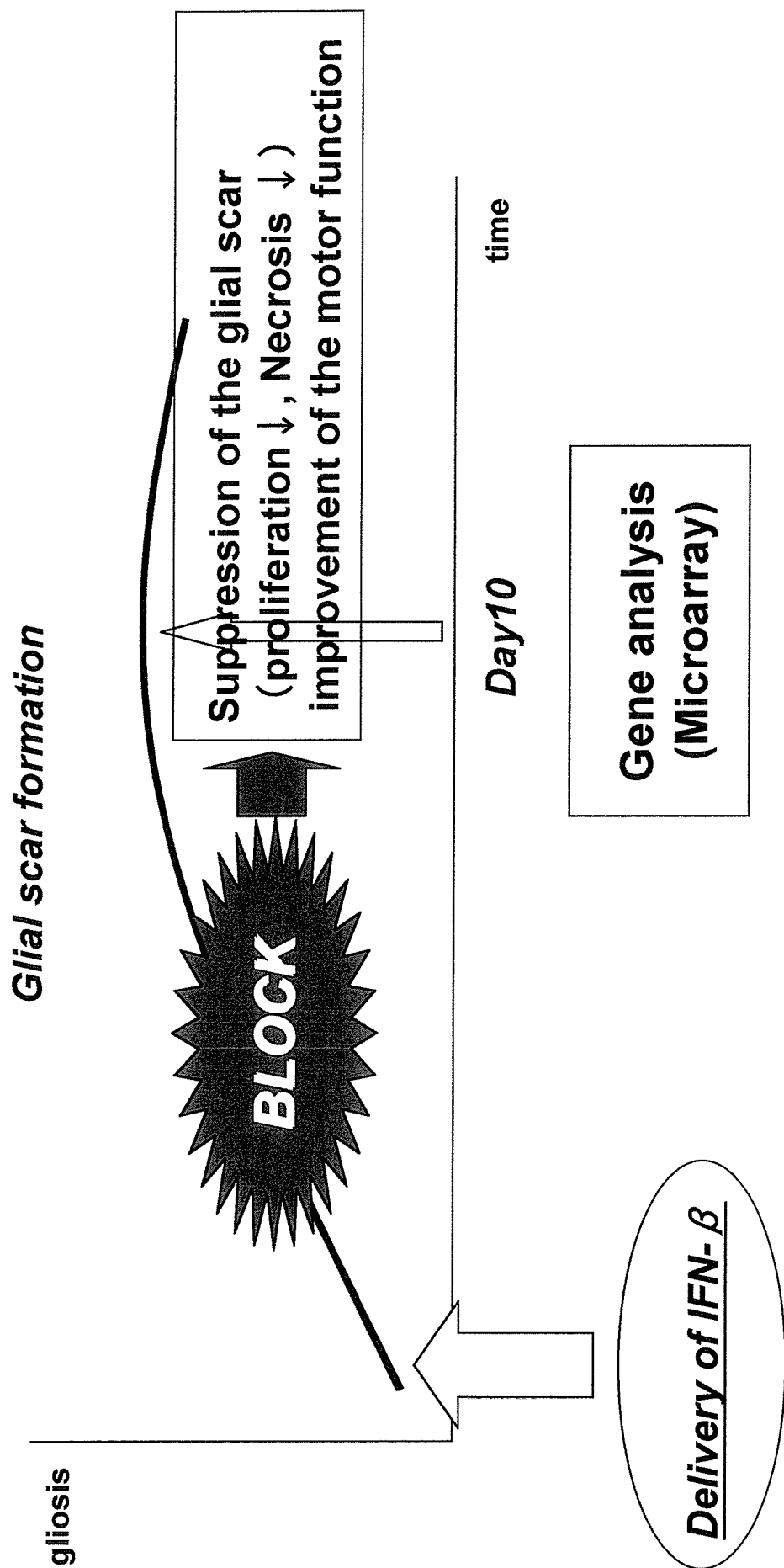




图2 夏目

<Summary>



The increase of MAP kinase or Ras associated genes

図3 夏目

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

Turner 症候群、Alagille 症候群を合併した NF1

研究協力者 占 部 和 敬 九州大学大学院医学研究院皮膚科助教授

**研究要旨**

NF1 において神経線維腫の増大、増数を抑制する良い方法は今の所見つかっていない。NF1 に合併した疾患、あるいはその疾患の治療が NF1 の症状の出現を良い方向に修飾する可能性がないとはいえない。今回、Turner 症候群、Alagille 症候群を合併した症例を経験し、NF1 の症状を検討したところ、2 例とも、青年期以降に多発する神経線維腫の数は少数であった。前者は X 染色体が足りず、後者は Notch シグナルに関する Jagged1 遺伝子の異常で、これらの遺伝子異常の直接的あるいは間接的影響で神経線維腫が少数に留まっている可能性が示唆された。また、前者は 14 歳より女性ホルモンの補充療法を、後者は 12 歳より免疫抑制剤の FK506 と PSL の投与を受けており、これらの作用で神経線維腫の発生、増大が抑えられている可能性も否定できない。但し、NF1 自体の表現系が多彩であるため単に NF1 の表現系の多様性として両者とも神経線維腫が少なかったのかもしれない。いずれにせよ、これらの合併例の報告例がほとんどないため、今後の症例の蓄積が必要である。

**A. 研究目的**

NF1 では思春期ごろより神経線維腫が多発し、醜悪な外見を示す症例も多い。そのため、神経線維腫の増数、増大を抑制する因子、薬剤などの発見、開発が望まれるところであるが、現在、NF1 において神経線維腫の増大、増数を抑制する良い方法は見つかっていない。

NF1 に合併した疾患、あるいはその疾患の治療が NF1 の症状の出現を良い方向に修飾する可能性がないとはいえない。今回、Turner 症候群、Alagille

症候群を合併した症例を経験し、NF1 の症状を検討した。

**B. 方法**

2 例の稀な合併例を経験し、その症状を検討した。症例 1 46 歳 女性。家族歴 同症なし。病歴 生下時より腰部から臀部にかけて色素斑。低身長、翼状頸、頭髮の生え際の低位、外反肘が 5 歳頃に気づかれ、成長とともに著明。乳房発育不

全などを伴う。14 歳時に Turner 症候群の診断、その時より女性ホルモン補充療法を開始。23 歳時にレックリングハウゼン病の組織診断。26 歳時に臀部のび慢性神経線維腫の部分切除を受ける。症例 2 21 歳 男性。病歴 12 歳時にアラジール症候群の肝不全に対し生体肝移植を受ける。術後よりプログラフ、PSL 内服継続中。当時皮膚科受診しカフェオーレ斑、神経線維腫を認め NF-1 の診断を受ける。最近、躯幹の腫瘤が増大、増数したため受診。

### C. 研究結果、D. 考察、E. 結論

症例 1 では背部の腰部から臀部大腿にかけてび慢性の広範囲の黒褐色色素斑が認められ、同部に残存しているび慢性の神経線維腫が存在していた。また全身に数 mm 大の小カフェオーレ斑が多発していた。しかしながら、1cm 大の神経線維腫は右肩などの数個あるのみで多発は見られなかった。Turner 症候群は 1938 年に Turner が性腺發育不全、低身長、翼状頸、外反肘を呈する症例を報告した。1950 年代に性染色体の欠損 (45, X) であることが判明している。上記症状の他、中手骨短縮などの骨形成異常、大動脈縮窄症、心室中隔欠損、軽度の知能障害、甲状腺機能低下症などの自己免疫性疾患、聴力低下など多彩な症状を示す。Turner 症候群と NF1 の合併は稀である。X 染色体が足りないことが、異常な neurofibromin の発現に直接的あるいは間接的に影響を及ぼして、青年期以降の多発性神経線維腫の発生、増大を抑制している可能性が示唆された。また、この症例では 14 歳より女性ホルモンの補充療法を受けているのでその影響も否定できない。但し、男女間で神経線維腫の多発に差はないため、女性ホルモンの影響は少

ないのかもしれない。文献では 1 例しか報告されていない (Schorry DK et al. Am J Med Genet 66:423, 1996)。その報告では 2 例報告されているが、1 症例は小児例、もう 1 例は乳幼児例で神経線維腫が多発する年齢になっておらず、評価に値しない。

症例 2 では躯幹、四肢にカフェオーレ斑と多数の小レックリングハウゼン斑がみとめられたが、神経線維腫は計 10 個前後でめだたなかった。

Alagille 症候群は、肝内胆管減少による胆汁うっ滞に種々の奇形を伴う常染色体優性遺伝病である。主要 5 徴候は黄疸、肺動脈狭窄などの心血管奇形、椎体の癒合不全、眼科異常、特異的顔貌である。原因遺伝子は第 20 染色体上の Jagged1 遺伝子で、その異常は Notch シグナルの異常をきたす。Notch シグナルは発生関連遺伝子として発見され、発生の過程で様々の器官の様々な段階で発現されている (Gridley, T. Hum. Mol. Genet. 2003 12:R9-13R)。本症例でも Notch シグナルの異常が、異常な neurofibromin の発現に直接的あるいは間接的に影響を及ぼして、青年期以降の多発性神経線維腫の発生、増大を抑制している可能性が示唆された。また、本症例では 12 歳より免疫抑制剤 FK506 と PSL の投与を受けており、これらの作用で神経線維腫の発生、増大が抑えられている可能性も否定できない。

但し、NF1 自体の表現系が多彩であるため単に NF1 の表現系の多様性としてこれら 2 症例とも神経線維腫が少なかったのかもしれない。いずれにせよ、NF1 に合併した疾患、あるいはその疾患の治療が NF1 の症状を良い方向に修飾する可能性がないとはいえない。症例の蓄積に努めたい。

尚、Pasini-Pieri 型進行性特発性皮膚萎縮症を合併したと思われた NF1 の症例も提示したが、新村真人元慈恵医大教授より皮疹が NF1 に時に見ら

れる blue-red macule の可能性があることを指摘  
され合併例として記載することを控えた。

## G. 研究発表

なし

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

NF1 に合併した lateral thoracic meningocele にて呼吸苦をきたした 1 例

分担研究者 吉田 純 名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科教授

**研究要旨**

lateral thoracic meningocele は 20～40 歳にて発症し、性差は無く、約 70% が neurofibromatosis type 1 (NF1) に合併すると報告されている。今回我々は、NF1 に合併した lateral thoracic meningocele にて呼吸苦をきたした症例を手術的に治療したので、文献的考察を加え経過を報告した。

服部新之助、原 政人、齋藤 清

名古屋大学大学院医学研究科系脳神経外科

**A. 研究目的**

lateral thoracic meningocele は 20～40 歳にて発症し、性差は無く、約 70% は NF1 に合併すると報告されている。今回我々は、NF1 に合併した lateral thoracic meningocele にて呼吸苦をきたした症例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

**B. 研究方法及び結果**

症例は 46 歳女性。多数のカフェ・オ・レ斑と神経線維腫がみられ、NF1 と診断されている。1971 年、側彎症にて自家腸骨移植による胸腰椎固定術を施行。1996 年、胸部レントゲン写真で肺野の

異常陰影を指摘され、右 lateral thoracic meningocele と診断された。無症状なため、定期的経過観察を行っていたが、2006 年 1 月より、息切れにて階段を上ることも困難となった。神経学的には明らかな異常は見られなかった。胸部レントゲン写真上、meningocele の拡大を認め（図 1）、手術を計画した。最初に局所麻酔下に経皮的に meningocele を穿刺し、持続ドレナージを施行した。呼吸苦の改善は得られたが、CT では明らかな meningocele の縮小はみられなかった（図 2）。手術は、posterolateral approach を選択。第 8 肋骨は多くが融解していた。meningocele と胸膜の癒着は強く剥離不能であり、meningocele を背側で縦切開し、拡大した椎間孔から前方の膜を手繰り寄せて縮小を図った。orifice の ligation による根治術は困難であった。術後胸部症状は著明に改善した。レントゲン写真上も含気が増大し（図 3）、CT にて meningocele の十分な縮小が確認された（図 4）。

## C. 考察

meningocele の成長には、中胚葉性脊椎原基の発生異常による骨の硬度低下と硬膜の脆弱性に加え、髄液の拍動と胸腔内の陰圧が関与しているものと考えられた。術後も注意深い経過観察が必要と思われる。

## D. 考察

今回我々は、NF1 に合併した lateral thoracic meningocele にて呼吸苦をきたした症例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告した。

## E. 研究発表

### 1. 学会発表

2006 年 12 月 22 日、神経皮膚症候群に関する調査研究班平成 18 年度総会において発表した。



图1

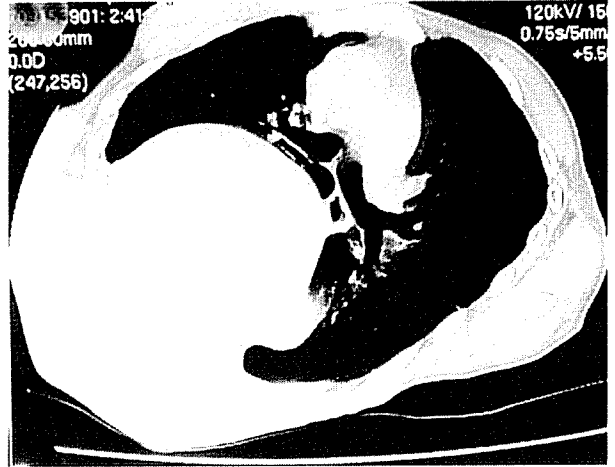


图2



图3

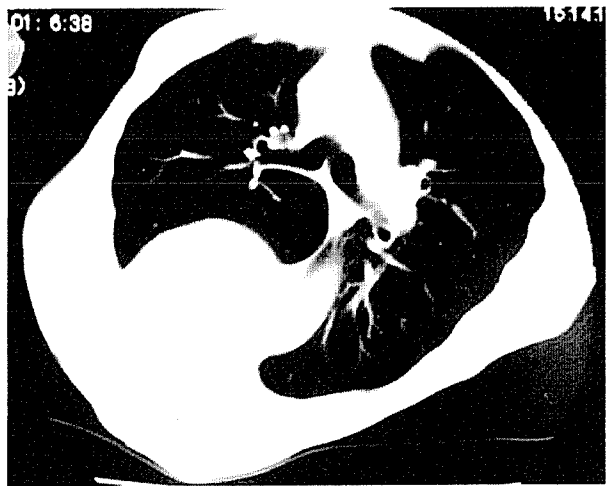


图4



## 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18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
Hino O	Models for genitourinary cancer-hereditary renal carcinogenesis		The Cancer Handbook	John Wiley & Sons, Ltd.		2006	
荒木令江	病態プロテオミクスによる神経系腫瘍関連蛋白質群を介した細胞内異常シグナルの検索,	内藤裕二 内田浩二	蛋白質の翻訳後修飾と疾患プロテオミクス	診断と治療社	東京	2006	101-114
荒木令江	プロテオミクスによる病態解析への戦略と現状	藤原研司 石井裕正 佐藤信紘 荒川泰行 井廻道夫	がんとプロテオミクス	自然科学社	東京	2006	43-65
谷戸克己、 本田まりこ	レックリングハウゼン病	宮地良樹	臨床診断に苦渋する100の外来皮膚疾患	メディカルレビュー社	東京	2005	196-197
谷戸克己	Recklinghausen病	瀧川雅浩 渡辺晋一	皮膚疾患最新の治療2007-2008	南光堂	東京	2006	226
太田有史	母斑症	片山一朗 土田哲也 橋本 隆 古江増隆 渡辺晋一	皮膚科学	文光堂	東京	2006	488-512

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yoshida Y, Sato N, Furumura M, <u>Nakayama J</u>	Treatment of pigmented lesions of neurofibromatosis 1 with intense pulsed-radio frequency in combination with topical application of vitamin D3 ointment.	J Dermatol	34(4)	227-230	2007
Florin F, Higaki K, Maki H, Nanba E, Ninomiya H, <u>Ohno K.</u>	Antisense suppression of TSC1 gene product, hamartin, enhances neurite outgrowth in NGF-treated PC12h cells.	Brain Dev		in press	2007
Yasui S, Tsuzaki K, Ninomiya H, Floricel F, Asano Y, Maki H, Takamura A, Nanba E, Higaki K, <u>Ohno K.</u>	The TSC1 gene product hamartin interacts with NADE.	Mol Cell Neurosci		in press	2007
Kamimura T, Tohyama J, Oishi M, Akasaka N, Kanazawa O, Sasagawa M, Kato M, <u>Ohno K,</u> Masuda H, Kameyama S, Uchiyama M.	Magnetoencephalography in patients with tuberous sclerosis and localization-related epilepsy	Epilepsia	47(6)	991-997	2006
<u>Mizuguchi M.</u>	Abnormal giant cells in the cerebral lesions of tuberous sclerosis complex.	Congenital Anomalies	47(1)	in press	2007
水口雅	結節性硬化症	小児内科	38 Suppl	664-665	2006
Togashi Y, Kobayashi T, Momose S, Ueda M, Okimoto K, <u>Hino O</u>	Transgenic rescue from embryonic lethality and renal carcinogenesis in the Nihon rat model by introduction of a wild-type Bhd gene.	Oncogene	25	2885-2889	2006
Fujii H, Jiang W, Matsumoto T, Miyai K, Sasahara K, Ohtsuji N, <u>Hino O.</u>	Birt-Hogg-Dubé gene mutations in human endometrial carcinomas with microsatellite instability.	J Pathology	209	328-335	2006
Kouchi M, Okimoto K, Matsumoto I, Tanaka K, Yasuba M, <u>Hino O</u>	Natural history of the Nihon (Bhd gene mutant) rat, a novel model for human Birt-Hogg-Dub syndrome.	Virchow Archives	448	463-471	2006
Tobita H, Kajino K, Inami K, Kano S, Yasen M, Imamura O, Kinoshita Y, <u>Hino O</u>	Gene Expression Profile of dbpA (DNA Binding Protein A) transgenic mice.	Int J Oncology	29	673-679	2006
Shiomi K, Miyamoto H, Segawa T, Hagiwara Y, Ota A, Maeda M, Takahashi K, Masuda K, Sakao Y, <u>Hino O</u>	Novel ELISA system for detection of "N-ERC/mesothelin" in the sera of mesothelioma patients.	Cancer Sci	97	928-932	2006
Matsumoto F, Fujii H, Abe M, Kajino K, Kobayashi T, Matsumoto T, Ikeda K, <u>Hino O</u>	A novel tumor marker, Niban, is expressed in subsets of thyroid tumors and Hashimoto's thyroiditis.	Human Pathology	37	1592-1600	2006

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Maeda M, <u>Hino O</u>	Molecular tumor markers for Asbestos-related mesothelioma; Serum diagnostic markers.	Pathology International	56	649-654	2006
Chao T, Saji M, Inoue H, Minami K, Kobayashi T, <u>Hino O</u> , Okabe H	Neuromuscular abundance of RB1CC1 contributes to the non-proliferating enlarged cell phenotype through both RB1 maintenance and TSC1 degradation.	Int J Molecular Medicine	18	425-432	2006
Cao Y, Kamioka Y, Yokoi N, Kobayashi T, <u>Hino O</u> , Onodera M, Mochizuki N, Nakae J	Intracellular interaction of FoxO1 and TSC2 induces insulin resistance through activation of the mammalian target of rapamycin/p70 S6K pathway.	J Biological Chemistry	281	40242-40251	2006
Hino O, Kobayashi T, Okimoto K	Genetic and environmental factors in hereditary predisposition to tumors: a conceptual overview.	exs	96	269-292	2006
Watanabe R, Tambe Y, Inoue H, Isono T, Haneda M, Isobe K, Kobayashi T, <u>Hino O</u> , Okabe H, Chano T	GADD34 inhibits mammalian target of rapamycin signaling via tuberous sclerosis complex and controls cell survival under bioenergetic stress.	Int J Molecular Medicine	19	475-483	2007
<u>Hino O</u> , Wakabayashi K, Tatematsu M, Tajima K	On Environmental carcinogens: from an era of Risk evaluation to an era of risk management	Cancer Sci	in press		
Jiang W, Fujii H, Matsumoto T, Ohtsuji N, Tsurumaru M, <u>Hino O</u>	Birt-Hogg-Dub_ (BHD) gene mutations in human gastric cancer with high frequency microsatellite instability.	Cancer Letter	in press		
Nakanishi M, Kajino K, Ikesue M, Hagiwara Y, Kuwahara M, Mitani H, Horikoshi Y, Segawa T, Kon S, Maeda M, Baiyin T, Abe M, Yokoyama M, <u>Hino O</u>	Establishment of the ELISA system to detect the amino terminal secretory form of rat Erc/Mesothelin	Cancer Science	in press		
Maeda M, <u>Hino O</u>	Blood tests for Asbestos-related mesothelioma.	Oncology	in press		
金田眞理、 <u>片山一朗</u>	血管線維腫	皮膚病診療	28(4)	443-446	2006
田崎典子、金田眞理、 <u>片山一朗</u>	デルマトームに沿って広範囲な皮疹を認めた先天性dermal melanocytosis	皮膚病診療	28(10)	1209-1212	2006

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Matsuyama J, Ohnishi I, Sakai R, Suzuki H, Harada A, Bessho M, Matsumoto T, <u>Nakamura K.</u>	A new method for measurement of bone deformation by echo tracking.	Med Eng Phys	28(6)	588-595	2006
<u>Saya H.</u>	Aurora kinases: functions and roles in tumorigenesis	Seikagaku	790(2)	131-139	2007
Kuninaka S, Iida SI, Hara T, Nomura M, Naoe H, Morisaki T, Nitta M, Arima Y, Mimori T, Yonehara S, <u>Saya H.</u>	Serine protease Omi/HtrA2 targets WARTS kinase to control cell proliferation.	Oncogene.	in press		2006
<u>大塚藤男</u>	神経線維腫症 1 型	日皮会誌	115	843-847	2005
<u>大塚藤男、他</u>	神経線維腫症 1 型に生じた悪性トリトン腫瘍	皮膚臨床	47	1003-1007	2005
太田有史	von Recklinghausen病	日本医師会雑誌	134・特別号(2)	226	2005
谷戸克己、本田まりこ	肥満細胞と皮膚疾患/神経線維腫症	MB Derma	120	69-75	2006
Shimato S, Mitsudomi T, Kosaka T, Yatabe Y, Wakabayashi T, Mizuno M, Nakahara N, Hatano H, Natsume A, Ishii D, <u>Yoshida J.</u>	EGFR mutations in patients with brain metastases from lung cancer: association with the efficacy of gefitinib.	Neuro-oncol	8(2)	137-144	2006
Shimato S, Wakabayashi T, Mizuno M, Nakahara N, Hatano H, Natsume A, Ishii D, Hasegawa Y, Hyodo I, Nagasaka T, <u>Yoshida J.</u>	Brain metastases from apocrine carcinoma of the scalp: case report.	J Neurooncol	77(3)	285-289	2005
Nakane Y, Natsume A, Wakabayashi T, Oi S, Ito M, Inao S, Saito K, <u>Yoshida J.</u>	Malignant transformation-related genes in meningiomas: Allelic loss on 1p36 and methylation status of p73 and RASSF1A.	J Neurosurg	in press		

厚生労働省科学研究費補助金 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 18 年度 総括・分担研究報告書

発行 平成 19 年 3 月 31 日

発行所 〒814-0180  
福岡県福岡市城南区七隈 7-45-1  
福岡大学医学部皮膚科教室内  
厚生労働省科学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事務局