

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17年度～19年度 総合研究報告書

主任研究者 中山 樹 一 郎

平成20 (2008) 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

中山樹一郎----- 1

II. 研究成果の刊行に関する一覧表----- 10

# 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	鳥取大学医学部脳幹性疾患研究施設脳神経小児科部門	教授
片山 一朗	大阪大学大学院医学研究科分子病態医学皮膚科	教授
佐谷 秀行	慶應義塾大学医学部先端医科学研究所遺伝子制御研究部門腫瘍生物学	教授
倉持 朗	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	順天堂大学医学部病理学第二	教授
水口 雅	東京大学大学院医学系研究科発達医科学	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
古村 南夫	島根大学医学部皮膚科	准教授
縣 俊彦	東京慈恵会医科大学環境保健医学	准教授
吉田 雄一	鳥取大学医学部感覚運動医学講座皮膚病態学	准教授
錦織 千佳子	神戸大学大学院医学研究科皮膚科	教授
森脇 真一	大阪医科大学応用医学講座皮膚科学	准教授
林 雅晴	東京都神経科学総合研究所臨床神経病理	副参事研究員
苅田 典生	神戸大学大学院医学系研究科神経内科	准教授
田中 亀代次	大阪大学大学院生命機能研究科分子遺伝学	教授
菅澤 薫	神戸大学バイオシグナル研究センター細胞生理学	教授

## 研究要旨

神経皮膚症候群は神経と皮膚にまたがって各種病変を生ずる疾患を総称する。本研究は、神経皮膚症候群であり、かつ母斑症に属する疾患、特に神経線維腫症1型(NF1)、2型(NF2)および結節性硬化症(TS)を対象疾患としている。また今年度から日本人に多い高発癌性遺伝疾患である色素性乾皮症(XP)も加わった。これらの疾患の病態を解明するために、分子レベルでの病態把握による将来的な根治的分子治療法の開発(基礎研究)、新しい診断法や治療法の開発による各疾患への臨床応用(臨床研究)、大規模疫学調査による患者の実態把握(疫学調査研究)、それぞれに目標を設定し、各研究者が基礎情報を共有しつつ、研究をすすめた。この3年間の調査研究により、神経皮膚症候群の多彩な症候の分子病態の機序が徐々に明らかとなり、将来的な分子治療に向けた準備が着実に進行した。

### 1. 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)および結節性硬化症(TS))は多臓器に多種の腫瘍性病変をきたす遺伝性の難病であり、現時点では根治療法はない。患者ならびに家族の新治療法の開発に対する要望や社会的要請も強い。本研究の目的は、多様な症候を示す各疾患の機序を細胞内シグナルのレベルで解明し、新治療法の開発を行い、臨床応用を目指すことにある。

また、今年度より難治性遺伝疾患である色素性乾皮症(XP)の研究も新規に加わった。XPの日本での現状を把握する事を第一の目的とし、そのための診断の確立とそのシステム作りを行う。そして、患者登録システムを立ち上げ、病態の解析を行い、遺伝子治療を視野に入れた治療を検討する。

### B. 研究方法

<NF1、NF2、TS>

#### 1. 基礎研究(新しい治療法の開発に関連する病態研究)

本疾患が多様な症候を示す機序を細胞内シグナルのレベルで明らかにするため、NF1、NF2のsiRNAノックダウン法を様々な培養細胞系で確立し、遺伝子産物の機能を解析した。NF1、NF2の細胞内シグナル解析をさらに推し進めるために、融合プロテオミクスの手法を用いて結合蛋白の網羅的解析と相互作用機能を調べ遺伝子レベルでの解析と合わせ、いかなるシグナルの修復と補足が治療において重要であるかの基礎的情報を得た。TSでは様々な変異をもつTgモデルを作成することにより関連蛋白との相互作用を解明し、異常回復のメカニズムの検討を試みた。基礎的研究の情報から分子標的が定められたものについて、NF1、NF2、TSの諸臓器の腫瘍性病変に対するインターフェロン $\gamma$ 遺伝子導入、化学予防薬、腫瘍細胞死を誘導す

る分子標的遺伝子導入による治療などを試みた。またオリコンティックアデノウイルスなどを用いた遺伝子治療の可能性を検討した。NF1の色素斑についてはメラニン産生を抑制する物質（アルトカルピンなど）を用いた実験を行った。TS 遺伝子の高精度の変異同定をもとにした出生前診断を行い、遺伝子変異と症状との相関を明らかにした。さらに遺伝子変異と関連蛋白の相互作用解明による重症化因子の同定によって分子標的を明らかにし、腫瘍発症抑制のための予防的治療法の開発を行った。TS で大脳の皮質結節が形成される分子機序を解明するために、Eker ラットの解析をすすめた。NF2 に合併する中枢神経系腫瘍の遺伝子解析を続け、分子標的を確定し、遺伝子導入治療を目指した。また、治療後の神経機能再生を促進するための基礎研究を継続した。

## 2. 臨床研究(既存の治療法の改良による各疾患への応用等の研究)

治療指針に沿った治療を実施し、その有用性を検討し、必要に応じて改定を行った。医療技術の進歩に伴う新しい治療法を積極的に取り入れ、NF1、NF2、TS に合併する病変に対する早期画像診断・治療などについて新たな治療指針への組み入れを目指して研究を続けた。また NF1 患者では激しい癢痒を認める場合があり、ナローバンド UVB を用いた治療を試みた。特に、先天性脛骨偽関節症に対して骨癒合判定装置を開発し、骨癒合程度を計測する手法の確立を目指した。TS では患者の p40 の治療薬としての可能性を検討した。

## 3. 疫学調査研究

前回の NF1、NF2、TS の全国規模の疫学調査から 10 年を経た今日、診断、治療法も大きく

変化を遂げ、各疾患の患者の疫学像も変化していると推測されたため、概要を把握するために疫学班とも綿密な協力体制をとり、3 回目の全国疫学調査を実施し、集計・解析した。NF1 に関する 4 回目の定点調査も行った。

### <XP>

XP は紫外線によって DNA に生じた傷を修復する酵素を欠損するために露光部に皮膚癌を生じる高発癌性遺伝疾患で、日本では除去修復能が低く、神経症状を伴う A 群が多い。まず正確な患者数把握のため、皮膚科研修指定病院 609 施設つき一次調査を行った。またバリエーション群の診断につき免疫沈降法の有用性を確認した。XPC 群細胞につき、直接シーケンス法で変異の同定を行い、XPE 群についてはユビキチン化を指標とした簡便法を検討した。XP やコケイン症候群 (CS) の遺伝子産物の生化学的、分子生物学的機能解析を行った。XPA の 60% に出現する神経症状に対する治療法開発のために酸化 DNA 損傷の修復能を検出する鋭敏なシステムを確立し、MRI 画像を用い神経合併症の病態を検討し、また、剖検脳を用いモノアミン、GABA 神経の障害を明らかにし、患者尿、髄液の酸化ストレス、神経障害マーカーを ELISA 法で定量した。

### (倫理面への配慮)

疫学調査、患者および家族の DNA の分析、腫瘍の遺伝子発現スクリーニング、既に他の疾患で使用されている薬剤の適応外投与や遺伝子治療などを行うに際して、その実施要綱や個人調査票、対象患者への説明文書や同意書などを作成し、事前に当該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・遺伝子解析研究に関する倫

理指針や各施設の倫理規定などを遵守して調査研究を行った。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. 研究結果及び考察

<NF1, NF2, TS>

1.基礎研究(分子レベルでの病因・病態の解明を目指して、研究をすすめた)

### ① NF1 の原因遺伝子産物であるニューロフィブロミンの新たな機能の解析

ニューロフィブロミンは細胞増殖と分化における役割が強調されてきたが、ヒト培養細胞において、RNA 干渉法 (RNA interference: RNAi) を用いたニューロフィブロミンの発現抑制により、アクチン細胞骨格の変化に伴う細胞運動能の亢進、マトリクス内への浸潤能の増加、マトリクス内での細胞塊形成がみられた。これは、Rho-ROCK-LIMK2 シグナルを介してアクチンの重合制御機構に異常が生じることによる形質変化であることが明らかになった。特にマトリクス内での細胞塊形成は神経線維腫形成機構のモデルになる可能性があると考えられた。(佐谷)

### ② NF-1 ノックダウン線維芽細胞における HGF 発現誘導シグナルの検討

NF-1 ノックダウン細胞において hepatocyte growth factor (HGF) 発現が亢進するシグナル伝達経路を明らかにする為、epidermal growth factor receptor (EGFR) family 遺伝子の発現パターンと下流のシグナル活性化について培養線維芽細胞で検討したところ、ErbB-2 が発現誘導され、下流の Src の活性化も確認され、HGF の発現がこれらのシグナル伝達経路を介して

誘導され、カフェオレ斑の発症に関与する可能性があることが示唆された。(古村)

### ③ NF2 の中枢神経腫瘍および神経損傷の病態解明と治療法開発

髄膜腫の悪性化には 1p loss に加えて多段階の遺伝子異常が関与していることが判明し、エピジェネティクス解析の有用性が示された。インターフェロン  $\beta$  遺伝子導入により中枢神経の損傷後のグリア瘢痕を抑制できる可能性が示唆され、神経皮膚症候群術後の課題である神経損傷に応用できる可能性が伺えた。また、聴性脳幹インプラント手術の有効性を確認した。(吉田純)

### ④ 超音波を用いたヒト NF1 細胞への IFN $\gamma$ 遺伝子の導入と増殖抑制効果の検討

超音波を用いて NF1 細胞に IFN  $\gamma$  遺伝子を導入することにより、細胞増殖が抑制されることが確認され、神経線維腫の非観血的な治療法の可能性が示唆された。(中山)

### ⑤ *IAI.3B* プロモーターを用いた NF1 に対する遺伝子治療に関する研究

転移性卵巣癌由来の *IAI.3B* 遺伝子とそのプロモーターを導入したオンコリティックアデノウイルス (AdE3-*IAI.3B*) を用いてヌードマウスに移植したヒト由来神経線維腫細胞に対する抗腫瘍効果を検討したところ高い抗腫瘍活性を示し NF1 に対する有力な遺伝子治療の可能性が示唆された。(濱田)

### ⑥ NF 細胞に対する TNF $\alpha$ の増殖能への影響に関する研究

NF1 培養細胞に対する TNF  $\alpha$  の作用を MTT assay、cell cycle analysis にて検討したと

ころ、増殖効果が認められた。この結果により NF1 に対する抗 TNF $\alpha$  抗体による治療の可能性が示された。(大塚)

#### ⑦ TS の原因遺伝子である *Tsc1*(hamartin)と *Tsc2*(tuberin)の神経細胞の分化や機能維持における役割の解明

培養神経細胞 PC12 を用い *Tsc1* と *Tsc2* をアンチセンスノックダウンした時の神経成長因子 (NGF) 刺激後の神経突起形成、hamartin と tuberin の発現を検討したところ異なる発現制御を受けていて、この違いがそれぞれの変異での症状の違いとなっている可能性が示唆された。(大野)

#### ⑧ TS のモデル動物である Eker ラットにおける hamartin、tuberin の上・下流のシグナル伝達の変動の解析

Eker ラットの腎臓・脳の腫瘍、過誤組織 (皮質結節) を対象とし、hamartin、tuberin、その上・下流の諸因子の発現とリン酸化を免疫染色と Western blotting により検討したところ、脳腫瘍、皮質結節での mTOR、p70S6K のリン酸化欠如と S6 リン酸化亢進から、mTOR、S6K 以外の因子の介在が示唆された。(水口)

#### ⑨ TS の遺伝子変異を起点とした発がんの連盟的首位性の解明と新規の遺伝性「皮膚症候群」のモデルの起始遺伝子(Bhd)の解明

TS 遺伝子ホモログ (*Tsc2*) 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 TS に対する新たな分子標的経路の可能性を示した。(樋野)

#### ⑩ p40 の TS における分子レベルでの病態解析 TS において特異的に減少する蛋白 p40 と精神

発達遅滞との間に強い相関が認められた。p40 のノックダウンや共沈実験で hamartin と p40 は結合し、互いの安定性に関与し、tuberin、hamartin コンプレックスの形成に関与することにより、本症の病態形成にかかわり合っている可能性が示唆された。(片山)

#### ⑪ アルトカルピンの NF1 皮膚病変(カフェオレ斑および神経線維腫を含む)治療剤(外用剤または経口剤)としての有用性の研究

アルトカルピンはマウスの悪性腫瘍細胞株を用いて抗悪性腫瘍剤としての可能性が報告されている。*In vitro* の実験でアルトカルピンがメラノサイト増殖を特異的に強力に抑制し、神経線維腫細胞の増殖抑制率もヒト線維芽細胞に対する効果とほぼ同等と考えられた。また、*in vivo* の実験でアルトカルピン軟膏は濃度依存性に、また外用期間依存性に、動物の真皮網状層下方に位置する毛包までも色素の減弱あるいは消失が観察された。以上よりアルトカルピンは NF1 の色素斑および真皮の色素異常症の治療薬になる可能性があると考えられた。(中山)

#### 2. 臨床研究(早期診断・新治療の開発を目指して、研究をすすめた)

##### ① NF1 の診断の為のより有用な検査法の検討

NF1 に特徴的な MRI 所見である unidentified bright objects (UBO) の 1 歳未満の出現率は低いですが、1 歳以降で高頻度に認められるので、NF1 の診断率を増加させられる。(大野) また、脳 MRI の T<sub>2</sub> 強調像で高信号を示し、apparent diffusion coefficient (ADC) の変化が脳組織学的変化の指標の一つになりうることを示唆された。(土田) また、NF1 に生じた悪性腫瘍の発見に FDG-PET が有用であった。(中川)



## ② NF1 の皮膚症状および合併症の新治療法に結びつく研究

NF1 の随伴腫瘍（神経線維腫、悪性トリトン腫瘍）の増殖能に関する研究では腫瘍の培養細胞を用いて、各種サイトカインの増殖・浸潤・転移能への影響について解析し、*in vitro* で悪性トリトン腫瘍は insulin-like growth factor (IGF) により浸潤能が増強することが明らかとなり、NF では TNF- $\alpha$  が、悪性トリトン腫瘍では nerve growth factor (NGF) が増殖能を増強することが明らかとなった。（大塚）

切断した上肢の病理学的検討により、瀰漫性神経線維腫の大出血は、血管の脆弱性と周囲の支持組織の脆弱性、先天的素因が複雑に関わって起きることを証明し、NF1 の乳癌症例から分離培養したリンパ管内皮細胞の生物学的特性解析を行い、リンパ行性転移メカニズムについて研究を進めた。（土田）

また、NF1 の癢痒に対し、ナローバンド UVB の全身照射を数人に行っているが、まだ評価中であるため、癢痒に関与すると思われる組織内の mast cell の profile の免疫組織化学的検討を行ったところ、NF1 に合併する神経線維腫はそのタイプにより腫瘍内 mast cell の数やヒスタミン陽性細胞の数に違いがあることが明らかになった。また電顕的観察より神経線維腫内の mast cell の動態もタイプによる違いがある可能性が推測された。（吉田雄一）

## 3. 疫学調査研究(疫学調査の準備が整い、調査を実施した)

神経皮膚症候群に関する 3 回目の全国規模の疫学調査を行った。推計患者数（年間推計受療者数）は NF1 : 5700、NF2 : 600、TS : 1900 で、1994 年調査に比べると NF2 の患者が増加していた。また、NF1 に関して 4 回目の定点モニタリ

ング調査（2003-4 年）を実施した。患者特性を性別に検討し、数項目で有意差のあることを確認した。NF2 の疫学傾向の推移を見る調査では、1994 年、1998 年調査は比較的類似部分が多く見られたが、1998 年、2006 年と比較すると後者は重症化傾向が見られた。（縣）

NF1 のモザイクに関する詳細な検討を行い、モザイクにおいても低い確率ではあるが、NF1 の子が生まれる可能性があり、遺伝相談に注意が必要であることが示された。（中川）

## <XP>

### ① XP の全国調査とバリエーション群の確定診断の手法の確立

皮膚科研修指定病院 609 施設を対象に一次調査を行い、回答（433 施設、71.1%）があった施設のうち、XP 患者を有する施設は 66 施設（15.2%）、全患者数は 222 名、男女比は男性 115 名、女性 107 名で、ほぼ 1 であった。西日本に患者が多くみられたが、ほとんどの施設で患者数は 5 名以下であった。また、相補性群を確定出来ていなかったバリエーション群疑いの 16 名について POLH の塩基配列を決定し、それら POLH 遺伝子異常によりポリメラーゼ H の蛋白が作られなくなることを免疫沈降法にて確認した。（錦織）

### ② XPC 群と XPE 群について日本国内に分布する変異アリルの実態の把握と簡便な診断法の開発

国内の XP-C 群細胞について新しいタイプの変異アリル（フレームシフト変異）を同定した。XPE 群の細胞に紫外線を照射した際に XPC タンパク質がユビキチン化を受けること、このユビキチン化が XP-E 群細胞で特異的に欠損していることを見出した。このユビキチン化を指標と

したE群の簡便な診断法について、検討を進めた。(菅澤)

### ③ 高発ガン性遺伝疾患であるXP、遺伝的早老症コケイン症候群(CS)、その類縁疾患の分子病態の解明

CSの原因遺伝子産物であるCSA、CSBの機能解析を行い、転写を阻害し細胞死を誘発する転写鎖上のDNA損傷を特異的に修復する「転写と共役した修復」(TCR)機構を解明した。また、XPG遺伝子に突然変異をもちXPとCSを合併する患者では、TFIIHの安定性に異常を示すこと、その結果、ホルモン受容体の転写活性化に異常を示すことを明らかにした。(田中)

### ④ 酸化的DNA損傷の修復能を細胞レベルで解析するシステムの確立

XPにおいて、本邦患者では高頻度(約60%)に出現する原因不明、進行性の神経学的異常に関する詳細な臨床所見をまとめ、酸化的DNA損傷の修復能を細胞レベルで解析する鋭敏なシステムを確立した。(森脇)

### ⑤ XPA患者の神経合併症の病態の解明と治療法の探索

XPAの1症例につき、6歳から18歳までの臨床症状と末梢神経伝導検査結果を、後方視的に検討し、神経症状の軽い早期より末梢神経伝導検査では異常を認め、経過とともに進行し、下肢優位、感覚神経優位の軸索障害を主体とする末梢神経障害が示唆された。(荻田)

### ⑥ XPAのモノアミン神経障害と酸化ストレスに関する臨床神経病理学的研究

XPA剖検脳のマイネルト核と脚橋被蓋核でのacetylcholine esterase (AChE) 表出低下を見

出した。AChE阻害剤の塩酸ドネペジルが有効である可能性が示唆された。また、XPAの喉頭ジストニアに対する少量レボドパ療法の有効性を確認できた。(林)

## 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の課題と考えられる。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。

XPは日本における患者数把握のための一次調査が終了し、診断の確定と診断法、治療法に貢献できる下地が揃った。

## 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

### <NF1、NF2、TS>

1990年にNF1、1993年にNF2、1993年にTsc2、1997年にTsc1の原因遺伝子が明らかにされ、NF1、NF2およびTSの遺伝子機能について研究が進んでいる。近年、病態プロテオミクスの進歩により微量な細胞内シグナル分子群の翻訳後修飾構造などの蛋白質解析が包括的に行われるようになった。前研究班はRNAiや新しい遺伝子発現手法によって、原因遺伝子とその関連蛋白の腫瘍抑制機能異常による症候発現機序を一部解明し、分子ターゲット設定による分子治療の可能性を確認した。TSの腫瘍発生機序の解明では、独創的な腎腫瘍モデルや大脳皮質病変モデルの確立によって前研究班が先駆的業績を挙げている。また病態生理上の知見から標的を定めた分子治療についても動物モデルでの効果が確認されている。しかし、腫瘍発生に予防的効果のある治療法やヒトでの臨床効果は現在まだ見出されていない。

本研究班は基礎医学研究者、臨床医、疫学研究者が一致協力して研究を推進し、分子、細胞レベルの病態生理解明をさらに進め、新しい治療法の開発をめざして組織的研究を行うものである。疫学班とも協力して全国規模の疫学調査を行い、患者のQOLなどの実態をリアルタイムに把握しているため、焦点を絞った研究の推進が可能である。各種対症療法 of 改善・改良や新治療法の開発により、臨床応用にも積極的に取り組んでいる。本研究は研究成果を実際の臨床治療における有用性と患者満足度の改善の形で早期実現することを目指して分子レベルでの包括的スクリーニングなど新技術による基礎研究に加えて、臨床面でも既存治療への応用や治療法の進歩に伴う治療指針作製・改定な

ど様々なアプローチをとる点に本研究班の特色がある。

### <XP>

XPは遺伝性疾患であり、日本固有の遺伝子が多くみられることから、海外の報告をそのまま当てはめることができないので、日本人の症例は、日本において解析する必要がある。日本では、XPのA群とV群が多いことから、歴史的に日本でXPの研究は進んでおり、田中亀代次博士によりA群の遺伝子が、花岡文雄博士によりV群の遺伝子がクローニングされた。XPの研究は日本がリードしている。患者も多く、診断、研究の需要があり、日本で研究を進展させる意義は大きい。

## 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発し、一般医からの临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) 研究内容の効率性について

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、XP の病態に多くの新しい知見を得た。細胞内において、プロテオミクス的手法によって、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17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
大塚藤男	Recklinghausen病	瀧川雅浩、 渡辺晋一	皮膚疾患最新の 治療2005- 2006	南江堂	東京	2005	218
Hino O., Kobayashi T. Okimoto K	Genetic and environmental factors in hereditary predisposition to tumors: a conceptual overview.	Leon P. Bignold.	Cancer: Cell Structures, Carcinogens and Genomic Instability.	Birkhäuser Verlag.		2006	269-292
Hino O	Federal headship of human hepatocarcinogenesi s.	Shigeki Kuriyama, Hitoshi Yoshiji	New Perspectives in Cancer Research and Therapy.	Research Signpost		2005	125-130

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
藤沢康弘、高橋毅法、 梅林芳弘、大塚藤男	神経線維腫症1型に生じた悪性ト リトン腫瘍	皮膚科の臨床	47 (7)	1003-1007	2005
大塚藤男	神経線維腫症1型	日本皮膚科学会 雑誌	115(6)	843-847	2005
Maegaki Y, Kurozawa Y, Hanaki K, <u>Ohno K</u>	Risk Factors for Fatality and Neurological Sequelae after Status Epilepticus in Children.	Neuropediatrics	36	186-192	2005
Ozawa T, Araki N, Yunoue S, Tokuo H, Feng L, Patrakitkomjorn S, Hara T, Matsumoto K, Fujii, <u>Saya H</u>	Neurofibromin, neurofibromatosis type 1 gene product, plays a role in cell motility by regulating the actin filament dynamics via the Rho-ROCK-LIMK2-cofilin pathway.	Journal of Biological Chemistry	280	39524- 39533	2005
<u>Saya H</u>	Molecular mechanisms of brain tumor invasion]	Nippon Rinsho	63 Suppl 9	61-67	2005
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	Medical Engineering & Physics	in Press		
Ishii T, Yasuda K, Akatsuka A, <u>Hino O</u> , Hartman PS, Ishii N.	A mutation in the SDHC gene of complex II increases oxidative stress, resulting in apoptosis and tumorigenesis.	Cancer Research	65	203-209	2005
<u>Hino O.</u>	Intentional delay of human hepatocarcinogenesis due to suppression of chronic hepatitis.	Intervirolgy	48	6-9	2005
Ma L, Teruya- Feldstein J., Behrendt N., Chen Z., Noda T., <u>Hino O.</u> , Cordon-Cardo C. Pandolfi P.P.	Genetic analysis of Pten and Tsc2 functional interactions in the mouse reveals asymmetrical haploinsufficiency in tumor.	Genes & Development	19	1779-1986	2005
Fujii H., Gabrielson E., Takagaki T., Ohtsuji M., Ohtsuji N. <u>Hino O.</u>	Frequent down-regulation of HIVEP2 in human breast cancer.	Breast Cancer Research and Treatment	91	103-112	2005
Yasen M, Kajino K, Kano S, Tobita H, Yamamoto J, Uchiumi T, Kon S, Maeda M, Obulhasim G, Arii S, <u>Hino O.</u>	The up-regulation of Y box binding proteins (dbpA and YB- 1) as prognostic markers of hepatocellular carcinoma.	Clinical Cancer Research	11	7354-7361	2005

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Orita H, Sakamoto N, Ajioka Y, Terai T, <u>Hino O</u> , Sato N, Shimoda T, Kamano T, Tsurumaru M, Fujii H.	Allelic loss analysis of early-stage flat-type colorectal tumors.	Annals of Oncology	17	43-49	2006
Yamamoto H, Oda Y, Yao T, Oiwa T, Kobayashi C, Tamiya S, Kawaguchi K, <u>Hino O</u> , Tsuneyoshi M.	Malignant perivascular epithelioid cell tumor of the colon: Report of a case with molecular analysis.	Pathology International	56	46-50	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-Dube syndrome	Virchow Archives	in press		
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	in press		
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.	International Journal of Oncology	in press		
Wei J, Chiriboga L, <u>Mizuguchi M</u> , Yee H, Mittal K.	Expression profile of tuberin and some potential tumorigenic factors in 60 patients with uterine leiomyomata.	Modern Pathology	18(2)	179-188	2005
<u>水口 雅</u>	結節性硬化症	Clinical Neuroscience	23(3)	256-257	2005
Arima T, Natsume A, Hatano H, Nakahara N, Fujita M, Ishii D, Wakabayashi T, Doyu M, Nagasaka T, <u>Yoshida J</u> .	Intraventricular chordoid meningioma presenting with Castleman disease due to overproduction of interleukin-6. Case report.	Journal of Neurosurgery	102	733-737	2005
Natsume A, Ishii D, Wakabayashi T, Tsuno T, Mizuno M, <u>Yoshida J</u> .	IFN-beta down-regulates the expression of DNA-repair gene. MGMT, and sensitizes resistant glioma cells to temozolomide.	Cancer Research	65	7573-7579	2005
Okada T, Ichikawa M, Tokita Y, Horie H, Saito K, <u>Yoshida J</u> , Watanabe M.	Intravitreal macrophage activation enables cat retinal ganglion cells to regenerate injured axons into the mature optic nerve.	Experimental Neurology	196	153-163	2005



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-Dubé 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

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
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
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 FoxO1 and TSC2 induces insulin resistance through activation of the mammalian target of rapamycin/p70 S6K pathway.	J Biological Chemistry	281	40242-40251	2006
<u>Hino O</u> , 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、片山一朗	血管線維腫	皮膚病診療	28(4)	443-446	2006
田崎典子、金田眞理、片山一朗	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		