

厚生労働科学研究研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

神経皮膚症候群に関する研究

平成15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 中山 樹 一 郎

平成16 (2004) 年 3 月

## 目 次

### I. 総括研究報告

神経皮膚症候群に関する研究-----	1
中山樹一郎	

### II. 分担研究報告

1. 神経線維腫症1型の症例対照研究中間報告 三宅吉博-----	6
2. 神経線維腫症1モニタリング研究 縣俊彦-----	11
3. Recklinghausen病に合併したganglioneuromaの一例 大原國章-----	16
4. 選択的動脈造影・塞栓術を術前に行ったpachydermatoceleの治療例 －神経線維腫症1のpachydermatoceleへの対応－ 土田哲也-----	18
5. 牽引ストレスを用いた血管形成 中村耕三-----	26
6. 横延長モデルを用いた骨形成・血管新生の研究 中村耕三-----	30
7. カフェ・オーレ斑、扁平母斑のglivecによる治療のための基礎実験 占部和敬-----	34
8. Schwannomatosisとneurofibromatosis2は異なる疾患か 新村真人-----	36
9. NF-1患者に生じたMalignant triton tumorの細胞株作成および性質解析 大塚藤男-----	39
10. NF1,NF2遺伝子産物の細胞内シグナル解析と新規治療開発の基礎的研究 佐谷秀行-----	42
11. IFN $\gamma$ とアポトーシス誘導抗腫瘍薬による神経線維腫細胞の増殖抑制 効果の検討 中山樹一郎-----	53
12. 活性型ビタミンD3外用療法によるカフェオレ斑淡色化の機序の解明 中山樹一郎-----	58
13. NF1色素斑に対するフォトRF照射及びビタミンD3軟膏外用治療の効果 中山樹一郎-----	62

14. Ekerラット大脳皮質結節の巨大神経細胞におけるLOH (loss of heterozygosity)の検討	
水 口 雅-----	66
15. lymphangiomyomatosisを伴ったTuberous sclerosisの患者の肺および皮膚病変部におけるtuberin hamartinの発現	
板 見 智 -----	69
16. 発がんの連盟的首位性	
－結節性硬化症のsignal therapy (シグナル・セラピー)－	
樋 野 興 夫 -----	76
17. 結節性硬化症の腎血管筋脂肪腫のフォローアップについての研究	
大 野 耕 策-----	80
18. グリオーマにおける分子標的治療の可能性	
吉 田 純-----	85
III. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	88

# 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
総括研究報告書

神経皮膚症候群に関する調査研究

主任研究者	中山 樹一郎	福岡大学医学部皮膚科	教授
分担研究者	板見 智	大阪大学大学院医学研究科皮膚科	助教授
	大塚 藤男	筑波大学臨床医学系皮膚科	教授
	大野 耕策	鳥取大学医学部脳神経外科	教授
	佐谷 秀行	熊本大学大学院医学薬学研究部腫瘍医学	教授
	土田 哲也	埼玉医科大学皮膚科	教授
	中村 耕三	東京大学大学院医学研究科整形外科	教授
	樋野 興夫	癌研究会癌研究所実験病理部	部長
	水口 雅	自治医科大学小児科	助教授
	吉田 純	名古屋大学医学部脳神経外科	教授

A. 研究目的

近年、神経皮膚症候群に属する神経線維腫症 1 型 (NF1)、神経線維腫症 2 型 (NF2)、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) がそれぞれ同定され、その蛋白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、現在その治療については根治療法がなく、臨床的に大きな進展は見られていない。

本研究班は、分子、細胞レベルでの知見をもとに、新しい治療法開発の研究を行うことを主な目的とする。これまでの研究班で継続的に行われてきた疫学や治療に関する全国調査をもとに治療指針が作製されたが、新治療法の研究開発とその臨床応用による新たな治療指針の作製をめざした研究を続けている。

前研究班では、本症候群の疫学、病因、病態生理についての研究が主に推進され、特に病態解明による新しい治療法の開発をめざして探索的研究が行われた。

本研究班ではこれまでに蓄積された知見をもとに、近年の細胞内シグナル伝達を主とした分子レベルでの病態解明により明らかにされた分子標的を基盤とした分子治療実現にむけた研究を進めている

平成 15 年度は、①全国規模の継続的疫学的研究、②分子治療・予防的治療に向けた基礎的研究、③臨床病態および治療法に関する研究のそれぞれに目標を設定した。

まず、分子治療の基礎研究において、前年度からの疾患モデル導入による病態解明により、本症原因遺伝子を起点とするシグナリングの変化とそ

の調節機序の解明を目指した。NF1 では SiRNA による神経系細胞、皮膚線維芽細胞、皮膚メラノサイトなどの NF1 ノックダウン細胞を利用して、原因蛋白 neurofibromin の異常を起点とするシグナル伝達の発症への関与を検討した。TS では TSC2 ノックダウン Esker ラットを用いた腎腫瘍の疾患モデルに、新たに見いだされた腫瘍抑制遺伝子を含めた多段階発がん過程を解析する病態解明によって新しい分子標的を設定した。最終的には TS のシグナルセラピーを目標として、腫瘍性病変の縮小や諸症状の軽減だけでなく、腫瘍発生の抑制と癌進展防止などの予防的治療の可能性について検討した。

疫学研究では、患者 QOL の実態について全国規模での継続的な疫学調査を継続し、現在の治療指針の主体となる対症療法などの臨床情報についても情報収集した。

臨床病態と治療法の研究においては、新しい治療法の導入を行った、レーザーに代わるパルスライト/ラジオ波(フォト RF)治療器を用いた NF1 の色素斑治療、NF1 の骨病変(先天性下腿偽関節)に対する新しい手術法の検討、NF1 の巨大皮膚腫瘍や TS の腎腫瘍に TAE 治療の開始など、現時点で応用可能な技術で着実に治療効果を高めることを目標として、新たな治療指針に向けた臨床応用可能な治療法の研究を行った。

## B. 研究結果

### 1. 疫学、臨床統計

特定疾患の疫学に関する研究班と共同研究事業で、NF1 の全国疫学調査および継続的定点モニタリング調査を実施し定点モニタリングが全国疫学調査の代替となるか検討した。1998 年に NF1 が特定

疾患治療対象研究疾患となり患者実態の詳細について疫学、臨床情報等の経年推移等継続的情報収集体制の整備も必要とされる。過去過去 3 回の(1997, 1998, 2000 年)モニタリング調査で、NF1 の特徴はある程度明確になった。この結果を踏まえ、第 4 回の定点モニタリング調査 2003 を実施した。本調査は疫学研究倫理指針(平成 14 年 7 月、厚生労働省)に則り、福岡大学(神経皮膚症候群に関する研究班班長所属)、順天堂大学(特定疾患の疫学に関する研究班班長所属)の倫理委員会の承認を受けたが承認に約半年を要し 11 月に調査開始となった。2004 年 3 月現在データの返送は 4 件である。

常染色体優性遺伝の NF1 の浸透率はほぼ 100% であるが、約半数は new mutation でその約 90% は父親の染色体由来とされる。両親の環境要因暴露と new mutation の関連解析のため、孤発例の患者の症例対照研究を行った。5 歳までに診断した家族歴のない NF1 患者症例群と性、年齢をマッチングした小児科呼吸器感染症の外来患者を対照群とした。妊娠前の親の生活習慣、環境を調査した。症例群 17 例と対照群 11 例の登録があり目標症例数 30 例で来年度も調査継続予定である。

### 2. 分子治療開発に向けた病態解明と分子標的設定のための基礎研究

[NF1、NF2 について]

NF1 及び NF2 の発症予防・治療の基礎的情報を得るため、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た。

NF1 においては、SiRNA による NF1 蛋白質のノックダウン法を確立し、NF1 蛋白質の欠失による細胞内シグナル・細胞骨格の変化の解析によって、特異的 Ras-PI3K シグナルの活性化、それに伴う細

胞骨格異常、細胞膜 ruffling、細胞運動能の亢進が観察された。NF1 高変異部位である C 末端部位に対する結合蛋白質をプロテオミクスの手法を用いて解析し、neurofibromin のリン酸化を制御する細胞内結合蛋白質 (N-G, N-G-dimethylarginine dimethylamino-hydrolase; DDAH) (NO 制御因子) とそのリン酸化を特異的に認識するアダプター蛋白質 143-3 が neurofibromin 結合タンパク質として同定された。さらに 143-3 は neurofibromin の C 末端部のリン酸化クラスター部位 (Ser2576, Ser2578, Ser2580, Ser2813, Thr2556) に結合して GAP 活性を抑制することが判明した。

neurofibromin は細胞内にて GAP 活性を制御することによって RAS 活性を調節しており、その過程には neurofibromin のリン酸化、及びそれを制御する結合蛋白質の相互作用が重要であることが示唆された。

Merlin に関してはプロテオミクスによって、DNA 修復酵素である PARP や Ku75, Ku80, DNA-Pks 含む 8 つの細胞内結合蛋白質が同定された。これらによって poly ADP-ribosylation を受け、さらに細胞内シャトルスカフォードとして機能すること、また核移行後 Merlin は遺伝子転写調節に関わる可能性が明らかとなった。プロテオミクスによる、NF1, NF2 関連分子の検索は細胞内シグナル解明と新規治療薬開発に有用である。(佐谷)

NF2 患者の聴神経腫瘍 (シュワン細胞腫) 遺伝子治療ベクターとしてアデノ随伴ウイルスベクターを包埋した多重膜リボソームの有効性を示し、今回は治療遺伝子の探索を行った。抗がん剤の感受性決定に重要なセラミド経路に注目しヒトグリオーマ細胞におけるセラミド感受性/抵抗性のメカニズムを調べた。その結果 XIAP をはじめとする IAP ファミリーの高発現が原因で XIAP を抑制

標的遺伝子とすればヒトグリオーマの効果的治療が実現する可能性が示された。(吉田)

IFN $\gamma$  にアポトーシス誘導抗腫瘍薬を併用し培養神経線維腫に対する細胞増殖抑制作用について検討した。アポトーシス誘導リガンドの Apo-2L/TRAIL が IFN $\gamma$  で発現誘導されることを、遺伝子発現スクリーニングで見いだした。抗腫瘍薬の 2-methoxyestradiol (2ME2) は Apo-2L/TRAIL レセプターの death receptor 5(DR5)発現を誘導する。IFN $\gamma$ /2ME2 併用のアポトーシス誘導により IFN $\gamma$  あるいは 2ME2 単独に比べて強い増殖抑制が確認された。xenograft モデルとして IFN $\gamma$  ノックアウトマウスの腎皮膜下にヒト培養神経線維腫細胞を移植し IFN $\gamma$  ノックアウトマウスのみには腫瘍細胞の持続的な増殖がみられ、腫瘍増殖抑制への IFN $\gamma$  の関与が in vivo にて示唆された。

活性型ビタミン D3 (vitD3) 軟膏の長期外用によりカフェオレ斑は淡色化する。今回は、真皮線維芽細胞への vitD3 の作用によるメラノサイト増殖因子分泌の抑制を調べた。SiRNA によりヒト培養線維芽細胞で NF1 をノックダウンしたところ、hepatocyte growth factor(HGF)発現の有意な増加がみられた。さらに、ノックダウン細胞に vitD3 を添加すると HGF 発現は著明に抑制された。カフェオレ斑の発症機序の真皮線維芽細胞からの HGF 過剰分泌による表皮メラノサイト増殖が vitD3 により抑制され色素斑が淡色化する可能性を示唆する所見と考えられた。NF1 ノックダウンによる Met 発現上昇による HGF 高発現細胞の selection が機序として推察された。(中山)

[TS について]

TSC signaling pathway (Akt-mTOR-S6K) に基づいた mTOR 阻害剤である rapamycin による分子標的治療が Tsc2 KO マウスの腎がん細胞由来のヌー

ドマウス移植腫瘍において確認できた。in vivo の primary tumor では Eker rat の腫瘍に対し、rapamycin を投与した。腎がん細胞で強発現しているリン酸化型 S6 の発現は消失し作用が確認出来たが、病変（特に初期病変）の大きさ・数に変化を認めなかった。発がんの初期過程における、mTOR とは異なる signal pathway の存在が示唆された。

生体内における tuberin の腫瘍抑制領域 (Tsc2-RGH) を明らかにし、Tsc2 KO マウスの腎がん細胞株に Tsc2-Full を導入すると、S6 のリン酸化は完全に抑制されるが、Tsc2-RGH 導入では S6 リン酸化は抑制されなかった。これらの知見は、TS の分子標的治療の標的設定に重要な新しい遺伝性作用機構の存在が示唆された。(樋野)。

TS の大脳皮質結節の形成機序を分子病理学的に解明する目的で、そのモデル動物 Eker ラットの皮質結節における loss of heterozygosity (LOH) を検討した。個々の巨大神経細胞をマイクロダイセクションにより採取し、その DNA を PCR 法により解析したところ、巨大神経細胞における正常 Tsc2 遺伝子アレルの残存が確認された。免疫染色でも巨大神経細胞には tuberin 免疫反応が残存しており、DNA 解析の結果と一致した。皮質結節の形成過程では、腎細胞癌の場合と異なり、LOH の生じていないことが明確に示された。(水口)

### 3. 臨床病態および治療法に関する研究

#### [NF1, NF2 について]

NF1 患者に生じるカフェオレ斑や小レックリング斑はレーザーに反応するが治療後の再発が多く、有効な治療法は確立されていない。今回、新しい治療法としてレーザーに代わるパルスライト/ラジオ波(フォト RF)治療器を用いて NF1 の色素斑治療

を試みた。

数回の照射後に特に点状の色素斑の淡色化が見られた。レーザーに比べて、治療中の疼痛や治療後の熱傷、色素沈着などの副作用がほとんど無く、外来で広範囲の皮膚や顔面の治療を繰り返しても患者の QOL がよく保たれ患者の満足度が高かった。活性型ビタミン D3 軟膏にレーザー治療を併用すると斑状のカフェオレ斑に淡色化効果が高いが、点状の広範囲にわたる色素斑に対しては本治療が有用であると考えられた(中山)。

NF1 患者に生じた malignant peripheral nerve sheath tumor の稀な亜型で予後不良である malignant triton tumor 培養細胞を用いた integrin の発現について flow cytometry にて解析した。SCC や DFSP の cell line の細胞と比較して特徴的な発現はみられなかったため、リガンドである細胞外基質や血管内皮細胞への接着能などを調べ悪性動態の検討を行う予定である(大塚)。

Pachydermatocoele は、内在する豊富な奇形血管の破綻に基づく腫瘍内出血・血腫形成や、悪性末梢神経鞘腫瘍の発生のため、NF1 患者において、QOL や生命予後を決める因子の一つとなる。悪性化を伴わない病変に対する手術療法を考える際、最大の問題点は出血対策である。新たな試みとして、術中大量出血を防ぐために、術前に選択的動脈造影ならびにゼラチンスポンジ細片を用いた塞栓術を行い、出血量を最小限に出来た。四肢・体幹で特に有用な方法と考えられた(土田)。

NF1 の先天性下腿偽関節症は骨接合にて難渋する。これは偽関節部の骨形成環境が悪く、骨癒合機転が働かないことによる。イリザロフ法を用いて骨癒合率は大いに改善しており、採用施設が増えた。これは本法が低侵襲で旺盛な骨形成を促すためである。牽引ストレスによる骨形成は仮骨延



長と呼ばれ現在臨床適用可能で、唯一大量の骨欠損を補填できる方法である。牽引ストレスで骨内、骨外の血管形成が促進が大いに寄与することを、ビーグル犬を用いた脛骨延長モデルを用いて検証し、牽引ストレスに伴う腓腹筋、長趾伸筋、前脛骨筋内の血管形成の定量評価を行い、仮骨延長を行う骨周囲の筋内の血管形成が促進していることを確認した。イリザロフ法の骨形成機序として骨内血管形成に加え骨周囲から骨膜への血管進入が骨膜形成と骨形成を促進すると考えられた。横方向延長も試みたが、長軸方向仮骨延長以上に骨形成が促進し、また血管形成促進が明らかとなった。骨幅の少ない症例に骨幅を増やすことや、大きな骨欠損に対して骨の分割横方向延長による骨欠損の補填が臨床応用可能と思われた(中村)。

[TSについて]

腎血管筋脂肪腫(AML)はTSに高率に合併し、その生命予後を左右する。TSC患者のQOL向上には、急速に増大する20代前後を中心として、10代前半・後半でそれぞれ少なくとも一度は腎病変のスクリーニング検査を行い、20代で慎重に定期検診をおこなっていく必要がある。また、TSに合併するAMLは両側性・多発性に出現し巨大化することが多いため、腫瘍径4cm以上や症状を有する場合に積極的に治療を行う必要がある。治療はできる限り健常腎実質を残すことができ反復治療可能な経カテーテル動脈塞栓術(TAE)が有効である(大野)。

Lymphangiomyomatosis(LAM)は abnormal smooth muscle cells (LAM cells)の増殖よりなる疾患で、TS患者では高頻度に出現し、TSC1、TSC2がLAMの原因遺伝子の一つとされている。LAMを伴ったTSの一例について肺LAMと顔面皮膚血管線維腫のtuberin、hamartinの発現を検討した。HMB-45、

a-smooth muscle actin、estrogen receptor- $\alpha$  陽性の肺LAM病変部では、tuberinの染色が陽性でhamartinは陰性、皮膚病変は両者陽性であった(板見)。

### C. 研究成果のまとめと結論

分子病態の解明によって、新治療法開発に向けた準備が着実に進行している。神経皮膚症候群の各疾患で、その病状、患者の年齢、罹患臓器などによって分子治療で効果を期待できる分子標的や効果のある治療開始時期などが大きく異なることが明らかになった。さらに有用な治療法として、腫瘍発生の抑制など予防的治療を目標とした研究も開始されその効果が期待されている。

一方、臨床研究では、本年度はこれまでの治療指針に沿った治療だけでなく、既存の治療を応用して患者のQOLを重視した新しい治療機器、技術が導入され効果をあげた点が注目される。

# 分 担 研 究 報 告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

神経線維腫症 1 型の症例対照研究中間報告

研究協力者 三宅吉博 福岡大学大学医学部公衆衛生学講師

**研究要旨**

神経線維腫症 1 型は常染色体優性遺伝で浸透率はほぼ 100%である。約半数は new mutation である。new mutation の約 90%は父親由来の染色体で起こる。今回、両親へのなんらかの環境要因暴露が NF 1 遺伝子の new mutation を引き起こすかを検討するため、孤発例の患者を症例群とする症例対照研究を企画した。5 歳までにカフェ・オ・レ・スポット 6 カ所以上を認めた家族歴のない患者を症例群、症例群と性、年齢をあわせた急性ウイルス性または細菌性肺炎や風邪症候群の患者を対照群とする。妊娠がわかる前について両親の生活習慣や生活環境を調査する。主治医は協力の得られた患者に調査票を手渡す。調査票は患者本人または家族の者が記入し、事務局に郵送する。平成 16 年 2 月 27 日現在、症例群 17 例と対照群 11 例より登録があった。

縣 俊彦 東京慈恵会医科大学環境保健医学  
古村南夫、中山樹一郎  
福岡大学医学部皮膚科

**目的**

神経線維腫症 1 型は von Recklinghausen 病とも呼ばれ、頻度が高い。常染色体優性遺伝で浸透率はほぼ 100%である。約半数は new mutation である。NF 1 遺伝子は染色体 17 番 (17q11.2) に座位する。その蛋白産物である neurofibromin は ras 癌遺伝子の腫瘍抑制遺伝子の一つと考えられている。new mutation の約 90%は父親由来の染色体で起こ

る<sup>1)</sup>。

家族歴のない孤発例を症例群とした米国の症例対照研究では、父親の年齢上昇が有意ではないがリスクを高める傾向にあった<sup>2)</sup>。軟部組織腫瘍の疫学レビューではダイオキシン等の暴露、インプラントがリスク要因の候補として論じられている<sup>3)</sup>。

今回、両親へのなんらかの環境要因暴露が NF 1 遺伝子の new mutation を引き起こすかを検討するため、孤発例の患者を症例群とする症例対照研究を実施する。

## 研究方法

(研究デザイン) 症例対照研究とする。

(対象者) 5歳までにカフェ・オ・レ・スポット6カ所以上を認めた家族歴のない患者を症例群、症例群と性、年齢をあわせた急性ウイルス性または細菌性肺炎や風邪症候群の患者を対照群とする。

(調査対象医療機関) 35 大学病院、2 地方病院、国立生育医療センター。

(調査項目) 妊娠がわかる前について両親の生活習慣や生活環境を調査する。食事調査については短縮版の半定量食事摂取頻度調査票(妥当性の検証されている自記式食事歴法質問票)を用い、喫煙や粉塵の暴露、居住状況、自動車やコンピューターに関わる時間、アレルギー疾患を中心とする既往歴については、本研究用に開発した質問票を用いる。両親の性格調査も実施する。調査はすべて対象者の両親からの自己申告による。

(調査実施要領) 主治医はその期間に症例群、対照群の患者に調査の協力を依頼し、協力の得られた患者の両親に調査票を手渡す。同時に、主治医は協力者の氏名、連絡先を事務局に送る。調査票は患者の両親が記入し、事務局に郵送する。事務局担当者は内容を吟味し、予め決められた基準にしたがって、記入ミスや記入誤りを電話で問い合わせる。郵送により食事の個人結果を対象者に返却する。その結果に対する患者の両親からの問い合わせにも事務局が対応する。事務局では症例群のデータに従い、性別、年齢を症例群の得られた施設の小児科に連絡し、対照群のリクルートを

小児科主治医に依頼する。

(解析・報告) 解析は条件付きロジスティック回帰分析を用い、各要因の補正相対危険を求める。結果は厚生省に報告書を提出するだけでなく、国際学術雑誌に投稿する。その際、著者は解析、論文執筆を担当した各研究者個人および Japan Neurofibromatosis type 1 Study Group とし、全ての協力医療機関の施設名、医師名を Study Group の一員として、論文の Appendix に列挙する。

## これまでの経過

当初、35 大学、国立生育医療センター、7 医療機関より参加同意を得て、これら施設との共同研究として福岡大学医学部倫理審査委員会の承認を得た。ただし、付記事項として各参加施設での倫理審査の承認を得る必要があり、各施設に申請を依頼したが、いくつかの施設で理解を得られなかった。慶応大学では外部への個人情報の流出ができないとの理由で倫理審査申請を却下された。新たに2大学より協力を得られることとなり、改めて福岡大学医学部倫理審査委員会に申請をし、平成15年7月25日に承認を得た。この際は、付記事項の記載削除を申請時に依頼したため、付記事項に各施設での承認の必要性に関する記載はなかった。よって、いくつかの施設では倫理審査を申請せず、調査に協力をしている。申請をした施設では承認を得るのに相当の時間を必要としたため、実際のリクルートは未だ実施されていない状況である。また、多くの施設では申請等大変な労力を要する本研究に対する熱意が薄れたためか、リクルートの依頼に対しても反応がない状況である。平成16年2月27日の参加者状況は症例群が

17名、対照群が11名である。

対象者のリクルートについては、大変苦戦を強いられており、予定の調査期間では予定の対象者数を集めることは不可能である。

## 今後の方針

来年度以降も調査を継続する。目標は症例群を30名集めたいが、これさえも達成が厳しいと思われる。

## 文献

1. Rasmussen SA, Friedman JM. NF1 gene and neurofibromatosis 1. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 33-40.
2. Bunin GR, Needle M, Riccardi VM. Paternal age and sporadic neurofibromatosis 1: A case-control study and consideration of the methodologic issues. *Genet Epidemiol* 1997; 14: 507-516.
3. Zahm SH, Fraumeni JF Jr. The epidemiology of soft tissue sarcoma. *Semin Oncol* 1997; 24: 504-514.

A case-control study regarding the risk and preventive factors for sporadic neurofibromatosis type 1

Miyake Yoshihiro (Department of Public Health, Fukuoka University School of Medicine), Agata Toshihiko (Department of Public Health, Jikei University School of Medicine), Furumura Minao,

Nakayama Juichiro (Department of Dermatology, Fukuoka University School of Medicine)

Neurofibromatosis 1 (NF1) is an autosomal dominant condition with virtually 100 percent penetrance by adulthood. About 50% of NF1 cases result from new mutations. About 90% of new mutations occur on the paternally derived chromosome. We are conducting a case-control study of patients diagnosed as having acute viral or bacterial pneumonia and outpatients with common cold. Two controls are selected for each case with individually matching by hospital, gender and age. The questionnaires ascertain environmental factors of parents of the child before pregnancy such as diet, smoking, occupational exposure. Physicians in the collaborating hospitals hand a set of questionnaires to parents of the eligible patients. The parents fill in the two questionnaires and mail them to the data managing center. Complete data are obtained from 12 cases and 4 control subjects for now.

Key words: neurofibromatosis type 1, case-control study

No.	大学名	科名	役職	医師	症例	対照
1	福岡大学医学部	皮膚科学	教授 責任者	中山 樹一郎 古村 南夫	3	
		小児科学	教授 責任者	満留 昭久 井上 貴仁		
2	北海道大学大学院医学研究科	感覚器病学 (皮膚粘膜病学)	教授 責任者	清水 宏 澤村 大輔 秋山 真志		
3	札幌医科大学	皮膚科学	教授 責任者	神保 孝一 廣 邦紀		
		小児科学	教授	堤 裕幸		
4	岩手医科大学医学部	皮膚科学	教授	赤坂 俊英	2	4
		小児科学	教授 責任者	千田 勝一 亀井 淳		
5	山形大学医学部	皮膚科学	教授 責任者	近藤 慈夫 三橋 善比古	2	3
		小児科学	責任者	松永 明		
6	東北大学大学院医学系研究科	内科病態学 (皮膚科学)	教授 責任者	田上 八朗 相場 節也		
7	獨協医科大学	皮膚科学	教授	山崎 雙次		
		小児科学	教授	有阪 治		
8	筑波大学医学専門学群	内科学 (皮膚科)	教授	大塚 藤男		
9	埼玉医科大学	皮膚科学	教授	土田 哲也		
10	日本大学医学部	皮膚科学	教授 責任者	鈴木 啓之 木下 祐介		
11	慶應義塾大学医学部					
12	東京女子医科大学医学部	皮膚科学	教授	川島 眞		
13	東京慈恵会医科大学付属青戸病院	皮膚科学	教授	本田 まりこ		
14	東京慈恵会医科大学付属柏病院	皮膚科学	教授	太田 有史		
15	横浜市立大学医学部	皮膚科学	教授 責任者	池澤 善郎 和田 秀文 長谷 哲男		
16	聖マリアンナ医科大学	皮膚科学	教授	溝口 昌子		
17	東海大学医学部	感覚学系皮膚科学	教授 責任者	小澤 明 梅澤 麗紀		
18	信州大学医学部	皮膚科学	教授 責任者	齋田 俊明 松本 和彦		
19	浜松医科大学	皮膚科学	教授	瀧川 雅浩		
20	名古屋大学大学院医学系研究科	運動・形態外科学 (皮膚病態学)	教授	富田 靖		
		小児科学	責任者	工藤 寿子		
21	藤田保健衛生大学医学部	皮膚科学	教授	松永 佳世子	1	1
		小児科学	責任者	浅野 喜造		
22	京都大学大学院医学研究科	皮膚生命科学講座皮膚科学分野	教授 責任者	宮地 良樹 高橋 健造	2	
23	京都府立医科大学	皮膚科学	教授 責任者	岸本 三郎 末廣 晃宏		
24	大阪市立大学大学院医学研究科	皮膚病態学 (皮膚科学)	教授 責任者	石井 正光 深井 和吉		
25	大阪大学大学院医学系研究科	皮膚科学	責任者	金田 眞理 板見 智	1	
		小児科学	教授 責任者	大園 恵一 今井 克美		1

No.	大学名	科名	役職	医師	症例	対照
26	和歌山県立医科大学	皮膚科学	教授	古川 福実	1	1
		小児科学		南 弘一		
27	神戸大学大学院医学系研究科	皮膚科学	教授 責任者	市橋 正光 尾藤 利憲	1	1
		小児科学	責任者	北山 真次		
28	鳥取大学医学部	皮膚病態学	教授 責任者	三原 基之 山田 七子		
		小児科学	教授	神_晋		
29	島根医科大学					
30	広島大学大学院医歯薬学総合研究科	探索医科学	教授 責任者	秀 道広 田中 稔彦		
		小児科学	教授 責任者	西村 真一郎 小野 浩朗		
31	高知医科大学	皮膚科学	教授 責任者	小五 肇 中島 英貴		
		小児科学	教授	脇口 宏		
32	九州大学大学院医学研究院	皮膚科学	教授	古江 増隆		
33	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科	病態解析・制御学	教授 責任者	片山 一朗 西村 香織	1	
		発生分化機能再建学	教授 責任者	森内 浩幸 近藤 達郎		
34	宮崎医科大学	皮膚科学	教授 責任者	瀬戸山 充 緒方 克己	2	
35	琉球大学医学部	皮膚科学	教授 責任者	野中 薫雄 新垣 肇		
36	国立成育医療センター	第二専門診療部皮膚科	教授	佐々木 りか子		
37	福岡赤十字病院					
38	公立学校共済組合九州中央病院					
39	国家公務員共済組合連合会浜の町病院					
40	北九州市立医療センター	皮膚科	教授	桐生 美磨	1	
41	九州厚生年金病院	皮膚科	教授	小林 順一		
42	社会保険稲築病院					
43	医療法人海邦会基山皮膚科		教授	大曲 治世		
44	岐阜大学医学部	免疫アレルギー-内分泌学	教授 責任者	北島 康雄 高木 肇		
45	愛知医科大学	皮膚科学	教授	松本 義也		

計

17

11

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

神経線維腫症 1 モニタリング研究

研究協力者 縣 俊彦 東京慈恵会医科大学環境保健医学教室助教授

**研究要旨**

神経皮膚症候群に関する研究班と特定疾患の疫学に関する研究班では、過去の研究成果を踏まえ、神経線維腫症 1（NF 1、レックリングハウゼン病）の全国疫学調査に加え、継続的定点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. NF 1 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。

神経線維腫症 1 の定点モニタリングは過去 3 回行われており（1997、1998、2000年）、その間、神経皮膚症候群に関する研究班が担当する神経線維腫症 1 も特定疾患治療対象研究疾患（1998年5月）となったこともあり、その患者実態の詳細把握は急務となった。

また、過去のモニタリング調査で、神経線維腫症 1 の特徴はある程度明確になった。今回これらの調査結果を踏まえ、2003年の定点モニタリング調査を実施することとなった。本研究は厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業であり、神経皮膚症候群に関する研究班と特定疾患の疫学に関する研究班の共同研究事業で、今回が 4 回目である。

本調査は疫学研究倫理指針（平成 14 年 7 月、厚生労働省）に則り、福岡大学（神経皮膚症候群に関する研究班班長所属）、順天堂大学（特定疾患の疫学に関する研究班班長所属）の倫理委員会の承認を受けている研究事業である。しかし、2つの倫理委員会の承認を得るのに約半年を要した。調査は郵送法で、モニタリング施設に調査用紙を郵送する。

2003年11月初旬調査票ほか、関連書類一式、72モニター施設へ発送した。2004年3月現在、調査拒否の連絡 1、インフォームドコンセント、インフォームドアセント、調査方法に関する問い合わせが数件有り、データの返送は 4 件であった。



清水英佑、松平透、佐野浩斎、中村晃士、

西岡真樹子

東京慈恵会医科大学環境保健医学

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

稲葉 裕、黒沢美智子

順天堂大学衛生学

古村南夫、中山樹一郎

福岡大学医学部皮膚科

三宅吉博

福岡大学医学部公衆衛生学

高木廣文

新潟大学医学部

金城芳秀

沖縄県立看護大学

柳 修平

川崎医療福祉大

河 正子

東京大学医学部ターミナルケア学

## A. 研究目的

神経皮膚症候群に関する研究班と特定疾患の疫学に関する研究班では、過去の研究成果を踏まえ、神経線維腫症1（NF1、レックリングハウゼン病）の全国疫学調査に加え、継続的定点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。

神経線維腫症1の定点モニタリングは過去3回行われており（1997、1998、2000年、1回は患者概数調査と医療機関希望調査）、その間、神経皮膚症候群に関する研究班が担当する神経線維腫症1も特定疾患治療対象研究疾患（1998年5月）となったこともあり、その患者実態の詳細

把握は急務となった。

また、過去のモニタリング調査で、神経線維腫症1の特徴はある程度明確になった。今回これらの調査結果を踏まえ、2003年の定点モニタリング調査を実施することとなった。本研究は厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業であり、神経皮膚症候群に関する研究班と特定疾患の疫学に関する研究班の共同研究事業で、今回が4回目である。

## B. 研究方法

本調査は疫学研究倫理指針（平成14年7月、厚生労働省）に則り、福岡大学（神経皮膚症候群に関する研究班班長所属）、順天堂大学（特定疾患の疫学に関する研究班班長所属）の倫理委員会の承認を受けている研究事業である。しかし、2つの倫理委員会の承認を得るのに約半年を要した。

調査は郵送法で、モニタリング施設に調査用紙を郵送する。まず、主治医が該当患者に以下の点の承諾をもらう。その内容は

1. 主治医の先生が、カルテに記載されているあなたの病気の情報やあなたの個人情報について個人調査票に記入後に事務局に郵送すること。
2. 質問調査票には、カルテ上の病気の状態などの医学的な情報が記入されること。あなたの氏名、性別、生年月日（前回、前々回の調査に参加されたかどうかの確認に必要なため）、職業、住所ならびに居住歴、結婚歴、家族歴、子供数などの個人情報のほか、日常生活に及ぼす病気の影響や、医療費の支給状況、受診状況なども記載されること。
3. （注意）あなたの病気について主治医の先生に問い合わせたり、血液などの試料を集めたりすることは絶対にないこと。

また、定点モニタリング調査への協力の同意書の内容は、

1. 診療録（カルテ）の分析を行うこと
2. 分析結果を個人調査票に記入し事務局に報告すること
3. 調査目的
4. 調査方法（個人情報についての取り扱い）
5. 研究計画書などの開示
6. 資料提供者にもたらされる利益および不利益
7. 個人情報の保護
8. 研究結果の開示
9. 研究の成果の公表
10. 研究協力の任意性と撤回の自由

平成 年 月 日

氏 名 （ 自 署 ）

等であり、対象者に記載していただく。

その後、担当医がカルテの情報を調査用紙に記載し、事務局へ返送する。

調査対象者、期間：過去1年間（2002年10月1日～2003年9月30日）の貴診療科における該当疾患（NF1）患者様（確実例、疑い例すべて）

調査実施期間：2004年3月末日まで

調査内容：前回同様、個人情報を含む疫学、臨床情報 である。

また、プライバシーの保護と情報の管理については、

1. この調査から得られる情報は、研究班がプライバシー保護のため、個人が特定できないような単なる数字の情報に変換して厳重に管理すること。
2. 研究成果を公表する場合にも、個人名が出ることは絶対にないこと。
3. 調査研究に協力しない場合であっても、そのことでいかなる不利益も受けないこと。

4. 調査票記入・郵送後であっても協力取り止めをご希望する場合、下記の連絡先まで連絡すれば、あなたに関するすべての情報を速やかに消去すること。

（問い合わせ先： TEL：03-3433-1111 内線 2266、2271 FAX：03-5472-7526、〒105-8461 東京都港区西新橋 3-25-8 東京慈恵会医科大学環境保健医学教室 縣俊彦）を明記してある。

## C. 結果

2003年11月初旬調査票ほか、関連書類一式、72モニター施設へ発送が終了した。

2004年3月現在、調査拒否の連絡1、インフォームドコンセント、インフォームドアセント、調査方法に関する問い合わせが数件有り、データの返送は4件であった。

## D. 考察

今回は個人情報も含めた情報収集であり、個人情報保護法（2003年成立）とのかねあいもあり、倫理審査委員会の審査が長期間を要した。そのため、その後の全ての作業が順次遅れてしまった。今後はその辺の対応を充分考慮する必要がある。また、疾患によっては、インフォームドコンセントを取ることが時間的、心情的に難しい場合もあるので、(いくつかの事業には適用されている) 例外条項の適用可能性の検討も十分吟味する必要がある。

## 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—. 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—中間報告—. 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.
- 19) 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 モニタリングでの継続把握者の特徴. 厚生労働省特定疾患の疫学に関する研究班平成13年度研究業績 2002:213-7.
- 20) 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. あせび会 NF1 患者の特性. 厚生労働省特定疾患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 平成13年度研究業績. 2002:9-14.
- 21) 縣俊彦、清水英佑、高木廣文、河正子、早川東作、稲葉裕、黒沢美智子、柳修平、金城芳秀、新村真人、大塚藤男. NF1 (neurofibromatosis 1) の1985-2000年での臨床疫学的傾向の研究. 厚生労働科学研究 研究費補助金 特定疾患対策研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班 平成14年度研究業績 2003:103-112.
- 22) 縣俊彦、清水英佑、中山樹一郎、三宅吉博、稲葉裕、黒沢美智子、新村真人、大塚藤男. 神経皮膚症候群調査研究班との NF1 (神経線維腫症1) の定点モニタリング調査: 進捗状況厚生労働科学研究 研究費補助金 特定疾患対策研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班 平成14年度研究業績 2003:113-116.
- 23) 縣俊彦. 神経線維腫症1 (NF1) の過去20年での臨床疫学研究の総括 厚生労働科学研究 研究費補助金 特定疾患対策研究事業 神経皮膚症候群に関する研究班 平成14年度研究業績 2003:5-12.