉裕. レックリングハウゼン病と結節性硬化症の疫学研究の現状、厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成5年度研究業績 5~12, 1994
- 6) 縣俊彦、西村理明、門倉真人、新村真人、本田まり子、舟崎裕記、大塚藤男、中内洋一、吉田純、玉腰暁子、川村孝、大野良之、高木廣文、稲葉裕. 神経皮膚症候群全国疫学調査・第1次調査一中間報告一、厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成6年度研究業績 5~9, 1995
- 7) 縣俊彦、西村理明、門倉真人、新村真人、本田まり子、舟崎裕記、大塚藤男、中内洋一、吉田純、玉腰暁子、川村孝、大野良之、高木廣文、稲葉裕. 神経皮膚症候群の家系内発症に関する研究、厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成7年度研究業績 5~10, 1996
- 8) 縣俊彦、西村理明、浅尾啓子、清水英佑、新村真人、大塚藤男、玉腰暁子、川村孝、大野良之、高木廣文、稲葉裕. 非回答集団を考慮したNF1の有病率推計、厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成8年度研究業績 5~9, 1997
- 9) 縣俊彦、西村理明、浅尾啓子、清水英佑、新村真人、大塚藤男、玉腰暁子、川村孝、大野良之、高木廣文、稲葉裕. NF1患者のQOLと臨床症状に関する基礎的研究、厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成8年度研究業績 10~14, 1997
- 10) 縣俊彦、西村理明、浅尾啓子、新村真人、大塚藤男、高木廣文、稲葉裕、玉腰暁子、川村孝、大野良之、柳修平. linear logistic regression modelにおけるsmoothing効果の検討. 第16回S A S ユーザー会研究論文集 129-136, 1997.
- 11) 縣俊彦. 神経線維腫症1 (NF1) の遺伝形式・家族歴に関する研究. *医学と生物学.* 135:1:17-21, 1997
- 12) 縣俊彦. NF1 (神経線維腫症1、レックリングハウゼン病) 患者の疫学特性とQOLに関する研究. *医学と生物学.* 135:3:93-97, 1997
- 13) 新村真人: 神経皮膚症候群、からだの科学:190:210-211, 1996
- 14) 川戸美由紀、橋本修二、川村孝、大野良之、縣俊彦、大塚藤男「神経線維腫症1の定点モニタリング1997・1998調査成績」厚生省特定疾患難病の疫学研究班平成10年度研究業績 119~126, 1999
- 15) 縣俊彦、清水英佑、大塚藤男、大野良之、橋本修二、高木廣文、稲葉裕「NF1の定点モニタリング重複把握者の特性」厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成11年度研究業績 2000、5-9
- 16) 縣俊彦、清水英佑、橋本修二、柳修平、稲葉裕、高木廣文、大塚藤男「NF1モニタリング調査の解析」厚生省特定疾患の疫学に関する研究班平成11年度研究業績 149-57, 2000
- 17) 縣俊彦、豊島裕子、清水英佑、高木廣文、早川東作、稲葉裕、柳修平、大塚藤男. NF1定点モニタリング1994-2000. 厚生省特定疾患の疫学に関する研究班平成12年度研究業績 2001:213-7.
- 18) 縣俊彦、豊島裕子、清水英佑、高木廣文、早川東作、稲葉裕、柳修平、大塚藤男. NF1定点モニタリングの継続性と問題点. 厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成12年度研究業績. 2001:5-7.

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）  
分担研究報告書

あせび会NF1患者の特性

研究協力者 縣 俊彦 東京慈恵会医科大学環境保健医学講座助教授

研究要旨

社会福祉法人 復生あせび会とは 1：身体障害者福祉ホーム「あせびの家」、2：保養施設「御殿場荘」、3：相談事業部・あせび会を運営する組織で、あせび会 は患者とその家族による会員制の会で、賛助会員の協力も受け、会員会費で運営されている。全国の数少ない病気の患者と家族を対象に1977年に発足、以来日常の電話相談はじめ様々な活動を行なっている。又、同病者同士の交流を求める方のために会員制度 であり、会員を病気別にわければ100疾患以上である。この会に所属するNF1患者の実態、特性を明らかにする事を目的とした。あせび会相談部の協力を得て、会に所属するNF1患者の実態を調査した。さらに全国調査のデータとレコードリンケージを行い、あせび会所属患者と一般患者に分類し、性、年齢、家族歴、診断、受療状況、経過、臨床症状（皮膚病変、中枢神経病変、整形外科的病変、眼病変）等を比較検討した。プログラムパッケージはSAS8.0を用いた。あせび会患者は359名で、そのうち全国調査のデータとリンクできた患者は47名で、これを他の一般患者1537名と比較した。調査時年齢は、一般患者25.9±19.0歳、あせび会患者32.2±20.7歳で（ $P=0.03$ ）で、有意差があり、初診年齢は2群で差のある傾向があったが、発症年齢、診断年齢 には差はなかった。家族歴は一般患者の方が多い傾向にあった。結婚歴、子供有無、診断、受療状況、社会生活、カフェオレ斑には差がなかった。初診医療機関はあせび会が、他施設が多く、公費負担あり割合も多かった。経過はあせび会に徐々に悪化が多かった。皮膚の神経線維腫（顔面）、瀰漫性神経線維腫、脊柱変形などがあせび会に入会する要因であった。

豊島 裕子、清水 英佑

東京慈恵会医科大学環境保健医学講座

高木 廣文 新潟大学医学部看護学

稲葉 裕、黒沢美智子

順天堂大学医学部衛生学

柳 修平 川崎医療福祉大学保健看護学

西川 浩昭 筑波大学医療技術短大部

河 正子 東京大学医学部ターミナルケア学

金城 芳秀 沖縄県立看護大学保健情報学

新村 真人 東京慈恵会医科大学皮膚科

大塚 藤男 筑波大学臨床医学系皮膚科

機関誌「あせび会だより」の発行、療育、療養相談会の開催、地域ブロック単位の宿泊交流会の開催、療養の手引書の発行などである（表1）。

あせび会では、血液・血管疾患（バジュー病、ピェルガー病）、血小板減少性紫斑病、再生不良性貧血など）、肺・心臓疾患（原発性肺高血圧症、サルコイドーシスなど）、消化器疾患（クローン病、潰瘍性大腸炎）、小腸機能障害、骨疾患、免疫不全症候群など100以上の疾患を対象としているが、神経・皮膚症候群（母斑病）ではレックリングハウゼン病Ⅰ型、Ⅱ型多発性聴神経腫瘍、結節性硬化症（プリングル母斑病）、スタージ・ウエバー病、クリッペル・ウエバー症、血管腫などが対象疾患となっている。

あせび会の出版している療養手引書にはレックリングハウゼン病の保健・福祉に関する研究（専門職向け）もあり、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の班員も積極的に協力している。

あせび会は、患者数が少数のため、疾病別患者組織のない難病者（以下「稀少難病者」という）のために

A. 研究目的

社会福祉法人 復生あせび会は 1：身体障害者福祉ホーム「あせびの家」の運営、2：保養施設「御殿場荘」の運営、3：相談事業部・あせび会（稀少難病患者全国連合会）の3事業を中心に行う組織である（図1）。その主な活動は日常の電話、手紙などによる各種相談、

組織され、相互扶助と協力により、医療の向上と福祉の充実を図ることを目的とし、その目的を達成するために前述の事業を行っている。

現在までにNF1に関する研究は数多くなされている<sup>1)~6)</sup>が、今回の研究の目的は、あせび会所属NF1患者と、全国調査で把握された一般のNF1患者の特性の違いを明確にする。あせび会の入会の要因を明らかにするの2点である(表2)。

## B. 研究方法

調査方法、検討方法はまずあせび会NF1患者の情報を把握する。次に全国調査の情報整理をする。つぎにその2群のレコードリンケージをし、全国調査の情報をあせび会患者と一般の患者の2群にわけ、その2群の比較検討を行う。そしてあせび会入会要因の検討をする(表3)。

あせび会NF1患者の調査項目は、氏名、生年月日、住所、病名、病院名、住所、現在の状況、健康保険の種類、年金の加入期間、障害年金受給の有無、福祉手当、難病手当の受給の有無、身障者手帳の有無、障害の区分、意見などである(表4)。

全国調査NF1患者調査の調査項目は、性、年齢、家族歴、診断、受療状況、経過、臨床症状(皮膚病変、中枢神経病変、整形外科的病変、眼病変)等である(表5)。統計解析にはプログラムパッケージはSAS8.0を用いた。

## C. 研究結果

レコードリンケージの結果は1. あせび会患者359名(他に脱会者100名)、2. 全国調査での患者1584名であり、3. (1.と2.の)重複者は47名、4. 全国調査の一般NF1患者は1584-47=1537名となった。この3.と4.の2群の比較検討を実施した(表6)。

表7に一般患者とあせび会患者の各種年齢の特徴を示す。調査時年齢は一般患者25.9±19.0歳、あせび会患者32.2±20.7歳と有意差が見られた( $p=0.0258$ )。初診年齢は一般患者21.0±19.1歳、あせび会患者26.1±19.4歳と有意差のある傾向が見られた( $p=0.0845$ )。発症年齢と診断年齢には2群の差がなかった。

表8に一般患者・あせび会患者と性、家族歴、結婚歴、子供有無、初診医療機関について示す。初診機関が貴施設は一般患者45.4%、あせび会患者63.9%と有意差が見られた( $p=0.0404$ )。家族歴：ありは一般患者46.7%、あせび会患者31.0%と有意差のある傾向が見られた( $p=$

0.0579)。性、結婚歴、子供有無には2群の差が見られなかった。

表9に一般患者・あせび会患者と診断、治療費公費負担、受療状況、社会生活、経過について示す。治療費については公費負担の患者が、一般患者18.6%、あせび会患者36.4%と有意差が見られた( $p=0.0061$ )。経過については一般患者は、軽快6.0%、不変76.5%、徐々に悪化15.6%、急速に悪化0.6%、死亡1.4%であったが、あせび会患者では、軽快0.0%、不変67.6%、徐々に悪化32.4%、急速に悪化0.0%、死亡0.0%と有意差が見られた( $p=0.0481$ )。診断(確定、色素斑、疑い)、受療状況(主に入院、主に通院、入・通院、転院死亡、その他)、社会生活(可能、困難)には2群の差が見られなかった。

表10に皮膚科症状の2群(あせび会、一般患者)の有意差の有無とその項目を示す。2群(あせび会、一般患者)で有意差のなかった皮膚科症状はカフエオレ斑、カフエオレ斑・小レック斑が整容上問題か否か、皮膚の神経線維腫：全身、皮膚の神経線維腫が整容上問題か否か、瀰漫性神経線維腫、悪性神経鞘腫であった。2群で有意差のあった皮膚科症状は、小レックリングハウゼン斑( $p=0.0288$ )、皮膚の神経線維腫：顔面( $P=0.0007$ )の2項目であった。

表11に中枢神経症状の2群(あせび会、一般患者)の有意差の有無とその項目を示す。2群で有意差のなかった中枢神経症状は、けいれん、知能低下、CT、MRIの異常、脳または脊髄腫瘍であった。2群で有意差のあった中枢神経症状は1項目もなかった。

表12に整形外科的症狀の2群(あせび会、一般患者)の有意差の有無とその項目を示す。2群で有意差のなかった整形外科的症狀は、長管骨変形、下腿偽関節合併、脊柱変形、脊髄腫瘍、神経症状であった。2群で有意差のあった整形外科的症狀は1項目もなかった。

表13に眼科症状、その他の2群(あせび会、一般患者)の有意差の有無とその項目を示す。2群で有意差のなかった眼科症状、その他の症状は、その他の合併症であった。2群で有意差のあった眼科症状、その他の症状は虹彩小結節( $P=0.0000$ )、その他の眼病変( $p=0.0056$ )であった。

表14にロジスティックモデルによる患者会(あせび会)入会の要因解析結果を示す。重要な臨床症状としては皮膚の神経線維腫：顔面( $p=0.0002$ )、瀰漫性神経線維腫( $p=0.0494$ )が示され、脊柱変形( $p=0.0592$ )もやや重要な症状であることが示された。これらの症

状のあることが人会に大きく関与する要因であることが考えられる。

## D. 考 察

神経線維腫症1の患者であせび会に入会する患者の主な目的は、医療、予後、療養に関する情報収集、患者間での交流、悩み事相談などであるとされている。あせび会では年に数回、全国規模の患者会を開き、直接専門医なども療養相談を行っている。しかし重症患者となると職業はもとより住まいの確保も難しい状況にあることから、低額の住まいを提供し、QOLの向上と社会参加の促進を図ることを目的に、身体障害者福祉ホームの設置経営と福祉はもとより、保健・医療分野など、多方面に亘る困難な問題を抱える身体障害者のために、身体障害者の更生相談に応ずる事業の実施、及び身体障害者保養施設御殿場荘の設置経営をなどが、社会福祉法人復生あせび会により実施されている。

しかしそのあせび会患者の特性は今まで不明確であった。今回の調査解析により、ややあせび会NFI患者の特性が明確になった。今後は今まで行われた調査(全国調査、東京都調査、モニタリング調査)<sup>7)~18)</sup>を総合的に解析し、患者特性を把握し、各グループ<sup>9)</sup>、個人に最適な支援方法を検討していきたい。

## E. 結 論

あせび会所属NFI患者(59名)中、レコードリンクページによりデータの集積できた患者47名と一般のNFI患者(1537名)を比較した。

概して、あせび会患者の方が重症化の傾向を示していた。皮膚の神経線維腫(顔面)、瀰漫性神経線維腫、脊柱変形などがあせび会に入会する要因であった。

今後は今まで行われた各種調査を総合的に解析し、患者特性を把握し、各グループ、個人に最適な支援方法を検討していきたい。

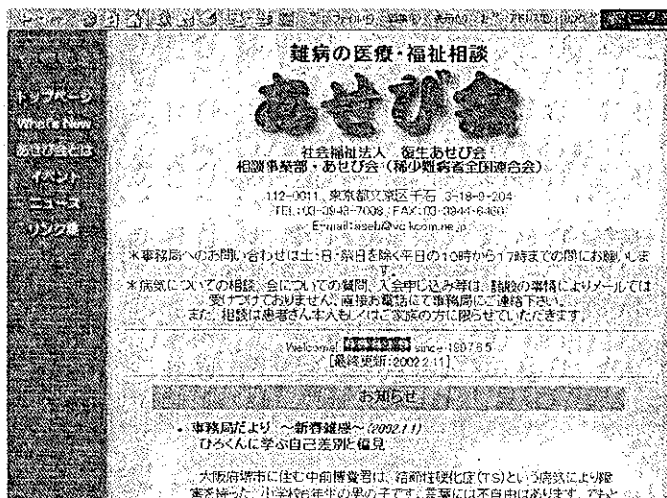


図1. あせび会のホームページ

表1. あせび会の主な活動

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 日常の電話、手紙などによる各種相談 どんな病気か お医者さんの紹介</li> <li>2. 機関誌「あせび会だより」発行 会員さんの近況、情報交換コーナ</li> <li>3. 療育、療養相談会の開催 (専門医を招き疾患別に年間7~8疾患)</li> <li>4. 地域ブロック単位の宿泊交流会の開催 (多疾病の集い年3~4回)</li> <li>5. 療養の手引書の発行</li> </ol>
---

表2. 今回の研究の目的

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. あせび会所属NFI患者と、全国調査で把握された一般のNFI患者の特性の違いを明確にする。</li> <li>2. あせび会の人会の要因を明らかにする。</li> </ol>
--



表3. 調査方法、検討方法

あせび会NF1患者の情報把握
全国調査の情報整理
レコードリンケージ
2群の比較
あせび会入会要因の検討

表4. あせび会NF1患者調査項目

氏名、生年月日、住所、病名
病院名、住所、現在の状況
健康保険の種類、年金の加入期間
障害年金受給の有無
福祉手当、難病手当の受給の有無
身障者手帳の有無
障害の区分、意見

表5. 全国調査NF1患者調査項目

性、年齢、家族歴、診断、 受療状況、経過、 臨床症状（皮膚病変、中枢神経病変、 整形外科的病変、眼病変）等
--

表6. レコードリンケージの結果

1. あせび会患者359名 （他に脱会者100名）
2. 全国調査での患者1584名
3. (1.と2.の)重複者47名
4. 全国調査の一般NF1患者 1584-47=1537名

表7. 一般患者とあせび会患者の各種年齢

	一般患者	あせび会患者	有意性
調査時年齢	25.9 ± 19.0	32.2 ± 20.7	p=0.0258
発症年齢	8.1 ± 12.8	7.4 ± 11.9	p=0.7532
初診年齢	21.0 ± 19.1	26.1 ± 19.4	p=0.0845
診断年齢	20.8 ± 19.2	18.3 ± 19.3	p=0.4974

表8. 一般・あせび会と性、家族歴、結婚歴、子供有無、初診医療機関

		一般患者	あせび会患者	有意性
性	男	46.9%	45.7%	p=0.8821
家族歴	あり	46.7%	31.0%	p=0.0579
結婚歴	未婚	80.3%	81.4%	p=0.8199
	既婚	18.8	18.6	
	離別	0.9	0.0	
子供	あり	14.8%	14.3%	p=1.0
初診機関	貴施設	45.4%	63.9%	p=0.0404

表9. 一般・あせび会と診断、治療費公費負担、受療状況、社会生活、経過

		一般患者	あせび会患者	有意性
診断	確定	78.0%	81.8%	p=0.6672
	色素斑	16.9	15.9	
	疑い	5.2	2.3	
受療状況	主に入院	2.4%	2.3%	p=0.7932
	主に通院	78.3	83.7	
	人・通院	12.9	11.6	
	転院死亡	3.0	2.3	
	その他	3.4	0.0	
治療費公費負担		18.6%	36.4%	p=0.0061
社会生活	困難	8.5%	11.9%	p=0.6861
経過	軽快	6.0%	0.0%	p=0.0481
	不変	76.5	67.6	
	徐々に悪化	15.6	32.4	
	急速に悪化	0.6	0.0	
	死亡	1.4	0.0	

表10. 皮膚科症状の2群（あせび会、一般患者）の有意差の有無と項目

<p>2群で有意差なし</p> <p>カフェオレ斑、</p> <p>カフェオレ斑・小レック斑が整容上問題か、</p> <p>皮膚の神経線維腫：全身、</p> <p>皮膚の神経線維腫が整容上問題か、</p> <p>瀰漫性神経線維腫、</p> <p>悪性神経鞘腫</p>
<p>2群で有意差有り</p> <p>小レックリングハウゼン斑（<math>p=0.0288</math>）、</p> <p>皮膚の神経線維腫：顔面（<math>p=0.0007</math>）、</p>

表12. 整形外科的症状の2群（あせび会、一般患者）の有意差の有無と項目

<p>2群で有意差なし</p> <p>長管骨変形、</p> <p>下腿偽関節合併、</p> <p>脊柱変形、</p> <p>脊髄腫瘍、</p> <p>神経症状、</p>
<p>2群で有意差有り</p> <p>該当なし</p>

表11. 中枢神経症状の2群（あせび会、一般患者）の有意差の有無と項目

<p>2群で有意差なし</p> <p>けいれん、</p> <p>知能低下、</p> <p>CT、MRIの異常、</p> <p>脳または脊髄腫瘍、</p>
<p>2群で有意差有り</p> <p>該当なし</p>

表13. 眼科症状、その他の2群（あせび会、一般患者）の有意差の有無と項目

<p>2群で有意差なし</p> <p>その他の合併症、</p>
<p>2群で有意差有り</p> <p>虹彩小結節（<math>p=0.0000</math>）、</p> <p>その他の眼病変（<math>p=0.0056</math>）</p>

表14. ロジスティックモデルによる患者会入会の要因解析

変数	回帰係数の推定値	標準誤差	有意性
カフェオレ斑	-0.0069	0.0124	$p=0.5764$
皮膚の神経線維腫：顔面	0.0519	0.0140	$p=0.0002$
瀰漫性神経線維腫	0.0491	0.0250	$p=0.0494$
知能低下	-0.0239	0.0149	$p=0.1087$
脊柱変形	0.0522	0.0277	$p=0.0592$
脊髄腫瘍	0.0384	0.0491	$p=0.4340$

## F. 文 献

- 1) 橋本修二、川村孝、大野良之、縣俊彦、大塚藤男、神経線維腫症1の定点モニタリング研究計画一、厚生省特定疾患難病の疫学研究班平成8年度研究業績 41~3, 1997
- 2) Poyhonen M, Kytola S, Leisti J. Epidemiology of neurofibromatosis type 1 (NF1) in northern Finland. *J Med Genet.* 2000 Aug;37(8):632-6.
- 3) Friedman JM. Epidemiology of neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet.* 1999 Mar 26;89(1):1-6.
- 4) 新村真人. Recklinghausen病、日本臨床;50:増刊:168-175, 1992
- 5) 縣俊彦、西村理明、高木廣文、稲葉裕. レックリングハウゼン病と結節性硬化症の疫学研究の現状、厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成5年度研究業績 5~12, 1994
- 6) 縣俊彦、西村理明、門倉真人、新村真人、本田まり子、舟崎裕記、大塚藤男、中内洋一、吉田純、玉腰暁子、川村孝、大野良之、高木廣文、稲葉裕. 神経皮膚症候群全国疫学調査・第1次調査一中間報告一、厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成6年度研究業績 5~9, 1995
- 7) 縣俊彦、西村理明、門倉真人、新村真人、本田まり子、舟崎裕記、大塚藤男、中内洋一、吉田純、玉腰暁子、川村孝、大野良之、高木廣文、稲葉裕. 神経皮膚症候群の家系内発症に関する研究、厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成7年度研究業績 5~10, 1996
- 8) 縣俊彦、西村理明、浅尾啓子、清水英佑、新村真人、大塚藤男、玉腰暁子、川村孝、大野良之、高木廣文、稲葉裕. 非回答集団を考慮したNF1の有病率推計、厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成8年度研究業績 5~9, 1997
- 9) 縣俊彦、西村理明、浅尾啓子、清水英佑、新村真人、大塚藤男、玉腰暁子、川村孝、大野良之、高木廣文、稲葉裕. NF1患者のQOLと臨床症状に関する基礎的研究、厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成8年度研究業績 10~14, 1997
- 10) 縣俊彦、西村理明、浅尾啓子、新村真人、大塚藤男、高木廣文、稲葉裕、玉腰暁子、川村孝、大野良之、柳修平. linear logistic regression modelにおけるsmoothing効果の検討. 第16回SASユーザー会研究論文集 129-136, 1997.
- 11) 縣俊彦. 神経線維腫症1 (NF1) の遺伝形式・家族歴に関する研究. *医学と生物学.* 135:1:17-21, 1997
- 12) 縣俊彦. NF1 (神経線維腫症1、レックリングハウゼン病) 患者の疫学特性とQOLに関する研究. *医学と生物学.* 135:3:93-97, 1997
- 13) 新村真人: 神経皮膚症候群、からだの科学: 190: 210-211, 1996
- 14) 川戸美由紀、橋本修二、川村孝、大野良之、縣俊彦、大塚藤男「神経線維腫症1の定点モニタリング1997・1998調査成績」厚生省特定疾患難病の疫学研究班平成10年度研究業績 119~126, 1999
- 15) 縣俊彦、清水英佑、大塚藤男、大野良之、橋本修二、高木廣文、稲葉裕「NF1の定点モニタリング重複把握者の特性」厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成11年度研究業績 2000、5-9
- 16) 縣俊彦、清水英佑、橋本修二、柳修平、稲葉裕、高木廣文、大塚藤男「NF1モニタリング調査の解析」厚生省特定疾患の疫学に関する研究班平成11年度研究業績 149-57, 2000
- 17) 縣俊彦、豊高裕子、清水英佑、高木廣文、早川東作、稲葉裕、柳修平、大塚藤男. NF1定点モニタリング1994-2000. 厚生省特定疾患の疫学に関する研究班平成12年度研究業績 2001:213-7.
- 18) 縣俊彦、豊高裕子、清水英佑、高木廣文、早川東作、稲葉裕、柳修平、大塚藤男. NF1定点モニタリングの継続性と問題点. 厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成12年度研究業績. 2001:5-7.

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）  
分担研究報告書

## 神経線維腫症NF1・NF2原因遺伝子の細胞内機能と病態との関連

分担研究者 佐谷 秀行 熊本大学医学部腫瘍医学講座教授

### 研究要旨

神経線維腫症1型（NF1）及び2型（NF2）の病態発症予防・治療の基礎的情報を得るため、これらの原因遺伝子産物（NF1蛋白；neurofibromin, NF2蛋白；merlin）の細胞内機能を解析している。NF1-/-マウス胎児線維芽細胞（MEF）内においては、EGFやFCS刺激による恒常的な特異的Rasの活性化に伴いPI3Kシグナル、及びMAPK-ERKシグナルが過剰に活性化され、細胞膜ruffling、細胞運動能の亢進が観察された。このことから、neurofibrominが細胞骨格系を調節する重要なシグナル調節因子であることが判明した。又、神経細胞内に誘導したneurofibrominのDominant Negative体は神経細胞の正常な神経突起伸長伸展を阻害した。又神経突起伸長に伴ってNF1-GAP活性が上昇したが、これには高活性型NF1-TypeIのRasによる転写誘導とalternative splicing調節が関わっていることが判明した。このことから、neurofibrominはRasの活性を制御して正常な神経細胞の神経突起伸長形成に重要な調節分子であることが判った。一方、MerlinはDNA傷害性の刺激やLMB処理によって細胞核に局在し、DNA修復酵素であるPARPやDNA-Pksと相互作用したが、同時に核移行した接着因子CD44細胞内ドメインと相互作用することによってTREを介した転写調節に関わっていることが判明した。Merlinは細胞内結合蛋白質群を介して、細胞膜では細胞接着、細胞核内においてはDNA修復と転写調節因子として働いていることが示唆された。

徳王 宏 熊本大学医学部腫瘍医学講座  
湯之上俊二 熊本大学医学部腫瘍医学講座  
馮 立平 熊本大学医学部腫瘍医学講座  
小澤 達也 熊本大学医学部腫瘍医学講座  
荒木 令江 熊本大学医学部腫瘍医学講座

機能を生化学的、細胞生物学的に詳細に解析した。

- 1) NF1蛋白質（neurofibromin）に関して、特にそのRas-GAP活性と細胞内RAS-MAPKシグナルの制御機構に注目し、NF1-/-マウス細胞（MEF）における細胞骨格と運動能の形態学的変化と細胞内シグナル調節の異常、及び神経系細胞PC12とラット胎児海馬神経細胞における神経突起伸長伸展現象の調節におけるNF1蛋白質の役割に関して詳細に解析した。又、その機能調節の一機構として新規の可変スプライス部位を同定し、その意義を考察した。
- 2) NF2蛋白質（merlin）に関しては、以前より、merlinと会合する細胞内蛋白質の解析を行い、5種類（DNA-PK subunit Ku-antigen p70、Ku-antigen p85、Poly（ADP）ribose polymerase（PARP）、P140、P165）の蛋白がNF2蛋白との相互作用によってNF2の細胞内シグナルおよび、細胞質と細胞核間シャトル、及びDNA障害修復に関与していることを示唆したが、今回、これら細胞内結合性蛋白質群に加えて細胞接着因子CD44の細胞内ドメインの関与と、これとの相互作用によるNF2の核内における転写調節機能に注目して解析した。

### A. 研究目的

神経線維腫（neurofibromatosis: NF）は、全身の皮膚に多発性結節と色素斑を伴う遺伝性疾患として最初に報告された1型（NF1）、及び1型と類似した皮膚症状に加え中枢神経系腫瘍を高頻度に伴うことで特徴づけられる2型（NF2）の2つのタイプに分けられる。NF1、及びNF2に関連した病態は、これらの原因遺伝子NF1、NF2の変異・欠失による細胞機能異常によってもたらされるものと考えられているが、これらの原因遺伝子の変異・欠失によってもたらされる如何なる細胞機能の変化が、NF1及びNF2に特徴的な病態を惹起するのかは、ほとんど明かにされていない。我々は、NF1及びNF2の病態発症予防・治療のための基礎的情報を得ることを目的として、NF1蛋白及びNF2蛋白の細胞内