

200400831 B

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調査研究

平成15年度～平成17年度 総合研究報告書

14

16

主任研究者 中山 樹 一 郎

平成17 (2005) 年 3 月

目 次

I. 総合研究報告

神経皮膚症候群に関する調査研究-----1

中山 樹 一 郎

II. 研究成果の刊行に関する一覧表-----7

I. 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

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	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
	片山 一朗	大阪大学大学院医学研究科皮膚科	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
	中川 秀己	東京慈恵会医科大学皮膚科	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	順天堂大学医学部第二病理教授	教授
	水口 雅	東京大学大学院医学系研究科小児科	助教授
	吉田 純	名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科	教授

A. 研究目的

神経皮膚症候群（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））の責任遺伝子が同定され、その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。これらの遺伝性疾患は成長期を中心に種々の臓器に腫瘍性病変を多発する。根本的治療がない現在、患者とその家族はより有用性の高い新しい治療法を切望している。本研究は分子、細胞レベルでの知見をもとに、新しいより有用な治療法を開発することを主な目的とする。

B. 研究方法

① 分子治療の基礎研究：

細胞内シグナル伝達など分子レベルでの腫瘍発

生の病態生理を解明し分子標的を設定する。特に将来の根治治療につながる成長期の予防的治療を目標として、疾患モデル導入による病態解明により原因遺伝子を基点とするシグナリングの変化を調べ、さらに様々な因子の epigenetic な作用による多様な表現型についてもプロテオミクスの手法などを駆使して検討した。

NF1 遺伝子ノックアウト細胞、及び SiRNA によって NF1 蛋白質ノックダウンされた細胞における細胞内シグナルの変化、原因遺伝子蛋白の関連蛋白とその相互作用について検討を加えた。

NF2 関連ではヒトグリオーマのセラミド経路を標的とした遺伝子治療の開発や、ラット脊髄損傷モデルにおいて軸索再生の研究で前庭神経鞘腫術後等の神経保護と再生の遺伝子治療を試みた。

TS の原因蛋白 tuberin、hamartin の結合蛋白を

検討した。TS の遺伝子解析を行い、臨床症状との関連を検討した。TSC2 遺伝子変異による TS モデルマウスである Eker ラットにみられる腎腫瘍や TSC2 KO マウスを用いて、関連蛋白を含めたシグナル伝達経路に基づいた分子標的治療を検討した。更に Eker ラットの大脳皮質結節の分子病理学的背景をヒトとの比較を含めて検討した。

②既存の治療法の神経皮膚症候群への応用：

NF1 の神経線維腫に対してインターフェロン療法を試みその作用機序を検討した。インターフェロンとの相乗効果が報告されている種々の抗腫瘍薬やアポトーシス誘導薬の神経線維腫への腫瘍増殖抑制効果を培養系で検討した。カフェオレ斑に対して活性型ビタミン D3 の外用とレーザーの併用治療を試み、その作用機序について検討した。パルスライト・ラジオ波(フォト RF)治療器を用いた治療を試みた。

巨大びまん性神経線維腫手術時の部位別出血量を症例別に調べ出血対策を検討した。

先天性脛骨偽関節症に対して、創外固定イリザロフ法の動物モデルを用いた基礎的研究によって治療メカニズムを解明しイリザロフ法手術法の臨床効果を検証した。

TS の腎血管筋脂肪腫に対して経カテーテル動脈塞栓術を試みた。

③疫学調査と症例検討：

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、継続的定点モニタリングを継続し、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。

NF1 発症関連要因解明に関する症例対照研究を行った。

ガイドラインの治療方針に沿った種々の治療を行い、皮膚病変、脊椎・脊髄病変について手術症

例の検討を行った。

(倫理面への配慮)

疫学調査、定点モニタリング調査、患者および患者家族の DNA の分析、腫瘍の遺伝子発現スクリーニング、インターフェロンの NF1 患者への適応外投与などを行うに際して、その実施要綱や個人調査票、対象患者への説明書や同意書などを作成し、事前に各施設の倫理委員会において審査および承認を受け、疫学研究に関する倫理指針、ヒトゲノム遺伝子解析に関する倫理指針などを遵守して調査研究を行った。また、動物実験は各施設の実験動物取扱規約を遵守して行った。

C. 研究結果および考察

①分子治療の基礎研究

1. NF1 遺伝子産物 neurofibromin の新たな機能の解明

NF1 遺伝子ノックアウト、および siRNA による NF1 蛋白質ノックダウン細胞の細胞内シグナル変化の検討で、neurofibromin は細胞刺激因子や接着因子を介したシグナルを受け Ras-MAPK と PI3K シグナルの活性制御を行い神経系細胞の正常な突起形成など細胞骨格関連分子の機能および細胞の運動能を調節することが明らかにされた。

Neurofibromin の細胞内結合蛋白としてプロテオミクスにて 14-3-3 を同定し、Ras-GAP 活性制御への関与を示した。

2. NF2 遺伝子産物 merlin の新たな機能の解明

Merlin は細胞膜裏打ち蛋白で細胞接着や細胞骨格系で機能することが siRNA の細胞実験で確認された。また、merlin の細胞内結合蛋白 (poly ADP-ribose polymerase(PARP)及び DNA-PK subunit の Ku70、Ku80) がプロテオミクスで同定され、

相互作用と細胞内局在から merlin の DNA 修復、細胞死への関与が示唆された。また、細胞接着因子 CD44 の細胞内ドメイン (CD44ICD) が TRE を介した転写制御因子として働く際にコアクチベータとして働くことも示唆された。

3. TS の原因タンパク hamartin、tuberin の結合分子同定

Hamartin は細胞周期進行に関与する Cdk 活性化リン酸化酵素(CAK)の構成蛋白質である MAT1 に結合し細胞周期を制御することが示唆された。TS で特異的に減少する蛋白 p40 を同定し精神発達遅滞との相関、hamartin、tuberin との結合が確認された。

4. Eker ラットの腎腫瘍の signal therapy

Hamartin と tuberin がインシュリン・シグナル伝達系で機能することを示した。遺伝学的な解析から予測された TSC signaling pathway (Akt-mTOR-S6K)に基づいて mTOR 阻害剤 rapamycin による分子標的治療を、Tsc2 KO マウスの腎がん細胞のヌードマウス移植で示した。Eker rat の腎腫瘍に対し、rapamycin を腹腔内投与した。強発現していたリン酸化型 S6K の発現は消失し、rapamycin の作用が確認出来たが病変には変化を認めなかった。背部に rapamycin 入りカプセルを埋め込み持続的に rapamycin を投与し、腫瘍は縮小化したが残り、mTOR とは異なる発がん signal pathway の存在が示唆された。

5. Eker ラットの大脳皮質結節の分子病理学的背景の検討

Eker ラット大脳皮質結節の巨大神経細胞で Tsc2 遺伝子に LOH の生じていないこと、tuberin の発現残存が認められ、TS の皮質結節(LOH 陰性)と過誤腫 (LOH 陽性)の形成機序の相違が明らかになった。

6. NF1 に合併する中枢神経系腫瘍に対する分子標的治療と治療により傷害された神経の機能回復に関する研究

NF 患者由来のシュワン細胞腫より初代培養に成功し、アデノウイルスとリポソームのハイブリッドベクターで高い発現効率を得た。分子標的として、アポトーシスを誘導する C2 セラミドの抵抗性株で高発現していた XIAP を siRNA でノックダウンしたところ効率よく細胞死を誘導できた。神経栄養因子やアポトーシス抑制因子を発現する単純ヘルペスウイルスベクターのラット脊髄損傷モデルにおいて軸索再生の研究で前庭神経鞘腫術後等の神経保護と神経再生が得られた。

7. NF1 患者の triton 腫瘍由来の培養細胞の性状分析と浸潤能の検討

NF1 患者に生じた予後不良な Malignant triton tumor (MTT)細胞を培養し、細胞外基質への浸潤能につき検討した。Invasion assay において MTT 細胞では neurofibroma、dermatofibrosarcoma protuberans 細胞と比較して強い浸潤能が認められたが、その浸潤能はさらに insulin-like growth factor-I (IGF-I) により MTT 特異的に増強された。細胞

外基質をリガンドとする integrin 分子の発現では alpha3 integrin subunit の細胞表面における発現レベルの有意な増強が見られ、MTT 細胞の悪性動態において alpha3 integrin 分子発現調節を介し IGF-I が重要な役割を果たす可能性が考えられた。

②既に実用化されている治療法の応用

1. インターフェロン (IFN) による神経線維腫治療の効果の検討

IFN β および IFN γ の長期投与を各 1 名の NF1 患者に対して行ったが、神経線維腫に対する明らかな増大抑制効果は認められなかった。

IFN γ が TRAIL の発現を介して培養神経線維腫細胞にアポトーシス誘導することを DNA マイクロアレイによる遺伝子発現スクリーニングにより確認したが、これを利用した IFN の抗腫瘍効果増強に関する検討で 2 ME およびポリフェノール的一种である resveratrol など長期投与が可能な IFN 感受性増強物質が見出された。

培養ヒト線維芽細胞を用いて、neurofibromin (NF1 遺伝子産物、Ras 抑制因子)を siRNA によってノックダウンし、HGF と SCF の発現変化とビタミン D₃による影響を調べた。ノックダウン細胞ではコントロールに比べて HGF 発現が亢進したが、HGF 発現はビタミン D₃添加によって著しく抑制された。コントロール細胞ではビタミン D₃によって逆に HGF 発現が増加した。細胞内シグナルを検索したところ、NF ノックダウン細胞では Ras-GTP による epidermal growth factor receptor (EGFR) の発現亢進につづく c-Src 経路の活性化により HGF 発現が亢進すると考えられた。また、neurofibromin のノックダウンで増加した細胞表面の EGFR はビタミン D₃添加後に細胞内に取り込まれ、結果的に下流のリン酸化経路が抑制されて HGF 発現が低下すると考えられた。

2. NF1 のカフェオレ斑に対する新しい治療法の開発

活性型ビタミン D₃ 長期外用に Q スイッチルビナーレーザーの併用治療でカフェオレ斑のが著明に淡色化した。フォト RF 治療もカフェオレ斑治療に有効で、数ヶ月の継続治療が必要であるものの、色素斑は有意に淡色化し患者満足度の高い結果となり、活性型ビタミン D₃ 外用療法との併用効果も認められた。

3. Pachydermatocle の新治療法

大きな pachydermatocle の術中の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が最小限に抑えられた。

③疫学調査と症例検討

1. 疫学調査

過去 20 年間の NF1 の疫学・臨床統計を総括した、全国調査 2 回とモニタリング調査計 4 回の結果を解析し比較した。調査時、初診時、診断時年齢の年次低下傾向がみられ、治療、予後、診断、皮膚病変、中枢神経症状でも 4 回の調査結果に有意差が認められ、NF1 の臨床疫学的傾向は過去 20 年間でゆっくり変化している可能性が示唆された。

2. NF1 発症関連要因解明に関する症例対照研究

症例群 20 例 (男: 13 例、女: 7 例) 及び対照群 51 例 (男: 29 例、女: 22 例) から情報を得た。父親の妊娠前、母親では妊娠中受動喫煙歴が有意にリスクを高める結果を得た。(P 値 = 0.10)。母親の妊娠前ドライヤー使用と思春期の頃のニキビ有りは有意にリスクを下げることと関連を認めた。両親ともいずれの栄養要因と有意な関連を認めなかった。

3. TS 患者の腎血管脂肪腫(AML)のフォローアップについて

TS の診断で腎病変精査を行った 18 名について検討した。AML は 20 歳代前後で出現、急激に増大する。10 代前半後半でそれぞれ少なくとも 1 度はスクリーニング検査を行い 20 歳代では更に慎重に定期健診が必要と考えられた。腫瘍径 4 cm 以上や有症状例は積極的に治療する必要があり、TAE が有効であった。

4. NF1 のモザイクの研究

NF1 のモザイクの発生頻度は NF 患者の 10.7% であった。NF5 の親から NF1 の子が生まれた 3 家系を症例報告した。

D. 評価

1) 達成度について

遺伝子産物の関連蛋白を含めて病態を制御しているシグナル伝達系の同定がノックダウン、ノックアウトなどの新しい手法を用いた分子レベルでの細胞機能解析によって明らかにされたことは高く評価できる。しかし、神経皮膚症候群の症候の複雑さから、症候出現の鍵となるシグナル同定の成果が、分子治療や予防的遺伝子治療などの具体的な治療方法の開発に結びつくまでにはまだ究明すべき部分も多く、目標が達成されたとはいえ今後課題と考えられる。しかし、本症候群への遺伝子治療をめざした例として、障害された神経系の再生で動物モデルでの有効性が確認できたことから、臨床応用の可能性がかなり高まったことは評価される。

既存の治療薬や治療方法、治療機器を用いた新しい治療法の開発では、有用性が高く更に改善を加えることによって、ガイドラインに採用できる治療法が新たに複数見出された点は評価できる。

定点モニタリングにおいて、協力施設における個人情報保護に関する問題が生じたため、報告患者数の低下が見られ、今後の大規模な患者の継続的追跡による疫学研究面に問題を残した。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

神経皮膚症候群の病態解明が本研究により飛躍的に進んでおり、国際的な学術的評価も高い。

特に、Eker ラットに関する研究は、TS の大脳病変のモデル動物確立など国際的に TS の研究をリードしている。しかし、原因遺伝子産物の作用や機能の異常だけでは十分に説明し得ない症候も多々あり、今後の更なる究明が待たれる。特に、原因遺伝子産物と結合しうる蛋白の同定、細胞シグナルの異常と臨床症状との相関関係の究明などによって、治療ばかりではなく、診断方法の確立や症状発現の予測に役立てるようになることが必要である。

大規模な疫学調査による患者の継続的追跡は、患者会や医療施設の担当医の協力により実現するものであり、本疾患への臨床面からの取り組みの一端としての社会的意義は大きい。

神経皮膚症候群についての様々な病態について、多彩な専門分野の研究者が、基礎および臨床研究の隔たりなく横断的に協力、研究し病態を制御する薬剤や治療法の開発を目指す探索的研究は国際的にも類を見ないものであり独創的である。

3) 今後の展望について

基礎研究では、新しい治療法に結びつく知見の集積が一層望まれる。世界的な規模で展開される病態プロテオミクス解析コアシステムの完成など、タンパクレベルでの epigenetic な解析も大規模展開できる状況にある。今後、細胞内シグナル伝達の研究が、画期的な病態生理学的発見に結びつき新治療法の開発につながることを期待される。

臨床研究では、各種病変に対する新しい治療法を試みることに加えて、ガイドラインに沿った外科的治療法の有用性の評価、治療指針の広報と普及などの地道な努力の積み重ねによって、患者 QOL の改善が期待される。インターネットや一般臨床医が読む医学雑誌をはじめ、様々な情報媒体を使って新しい治療法を積極的に啓蒙し、一般

医からの臨床上の有用性評価のフィードバックを予定している。本症候群の患者を相互に紹介し治療するなどの試みも始まった。対象臨床症例の集積による新治療法開発の効率化が期待される。

4) 研究の効率性

基礎研究の効率性を高めるために、解析技術などの研究施設ごとの特化と協力分担、インターネットを利用したデータの相互利用などを推進した。神経皮膚症候群の原因遺伝子は巨大遺伝子が多く、その遺伝子産物も分子量が大きく従来の遺伝子及びタンパク解析法では多大な時間を要した。しかし、最近はこちらの遺伝子を不活性化したマウスとそれに由来する培養細胞が研究に使用され、また RNAi 手法の普及と遺伝子発現システムの効率化によって基礎研究の解析効率は確実に改善した。臨床研究では本症候群の治療を希望する患者あるいは家族がインターネットを積極的に利用する世代であるため、ウェブサイトでの本症候群や研究班の情報の入手によって、新治療法の希望患者の受診が増え研究の効率性が高まった。

E. 結論

NF1、NF2、TS の病態に多くの新しい知見を得た。細胞内において、プロテオミクスの手法によって、これらの原因遺伝子産物に関わる重要なシグナル分子の解明や、リン酸化などの翻訳後修飾反応を明らかにすることによって、細胞内における機能を詳細に明らかにすることが、神経皮膚症候群の疾患の治療と発症予防薬等の開発における重要な基礎的情報となると考えられる。従来の治療法を応用し、さらに改良、工夫することによって、さらに患者 QOL の向上が期待される。

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表
(平成14年度)

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
土田哲也、 倉持 朗、 藤内伸子、 金子公一、 小山 勇、 許 俊鋭	Neurofibromatosis 1に合併した褐色細胞腫の1例	大塚藤男	研究費補助金 特定疾患対策 研究事業神経 皮膚症候群の 指針作製に関 する研究班平 成11年度研究 報告書	臨床医学系厚生科 学研究費補助金特 定疾患対策研究事 業神経皮膚症候群 の指針作製に関す る研究班事務局	つくば	2002	44-46
土田哲也、 倉持 朗	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	大塚藤男	研究費補助金 特定疾患対策 研究事業神経 皮膚症候群の 指針作製に関 する研究班平 成11年度研究 報告書	臨床医学系厚生科 学研究費補助金特 定疾患対策研究事 業神経皮膚症候群 の指針作製に関す る研究班事務局	つくば	2002	47-51
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	721
大塚藤男	神経線維腫症	病の指針編集 委員会	難病の指針第 4版	茨城県医師会	水戸	2002	168-171
大塚藤男	結節性硬化症	宮地良樹、 古川福実	皮膚疾患診療 実践ガイド	文光堂	東京	2002	647-650
大塚藤男	母斑	亀山正邦、 高久史磨	今日の診断指 針第5版	医学書院	東京	2002	1454-1456
新村真人	神経線維腫症	玉置邦彦	最新皮膚科学 大系	中山書店	東京	2002	104-120

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
Yamamoto T, Pipo JR, Feng JH, Takeda H, Nanba E, Ninomiya H, Ohno K.	Novel TSC1 and TSC2 mutations in Japanese patients with tuberous sclerosis complex.	Brain Dev	24	227-230	2002
大野耕策	結節性硬化症 -2つの原因遺伝子の同定とその後の展開-	日本小児科学会雑誌	106	1556-1565	2002
Mizuguchi M, Takashima S, Ikeda K, Kato M, Hori A.	Loss of doublecortin in heterotopic gray matter of a fetus with subcortical laminar heterotopia.	Neurology	59(1)	143-144	2002
Wei J, Chiriboga L, Yee H, Mizuguchi M, Li E, Sidhu GS, West AB.	Altered cellular distribution of tuberin and glucocorticoid receptor in sporadic fundic gland polyps.	Modern Pathol	15(8)	862-869	2002
Mizuguchi M, Yamanouchi H, Becker LE, Itoh M, Takashima S.	Doublecortin immunoreactivity in giant cells of tuberous sclerosis and focal cortical dysplasia.	Acta Neuropathol	104(4)	418-424	2002
Wei J, Li P, Chiriboga L, Mizuguchi M, Yee H, Miller DC, Greco MA.	Tuberous sclerosis in a 19-week fetus: Immunohistochemical and molecular study of hamartin and tuberin.	Pediatric Dev Pathol	5(5)	448-464	2002
水口 雅	[脳外科医に必要な神経病理の基礎(1)] 脳の発生・発達とその障害	脳神経外科	30(7)	768-777	2002
金田真理、今井克美、平山裕子、樋野興夫、板見智、吉川邦彦	結節性硬化症 (TSC1) の一例	家族性腫瘍	3(1)	48-51	2003
Wataya-Kaneda M, Yoshikawa K, Itami S.	The role of tuberous sclerosis gene products, tuberin and hamartin, in cell cycle regulation and cell proliferation. Developments in biophysics and biochemistry	Research Signpost		in press	
Yunoue S, Tokuo H, Fukunaga K, Feng L, Ozawa T, Nishi T, Kikuchi A, Hattori A, Kuratsu J, Saya H, Araki N.	Neurofibromatosis type I tumor suppressor neurofibromin regulates neuronal differentiation via its GAP function toward Ras.	J Biol Chem	278(29)	26958-26969	2003

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Watabe K, Sakamoto T, Kawazoe Y, Michikawa M, Miyamoto K, Yamamura T, Saya H, Araki N.	Tissue culture methods to study neurological disorders: Establishment of immortalized Schwann cells from murine disease models.	Neuropathology	23(1)	68-78	2003
Murakami D, Okamoto I, Nagano O, Kawano Y, Tomita T, Iwatsubo T, De Strooper B, Yumoto E, Saya H.	Presenilin-dependent gamma-secretase activity mediates the intramembranous cleavage of CD44.	Oncogene	22(10)	1511-1516	2003
Ochi H, Horiuchi I, Araki N, Toda T, Araki T, Sato K, Murai H, Osoegawa M, Yamada T, Okamura K, Ogino T, Mizumoto K, Yamashita H, Saya H, Kira J.	Proteomic analysis of human brain identifies alpha-enolase as a novel autoantigen in Hashimoto's encephalopathy.	FEBS Lett	528 (1-3)	197-202	2002
Okamoto I, Tsuiki H, Kenyon LC, Godwin AK, Emler DR, Holgado-Madruga M, Lanham IS, Joynes CJ, Vo KT, Guha A, Matsumoto M, Ushio Y, Saya H, Wong AJ.	Proteolytic cleavage of the CD44 adhesion molecule in multiple human tumors.	Am J Pathol	160(2)	441-447	2002
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
Kotsuji-Maruyama T, Imakado S, Kawachi Y, Otsuka F.	PDGF-BB induces MAP kinase phosphorylation and VEGF expression in neurofibroma-derived cultured cells from patients with neurofibromatosis 1.	J Dermatol	29 (11)	713-717	2002
大塚藤男	神経皮膚症候群.	西日皮膚	64 (4)	407-411	2002
今門純久、丸山智恵、大塚藤男	神経線維腫症1 診療の進歩	医療	56(7)	432-434	2002
小杉眞司、野水整、小原孝男、金子明博、吉田輝彦、執印太郎、大塚藤男、石川秀樹、富和清隆	我が国における家族性腫瘍の遺伝子診断と遺伝子カウンセリング	家族性腫瘍	3(1)	30-33	2003
Kawachi Y, Xuezhu X, Ichikawa E, Imakado S, Otsuka F.	Expression of angiogenic factors in neurofibroma.	Exp Dermatol	12(4)	412-417	2003

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Fukuhara H, Yamamoto N, Hayashi Y, Fukui T, Nishikawa M, Mitsudo K, Tohnai I, Ueda M, Mizuno M, Yoshida J.	Improvement of transduction efficiency of recombinant adenovirus vector conjugated with cationic liposome for human oral squamous cell carcinoma cell line.	Oral Oncol	39(6)	601-609	2003
Nakanishi H, Mizutani Y, Kawauchi A, Ukimura O, Shiraishi T, Hatano M, Mizuno M, Yoshida J, Miki T.	Significant antitumoral activity of cationic liposomes containing human interferon- β gene against human renal cell carcinoma.	Clin Cancer Res	9(3)	1129-1135	2003
Ryuke Y, Mizuno M, Natsume A, Suzuki O, Nobayashi M, Kageshita T, Matsumoto K, Saida T, Yoshida J.	Growth inhibition of subcutaneous mouse melanoma and induction of natural killer cells by liposome-mediated interferon-beta gene therapy.	Melanoma Res	13(4)	349-356	2003
Yoshida J, Mizuno M, Nakahara N, Colosi P.	Antitumor effect of an experimental intracranial human glioma by adeno-associated virus vector containing the human interferon- β gene.	Jpn J Cancer Res	93	223-228	2002
Ogawa H, Kobayashi T, Yokoyama I, Nagatani N, Mizuno M, Yoshida J, Kadomatsu K, Muramatsu H, Nakao A, Muramatsu T.	Reduction of α -galactosyl xenoantigen by expression of endo- β -galactosidase C in pig endothelial cells.	Xeno-transplantation	9	290-296	2002
Mizuno M, Ryuke Y, Yoshida J.	Cationic liposomes conjugation to recombinant adenoviral vectors containing herpes simplex virus thymidine kinase gene followed by ganciclovir treatment reduces viral antigenicity and maintains antitumor activity in mouse subcutaneous glioma model.	Cancer Gene Ther	9	825-829	2002
Nobayashi M, Mizuno M, Kageshita T, Matsumoto K, Saida T, Yoshida J.	Repeated cationic liposome-mediated gene transfer enhanced transduction efficiency against murine melanoma cell lines.	J Dermatol Sci	29	206-213	2002

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sato T, Seyama K, Fujii H, Maruyama H, Setoguchi Y, Iwakami S, Fukuchi Y, Hino O.	Mutation analysis of the TSC1 and TSC2 genes in Japanese patients with pulmonary lymphangiomyomatosis.	J Hum Genet	47	20-28	2002
Hino O, Mitani H, Sakurai J.	"2nd hit " of Tsc2 gene in radiation induced renal tumors of Eker rat model.	Int Congress Ser	1236	163-174	2002
Hino O, Kobayashi T, Mitani H.	Prevention of hereditary carcinogenesis.	Proc Jpn Acad	78 (B)	30-32	2002
Satake N, Miyagawa M, Sakurai J, Mitani H, Kobayashi T, Tamura H, Hino O.	N-ethyl-N-hydroxyethylnitrosamine (EHEN)-Induced renal and hepatocarcinogenesis in the tumor suppressor Tsc2 transgenic rat.	Cancer letters	184	157-163	2002
Gao X, Zhang Y, Arrazola P, Hino O, Kobayashi T, Yeung RS, Ru B, Pan D.	Tsc tumor suppressor proteins antagonize amino-acid-TOR signaling.	Nature Cell Biology	4	699-704	2002
Momose S, Kobayashi T, Mitani H, Hirabayashi M, Ito K, Ueda M, Nabeshima Y, Hino O.	Identification of the coding sequences responsible for Tsc 2-mediated tumor suppression using a transgenic rat system.	Human Molecular	11	2997-3006	2002
Kobayashi T, Adachi H, Mitani H, Hirayama Y, Hino O.	Toward chemotherapy for Tsc2-mutant renal tumor.	Proc Jpn Acad	79(B)	22-25	2003
Okamoto T, Hara A, Hino O.	Down-regulation of cyclooxygenase-2 expression but up regulation of cyclooxygenase-1 in renal carcinomas of the Eker (TSC2 gene mutant) rat model.	Cancer Science	94	2225	2003
Hino O, Kobayashi T, Momose S, Kikuchi Y, Adachi H, Okimoto K.	Renal carcinogenesis-genotype, phenotype and dramatype.	Cancer Science	94	142-147	2003

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Adachi H, Igawa M, Shiina H, Urakami S, Shigeno K, Hino O.	Bladder tumors with two-hit mutations of the tumor suppressor gene TSC 1 and decreased expression of p27.	J Urology		in press	
Honda S, Kobayashi T, Kajino K, Urakami S, Igawa M, Hino O.	The Ets protein Elf-1 bidirectionally suppresses transcriptional activities of the tumor suppressor Tsc2 gene and the repair-related Nth1 gene.	Mol Carcinog	37(3)	122-129	2003
Nakayama J, Tanaka T, Arakawa F, Terao H, Shimura H, Ikeda S, Kuroki M.	Gamma Interferon Gene Transfection Efficiently Inhibits Proliferation of Neurofibroma Cell Lines In vitro.	J Dermatol	30	181-188	2003
伊藤寿啓	神経線維腫症1にみられるびまん性神経線維腫内のメラニン含有細胞の由来に関する形態学的・免疫組織化学的検討	東京慈恵会医科大学雑誌	117(4)	277-284	2002
Ohnishi I, Nakamura K, Okazaki H, Sato W, Kurokawa T	Evaluation of the fracture site mechanical properties in vivo by monitoring the motion of a dynamic pin clamp during simulated walking	Clin Biomech	17(9-10)	687-697	2002
岡崎裕司, 大西五三男, 佐藤和強, 中村耕三	組織形成術としての脚延長法	リウマチ科	28(4)	401-406	2002
大西五三男	実験モデルとしての骨・肢延長血流増加治療の可能性と臨床：【最近の創外固定の展開】	関節外科	21(4) 増刊	116-122	2002

研究成果の刊行に関する一覧表

(平成15年度)

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
齋藤 清, 吉田 純	本邦における神経線維腫症2型(NF2)の疫学調査ならびに治療の現状	坂井 昇	脳腫瘍の外科-手術による根治性と神経機能-	メディカ出版	吹田	2003	41-46

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kawachi Y, Xu X, Ichikawa E, Imakado S, Otsuka F	Expression of angiogenic factors in neurofibromas.	Exp Dermatol	12	412-417	2003
Suzuki T, Miyamura Y, Matsunaga J, Shimizu H, Kawachi Y, Ohyama N, Ishikawa O, Ishikawa T, Terao H, Tomita Y	Six novel P gene mutations and oculocutaneous albinism type 2 frequency in Japanese albino patients.	J Invest Dermatol	120	781-783	2003
Feng L, Yunoue S, Tokuo H, Ozawa T, Zhang D, Patrakitkomjorn S, Ichimura T, Saya H, Araki N	PKA phosphorylation and 14-3-3 interaction regulate the function of neurofibromatosis type I tumor suppressor, neurofibromin.	FEBS Lett	557(1-3)	275-282	2004
Yunoue S, Tokuo H, Fukunaga K, Feng L, Ozawa T, Nishi T, Kikuchi A, Hattori A, Kuratsu J, Saya H, Araki N	Neurofibromatosis type I tumor suppressor neurofibromin regulates neuronal differentiation via its GAP function toward Ras.	J Biol Chem	278(29)	26958-69	2003
Watabe K, Sakamoto T, Kawazoe Y, Michikawa M, Miyamoto K, Yamamura T, Saya H and Araki N	Tissue culture methods to study neurological disorders: Establishment of immortalized Schwann cells from murine disease models.	Neuropathology	23(1)	68-78	2003
Araki N, Kawano K, Toda T, Araki T, Tsugita A, Kira J, Saya H	Analysis of disease on the central nervous system by proteomic approaches.	J Electrophoresis	47	7-16	2003
Araki N, Yunoue S, Feng L, Ozawa T, Patrakitkomjorn S, Tsugita A, Saya H	Functional proteomic analysis of tumor suppressor related proteins in neuronal cells.	New aspects in Kidney disease		63-79	2003
荒木令江	「脳神経系腫瘍および変性疾患の病態プロテオミクス」動き出しているプロテオミクス研究	臨床医学増刊号	47(11)	1373-1385	2003
Suzuki A, Itami S, Ohishi M, Hamada K, Inoue T, Komazawa N, Senoo H, Sasaki T, Takeda J, Manabe M, Mak TW, Nakano T	Keratinocyte-specific Pten deficiency in mice results in epidermal hyperplasia, accelerated hair follicle morphogenesis and tumor formation.	Cancer Res	63(3)	674-681	2003
Tadokoro T, Rouzaud F, Itami S, Yoshikawa K, Hearing V	The inhibitory effect of androgen and sex hormone-binding globulin on the intracellular cAMP level and tyrosinase activity of normal human melanocytes.	Pigment Cell Res	16(3)	190-197	2003

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Umeda J, Sano S, Kogawa K, Motoyama N, Yoshikawa K, Itami S, Kondoh G, Watanabe T, Takeda J	In vivo cooperation between Bcl-xL and the phosphoinositide 3-kinase-Akt signaling pathway for the protection of epidermal keratinocytes from apoptosis.	FASEB J	17(6)	610-620	2003
Wataya-Kaneda M, Yoshikawa K, Itami S	The role of tuberous sclerosis gene products, tuberin and hamartin, in cell cycle regulation and cell proliferation. In Recent Research Developments in Biophysics and Biochemistry.	Recent Res Devel Biophys Biochem	3	703-710	2003
井上多恵、真鍋求、板見智、佐々木雄彦、仲野徹、鈴木聡	がん抑制遺伝子PTENと皮膚疾患	日皮会誌	113	1641-1650	2003
Mizuguchi M, Hino O	Neuropathology. Curatolo P. Tuberous Sclerosis complex	MAC Keith Press		264-278	2003
Kobayashi T, Adachi H, Mitani H, Hirayama Y, Hino O	Toward chemotherapy for Tsc2-mutant renal tumor.	Proc Japan Acad	79	22-25	2003
Kajino K, Hino O	Knudson's two hits, both associated with the insertions of genetic mobile elements in a rat pituitary adenoma.	Proc Japan Acad	79	108-113	2003
Ichimiya H, Hino O, Kohara Y, Ishii N	VBP-1 is necessary for morphogenesis in <i>Caenorhabditis elegans</i> .	Oncol Rep	10	293-295	2003
Testa JR, Hino O	Tumor suppressor genes and the two-hit model of recessive oncogenesis: celebrating Alfred Knudson's 80th birthday.	Genes, Chromosomes & Cancer	38	286-287	2003
Honda S, Kobayashi T, Kajino K, Urakami S, Igawa M, Hino O	Ets protein Elf-1 bidirectionally suppresses transcriptional activities of the tumor suppressor Tsc2 gene and the repair-related Nth1 gene.	Mol Carcinog	37	122-129	2003
Hino O.	Hereditary renal carcinogenesis fitting Knudson's two-hit model: genotype, environment, and phenotype.	Genes, Chromosomes & Cancer	38	357-367	2003

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, Kobayashi T, Momose S, Kikuchi Y, Adachi H, Okimoto K	Renal carcinogenesis: genotype, phenotype and dramatype.	Cancer Sci	94	142-147	2003
Okamoto T, Hino O	Heme oxygenase-1 expression in the liver of animal hepatitis model.	Recent Res Devel Biophys Biochem	3	217-221	2003
Okamoto T, Kawasaki T, Hino O	Osthole prevents anti-Fas antibody-induced hepatitis in mice by affecting the caspase-3-mediated apoptotic pathway.	Biochem Pharmacol	65	677-681	2003
Okamoto T, Hara A, Hino O.	Down-regulation of cyclooxygenase-2 expression but up-regulation of cyclooxygenase-1 in renal carcinomas of the Eker (TSC2 gene mutant) rat model.	Cancer Sci	94	22-25	2003
Adachi H, Igawa M, Shiina H, Urakami S, Shigeno K, Hino O	Human bladder tumors with 2-hit mutations of tumor suppressor gene TSC1 and decreased expression of p27.	J Urol	170	601-604	2003
Mizuguchi M, Mori M, Nozaki Y, Momoi MY, Itoh M, Takashima S, Hino O	Absence of allelic loss in cytomegalic neurons of cortical tuber in the Eker rat model of tuberous sclerosis.	Acta Neuropathol (Berl)	107	47-52	2004
Kikuchi Y., Sudo A., Mitani H, Hino O	Presence of a modifier gene(s) affecting early renal carcinogenesis in the Tsc2 mutant (Eker) rat model.	Int J Oncol	24	75-80	2004