

細胞周期、DNA転写や修復に関与するとされている。結節性硬化症の細胞周期異常（S期の増加）と関係する可能性のある分子として、さらに検討すべき分子と考えた。

- 2) NADEとハマルチンの細胞レベルでの局在。N-末にGFPをtaggingしたTSC1cDNAおよびC末にMycをtaggingしたNADE cDNAをCOS7細胞内で発現させ、抗myc抗体を用いてNADEの局在を検討した。ハマルチンは細胞質にドット状に染色され、ハマルチンがadhesion plaqueに局在すると言う最近の報告と一致していた。また、NADEは細胞質全体に存在していた。mergeでは、この2つの蛋白質はadhesion plaqueで共存していた。
- 3) 免疫沈降法によるNADEとハマルチンの結合。PC12細胞のホモジネートを用い、抗ハマルチン抗体による免疫沈降にあたって、detergentに1% IGEPALを用いた可溶化とDSPをリンカーにした免疫沈降が必要であった。この条件下で抗ハマルチン抗体(Santa Cruz)を用いて免疫沈降した蛋白質の中からNADEが検出された。以上からハマルチンとNADEはyeastレベルだけでなく、哺乳類の細胞内でも蛋白質レベルで、結合・共存していることが明らかになった。
- 4) NGF刺激前後のハマルチン、ツペリン、NADEとp75NTRの結合と量的変化。PC12細胞をNGF刺激することによって、NADEとp75NTRの結合が増加することが知られている。NGF刺激前後のPC12細胞を抗p75NTR抗体で免疫沈降し、沈降物を電気泳動後、ハマルチン (Santa Cruz)、ツペリン (Santa Cruz)、NADE (Taka-Aki Sato博士から分与を受けた) に対する抗体で、これら蛋白質のNGF刺激前後の量的変化を検討した。この結果、ハマルチン、ツペリン、NADE蛋白質ともにNGF刺激前よりp75NTRと結合し、NGF刺激によって量的に増加することを確認した。このことは、p75NTRを介して、NADEとハマルチンが結合するだけでなく、TSC2遺伝子産物のツペリンも結合していることが明らかになった。
- 5) MAT1とハマルチンの細胞レベルでの局在。N末にGFPをtaggingしたMAT1とハマルチン抗体を用いて、COS7ではMAT1は主に核と細胞質にドット状に存在し、細胞質ではハマルチンの局在と一致していた。

D. 考 察

結節性硬化症の神経細胞分化異常の原因は不明であ

る。結節性硬化症の脳病変部は斑状に脳室周辺から皮質に向かって存在し、この領域では、未分化な神経細胞マーカーを持つ巨大な胞体を持つ異常細胞が存在し、大脳皮質構造が乱れていることが示されている。また、この異常細胞は増殖能を保持していると言われている。この異常細胞が分布する領域はTSC1またはTSC2遺伝子産物が神経細胞の分裂する過程で消失する可能性が指摘され、このTSC1、TSC2遺伝子の消失が神経細胞の分化異常の原因と考えられている。この神経分化の異常がてんかんの焦点となり、知的障害の重症度を決定する大きな病態と考えられる。また、新生児期には50%に心臓腫瘍が見つかり、成人になると60%に腎臓の血管平滑筋脂肪腫が見つかり、この腎臓腫瘍は出血や腎不全の原因となり、QOLを左右する。

神経系の細胞PC12細胞において、p75NTRを介し、結節性硬化症原因遺伝子産物のハマルチンとツペリンが結合する可能性を得られ、さらにNADEとともに神経成長因子の刺激でこれらが増加する可能性が示された。このことは神経細胞の分化にツペリン、ハマルチンが直接関与し、この欠損で神経細胞の分化異常がおこると言う作業仮説が立てられるようになった。今後、ハマルチン、ツペリン、p75NTR、およびNADEとの神経分化に伴う機能的結合を解析していくことで、神経分化におけるハマルチンとツペリンの機能を明らかにできると考えている。

MAT1は細胞周期進行に関わると考えられ、神経細胞が分化していく過程および腫瘍化の過程に重要な役割を果たす可能性がある。現時点では、機能的役割については全くわからないが、次年度の課題である。

E. 結 論

結節性硬化症の原因遺伝子の一つTSC1がコードするハマルチンは、NADEと結合し、また直接あるいはP75NTRを介して、TSC2遺伝子産物ツペリンとも結合し、蛋白質複合体を形成している可能性が示された。これら蛋白質複合体は神経分化と関係している可能性が高く、今後の機能的解析によって結節性硬化症の病態の解明に大きく寄与できる可能性がある。

F. 論文発表

1. 論文発表

Yamamoto T., et al. Novel TSC1 and TSC2 mutations

in Japanese patients with tuberous sclerosis complex.
Brain Dev (in press)

大野耕策・結節性硬化症とは、どんな病気ですか。
健 29：6-8, 2001

2. 学会発表 なし

G. 知的所有権の取得状況

なし

治 療 指 針

結節性硬化症

脳、眼、皮膚、肺、心臓、腎臓などに過誤腫性病変が多発するが、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枢神経症状が最大の問題のことが多い。

1. 皮膚病変

ときに整容の見地から治療する。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。皮膚剝削術、切除縫縮、切除+植皮術、液体窒素冷凍凝固術、レーザー焼灼術を行う。

2. 中枢神経病変

1) 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する。

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は、発作焦点を同定の上、てんかん原性のある皮質結節切除などの外科療法も考慮する。

2) 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。発達訓練や療育を行うことも多い。多動、固執、パニックなどの症状に対し、ときに向精神薬（中枢神経興奮薬、抗不安薬、精神安定薬など）を投与する。

3) 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) が腫大したため水頭症が増悪した際は、シャント手術や腫瘍切除を行う。

3. 心臓病変

流出路狭窄が顕著な心臓横紋筋腫 (cardiac rhabdomyoma) は、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

10歳頃までの約80%の患者に血管筋脂肪腫 (angiomyolipoma) を生じ、一部の患者では腫瘤の増大とともに血尿や後腹膜出血、尿路の閉塞をきたすことがある。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、患側腎を摘除したり、尿路閉塞を解除するため腫瘍を切除する。慢性腎不全例は血液透析または腹膜灌流 (CAPD) の対象となる。腎囊胞重症例では高血圧の治療を行う。

5. 肺病変

リンパ管筋腫症 (lymphangiomyomatosis) による障害を合併しやすい。高度の自然気胸は、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はホルモン療法を行う。肺移植も考慮される。

神経線維腫症1型

神経線維腫症1では神経線維腫を中心とする腫瘍性病変が皮膚、中枢神経系等に出現し、また長管骨、脊椎などの変形や眼病変などの多臓器がおかされる。生命的予後の観点からは、腫瘍の悪性化あるいは中枢神経系での増殖が、機能的には骨格・関節の変形、皮膚での慢性神経線維腫が問題であり、他の多くは整容的治療。

1. 皮膚を主とする体表病変

1) 神経線維腫

多発する皮膚神経線維腫、結節性叢状神経線維腫 (nodular plexiform neurofibroma)、慢性叢状神経線維腫 (diffuse plexiform neurofibroma) に大別できる。

a) 皮膚神経線維腫

整容的ないし患者の精神的管理の面から腫瘍切除がしばしば望まれる。外科的切除（多くは単純切除縫縮術）を局麻下に繰返す。あるいは、全身麻酔下にできるかぎり多く切除。

油性プレオマイシンの腫瘍内局注や電気焼灼術、また炭酸ガスレーザーによる切除術も有効。

b) 結節性叢状神経線維腫

圧痛、放散痛を伴うことがあり、また稀に悪性末梢神経鞘腫瘍の発生母地となりうるので、外科的切除が望ましい。

c) 慢性叢状神経線維腫

発達すると弁状に下垂するため、整容上のみならず視野制限や運動制限などの機能障害を生ずる。稀ながら、腫瘍内大出血によるショック死、悪性末梢神経鞘腫瘍の続発する危険性があり、外科的切除が望ましい。腫瘍内に支持組織のもろい血管を豊富に有するため、切除時に大量出血の危険性がある。術前の十分な画像情報 (MRI、血管造影) の獲得、低圧麻酔による出血のコントロール、術部挙上、超音波外科吸引器 (CUSA) やレーザーメスの使用による出血対策、切除後の可及的早期圧迫固定包帯、縫縮不可時は遊離植皮術を施行する。顔面で単純切

除が不可能な時はZ形成術、有蒂皮弁移植などの局所皮弁を用いる。

2) 色素斑

カフェオレ斑等の色素斑に対してはカバーマークが有用である。有毛性褐色色素斑は整容的に外科的切除の対象となり得る。

3) 悪性末梢神経鞘腫瘍 (malignant peripheral nerve sheath tumor)

- ・予後不良。
- ・可及的な拡大切除 (四肢では時に切断術)。
- ・補助的にX線・電子線・速中性子等の放射線照射。
- ・化学療法が集学的治療の一端として用いられる (MAID・CYVADIC・CYVADACT)。

2. 骨を主体とする病変

1) 先天性脛骨偽関節症

a) 5～6歳以上の小児

手術方法について

偽関節は保存的治療では骨癒合を期待できないので手術的治療を検討しなければならない。プレート固定や髄内釘などの骨接合術に遊離骨移植を併用する方法は骨癒合率が低く推奨できない。とくにBoydのⅡ型やAndersenのdysplastic型では骨癒合率が低い。血管柄付き骨移植やイリザロフ法は骨癒合率が高く推奨できる。特に短縮が著しい症例においてイリザロフ法は仮骨延長を行うので骨長の調整ができる利点がある。

手術を行う時期

5～6歳の小児では可及的早期に手術を行うのが望ましい。待機することにより、患肢の廃用性萎縮が進行し、後の手術を困難にする。また長期の廃用により足部の成長発達を阻害する可能性が高い。

b) 5～6歳未満の小児

手術方法について

年少のために治療に際しては困難な点がある。まず年少であるほど偽関節部の癒合が困難であり、特に移植骨の骨吸収が起こりやすく、癒合しにくい。イリザロフ法の創外固定器は、協力が得られにくく使いにくい。血管柄付き骨移植が年少児には良いが、健側採骨部変形の可能性に留意。

保存療法について

腓骨の偽関節や骨折のない場合には成長に伴う変形も少ないので、保存的待機もよい方法である。保存療法は短下肢装具を用いて患肢の下腿を外固定する方法で、患肢に荷重し、また歩行しやすくすることを目的とする。これによって廃用性の骨萎縮を可及的に予防するが、骨癒合は期待できないので、将来の手術的治療に移行できるようにするのが前提である。運動機能が著しく障害されており、変形が著しい場合には、早期に手術治療に踏み切る。さもない場合は、患肢を使用できず廃用性萎縮が進行し、将来の治療に悪影響を及ぼす。

切断の適応について

従来、3回以上の手術によっても骨癒合が得られないもの、5 cm以上の骨短縮、偽関節部より遠位部分の重度の変形、治療の遷延化および長期入院による運動機能の障害などがある場合には切断術の適応とされたが、現在では血管柄付き骨移植およびイリザロフ法などを用いることにより、骨癒合率ははるかに向上し、また骨短縮に対しても対応できるようになっている。5 cmの短縮は切断術の適応にはならないし、また重度の変形も矯正が可能である。今日では、切断術の適応は極力制限すべきであり、最終治療後も患肢の運動機能が改善せず、歩行能力に著しい制限があり、切断によって運動機能が改善される場合にのみ適応を考慮するとしたほうが良い。

2) 脊椎変形

神経線維腫症型はほとんどが進行性で、成長終了後も間断なく変形する。胸椎変形ではときに麻痺が合併する。神経線維腫症型は、原則として変形が著しくなる前に脊椎固定術を行うべきである。特発性側弯症で

はCobb角50度以上を手術適応としているが、進行する例では、40度以下でも手術適応である。術式はCobb角50度くらいまでは、脊椎後方よりのインストルメントを用いた固定手術、Cobb角60度以上では椎体変形が著しく、回旋と後弯変形が高度となってくるにつれて後方のみでは矯正保持が困難なので、前方と後方の合併手術が必要である。

頸椎の神経線維腫症型の変形では痙攣性四肢麻痺の合併はほとんど必発で、後方のワイヤリングと前方固定術の併用が有用である。椎弓切除は脊柱の不安定性を増大させて変形が悪化するので禁忌である。椎弓切除術が必要な場合には固定術を併用する。

多発性側弯症型の子供は一般に良好であり、進行性のものは少ない。多発性側弯症型では特発性側弯症としての治療に準ずる。

神経線維腫症 2 型

神経線維腫症 2 (NF2) は両側聴神経腫瘍 (前庭神経鞘腫) を主徴とし、中枢神経系腫瘍や皮膚病変、眼病変を呈する常染色体優性遺伝疾患 (責任遺伝子は第 22 染色体長腕の 22q12) である。

中枢神経系腫瘍のうち、前庭神経鞘腫はほぼ全例に、脊髄神経鞘腫も 90% 以上の患者にほとんどが多発する。両側性三叉神経鞘腫もしばしばで、その他の脳神経神経鞘腫もみられる。髄膜腫は約半数の患者に発生し多発例が多い。脊髄上衣腫を伴うこともある。

腫瘍は長期間ほとんど成長しないこともある反面、急速に成長して神経症状を生ずることもある。腫瘍成長の予測はできず、治療時期の決定は困難である。

また、手術には神経後遺症の可能性があるが、一般に腫瘍の大きさと手術成績には次のような関係がある。

- ・腫瘍の小さいうちに手術した場合
 - 腫瘍の全摘出の可能性は高い。
 - 手術に伴う合併症の可能性は低い。
 - 腫瘍の存在する神経の神経症状が後遺症として残りやすい。
- ・腫瘍が大きくなってから手術した場合
 - 腫瘍の全摘出の可能性はより低くなる。
 - 手術に伴う合併症の可能性はより高くなる。
 - 腫瘍の存在する神経の神経症状はすでに術前からみられることが多い。

1. 前庭神経鞘腫

外科的摘出術と、3 cm 以下の腫瘍には放射線手術 (ガンマナイフなど) が行われる。外科的手術で全摘出すれば再発の可能性は低く、ガンマナイフによる腫瘍成長制御率も 95% 以上である。手術およびガンマナイフ治療後の聴力温存の可能性は低い。

治療時期は、個別に判断が必要である。小さい腫瘍の場合、手術は安全で再発率も低いが聴力損失の可能性が高い。一方、聴力低下を待って手術を行うと、腫瘍は既に巨大で全摘出困難例が多く、術後に顔面神経麻痺やその他の神経脱落症状を残し易い。何れにしても長期的には聴力損失の可能性が高く、手話や読唇術の習得が望ましい。

1) 治療原則

2 cm 以下の小さな腫瘍は、MRI と聴力を少なくとも半年毎に検査し、成長と聴力低下を慎重に観察する。大きな腫瘍や増大する腫瘍は治療する。特に聴力損失を伴う例は積極的に治療する。手術による全摘出が望ましいが、術後残存腫瘍には放射線手術も有効である。

2) 聴力状態による治療指針

両側に有効聴力があるときには、腫瘍の大きい側または増大の明らかな側を外科的に手術する。このとき、3 cm 以下の腫瘍には放射線手術も有効である。術後に有効聴力が温存されれば、反対側も手術または放射線手術で治療する。

有効聴力が一側のときには、聴力損失側の腫瘍が大きいかまたは明らかに増大するなら手術する。3 cm 以下の腫瘍には放射線手術も有効である。

有効聴力が一側で、聴力残存側の腫瘍が増大するときには、症例毎に経過観察または治療を選択する。

両側に有効聴力がないときには、大きい腫瘍や増大する腫瘍を手術で摘出する。3 cm 以下の腫瘍には放射線手術も有効である。

3) 腫瘍成長状態による治療指針

両側腫瘍が成長しないときには、引き続き経過観察する。一側腫瘍が成長するときには、成長側を外科的手術または放射線手術で治療する。ただし、成長腫瘍側のみに有効聴力がある時には、症例毎に経過観察または治療を選択する。

両側腫瘍が成長するときは、まず聴力の悪い側を手術する。このとき、3 cm 以下の腫瘍には放射線手術も有効である。聴力が左右で同じならば腫瘍の大きい側またはより成長する側を治療する。

2. 三叉神経鞘腫

外科的に全摘出すれば再発の可能性は低い。また、3 cm 以下の腫瘍に対するガンマナイフなどの放射線手術による腫瘍成長制御率は 95% 以上である。術後には顔面の知覚低下や咬筋の麻痺が後遺症として残りやすい。

小さな無症状の腫瘍は、MRIを少なくとも半年毎に繰り返し撮影し、腫瘍の成長を経過観察する。腫瘍による症状（顔面知覚低下、咬筋麻痺、三叉神経痛など）があるときや、増大する腫瘍には手術（または放射線手術も有効）を行う。

3. 髄膜腫

外科的摘出術を行う。全摘出後の再発の可能性は高くない。また、3 cm以下の腫瘍に対するガンマナイフなどの放射線手術による腫瘍成長制御率は90%以上である。小さな無症状の腫瘍は、MRIを少なくとも半年毎に繰り返し撮影し、腫瘍の成長を経過観察する。腫瘍による症状（神経症状、痙攣発作、頭蓋内圧亢進症状など）があるときや、明らかに増大する腫瘍には手術または放射線手術を行う。

4. 脊髄腫瘍

髄外腫瘍として脊髄神経鞘腫と髄膜腫が、髄内腫瘍として脊髄上衣腫がみられる。脊髄神経鞘腫は多発し、MRI検査で無数に存在することも多い。

1) 脊髄上衣腫

外科的に摘出する。

2) 多発性脊髄神経鞘腫および髄膜腫

時間的・空間的多発性から、腫瘍の全摘出は困難である。また、術後に切除神経の知覚低下や運動麻痺の可能性もある。

従って原則として、腫瘍による脊髄圧迫症状など、症状が顕在する腫瘍のみを切除する。ただし、症状が軽微でも画像上脊髄圧迫が高度な場合（特に、生命予後に影響する上位頸髄腫瘍の場合）には、腫瘍切除が望ましい。

3) 同時摘出が可能な主病巣以外の腫瘍

同一術野にある腫瘍で、腫瘍切除に際して新たな神経症状を起こす危険性がない腫瘍は切除する。

新たに神経症状を惹起する可能性がある腫瘍でも、将来脊髄圧迫症状を引き起こす可能性が高く切除の有益性が損失を上回る場合（頸髄、高位胸髄腫瘍など）には、十分な説明と同意のもとに摘出する。

5. 末梢神経鞘腫

腫瘍増大のためにQOLに影響する場合には外科的に摘出する。術後には、摘出した神経部位に応じて知覚低下や運動麻痺が後遺症として残る。腫瘍は多発していることが多く、無症状の腫瘍は原則として半年毎にMRIを撮影して経過観察する。

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	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	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
大塚藤男	母斑・母斑症	浦部晶夫, 太田 健, 鎌谷直之, 菅野健太郎, 武谷雄二	今日の処方改訂 3版	南江堂	東京	2002年	721
大塚藤男	神経線維腫症		難病の指針第4版	茨城県医師会	茨城	2002年	168-171
樋野興夫、 福田智一	腎癌の動物モデル (Ekerラット)		Annual Review 腎臓 2001	中外医学社		2001年	207-213
水口 雅	原因遺伝子の発見とその 意義 — 結節性硬化症 —	有馬正高, 太田昌孝	発達障害医学の 進歩 13	診断と治療社	東京	2001年	77-84
齋藤 清	神経線維腫症Ⅱ型	疾病対策 研究会	難病の診断と治 療指針	六法出版社		2001年	429-433
今門純久	神経線維腫症Ⅰ型 (レックリングハウゼン病)		難病の診断と治 療指針(改訂版)	六法出版社		2001年	424-428
今門純久	母斑症		看護のための最 新医学講座	中山書店		2001年	185-188
Mitsuhashi Y, Suzuki N, Kondo S	Erythema and reticular pigmentation on a fatty young man.		Proceedings of the 12th Japan-Korea Joint Meeting of Dermatology			2001年	234-237

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Fujio Otsuka, Tomoko Kawashima, Sumihisa Imakado, Yoshie Usuki, Sachiko Honmura	Lisch nodules and skin manifestation in neurofibromatosis type 1.	Arch Dermatol	137	232-233	2001年
大野耕策	結節性硬化症とは、どんな病気ですか。	あなたの質問にお答えします	29(3)	6-8	2001年
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	494	48-53	2001年
Okamoto I, Kawano Y, Murakami D, Sasayama T, Araki N, Miki T, Wong AJ, Saya H	Proteolytic release of CD44 intracellular domain and its role in the CD44 signaling pathway.	J Cell Biol	155	755-762	2001年
Kaneko T, Yamashita T, Tohma Y, Nomura M, Imajoh-Ohmi S, Saido TC, Nakao M, Saya H, Yamamoto H, Yamashita J	Calpain-dependent proteolysis of merlin occurs by oxidative stress in meningiomas: a novel hypothesis of tumorigenesis.	Cancer	92	2662-2672	2001年
Kino T, Takeshima H, Nakao M, Nishi T, Yamamoto K, Kimura T, Saito Y, Kochi M, Kuratsu J, Saya H, Ushio Y	Identification of the cis-acting region in the NF2 gene promoter as a potential target for mutation and methylation-dependent silencing in schwannoma.	Genes Cells	6	441-454	2001年
佐藤典子, 渡邊亜紀, 久保田由美子, 中山樹一郎	レックリングハウゼン病の多発性皮膚神経線維腫に対するエタノール局注療法	日本皮膚科学会雑誌	111(9)	1369-1373	2001年
樋野興夫, 百瀬修二	Phaco,matosis.	医学のあゆみ	197	1148-1152	2001年
樋野興夫, 沖本一夫	腎癌モデル —Eker Rat & Nihon Rat—	病理と臨床	19	1245-1250	2001年
樋野興夫	ポストゲノム時代への視座 —遺伝性癌に学ぶ—	家族性腫瘍	1	6-8	2001年
樋野興夫	日米がんセミナー (母斑症) (ボストン) に出席して: 母斑症の温故知新	家族性腫瘍	1	40-41	2001年
樋野興夫	エカーラット (Eker rat) を用いた腎癌発症の初期過程の解析 —遺伝子型 (genotype)、表現型 (phenotype)、演出型 (dramatype) —	環境と健康	14	40-48	2001年
樋野興夫	癌の臓器特異性	Molecular Medicine	39	92-95	2002年

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hino, O., Majima, S., Kobayashi, T., Honda, S., Momose, S., Kikuchi, Y. and Mitani, H.	Multistep renalcarcinogenesis as gene expression disease in tumor suppressor TSC2 gene mutant model-genotype, phenotype and environment.	Mutation Res.	477	155-164	2001年
Kobayashi, T., Minowa, O., Sugitani, Y., Takai, S., Mitani, H., Kobayashi, E., Noda, T. and Hino, O.	A germ-line Tsc1 mutation causes tumor development and embryonic lethality that are similar, but not identical to, those caused by Tsc2 mutation in mice.	Proc. Natl. Acad. Sci.	98	8762-8767	2001年
Okamoto, T., Momose, S. and Hino, O.	Suppression of cytochrome P450 1A1 and 4A1 gene expression in renal carcinomas of TSC2 gene mutant (Eker) rats.	Int. J. Oncology	18	147-149	2001年
Maruyama, H., Kobayashi, C., Hino, O., Tsutsumi, M. and Konishi, Y.	Pathogenesis of multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia and lymphangioliomyomatosis in tuberous sclerosis and association with tuberous sclerosis genes TSC1 and TSC2.	Pathology International	51	585-594	2001年
Maruyama, H., Seyama, K., Sobajima, J., Kitamura, K., Sobajima, T., Fukuda, T., Hamada, K., Tsutsumi, M., Hino, O. and Konishi, Y.	Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia and lymphangioliomyomatosis in tuberous sclerosis with a TSC2.	Mod. Pathol.	14	609-614	2001年
Wataya-kaneda, M., Kaneda, Y., Hino, O., Adachi, H., Hirayama, Y., Seyama, K., Satou, T. and Yoshikawa, K.	Cells derived from tuberous sclerosis show a prolonged S phase of the cell cycle and increased apoptosis.	Arch. Dermatol. Res.	293	460-469	2001年
Sato, T., Seyama, K., Fujii, H., Maruyama, H., Iwakami, S., Fukuchi, Y. and Hino, O.	Mutation analysis of the TSC1 and TSC2 genes in Japanese patients with pulmonary lymphangioliomyomatosis.	J. Human genetics	47	20-28	2002年
Hino, O., Kobayashi, T. and Mitani, H.	Prevention of hereditary carcinogenesis.	Proc. Japan. Acad.			in press
Hino, O., Mitani, H. and Sakurai, J.	"2nd hit" of Tsc2 gene in radiation induced renal tumors of Eker rat model.	International Symposium on Radiation and Homeostasis			in press
Becker, A. J., Lobach, M., Klein, H., Normann, S., Nothen, M. M., von Deimling, A., Mizuguchi, M., Elger, C. E., Schramm, J., Wiestler, O. D. and Blumcke, I.	Mutational analysis of TSC1 and TSC2 genes in gangliogliomas.	Neuropathol. Appl. Neurobiol.	27(2)	105-114	2001年

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Mizuguchi, M. and Takashima, S.	Neuropathology of tuberous sclerosis.	Brain Dev.	23(7)	516-522	2001年
高石康子, 橋本 清, 藤野 修, 新井信隆, 水口 雅, 前原健寿, 清水弘之	病理組織所見および hamartin、tuberin 発現の免疫組織化学的検索より結節性硬化症と診断した難治性てんかんの1例	脳と発達	34(1)	49-54	2002年
齋藤 清, 吉田 純	神経線維腫症Ⅱ型	日本醫事新報	4010	33-36	2001年
今門純久	レックリングハウゼン病治療の最先端情報	難病と在宅ケア	7	35-37	2001年
今門純久, 丸山智恵, 大塚藤男	NF1由来培養細胞の細胞周期に及ぼすIFN- β の影響	医薬の門	42	108-110	2002年
三橋善比古	遺伝性皮膚疾患の診療における病診連携	日臨皮医学会誌	70	50-54	2001年
今 淳, 三橋善比古, 橋本 功, 花田勝美	慢性放射線皮膚炎の皮疹部に発症した汗孔角化症の1例	皮膚臨床	43	1189-1091	2001年

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製に関する研究班

平成13年度 第1回総会プログラム

日 時 : 2001年9月21日(金) 9:50~15:30

会 場 : 学芸会館 本館 320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 9:50 大塚 藤 男

厚生労働省ご挨拶 9:55 健康局疾病対策課

研 究 発 表 12分(口演8分, 討論4分) 35mmスライド一面映写

(10:00~10:55 NF1)

(座長:大塚 藤男)

1. 神経線維腫由来シュワン細胞の長期培養

筑波大学臨床医学系皮膚科 ○丸山智恵、今門純久、川内康弘、大塚藤男

2. 神経線維腫細胞へのγインタフェロン遺伝子導入後の増殖動態

福岡大学医学部皮膚科 ○中山樹一郎

3. NF1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

東京慈恵会医科大学皮膚科 ○高木祐子、石地尚興、太田有史、新村真人

東京慈恵会医科大学DNA医学研究所

○高木祐子、本間 定、大野典也

東京慈恵会医科大学内科 本間 定

4. Neurofibromatosis1に合併した褐色細胞腫の1例

埼玉医科大学外科 ○藤内伸子、金子公一、小山 勇、許 俊鋭、尾本良三

埼玉医科大学皮膚科 倉持 朗、土田哲也

(10:55~11:50 NF1)

(座長:新村 真人)

5. 転倒により臀部皮下大出血を来したNF1

—その予防と治療の反省—

宮崎医科大学皮膚科 ○緒方克己、中山文子、長嶺英宏、黒川基樹、瀬戸山充

6. NF1に合併した先天性尺骨偽関節症の1例

筑波大学臨床医学系整形外科 ○会田育男、宮内幸男、西浦康正、辻野昭人、落合直之

筑波大学臨床医学系形成外科 遠藤隆志

国立栃木病院整形外科 関 敦仁

7. 先天性頸骨偽関節症の治療成績 —全国調査の結果をふまえて—

東京大学医学部整形外科 ○佐藤和強、大西五三男、岡崎祐司、仲村一郎、中村耕三

8. 多発性脊髄腫瘍の予後悪化因子 —全国調査結果と文献的考察—

東京大学医学部整形外科 ○岩崎元重、大西五三男、星地亜都司、中村耕三

事務連絡・昼食 (11:50~13:00)

(13:00~13:45 NF1)

(座長：佐谷 秀行)

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

名古屋大学医学部脳神経外科 ○宮地 茂、齋藤 清、根来 真、吉田 純

10. NF1遺伝子産物neurofibrominによる神経系細胞内RASの活性制御機構と神経細胞分化との関連

熊本大学医学部腫瘍医学 ○湯之上俊二、徳王 宏、馮立 平、小澤達也、佐谷秀行、
荒木令江

鹿児島大学医学部脳神経外科 ○湯之上俊二、倉津純一

11. 細胞骨格系シグナル制御におけるNF1遺伝子産物neurofibrominの役割について

熊本大学医学部腫瘍医学 ○徳王 宏、湯之上俊二、馮立 平、小澤達也、佐谷秀行、
荒木令江

熊本大学医学部皮膚科 ○徳王 宏、小野友道

(13:45~14:30 NF1, TS)

(座長：吉川 邦彦)

12. 扁平母斑は神経線維腫のモザイクか？

山形大学医学部皮膚科 ○三橋善比古、熊谷恒良、穂積 豊

13. レックリングハウゼン病の合併が疑われた結節性硬化症の1例

大阪大学医学部皮膚科 吉川邦彦、○金田真理

公立学校共済組合近畿中央病院皮膚科

駒谷麻衣子、佐藤健二

14. 結節性硬化症と局所性皮質異形成の免疫病理学的鑑別

自治医科大学小児科 ○水口 雅

新潟大学脳研究所病理 柿田明美、高橋 均

獨協医科大学小児科 山内秀雄

国立精神・神経センター神経研究所

高嶋幸男

(14:45~15:30 TS)

(座長：樋野 興夫)

15. ハマルチンと結合する蛋白質群の同定と解析

鳥取大学医学部神経生物学脳神経小児科

○安井齊希子、津崎こころ、浅野康朗、牧 廣利、二宮治明

大野耕策

16. 「胎生致死」と「発癌」に必要なTSC2遺伝子ドメインは同一か？

癌研究所実験病理部 ○百瀬修二、樋野興夫

17. 癌性化境遇 —ヒト結節性硬化症に学ぶ—

癌研究所実験病理部 ○樋野興夫

閉会の辞 15:30

大塚 藤 男

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製に関する研究班

平成13年度 第2回総会プログラム

日 時 : 2002年1月18日(金) 9:45~15:30

会 場 : 学士会館 本館 320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 9:45

大塚 藤男

厚生労働省ご挨拶 9:50

健康局疾病対策課

研究発表 12分(口演8分, 討論4分) 35mmスライド一面映写

(9:55~11:05 NF1)

(座長:大塚 藤男)

1. NF1モニタリング1997-2000 重複把握者特性を中心に

東京慈恵会医科大学環境保健医学 ○縣 俊彦、豊島裕子、清水英佑
新潟大学医学部看護学 高木廣文
東京農工大学保健管理 早川東作
順天堂大学医学部衛生学 稲葉 裕、黒沢美智子
川崎医療福祉大学保健看護学 柳 修平
筑波大学臨床医学系皮膚科 大塚藤男

2. あせび会NF1患者の特性

東京慈恵会医科大学環境保健医学 ○縣 俊彦、豊島裕子、清水英佑
新潟大学医学部看護学 高木廣文
沖縄県立看護大学保健情報学 金城芳秀
順天堂大学医学部衛生学 稲葉 裕、黒沢美智子
川崎医療福祉大学保健看護学 柳 修平
東京慈恵会医科大学皮膚科 新村真人
筑波大学臨床医学系皮膚科 大塚藤男

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

筑波大学臨床医学系皮膚科 ○丸山智恵、今門純久、川内康弘、大塚藤男

4. MPNSTの多発性肺転移にDAV療法が奏効したNF1の1例

東京慈恵会医科大学皮膚科 ○伊藤寿啓、五十嵐努、石地尚典、新村真人
東京慈恵会医科大学呼吸器外科 佐藤修二

5. 単発性悪性末梢神経鞘腫細胞株に対するインタフェロン γ 遺伝子導入効果

福岡大学医学部皮膚科 ○中山樹一郎
福岡大学医学部外科学第1 田中俊裕

(11:05~12:15 NF1)

(座長:新村 真人)

6. 腫瘍内出血を繰り返し生ずる巨大なdiffuse plexiform neurofibromaへの対応をどのようにすべきか

埼玉医科大学皮膚科 ○倉持 朗、池田重雄、土田哲也

7. 全身性、びまん性にnodular plexiform neurofibromaを生じたNF-1

宮崎医科大学皮膚科 ○緒方克己、中山文子、天野正宏、瀬戸由充

8. NF1 に合併した先天性尺骨偽関節症 — 血管柄付腓骨移植術後の橈骨再脱臼の治療
筑波大学臨床医学系整形外科 ○会田育男、宮内幸男、西浦康正、辻野昭人、落合直之
9. 先天性脛骨偽関節症の治療指針
東京大学医学部整形外科 ○大西五三男、岡崎裕司、佐藤和強、中村耕三
10. イリザロフ法治療後の再生骨の強度評価
東京大学医学部整形外科 ○佐藤和強、大西五三男、岡崎裕司、中村耕三

事務連絡・昼食 (12:15~13:00)

(13:00~14:00 NF1, NF2) (座長:佐谷 秀行)

11. 新規NF1 mRNA alternative splicing formに関して
熊本大学医学部腫瘍医学 ○小沢達也、湯之上俊二、徳王 宏、馮立 平、
佐谷秀行、荒木令江
12. ラット脳、皮膚におけるdiacylglycerol kinaseの発現
山形大学医学部皮膚科 ○川口雅一、三橋善比古、近藤慈夫
山形大学医学部第2解剖 後藤 薫
13. NF2患者へのアンケート調査:患者の求める治療について
名古屋大学医学部脳神経外科 ○齋藤 清、吉田 純
14. 神経系細胞の神経突起伸展現象におけるneurofibrominの役割に関して
熊本大学医学部腫瘍医学 ○湯之上俊二、徳王 宏、馮立 平、小澤達也、
佐谷秀行、荒木令江
鹿児島大学医学部脳神経外科 ○湯之上俊二、倉津純一

(14:00~14:45 NF1, TS) (座長:大野 耕策)

15. NF1遺伝子欠損マウス胎児由来fibroblastのmotilityに関する解析
熊本大学医学部腫瘍医学 ○徳王 宏、湯之上俊二、馮立 平、小澤達也、
佐谷秀行、荒木令江
熊本大学医学部皮膚科 ○徳王 宏、小野友道
16. 結節性硬化症の異常巨細胞における神経細胞移動関連蛋白の発現
自治医科大学小児科 ○水口 雅、野崎靖之
獨協医科大学小児科 山内秀雄
国立精神・神経センター神経研究所 伊藤雅之、高嶋幸男
17. 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
鳥取大学医学部神経生物学、脳神経小児科
○安井齊希子、津崎こころ、浅野康朗、牧 廣利、
二宮治明、大野耕策

(座長:樋野 興夫)

(14:45~15:30 TS)

18. ヒト結節性硬化症TSC1、TSC2の細胞周期調節のメカニズム
大阪大学医学部皮膚科 ○金田真理、吉川邦彦
癌研究所実験病理部 樋野興夫、足立浩幸
19. 生体内におけるTSC1とTSC2の相互作用と新規TSC2結合タンパク
癌研究所実験病理部 ○百瀬修二、小林敏之、樋野興夫
20. TSC1蛋白のC未欠損型
癌研究所実験病理部 ○梶野一徳、小林敏之、樋野興夫

閉会の辞 15:30

大塚 藤 男

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

発行 平成14年3月31日

発行所 〒305-8575 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内

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班事務局