

Ophthalmology) 2005;20:261-262

38) Hwangbo S, Kim J, Kim H, Kim J, Kang C, Lee H. Two separated ileal adenocarcinomas in neurofibromatosis type 1. Yonsei Med J. 2007 Dec 31;48(6):1039-1042.

39) LinksCastori M, Majore S, Romanelli F, Didona B, Grammatico P, Zambruno G. Association of segmental neurofibromatosis 1 and oculo-auriculo-vertebral spectrum in a 24-year-old female. Eur J Dermatol. 2007 Dec 18;18(1):22-25

40) Farhi D, Bastuji-Garin S, Khosrotehrani K, Vidaud D, Bellane C, Revuz J, Wolkenstein P. Neurofibromatosis 1: analysis of the demand for prenatal diagnosis in a French cohort of 361 patients. Am J Med Genet A. 2008 Jan 15;146(2):159-165.

p60-61

3) 縣俊彦、西川浩昭、稲葉裕、黒沢美智子. 神経線維腫症 2 公費患者の 10 年の変遷. 第 71 回日本民族衛生学会、高岡(2007. 11) 第 73 巻付録 p62-63

G. 知的財産権の出願、取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

D. 健康危険情報 (該当せず)

E. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) T Agata, H Nishikawa, Y Inaba, M Kurosawa, M Nagai. A Nation-Wide Epidemiological Study of COPD and Tobacco Smoking Rate in Japan. 6th Conference of International Society for the Prevention of Tobacco Induced Disease. 2007. 11 Little Rock AS USA

2) 西川浩昭、縣俊彦、稲葉裕、黒沢美智子. 神経線維腫症 1 公費患者の 10 年の変遷. 第 71 回日本民族衛生学会、高岡(2007. 11) 第 73 巻付録

表 1 性別

	1998年	2006年
男性	136(40.1%)	265(48.0%)
女性	198(59.9%)	287(52.0%)

$$\chi^2=4.173(df=1) p=0.041$$

表 2 調査時年齢

	1998年	2006年
0歳	1(0.3%)	3(0.6%)
1～5歳	19(5.7%)	16(3.1%)
6～10歳	17(5.1%)	39(7.7%)
11～15歳	25(7.5%)	32(6.3%)
16～20歳	32(9.6%)	34(6.7%)
21～25歳	25(7.5%)	34(6.7%)
26～30歳	33(9.9%)	45(8.8%)
31～40歳	50(15.0%)	89(17.5%)
41～50歳	46(13.8%)	58(11.4%)
51歳以上	86(25.6%)	159(31.2%)

$$\chi^2=12.320(df=9) p=0.196$$

表 3 受診状況

	1998年	2006年
主に入院	30(9.3%)	35(7.4%)
主に通院	213(65.9%)	382(81.1%)
入院と通院	80(24.8%)	54(11.5%)

$$\chi^2=26.774(df=2) p=0.000$$

表 4 健康保険種別

	1998年	2006年
政府管掌	68(29.4%)	124(27.1%)
組合保険	51(22.1%)	76(16.6%)
各種共済	12(5.2%)	26(5.7%)
国保	96(41.6%)	231(50.4%)
その他	4(1.7%)	1(0.2%)

$$\chi^2=10.273(df=4) p=0.036$$

表 5 発病時年齢

	1998年	2006年
0歳	101(35.6%)	119(37.5%)
1～5歳	38(13.3%)	44(13.9%)
6～10歳	25(8.7%)	33(10.4%)
11～15歳	29(10.1%)	27(8.5%)
16～20歳	33(11.5%)	32(10.1%)
21～25歳	11(3.8%)	15(4.7%)
26～30歳	14(4.9%)	10(3.2%)
31～40歳	17(5.9%)	13(4.1%)
41～50歳	8(3.1%)	12(3.8%)
51歳以上	8(3.1%)	12(3.8%)

$$\chi^2=4.720(df=9) p=0.858$$

表 6 最近の経過

	1998年	2006年
軽快	15(4.7%)	16(3.0%)
不変	137(42.9%)	208(38.9%)
徐々に悪化	148(46.4%)	296(55.3%)
急速に悪化	17(5.3%)	13(2.4%)
不明	2(0.6%)	2(0.4%)

$$\chi^2=10.553(df=4) p=0.032$$

**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 2 公費患者約 10 年の動向

分担研究者 縣 俊彦 東京慈恵会医科大学環境保健医学准教授

研究要旨

神経線維腫症 2 : Neurofibromatosis type 2 : NF2 について、研究班で収集した 1998-1999 年の資料と厚生労働省を中心として収集した 2006 年の資料を比較検討することにより、過去約 10 年の本疾患公費患者の動向を検討したのでその結果を報告する。

調査分析項目は、申請年度（西暦）、申請区分、性別、生年月日：年、住所：都道府県、出生都道府県、転出前：都道府県、生年月日：満年齢（歳）、発病時在住都道府県、発病年月：年月、発病年月：満年齢（歳）、初診年月日、初診年齢、保険、臨床症状などである。

患者は 98-99 年調査で男 49 名、女 54 名、2006 年調査で男 70 名、女 80 名で、年次間に性差は見られなかった。また、調査時、発病、初診年齢、神経症状 score は、年次間の差は見られなかった。

他に保険の種別、家族歴、経過、④左三叉神経鞘腫、他の脳神経鞘腫（①III, IV, VI 脳神経、②VII 脳神経、③IX, X, XI 脳神経）、臨床症状：頭蓋内髄膜腫（有無）、脊髄腫瘍（①脊髄神経鞘腫（有無）、②脊髄髄膜腫（有無）、③脊髄神経膠腫）、臨床症状：皮膚病変（①色素斑（有無）、臨床症状：その他の所見（①若年性白内障、②脳内石灰化）でも年次間の差はなかった。

また、受診状況（通院が増加、 $P=0.000000$ ）、①右聴神経鞘腫（前庭神経鞘腫）（ありが増加、Fisher's-exact- $p=0.00291$ ）、②左聴神経鞘腫（前庭神経鞘腫）（ありが増加、Fisher's-exact- $p=0.00177$ ）、③右三叉神経鞘腫（ありが増加、Fisher's-exact- $p=0.03478$ ）、他の脳神経鞘腫（④XII 脳神経）（ありが増加、Fisher's-exact- $p=0.000016$ ）、皮膚：②神経鞘腫（有無）（ありが増加、Fisher's-exact- $p=0.01342$ ）等については年次間に差が見られ、患者は重症化していると見られる。

柳澤裕之 東京慈恵会医科大学教授

新村真人 東京慈恵会医科大学名誉教授

大塚藤男	筑波大学教授
稲葉 裕	順天堂大学教授
黒沢美智子	順天堂大学准教授
金城芳秀	沖縄県立看護大学大学院教授
柳 修平	東京女子医大学、大学院教授
河 正子	東京大学、客員教授
佐伯圭一郎	大分看護情報大学、大学院教授
島田三恵子	大阪大学大学院医学系研究科教授
西川浩昭	日本赤十字豊田看護大学教授
太田晶子	埼玉医科大学
柴崎智美	埼玉医科大学
永井正規	埼玉医科大学教授
久保田由美子	福岡大学准教授
中山樹一郎	福岡大学教授

A. 研究目的

神経線維腫症 2 : Neurofibromatosis type 2: NF2 とは両側の聴神経に腫瘍(神経鞘腫)ができる疾患である。NF2 は常染色体優性遺伝で、染色体 22 番の遺伝子異常に基づくもので、男女差はなく、放置すれば腫瘍が増大し、死に至る者も多いとされている。本疾患は NF2 として、その疾患概念が確立されて日が浅い。今回ようやく 2 度目の全国疫学調査が実施された疾患であり、また、1998 年(平成 10 年)ようやく神経線維腫症 1 : Neurofibromatosis type 1: NF1 とともに難病(治療対象疾患)と認定された。難病とは、昭和 47 年の難病対策要綱に、「(1)原因不明、治療方針未確定であり、かつ、後遺症を残す恐れが少なくない疾病、(2)経過が慢性にわたり、単に経済的な問題のみならず介護等に著しく人手を要するために家族の負担が重く、また精神的にも負担の大きい疾病」と定義されている。そこで、より正確な現状把握と、今後の対策構築のため、厚

生労働省および神経皮膚症候群に関する調査研究班としても臨床個人票から患者情報を収集解析するようになった¹⁾⁻²⁸⁾。今回研究班で収集した 1998-1999 年の資料と厚生労働省を中心として収集した 2006 年の資料を比較検討することにより、過去約 10 年の本疾患公費患者の動向を検討したのでその結果を報告する。

B. 研究方法

臨床個人票について、1998-1999 年(平成 10、11 年) NF2 患者計 103 名分(重複を除く)を精査入力し分析した。また、2006 年では同じく計 150 名を分析した。

調査分析項目は、申請年度(西暦)、申請区分、性別、生年月日:年、住所:都道府県、出生都道府県、転出前:都道府県、生年月日:満年齢(歳)、発病時在住都道府県、発病年月:年月、発病年月:満年齢(歳)、初診年月日、初診年齢、保険種別:(1. 政、2. 組など)、身体障害者手帳(有無、等級)、介護認定(介護認定、要介護の場合要介護度)、死亡年月、症状が悪化したことを医師が確認した年月日(軽快者の症状が悪化した場合のみ記載)、特定疾患登録者証交付年月日、初回認定年月、医療機関:都道府県、生活状況:社会活動:(1. 就労、2. 就学など)、生活状況:日常生活、家族歴()有無、ありの場合 続柄)、受診状況(最近 6 か月)(1. 主に入院、2. 入院と通院半々など)、最近の経過、診断、臨床症状:中枢神経腫瘍(①右聴神経鞘腫(前庭神経鞘腫)、②左聴神経鞘腫(前庭神経鞘腫)、③右三叉神経鞘腫、④左三叉神経鞘腫)、臨床症状:他の脳神経鞘腫(①III, IV, VI 脳神経、②VII 脳神経、③IX, X, XI 脳神経、④XII 脳神経)、臨床症状:頭蓋内髄膜腫(有無、個数(個))、臨床症状:

脊髄腫瘍 (①脊髄神経鞘腫 (有無、個数 (個))、②脊髄髄膜腫 (有無、個数 (個))、③脊髄神経膠腫)、臨床症状:皮膚病変 (①色素斑:有無、個数 (個))、②神経鞘腫 (有無、個数 (個))、臨床症状:その他の所見 (①若年性白内障、②脳内石灰化、③その他:有無、その他の内容)、神経症状:右聴力損失 (dB、①右聴力低下 70dB 超 100dB 以下、神経症状:右聴力損失②右聴力低下 100dB 超)、神経症状:左聴力損失 (dB、③左聴力低下 70dB 超 100dB 以下、④左聴力低下 100dB 超)、神経症状:⑤一側顔面神経麻痺、神経症状:⑥両側顔面神経麻痺、神経症状:⑦小脳失調、神経症状:一側又は両側顔面知覚低下、神経症状:①嚙下障害又は構音障害、②複視、③一側失明、④両側失明、神経症状:①半身麻痺、②失語、③記名力低下、④痙攣発作、などであり、これらに関し、10 年の変化をについて検討した。統計学検定は、頻度の検定には χ^2 検定、Fisher の直接確率法を、連続量の 2 群の比較には t 検定を用い、プログラムパッケージは SAS9.1 を用いた。

(倫理面への配慮)

調査票の個人情報に含まれない部分の解析であるので、倫理面の問題は無い。

C. 研究結果

患者は 98-99 年調査で男 49 名 (47.6%)、女 54 名 (52.4%)、2006 年調査で男 70 名 (46.7%)、女 80 名 (53.3%) で、年次間に性差は見られなかった。また、調査時、発病、初診年齢、神経症状 score は表 1. に示すごとく、年次間の差は見られなかった。

他に保険の種別、家族歴、経過、④左三叉神経鞘腫、他の脳神経鞘腫 (①III, IV, VI 脳神経、②VII

脳神経、③IX, X, XI 脳神経)、臨床症状:頭蓋内髄膜腫 (有無)、脊髄腫瘍 (①脊髄神経鞘腫 (有無)、②脊髄髄膜腫 (有無)、③脊髄神経膠腫)、臨床症状:皮膚病変 (①色素斑 (有無)、臨床症状:その他の所見 (①若年性白内障、②脳内石灰化) も年次間の差はなかった。

また、受診状況 (通院が増加、 $P=0.000000$)、①右聴神経鞘腫 (前庭神経鞘腫) (ありが増加、Fisher's-exact- $p=0.00291$)、②左聴神経鞘腫 (前庭神経鞘腫) (ありが増加、Fisher's-exact- $p=0.00177$)、③右三叉神経鞘腫 (ありが増加、Fisher's-exact- $p=0.03478$)、他の脳神経鞘腫 (④XII 脳神経) (ありが増加、Fisher's-exact- $p=0.000016$)、皮膚:②神経鞘腫 (有無) (ありが増加、Fisher's-exact- $p=0.01342$) 等については年次間に差が見られ、患者は重症化していると見られる。

考察を考えると、特定疾患について我が国の難病対策では、いわゆる難病のうち、原因不明で、治療方法が確立していないなど治療が極めて困難で、病状も慢性に経過し後遺症を残して社会復帰が極度に困難もしくは不可能であり、医療費も高額で経済的な問題や介護等家庭的にも精神的にも負担の大きい疾病で、その上症例が少ないことから全国的規模での研究が必要な疾患を「特定疾患」と定義している。現在、特定疾患は 123 疾患あり、うち 45 疾患の医療費は公費負担助成の対象で、NF2 もようやく 1998 年より認定されるに至った。現在我が国では、難病特別対策推進事業として、難病相談・支援センター事業、重症難病患者入院施設確保事業、難病患者地域支援対策推進事業、神経難病患者在宅医療支援事業、難病患者認定適正化事業が行われており、国家予算緊縮の影響を受け、予算も削減気味である。

NF2 に関しても重症患者重視の施策がとられて

おり、軽症患者の認定除外の流れもできている。そこで今回のように10年のトレンドを検討すると多くの臨床症状で「あり」が増加し、重症化した患者が公費患者に認定される傾向を見ることができるのであろう。しかし、1998-1999年と2006年では調査票の形式の違いなどもあり、完全に比較できない部分もあるので今後さらに慎重に検討を進めたい。

結論的には、NF2 公費患者は98-99年調査で男49名、女54名、2006年調査で男70名、女80名であり、調査時、発病、初診年齢、神経症状も含め、年次間の差は見られなかった。

一方、受診状況（通院が増加）、①右聴神経鞘腫（前庭神経鞘腫）（ありが増加）、②左聴神経鞘腫（前庭神経鞘腫）（ありが増加）、③右三叉神経鞘腫（ありが増加）、他の脳神経鞘腫（④XII 脳神経）（ありが増加）、皮膚：②神経鞘腫（有無）（ありが増加）等については年次間に差が見られ、患者は重症化していると思われる。

文献

- 1) Hanemann CO, Evans DG. News on the genetics, epidemiology, medical care and translational research of Schwannomas. *J Neurol.* 2006 Dec;253(12):1533-1541.
- 2) Sabol Z, Kipke-Sabol L, Miklic P, Hajnsek-Propadalo S, Sabol F. Neurofibromatosis type 2 (central neurofibromatosis or bilateral acoustic neuromas, vestibular schwannomas): from phenotype to gene Lijec Vjesn. 2006 Sep-Oct;128(9-10):309-316.
- 3) Yohay K. Neurofibromatosis types 1 and 2. *Neurologist.* 2006 Mar;12(2):86-93.
- 4) 縣俊彦. 臨床医学研究の方法論・SASの概要 臨床医 2000;26:9:2118-2123.
- 5) 縣俊彦. 臨床医学研究の方法論・SAS-DATA ステップ 臨床医 2000;26:10:2274-2278.
- 6) 縣俊彦. 臨床医学研究の方法論・SAS-PROC ステップ 臨床医 2000;26:11:2430-3.
- 7) 加納克己、縣俊彦（共著）. 医学生物学のためのパソコン統計解析. 1-188 南江堂, 東京, 1985
- 8) 縣俊彦. やさしい保健統計学. 1-194 南江堂, 東京, 1993
- 9) 縣俊彦. 産業医学セミナー. 1-177 ソウル: 順天郷大学. 1994.
- 10) 縣俊彦. やさしい栄養・生活統計学, 1-216, 南江堂, 1997
- 11) 縣俊彦. 基本医学統計学・その医学研究への応用, 1-227, 中外医学社, 1997
- 12) 縣俊彦. やさしい保健統計学: 改訂2版, 1-202 南江堂, 東京, 1998
- 13) 縣俊彦編著. EBM (Evidence-Based Medicine): 臨床医学研究の方法論. 1-202 東京: 中外医学社, 1998
- 14) 縣俊彦編著. 基本医学統計学・EBM、医学研究への応用: 改訂2版, 1-188, 中外医学社, 1999
- 15) 縣俊彦編著. EBMのための新GCPと臨床研究, 1-217, 中外医学社, 1999
- 16) 縣俊彦編著. EBM (Evidence-Based Medicine): 医学研究、診療の方法論, 1-227 中外医学社, 2000
- 17) Dow G, Biggs N, Evans G, Gillespie J, Ramsden R, King A. Spinal tumors in neurofibromatosis type 2. Is emerging knowledge of genotype predictive of natural history? *J Neurosurg Spine.* 2005 May; 2(5):574-9.

- 18) Sadetzki S, Flint-Richter P, Starinsky S, Novikov I, Lerman Y, Goldman B, Friedman E. Genotyping of patients with sporadic and radiation-associated meningiomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 Apr; 14(4):969-76.
- 19) Evans DG, Moran A, King A, Saeed S, Gurusinge N, Ramsden R. Incidence of vestibular schwannoma and neurofibromatosis 2 in the North West of England over a 10-year period: higher incidence than previously thought. *Otol Neurotol.* 2005 Jan; 26(1):93-7.
- 20) Roche PH, Robitail S, Delsanti C, Marouf R, Pellet W, Regis J. Radiosurgery of vestibular schwannomas after microsurgery and combined radio-microsurgery. *Neurochirurgie.* 2004 Jun;50(2-3 Pt 2):394-400.
- 21) Rochat P, Johannesen HH, Gjerris F. Long-term follow up of children with meningiomas in Denmark:1935 to 1984. *J Neurosurg.* 2004 Feb;100(2 Suppl Pediatrics):179-82.
- 22) Conti P, Pansini G, Mouchaty H, Capuano C, Conti R. Spinal neurinomas: retrospective analysis and long-term outcome of 179 consecutively operated cases and review of the literature. *Surg Neurol.* 2004 Jan;61(1):34-43;
- 23) Inoue T, Miyamoto K, Kushima Y, Kodama H, Nishibori H, Hosoe H, Shimizu K. Spinal subarachnoid hematoma compressing the conus medullaris and associated with neurofibromatosis type 2. *Spinal Cord.* 2003 Nov;41(11):649-52.
- 24) Laulajainen M, Muranen T, Carpén O, Grönholm M. Protein kinase A-mediated phosphorylation of the NF2 tumor suppressor protein merlin at serine 10 affects the actin cytoskeleton. *Oncogene.* 2007 Dec 10;
- 25) Fisher LM, Doherty JK, Lev MH, Slattery WH 3rd. Distribution of nonvestibular cranial nerve schwannomas in neurofibromatosis 2. *Otol Neurotol.* 2007 Dec;28(8):1083-90.
- 26) Demange L, De Moncuit C, Thomas G, Olschwang S. [Phenotype-genotype study in 154 French NF2 mutation carriers] *Rev Neurol (Paris).* 2007 Nov;163(11):1031-8.
- 27) Eddleman CS, Liu JK. Optic nerve sheath meningioma: current diagnosis and treatment. *Neurosurg Focus.* 2007;23(5):E4.
- 28) Scoles DR. The merlin interacting proteins reveal multiple targets for NF2 therapy. *Biochim Biophys Acta.* 2008 Jan;1785(1):32-54. Epub 2007 Oct 12.

D. 健康危険情報

該当なし

E. 研究発表

論文発表

なし

学会発表

- 1) T Agata , H Nishikawa, Y Inaba, M Kurosawa, M Nagai. A Nation-Wide Epidemiological Study of COPD and Tobacco Smoking Rate in Japan. 6th Conference of International Society for the Prevention of Tobacco Induced Disease. 2007. 11 Little Rock AS USA
- 2) 西川浩昭、縣俊彦、稲葉裕、黒沢美智子. 神経線維腫症1 公費患者の10年の変遷. 第71回日本民族衛生学会、高岡(2007. 11) 第73巻付録 p60-61
- 3) 縣俊彦、西川浩昭、稲葉裕、黒沢美智子. 神経線維腫症2 公費患者の10年の変遷. 第71回日本民族衛生学会、高岡(2007. 11) 第73巻付録 p62-63

F. 知的財産権の出願、登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表 1 . 各種年齢と神経症状scoreの10年間の変化

	1998-99年			2006年			有意性
	平均	標準偏差	N	平均	標準偏差	N	
調査時年齢	37.1	14.3	103	37.9	14.8	134	ns
発病年齢	24.5	13.9	99	24.2	13.6	93	ns
初診年齢	30.6	15.0	102	32.1	14.8	62	ns
神経症状score	5.9	4.4	51	7.7	8.1	132	ns

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

ヒト結節性硬化症に関わるアミノ酸置換型 Tsc2 変異の解析

分担研究者 樋野 興夫 順天堂大学医学部 病理・腫瘍学教授

研究要旨

昨年度に引き続き、結節性硬化症（TSC）遺伝子変異を起点とした発がんの連盟的首位の解明を進め、ヒト結節性硬化症の分子標的治療戦略の新たな展開が見られた。また、新規の遺伝性「皮膚症候群」のモデルの起始遺伝子（Bhd）の解明を TSC 遺伝子機能との関連において進めた。

A. 研究目的

「結節性硬化症の原因遺伝子産物である tuberin (Tsc2 産物) は、ラパマイシン感受性 mTOR 経路を抑制する機能を持つ。この経路の遮断を結節性硬化症やヒトの癌治療に利用しようと臨床試験が試みられているが、これまでのところ著効を示す結果は得られていない。我々はこれまでに報告されているヒト TSC2 変異の中で、mTOR 抑制への影響と症状の重篤性が対応しないアミノ酸置換型変異を持つ tuberin の機能が、病態発生に関わる新たなシグナル伝達系を解明するための手がかりとなり、新規の治療薬のターゲットの開発に寄与するものと考えている。そこで *in vitro* の実験系と共に、独自に開発したトランスジェニック・Eker ラット (Tsc2 変異ラット) の腎癌抑制系を *in vivo* の実験系として利用し、それらの変異体の機能解析を進めた。

B. 研究方法及び研究結果

ラパマイシン感受性 mTOR 経路を遮断する能力を持つにも関わらず重篤な症状に関与すると考えられる N525S 型変異と、遮断能力を喪失するにも関わらず軽微な症状しか呈さない G1556S 型変異をラット tuberin に導入して実験を進めた。Tsc2 欠損細胞株等を用いた *in vitro* の解析により、これらの変異はヒトの場合と同様な mTOR 抑制能への影響を示すことがわかった。Tuberin は Akt によって複数の箇所がリン酸化されるが、G1556S 型 tuberin における変化から、それらのリン酸化は必ずしも一様に制御されているのではないことも明らかとなった。加えて、細胞内で顆粒状の局在を示す野生型 tuberin に比べ、G1556S 型 tuberin はより細胞質に散在する傾向があることもわかった。上記の検討において、N525S 型 tuberin は野生型とほぼ同様な特徴を示した。次に、これらの

変異体を発現する導入遺伝子を持つトランスジェニック・ラットの作製を進めた。N525S 型変異についてはラットを得ることができず、何らかのドミナント・ネガティブ活性を示して胎生致死を誘発するものと考えられた。一方、G1556S 型変異は異なる二つの発現量を示す系統を樹立することができたが、どちらの系統においても、Eker ヘテロ変異体のエチルニトロソウレア (ENU) 誘発腎癌を抑制することがわかった。より発現が低い系統においては組織レベルで腎腫瘍の発生が認められ、その病変部では mTOR 経路の下流に位置する S6 蛋白リン酸化の亢進が認められた。これらの結果から、mTOR 抑制能以外に G1556S 型 tuberin に残っている機能が、腫瘍発生・増殖を抑制していることが示唆された。Eker ラットの Tsc2 ホモ変異体の胎生致死に関しては、発現の強い系統で少数ながらホモ変異体を得ることができた。従って G1556S 型 tuberin は、何らかの要因に依存するものの、胎生致死を回避する機能を持つことが示唆された。

C. 考察

今後 G1556S 型 tuberin が示す腫瘍抑制能の根底となっている機能・シグナル伝達系を明らかにし、創薬のターゲットとする予定である。また、N525S 型変異のドミナント・ネガティブ活性の可能性を追求し、新たなターゲットの解明を進める。

D. 評価

1) 達成度について

計画通りの達成度である。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

mTOR 経路とは異なる TSC2 シグナル伝達の存在を示したことは、新規の治療開発に向けて大きな成果である。

3) 今後の展望について

結節性硬化症 (TSC) の二つの原因遺伝子産物 (TSC1:hamartin、Tsc2 : tuberin) は複合体を形成し、Rheb/mTOR/S6K の経路 (mTOR 経路) を抑制する。遺伝性腎癌モデルである Eker (Tsc2 変異) ラット、Tsc2 ノックアウトマウスや、TSC 患者の病変部では、mTOR 経路の恒常的な活性化が生じている。この mTOR 経路の遮断が TSC の治療の方策と期待されており、我々の研究結果からも病態抑制に mTOR 経路の遮断が効果を示すことが予知された。しかしながら一方で、mTOR が予想外に様々な要因からの制御を受けていることや、その機能が多岐にわたることが報告されてきており、長期的な mTOR の機能抑制が個体に及ぼす影響は少なくないと予想される。我々は tuberin の機能の全体像を明らかにすることを目指しており、mTOR に関連しない経路、すなわち新たな治療・予防法の標的となる経路の解明が目下の急務である。

4) 研究内容の効率性について

検証可能なリファインされた疾患モデル系を用いている為、研究の効率性は高い。

E. 結論

「結節性硬化症の制御」の根拠を示し、「結節性硬化症の進展阻止」の実際を示すことにある (Intentional delay)。我々は、結節性硬化症 (TSC)

遺伝子ホモログに変異を持つ遺伝性腎癌モデル動物を用い、mTOR 経路の遮断による腫瘍抑制と TSC に対する新たな分子標的経路の可能性を示してきた。

これらの知見に基づいて、難病であるヒト結節性硬化症の治療戦略の構築が具体的に、今後、展開されるものと期待される。

F. 研究発表

1. Watanabe R, Tambe Y, Inoue H, Isono T, Haneda M, Isobe K, Kobayashi T, Hino O, 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
2. Hino O, Wakabayashi K, Tatematsu M, Tajima K: 'On Environmental carcinogens: from an era of Risk evaluation to an era of risk management' Tokyo, Japan, 29 July 2006. *Cancer Sci.* 98: 617-619, 2007.
3. Momose S, Kobayashi T, Tada N, Itoyama S, Hino O: N-terminal hamartin-binding and C-terminal GAP domain of tuberlin can separate in vivo N-terminal hamartin-binding and C-termin. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 356: 693-698, 2007
4. Sun G. D., Kobayashi T, Abe M, Tada N, Adachi H, Shiota A, Totsuka Y, Hino O: The endoplasmic reticulum stress-inducible protein Niban regulates eIF2 α and S6K1/4E-BP1 phosphorylation. *BBRC*, 360: 181-187, 2007
5. Hino O: Models for genitourinary cancer – Hereditary renal carcinogenesis. *The CANCER handbook*. Second edition. Editor-in-chief Malcolm R. Alison. WILEY, 1095-1101, 2007
6. Jiang W, Fujii H, Matsumoto T, Ohtsuji N, Tsurumaru M, Hino O: Birt-Hogg-Dubé (BHD) gene mutations in human gastric cancer with high frequency microsatellite instability. *Cancer Letter*, 248: 103-111, 2007
7. 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, Hino O: Establishment of the ELISA system to detect the amino terminal secretory form of rat Erc/Mesothelin. *Cancer Science*, 98: 659-664, 2007
8. Hino O, Shiomi K, Maeda M: A diagnostic biomarker of Asbestos-related mesothelioma – Example of translational research-. *Cancer Science*, 98: 1147-1157, 2007
9. Minami K, Tambe Y, Watanabe R, Isono T, Haneda M, Isobe K, Kobayashi T, Hino O, Okabe H, Chano T, Inoue H: Suppression of viral replication by stress-inducible GADD34 protein via the mammalian serine/threonine protein kinase mTOR pathway. *J. Virology*, 81: 11106-11115, 2007
10. Matsuoka S, Tsurui H, Obulhasim G, Li N, Zhang D, Sun GD, Kobayashi K, Kajino K, Hino O: Therapeutic effect of anti-MHC class I mAb, RE2 on hepatitis and atopic dermatitis. 13th International Congress of Immunology (Editors Jorege Kalil, Edecio Cunha-Net, Luiz Vicente Rizzo) Medimond S.r.l., 285-290,

- 2007.
11. Hino O: Preface. Digestive Diseases, 25: 295, 2007
 12. Hino O: Revisit: Yamagiwa's Carcinogenesis. Oncology. 72: 1, 2007
 13. Miyazawa M, Ishii T, Kirinashizawa M, Yasuda K, Hino O, Hartman P. S, Ishii N: Cell growth of the mouse SDHC mutant cells was suppressed by apoptosis throughout mitochondrial pathway. BioScience Trends, 2 : 22-30, 2008
 14. Kouchi M, Okimoto K, Matsumoto I, Michimae Y, Yamada T, Inoue T, Kimura T, Seki T, Yasuba M, Hino O: Postoperative fibromatosis-type fibromas in the Bhdgene mutant (Nihon) rat. Exp Toxicol Pathology in press
 15. Hino O, Maeda M: Diagnostic tumor marker of asbestos-related mesoth. Environmental Health and Preventive Medicine, in press,
 16. Shiomi K, Hagiwara Y, Sonoue K, Segawa T, Miyashita K, Maeda M, Izumi H, Masuda K, Hirabayashi M, Moroboshi T, Yoshiyama T, Ishida A, Natori Y, Inoue A, Kobayashi M, Sakao Y, Miyamoto H, Takahashi K, Hino O: Sensitive and specific new enzyme-linked immunosorbent assay for N-ERC/mesothelin increases its potential as a useful serum tumor marker for mesothelioma. Clinical Cancer Res., in press
 17. Hagiwara Y, Hamada Y, Kuwahara M, Maeda M, Segawa T, Ishikawa K, Hino O: Title: Establishment of a Novel Specific ELISA system for rat N- and C-ERC/Mesothelin. -Rat ERC/Mesothelin in the Body Fluids of mice bearing Mesothelioma-. Cancer Science, in press.
 18. Suzuki T, Das S. K., Inoue H, Kazami M, Hino O, Kobayashi T, Yeung R. S., Kobayashi K, Tadokoro T, Yamamoto Y: Tuberos sclerosis complex 2 loss-of-function mutation regulates reactive oxygen species production through Rac1 activation. BBRC, in press
 19. Shigeyama Y, Kobayashi T, Kido Y, Hashimoto N, Asahara S, Matsuda T, Takeda A, Inoue T, Shibutani Y, Koyanagi M, Uchida T, Inoue M, Hino O, Kasuga M, Noda T: Biphasic response of pancreatic β cell mass to ablation of TSC2 mice. Mol. Cell. Biology in press.
 20. Segawa T, Hagiwara Y, Ishikawa K, Aoki N, Maeda M, Shiomi K, Hino O: Mesomark kit detects C-ERC/mesothelin, but not SMRP with C-terminus. BBRC, in press.

G. 知的所有権の出願・取得状況

特になし

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

結節性硬化症の脳・腎病変におけるインスリン情報伝達系の変動

分担研究者 水口 雅 東京大学大学院医学系研究科発達医科学教授

研究要旨

結節性硬化症のモデル動物 Eker ラットの脳・腎病変（過誤組織と腫瘍）における insulin 情報伝達系の変動を、リン酸化特異的抗体を用いた免疫染色と Western ブロッキングにより検討した。大脳の皮質結節で tuberin 上流の Akt 活性は亢進しておらず、tuberin 下流の S6 活性化は mTOR と p70S6K の活性化を伴っていなかった。腎細胞癌で上流の Akt 活性は低下しており、下流の mTOR、S6 活性は亢進していたが、p70S6K の活性化はなかった。下流から上流への feedback および mTOR、p70S6K を介さないシグナル伝達の可能性が示唆された。

A. 研究目的

結節性硬化症 (tuberous sclerosis complex, 以下 TSC) は知的障害を生じる遺伝子病の中で最も頻度が高い (3 万人に 1 人)。TSC では種々の臓器に病変や障害が生じるが、そのうち大脳病変にもとづく知的障害とてんかんは、TSC 患者の QOL を低下させる最大の要因であり、分子病態の理解にもとづく治療法開発が強く求められている。

TSC の原因遺伝子として、*TSC1* と *TSC2* がある。*TSC1* 蛋白産物 hamartin と *TSC2* 蛋白産物 tuberin は複合体を形成し、insulin 情報伝達系の中流にあって、この系を negative に制御する。Hamartin/tuberin の上流には PI3K/ Akt、下流には Rheb/mTOR/ p70S6K/ S6 がある。従来の研究により、TSC の腫瘍は Knudson の two hit メカニズムに沿って生じ、ここでは hamartin ないし tuberin の機能喪失

により下流因子が異常に活性化しする。いっぽう上流は negative feedback 機構により低下する可能性が指摘された。いっぽう TSC の過誤組織 (大脳の皮質結節) では second hit としての loss of heterozygosity (LOH) は生じておらず、その形成機序には不明な点が多く残されている。ひとつの仮説として、上流 (PI3K/ Akt) の活性化により tuberin のリン酸化を介した恒常的不活性化が生じるという機序が提唱されている。

Eker ラットは *Tsc2* 機能喪失変異に起因する TSC モデル動物である。本研究でわれわれは、Eker ラットの腎 (腎細胞癌と健常部)、脳 (皮質結節と健常部) における insulin 情報伝達系の活性亢進・低下の状況を、各因子のリン酸化特異的抗体を用いた免疫染色と Western ブロッキングにより検討した。

B. 研究方法

2歳齢のEkerラットおよび同年齢の正常対照ラットの大脳・腎臓の組織を用いた。Ekerラット21個体のうち大脳病変として皮質結節と退形成性神経節膠腫が各1個体に、腎病変として腎細胞癌が全個体に見いだされた。

免疫染色用には組織をホルマリン固定・パラフィン包埋し、6 μ m厚の切片とした。マイクロウェーブ照射(90度、10分)による抗原賦活を行った後、Akt(Ser473)、mTOR(Ser2448)、p70S6K(Thr389)、S6(Ser235/236)のリン酸化特異的抗体(Cell Signaling Technology社製)および各々の全蛋白を認識する抗体(tuberin抗体は自家作製、他はCell Signaling Technology社製)を一次抗体とし、biotin-streptavidin-peroxidase法による免疫染色を行った。

Westernブロットニング用にはEkerラットの腎細胞癌(悪性腫瘍)、非癌部腎皮質、大脳皮質(肉眼的に正常な部分)、および正常対照ラットの腎皮質、大脳皮質から組織homogenateを作成し、蛋白濃度を測定した。蛋白をSDSポリアクリルアミド電気泳動で展開した後、PVDF膜にブロットし、Akt(Ser473)、tuberin(Thr1462)、mTOR(Ser2448)、p70S6K(Thr389)、S6(Ser235/236)のリン酸化特異的抗体(Cell Signaling Technology社製)および各々の全蛋白を認識する抗体(tuberin抗体は自家作製、他はCell Signaling Technology社製)を用いて免疫染色し、horseradish peroxidaseとdiaminobenzidineを用いて発色した。

(倫理面への配慮)

動物の取扱いは癌研究所の取り扱い規約に則って行った。

C. 研究結果

1. 大脳

皮質結節および退形成性神経節膠腫については、homogenate作成用の組織材料が得られなかったため、主に免疫染色で検討した。その結果、皮質結節の巨大神経細胞におけるAktリン酸化は正常神経細胞と同等、mTOR、p70S6Kのリン酸化は全く認められなかった。これは、腫瘍周囲の軟化巣で一部の反応性グリア細胞(アストロサイト)が強いAkt、p70S6Kのリン酸化を示した所見と対照的であった。退形成性神経節膠腫においては、Akt、mTOR、p70S6Kのリン酸化は一部の腫瘍細胞に限って認められ、他の大部分では陰性だった。S6のリン酸化は腫瘍全体で亢進していた。Westernブロットニングの結果、Aktタンパク量、リン酸化Akt、tuberinタンパク量、リン酸化tuberin、mTORタンパク量、リン酸化mTOR、p70S6Kタンパク量、リン酸化p70S6K、S6タンパク量、リン酸化S6に関して、正常対照とEkerラットの間で差は認められなかった。

2. 腎臓

免疫染色の結果とWesternブロットニングの結果は、ほぼ一致した。Aktタンパク量に関して、正常対照とEkerラットの間、非癌部腎皮質と腎癌の間で差は認められなかった。リン酸化Aktに関して、正常対照とEkerラット非癌部腎皮質の間に差は認められなかったが、腎癌は非癌部腎皮質に比し低下していた。Tuberinタンパク量およびリン酸化tuberinに関して、正常対照とEkerラット非癌部腎皮質の間に差は認められなかったが、腎癌は非癌部腎皮質に比し低下していた。mTORタンパク量およびリン酸化mTORに関して、正常対照とEkerラット非癌部腎皮質では検出されなかったが、腎

癌では検出可能なレベルまで増加していた。p70S6K タンパク量に関して正常対照と Eker ラットの間、非癌部腎皮質と腎癌の間で差は認められなかった。リン酸化 p70S6K は、正常対照と Eker ラット非癌部腎皮質の間で差を認めなかったが、Eker ラット腎癌は非癌部腎皮質に比し低下していた。S6 蛋白は doublet として検出され、リン酸化の有無を反映すると考えられた。高分子の S6 およびリン酸化 S6 抗体で認識される蛋白は Eker ラット腎癌で正常対照および Eker ラット非癌部に比し著増していた。

D. 考察・結論

本研究結果では、脳の皮質結節における Akt リン酸化は亢進しておらず、皮質結節で恒常的に Akt が活性化しているとの仮説には合致しない所見であった。また Eker ラットの脳病変では S6 が活性化しているが、その上流の mTOR、p70S6K は必ずしも活性化していないことも判明した。ことに p70S6K のリン酸化亢進は、反応性グリア細胞以外では全く認められなかった。したがって hamartin/tuberin と S6 の間には mTOR、p70S6K 以外の因子も介在した複雑な変化が生じていると考えられる。このことは、TSC 脳病変に対する治療戦略を考慮する上で重要である。さらに本研究では、大脳の非病変部における tuberin の発現とリン酸化、および tuberin 上流・下流のシグナルに有意な変化はいっさい認められなかった。いっぽうヒト TSC 大脳における tuberin 発現は controversial であるが、われわれは一部の症例でその発現低下を認めている。Eker ラットがヒト TSC 患者と異なり、てんかんや知的障害などの神経症状を呈さない理由として、このことが関与しているかも知れない。

腎細胞癌組織では tuberin 量が著しく低下しており、second hit (LOH) の結果 tuberin 発現が失われたためと理解された。また tuberin 下流の mTOR と S6 は活性化、tuberin 上流の Akt 活性は腎癌で低下しており、下流から上流に向かっての negative feedback に合致する所見と考えられた。

E. 研究発表

1. 論文発表

1. Wei J, Chiriboga L, Mizuguchi M, Yee H, Mittal K. Expression profile of tuberin and some potential tumorigenic factors in 60 patients with uterine leiomyomata. *Modern Pathology* 2005;18(2):179-188.
2. 水口雅: [臨床医のための神経病理] 結節性硬化症. *Clinical Neuroscience* 2005 ; 23(3):256-257.
3. 水口雅: [小児疾患の診断治療基準第3版] 結節性硬化症. *小児内科* 2006;38(Suppl):664-665.
4. Mizuguchi M. Abnormal giant cells in the cerebral lesions of tuberous sclerosis complex. *Congenital Anomalies* 2007; 47(1):2-8.
5. 水口雅: [小児中枢神経疾患の画像診断 神経皮膚症候群] 結節性硬化症. *小児内科* 2007;39(Suppl):254-257.

2. 学会発表

1. 水口雅、伊藤雅之、高嶋幸男、山内秀雄、中里洋一、樋野興夫: 結節性硬化症モデル動物 Eker ラットの大脳に発生した悪性脳腫瘍. 第46回日本神経病理学会総会、宇都宮、2005年5月12日

2. 水口雅、伊藤雅之、後藤雄一、森雅人、野崎靖之、山内秀雄、高嶋幸男：結節性硬化症のモデル動物 Eker ラットの脳病変。第 47 回日本小児神経学会総会、熊本、2005 年 5 月 19 日
3. 水口雅、森雅人、野崎靖之、伊藤雅之、高嶋幸男、樋野興夫：結節性硬化症における過誤組織と腫瘍の発生メカニズム：モデル動物を用いた解析。第 45 回日本先天異常学会総会、東京、2005 年 7 月 15 日
4. Mizuguchi, M., Itoh, M., Goto, Y., Takashima, S.: Signal transduction upstream and downstream tuberin in the cerebral and renal lesions of the Eker rat of tuberous sclerosis. 第 48 回日本小児神経学会総会、浦安、2006 年 6 月 2 日
5. Mizuguchi, M.: Brain pathology of tuberous sclerosis: Pathogenesis of dysplastic and neoplastic lesions. 12th International Symposium on Pediatric Neuro-Oncology, Nara, 2006 年 6 月 7 日
6. Mizuguchi, M.: Abnormal giant cells in the cerebral lesions of tuberous sclerosis. Symposium "Developmental Disorders and Epilepsy", Tokyo, 2007 年 6 月 30 日

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

厚生科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

結節性硬化症原因遺伝子産物ハマルチンの細胞周期制御に関する機能について

分担研究者 大野 耕 策 鳥取大学医学部脳神経小児科教授

研究要旨

結節性硬化症原因遺伝子産物ハマルチン、ツペリンは複合体を形成し、mTOR を介した細胞増殖の制御に関わっている。患者皮膚病変部細胞ではS期の増加、G1およびG2/M期の減少という細胞周期の異常を示す。私たちはハマルチンと相互作用する蛋白質を検索した結果、MAT1を同定した。これまでの結果、ハマルチンはMAT1と細胞質で複合体を形成し、Cdk7、サイクリンHとは相互作用を示さなかった。また、ハマルチンを強制発現させた細胞ではMAT1のユビキチン化が促進し、S期の細胞が減少した。一方、ハマルチンをノックダウンさせた細胞ではMAT1とCdk7の結合が促進し、G1/S期の移行が促進した。これらの結果はハマルチンとMAT1の複合体がG1/S期の制御に関わる可能性を示す。

A. 研究目的

結節性硬化症原因遺伝子 TSC1、TSC2 遺伝子変異は、過剰な mTOR シグナルによる細胞増殖の異常、細胞の大きさの異常を引き起こす。我々は脳病変の過誤性神経細胞増殖の発症機序を解明する目的で、TSC1 遺伝子産物ハマルチンと相互作用する分子の検索を行っている。TSC 遺伝子およびその相互作用分子の機能解析を行うことで、結節性硬化症病態の分子機構の解明とともに、新たな分子治療のための標的分子の検索にもつながると考えている。

TSC1 遺伝子 C 末 Coiled-coil 領域を bait とした酵母ツーハイブリッド法を用いヒト胎児脳 cDNA ライブラリーを検索した結果、MAT1 (ménage a trios 1, cyclin H assembly factor) を同定した。ハマルチンと MAT1 の相互作用は GST 融合蛋白質のプルダウンアッセイ、および培養 HEK293 細胞を用いた免疫沈降、免疫蛍光染色により確かめられた。一方、MAT1 は Cdk7、サイクリン H と複合体を形成することが知られているが、ハマルチンと Cdk7、サイクリン H との相互作用は認められなかった。

B. 研究方法および結果

1) ハマルチンと MAT1 の相互作用

2) ハマルチン-MAT1 複合体と細胞周期制御

培養ヒト神経芽細胞株 SK-N-SH はレチノイン酸刺激により神経分化が誘導される。SK-N-SH 細胞か

ら抽出した蛋白質分画を抗 MAT1 抗体で免疫沈降後、抗ユビキチン抗体 (P4D1) および抗 Cdk7 抗体でブロットした結果、レチノイン酸処理により MAT1 蛋白質のユビキチン化が増加し、Cdk7 は減少した。また、BrdU の取り込みは減少した。ラット TSC1 cDNA 発現ベクターをトランスフェクションした細胞では、MAT1 のユビキチン化はさらに増加し、MAT 結合 Cdk7 は減少し、S 期細胞はさらに減少した。一方、ヒト TSC1 遺伝子に対する si RNA を導入したハマルチンノックダウン細胞では、MAT1 のユビキチン化は減少し、MAT1 と Cdk7 の結合は増加し、S 期細胞は増加した。

考察

これまでハマルチン、ツベリンと相互作用する蛋白質は 50 以上報告されている。私たちは昨年度、神経栄養因子受容体に関連した細胞死シグナル分子 NADE (p75NTR-associated cell death executor) がハマルチンと結合し、細胞死制御に関わることを示した。今回、新たなハマルチン相互作用候補分子として MAT1 の解析を行った。MAT1 は Cdk7、サイクリン H と複合体を形成し、基本転写因子 TFIID を介した転写制御、および CAK として G1/S、G2/M 期制御に関わる分子である。今回の結果は、ハマルチンと MAT1 の結合は MAT1 のユビキチン化を促進し、G1/S 期の移行に抑制的に関与することを示し、結節性硬化症病変部における TSC1 変異と細胞周期異常との関連性を示唆した。ハマルチンと他の CAK 分子 Cdk7、サイクリン H との相互作用は見られなかったが、今後はツベリンとの相互作用、またはレチノイン酸受容体などについて詳細な解析を行うことで、ハマルチン-MAT1 複合体の機能解析を行う

C. 結論

ハマルチンと新規相互作用分子候補 MAT1 の複合体がレチノイン酸誘導 G1/S 期の制御に関連する可能性を示した。

D. 研究発表

1. 論文発表
 1. 大野耕策、呉博子 結節性硬化症のライフサイクルに応じた健康管理 大野耕策、平山義人、松石豊次郎 編 知的障害者の健康管理マニュアル 診断と治療社 東京 2007 82-85
 2. Yasui S, Tsuzaki K, Ninomiya H, Floricel F, Asano Y, Maki H, Takamura A, Nanba E, Higaki K, Ohno K: The TSC1 gene product hamartin interacts with NADE. *Mol Cell Neurosci* 35: 100-108, 2007
 3. Florin F, Higaki K, Maki H, Nanba E, Ninomiya H, Ohno K: Antisense suppression of TSC1 gene product, hamartin, enhances neurite outgrowth in NGF-treated PC12h cells. *Brain Dev* 29: 502-509, 2007

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

結節性硬化症における p40 と tuberin, hamartin

分担研究者 片山 一朗 大阪大学大学院医学研究科皮膚科教授

研究要旨

我々は以前より結節性硬化症において特異的に減少している蛋白 P40 について検討してきた。P40 は結節性硬化症患者病変部由来培養細胞において減少しているのみならず、患者リンパ球においても著明に減少していた。今回我々が調べた結果では患者 59 人中 30 人にリンパ球 P40 の著明な減少が認められ、この低下は正常人に比して統計的に有意であった。

そこで、P40 と tuberin、hamartin との関係を調べる為に、P40 と tuberin、hamartin の抗体を用いて共沈実験を試行するとともに、P40 と TSC1 遺伝子をノックダウンし、P40 と tuberin hamartin のタンパク量の変化を検討した。その結果、共沈実験では、P40 と hamartin はタンパクレベルで結合しており、P40 をノックダウンすることにより、tuberin、hamartin が減少すること。逆に、TSC1 遺伝子をノックダウンすることにより、tuberin は減少するが、P40 タンパクは変化しないことがわかった。以上より、P40 は hamartin と蛋白レベルで結合しすることにより、tuberin と hamartin の複合体の安定化に関与しているものと考えられた。

金田眞理 大阪大学大学院医学研究科皮膚科

A. 研究目的

結節性硬化症の病態解明は飛躍的に進んできているが、tuberin、hamartin の作用だけでは十分に説明し得ないことが多々ある。我々は以前より結節性硬化症において特異的に減少しているタンパク P40 について検討してきた。しかも、すでに

報告しているように P40 は結節性硬化症の神経症状と密接に関係している。そこで、p40 の結節性硬化症における分子レベルでの病態解析を施行し、その成果を基にして疾患の診断、治療法の開発を目指す目的で、今回は、P40 と tuberin hamartin との関係を解析した。