

200936039A

厚生労働科学研究費補助金
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21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大塚 藤 男

平成22（2010）年3月

厚生労働科学研究費補助金

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21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大塚 藤 男

平成22（2010）年3月

目次

I. 総括研究報告

神経皮膚症候群に関する調査研究

大塚藤男..... 1

II. 分担研究報告

1. NF1 患者定点モニタリング研究

－モニタリング施設（班員施設）とそれ以外の施設との比較－

縣 俊彦..... 7

2. 結節性硬化症（TSC）患者医療費補助決定要因に関する研究

縣 俊彦..... 15

3. 神経線維腫および悪性末梢神経鞘腫における

テネイシン C とニューロナチンの発現に関する研究

師井洋一..... 21

4. 神経線維腫における血管増殖因子の発現機構に関する研究

川内康弘..... 23

5. メラノサイトの転写因子を介した細胞内シグナルと

カフェオレ斑発症機序について

古村南夫..... 27

6. 神経線維腫症 1 に関連する悪性末梢神経鞘腫瘍における

DNA メチル化異常の検索

中川秀己..... 31

7. 神経線維腫症 1 型における血中ヒスタミンおよび MIA に関する研究

吉田雄一..... 33

8. 福岡大学病院を受診した神経線維腫症 1 型患者における

アレルギー疾患の合併頻度とその治療

中山樹一郎..... 37

9. 頭部びまん性神経線維腫切除時に対する止血法に関する研究

大塚藤男..... 39

10. 神経線維腫症に伴う悪性末梢神経腫瘍に関する研究 坂根正孝	43
11. Neurofibromatosis 1 (NF1) にみられる Unidentified Bright Objects (UBOs) 倉持 朗	45
12. 融合プロテオミクスによる神経系細胞分化に関わる NF1 腫瘍抑制遺伝子関連タンパク質の解析 荒木令江	53
13. NF1 遺伝子産物の細胞内シグナル解析と腫瘍形成機序の研究 佐谷秀行	59
14. 結節性硬化症の顔面血管線維腫に対するラパマイシン軟膏外用療法に関する研究 片山一朗	63
15. 結節性硬化症における神経系分化異常の細胞学的解析 大野耕策	67
16. 結節性硬化症とその分子機構に関する研究 水口 雅	69
17. 神経皮膚症候群に関する調査研究 樋野興夫	71
18. 神経皮膚症候群に関する研究 大西五三男	75
19. 髄膜腫の網羅的エピゲノム解析 齋藤 清	81
20. 聴性脳幹インプラントを施行した NF2 症例の術後経過 齋藤 清	85
21. 神経線維腫症症例の聴力予後に関する調査研究 原 晃	87
22. 色素性乾皮症の現状把握：診断の確立と確定診断例のデータベース作成 XPA 遺伝子ノックダウンによる 色素性乾皮症 A 群における神経症状発症の機序の解明 錦織千佳子	89

23. 色素性乾皮症の診断に向けた分子細胞生物学的検討 菅澤 薫	93
24. 「色素性乾皮症やコケイン症候群における ヌクレオチド除去修復、転写の異常」に関する研究 田中亀代次	97
25. 神経皮膚症候群に関する調査研究 色素性乾皮症の神経障害に関する臨床神経病理学的研究 林 雅晴	101
26. D 群およびバリエント色素性乾皮症に生じた 皮膚悪性腫瘍に対する治療経験とその検討 倉持 朗	105
27. 神経皮膚症候群に関する研究 森脇真一	111
28. A 群色素性乾皮症の中樞神経病変：3T-MRI を用いた評価に関する研究 荻田典生	113
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	117

神経皮膚症候群に関する調査研究班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
主任研究者	大塚 藤男	筑波大学大学院人間総合科学研究科皮膚病態医学分野	教 授
研究分担者	中山樹一郎	福岡大学医学部皮膚科	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	教 授
	倉持 朗	埼玉医科大学医学部皮膚科	教 授
	中川 秀己	東京慈恵会医科大学皮膚科	教 授
	川内 康弘	筑波大学大学院人間総合科学研究科皮膚病態医学分野	准 教 授
	大西五三男	東京大学医学部附属病院整形外科・脊椎外科	講 師
	齋藤 清	福島県立医科大学医学部脳神経外科	教 授
	古村 南夫	島根大学医学部皮膚科	准 教 授
	吉田 雄一	鳥取大学医学部皮膚科	准 教 授
	樋野 興夫	順天堂大学医学部病理・腫瘍学	教 授
	片山 一朗	大阪大学大学院医学系研究科皮膚科	教 授
	大野 耕策	鳥取大学医学部脳神経小児科	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
	縣 俊彦	東京慈恵会医科大学環境保健医学	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	大阪医科大学皮膚科	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ヒト細胞生物学グループ	教 授	
菅澤 薫	神戸大学バイオシグナル研究センター	教 授	
研究協力者	原 晃	筑波大学大学院人間総合科学研究科聴覚平衡機能制御医学分野	教 授
	坂根 正孝	筑波大学大学院人間総合科学研究科運動器系制御医学分野	准 教 授
	大原 國章	虎の門病院皮膚科	部 長
	師井 洋一	九州大学大学院医学研究院皮膚科	准 教 授
	夏目 敦至	名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科	助 教
	荒木 令江	熊本大学大学院医学薬学研究部腫瘍医学	准 教 授
事務局	中村 泰大	筑波大学大学院人間総合科学研究科皮膚病態医学分野 〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1 TEL 029-853-3128 FAX 029-853-3217 e-mail ynakamura3@md.tsukuba.ac.jp	講 師
経理事務担当者	菅谷 哲宏	筑波大学医学系支援室外部資金会計係 TEL 029-853-3033 FAX 029-853-6309 e-mail sugaya.tetsuhiro.ge@un.tsukuba.ac.jp	係 長

I. 總括研究報告

神経皮膚症候群に関する調査研究

研究代表者 大塚藤男 筑波大学大学院人間総合科学研究科（医学）
皮膚病態医学教授

研究要旨

神経皮膚症候群は皮膚と神経系に腫瘍性病変を生じる遺伝性症候群であり、神経線維腫症 1 (NF1)、神経線維腫症 2 (NF2) および結節性硬化症 (TS) を主な対象疾患としている。本研究班では、昨年度に引き続き高発癌性遺伝性疾患である色素性乾皮症 (XP) を加えた 4 疾患を主要対象疾患として調査研究を行った。臨床研究として、これらの疾患の病態の解明、新規診断法、治療法の開発を行い、基礎研究として分子レベルでの病態解明、根治的分子治療法の開発、大規模疫学調査を行い全国レベルでの 4 疾患の実態把握を行った。本年度は、神経皮膚症候群の多彩な病態の分子レベルでの解明が昨年度に引き続いて進捗し、対象疾患に対する将来の病態解明、診断法、治療法の確立に向けた準備がさらに進捗した。

A. 研究目的

1990 年代に神経線維腫症 1 (NF1)、神経線維腫症 2 (NF2)、結節性硬化症 (TS)、色素性乾皮症 (XP) 各亜群の原因遺伝子がクローニングされ、それぞれの遺伝子の生化学的機能に関する研究は飛躍的に進み、各疾患の病態に対する理解も格段に進歩している。しかしながら、まだ各疾患の病態が明らかにされたとは言い難く、特に治療は対症療法のレベルにとどまっており、根本的治療法の開発にはほど遠い状況で、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。本調査研究の目的は、各対象疾患の疫学、病態を明らかにし、新しい疾患診断法、治療法を開発することを目的とする。

B. 研究方法

1. 基礎的研究（新しい治療法の開発に関連する病態研究）

5 例の正常皮膚（神経線維）、19 例の皮膚の NF、15 例のびまん性 NF、15 例の蔓状 NF と 4 例の MPNST のパラフィン包埋標本を使って免疫組織化学染色を行い、良性 NF と MPNST についてテネイシン-C と neuronatin の免疫組織化学的に発現を検討し、またそれらの発現を細胞増殖マーカーである

Ki-67 と比較検討した。

代表的な血管増殖因子である VEGF の神経線維腫における過発現機構を明らかにするために VEGF のプロモーター領域に結合して VEGF の転写を促進する転写因子 HIF-1 α の発現を real-time RCR を用いて検討した。NF1 遺伝子発現をノックダウンさせるレンチウイルスを HaCaT 細胞に感染させ、GFP 選択により neurofibromin の発現がコントロールの約 10% にノックダウンされた NF-HaCaT 細胞を作製し、この NF-HaCaT 細胞の各種血管増殖因子の発現を real-time RCR にて検索した。

メラノサイトにおける neurofibromin の機能を調べるために、メラノサイトにおいて NF1 遺伝子をノックダウンし、各種シグナル伝達系の活性化・抑制状態を調べた。

ヒト悪性末梢神経鞘腫瘍 6 細胞株において、腫瘍抑制遺伝子 *BRCA1*、*MLH1*、*p14 (ARF)*、*p16 (INK4a)*、*p27 (KIP1)*、および、がん精巢抗原遺伝子 *MAGEA1*、*MAGEA2*、*MAGEA3*、*MAGEB2*、*SSX4* の 5' 直上 CpG アイランドのメチル化状態を methylation-specific PCR、それらの遺伝子発現を real-time reverse transcription-PCR で解析した。

Neurofibromin の神経系細胞内機能とその欠損に

よる細胞増殖分化異常の機構を明らかにするため、RNA 干渉 (siRNA) 法を用いた NF1 発現抑制によって、神経系細胞 PC12 に及ぼす NGF による分化誘導への影響を解析し、生じた表現形の細胞内責任シグナル分子群を、融合プロテオミクスを用いて詳細に検討した。

神経線維腫の病理組織を上皮間葉転換 (epithelial mesenchymal transition: EMT) 誘導転写因子について染色することにより、神経線維腫と上皮間葉転換 (EMT) の関連について検討を行った。さらにニューロフィブロミンの発現を抑制することが細胞の間葉系性質を増強させるか否かについて検討を行った。

マウス胚性腫瘍 (EC) 細胞株の培養神経細胞分化誘導系を用い、結節性硬化症原因遺伝子の機能について、細胞学的検討を行った。

髄膜腫 23 例、異型髄膜腫 6 例、異型髄膜腫 cell line 3 系統について、過メチル化遺伝子同定のための一次スクリーニングとして、MCAM (Methylated CpG islands amplification microarray) を施行し、その結果に基づき pyrosequencing を行った。また、pyrosequencing にて著明な過メチル化の認められた 1 遺伝子につき、RT-PCR にて発現解析を行った。

XPE、XPD、CSB の生化学的、分子生物学的機能解析を行った。未知の UV'S/A 遺伝子について、微小核導入法や CGH array 法を用い原因遺伝子の同定を試みた。

細胞融合による遺伝的相補性テストや宿主細胞プラスミド再活性化法により、XP-C 群と同定された国内の患者由来の培養細胞からゲノム DNA を調製し、XPC 遺伝子を構成する 16 のエクソンとその前後のイントロンの一部を含む領域をそれぞれ PCR 増幅して、直接シーケンス法により変異の同定を行った。また、同じ患者細胞から全 RNA を調製し、RT-PCR 法による XPC 全長 cDNA の増幅と塩基配列の決定、リアルタイム RT-PCR 法による XPC mRNA の定量解析、DNA マイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現解析を行ったほか、ウエスタンブロット法による XPC やその他のタンパク質発現解析を行った。

XPA8 例と XPD1 例の尿において、HEL と DNA 酸化ストレスマーカー (8-OHdG)、銅イオン還元反応を利用したトータルな抗酸化能を短時間で測定する potential antioxidant (PAO) を定量した。

XPA・CS のそれぞれ 5 剖検例の側頭葉皮質、大脳基底核、小脳、脳幹の連続切片において JaICA 製 TG モノクローナル抗体による免疫染色を行った。

紫外線感受性試験、不定期 DNA 修復能測定 (UDS)

など各種 DNA 修復試験や分子生物学的手技を駆使して XP、CS などが疑われた患者の臨床型と細胞生物学的動態、遺伝型との関連を詳細に検討した。

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)

頭部びまん性神経線維腫の外科治療において、出血を軽減するための止血の工夫として、①術直前の腫瘍周囲への絹糸結紮による止血 (集束結紮法)、②超音波凝固切開創値による止血切除を併せて 3 例行い、その出血量につき検討した。

副作用の少ない結節性硬化症の皮膚病変の治療薬として、ラパマイシンの外用薬を作製し結節性硬化症患者の皮膚病変の治療を試みた。

XPA 症例 10 例に対して 3 テスラ (3T) 頭部 MRI を行った。① 3D-T1 強調画像から脳容積の算出 (volumetry)、② 拡散テンソル画像解析による白質 FA (fractional anisotropy) 値の算出、③ MR spectroscopy (MRS) による代謝解析を行った。

3. 疫学調査研究

NF1 患者背景について調査した上で ELISA 法により血中のヒスタミン、MIA 値の測定を行い、統計学的に解析した。

福岡大学を受診した NF1 患者全例について後ろ向きに、初診時年齢、性別、既往症、合併症、NF1 の症状およびその治療について調査した。アトピー性皮膚炎、気管支喘息、アレルギー性鼻炎を合併している場合はその治療についても調査した。

2002 年 4 月より 2009 年 8 月までに、筑波大学整形外科に入院、手術を施行した神経皮膚線維腫症を疫学調査した。NF1 の定点モニタリング調査を行った。

TSC 全国調査 2 次調査の患者情報を基に公費負担の有無で患者を分類し、関連する要因を検討した。

平成 19-20 年度に引き続き、色素性乾皮症 (XP) の一次調査によって明らかとなった患者を対象に二次調査を行なった。

C. 研究結果

< NF1, NF2, TS >

1. 基礎研究 (分子レベルでの病因・病態の解明)

神経線維腫と悪性末梢神経鞘腫瘍におけるテネイシン-C とニューロナチンの発現

すべての正常神経、皮膚の NF、びまん性 NF および蔓状 NF では TnC、Nnat の発現を認めなかつ

た。MPNSTでは、全例にこれら糖タンパク質の高発現を認めた。Ki-67の発現はTnC、Nnatの発現に相関し、同様の発現パターンを示した。悪性化に伴い高発現するTnCとNnatは、MPNSTと良性NFを鑑別するために有用なマーカーであり、悪性化の早期発見において強力な診断ツールとなる。また、これらのタンパク質は今後の治療のターゲットとなる可能性が示唆された。(師井)

神経線維腫における血管増殖因子の発現機構

神経線維腫においてHIF-1 α の発現亢進が認められ、HIF-1 α がVEGFの発現を亢進させていることが明らかとなった。さらにneurofibrominの発現が非感染細胞の約10%にノックダウンされたNF-HaCaT細胞を作製したところ、このNF-HaCaT細胞では、VEGF、bFGFなどの主要な血管増殖因子は、非感染HaCaT細胞より発現が亢進していた。NF1におけるneurofibromin遺伝子発現の減弱が、直接血管増殖因子の発現増強に結びついていることが明らかとなった。(川内)

メラノサイトの転写因子を介した細胞内シグナルとカフェオレ斑発症機構

NF1をノックダウンすると、メラノサイトでadenylate cyclaseを制御するneurofibrominの機能(non-Ras function)が低下しcAMPシグナル低下が起こり、PARsが発現誘導・活性化され、c-Kitシグナルを介して転写因子TFE3/TFEB (Mitf転写因子ファミリー)が発現亢進しメラノサイトの増殖能が亢進した。また、その下流の因子の転写活性をスクリーニングしたところ、E2FやTFE3とともに細胞周期を制御するDP-1の活性上昇がみられた。また、NF1ノックダウンメラノサイトをSCF等で増殖刺激すると、cAMPシグナル低下とc-Kitシグナルの上昇の相補的効果により、TCF4aやLEF1、cyclinD1等のWntシグナル関連転写因子の発現が亢進する。LEF1はWntシグナルの活性化によってMitfを発現させメラノサイトを分化させるが、TCF4aは反対にMitfを抑制しメラニン生成を低下させる。ユビキタスな転写因子がNF1において様々なシグナル伝達経路に関与していることが示唆され、カフェオレ斑の病態解明の手がかりとなることが期待された。(古村)

神経線維腫症1に関連する悪性末梢神経鞘腫瘍におけるDNAメチル化異常の検索

解析した腫瘍抑制遺伝子のうち、p16の異常メ

チル化と発現抑制が細胞株HS-sch-2で認められた。一方、解析したがん精巣抗原遺伝子において、MAGEA1、MAGEA2、MAGEA3、MAGEB2において少なくとも1つ以上の細胞株で、異常脱メチル化と異常発現が認められた。悪性末梢神経鞘腫瘍で、p16のメチル化による不活化、および、MAGEA1、MAGEA2、MAGEA3、MAGEB2の脱メチル化による異常発現がみられる可能性が示された。(延山)

融合プロテオミクスによる神経系細胞分化に関わるNF1腫瘍抑制遺伝子関連タンパク質の解析

siRNAによりNF1発現を抑制したPC12は、神経突起伸長が経時的に阻害され、細胞骨格系の制御異常、運動能の亢進が観察された。高感度プロテオミクスiTRAQ法を用いて、約1600種のPC12細胞内発現蛋白質を同定し、その内、NGF刺激によって特異的な発現差異を示す72種の蛋白質を同定した。さらにNF1発現抑制により、NGF刺激PC12内で特異的に発現が変動する38種の蛋白質を確認した。これらにはRho、Rac、Cdc42、Rab、ERK、PAK、PI3Kに加えて、新規の腫瘍関連分子であるmTOR経路調節因子Translationaly controlled tumor protein (TCTP)等が含まれており、これらが総合的に神経系細胞分化異常と腫瘍形成に関連すると考えられた。(荒木)

NF1遺伝子産物の細胞内シグナル解析と腫瘍形成機構の研究

神経線維腫に見られる、1)肥満細胞の浸潤、2)線維芽細胞、シュワン細胞、血管上皮細胞の増生、3)フィブロネクチンやヒアルロン酸などを中心とした細胞外マトリクスの集積、などの特徴的な病理像は上皮間葉転換(epithelial mesenchymal transition: EMT)シグナルの亢進によって引き起こされる線維性疾患に類似した所見であることを見出した。細胞運動能の亢進と集塊形成には間葉系細胞としての性質が関与していることが判明し、間葉系細胞としての性質を抑制することがNF1患者の多発性神経線維腫の治療戦略となる可能性が示唆された。(佐谷)

結節性硬化症における神経系分化異常の細胞学的解析

EC細胞をレチノイン酸刺激後、結節性硬化症原因遺伝子産物ハマルチンとツペリンは神経細胞の細胞体と神経突起およびグリア細胞の細胞体に発現が認められた。また、EC細胞にツペリンを一過性に過剰発現させると、神経細胞に分化した。一方、

siRNA でハマルチン、ツペリンの発現をノックダウンした EC 細胞ではリン酸化 S6 蛋白質の発現が上昇し、細胞周期の異常および MAT1 の発現上昇が見られた。(大野)

結節性硬化症とその分子機構に関する研究

P-Rex1 単独の強制発現系で、活性型 Rac1 の増加が見られた。P-Rex1 とともに TSC1 と TSC2 も同時に強制発現させると、さらに活性型 Rac1 の増加が見られた。P-Rex1 単独の強制発現系で、わずかではあるが活性型 Rho の増加が見られた。これらの結果から、P-Rex1 の Rac1 に対する GEF としての機能を確認できた。(水口)

Tsc2 変異腎がんの腫瘍抑制

ヒトの中皮細胞において特異的に高発現する Mesothelin 遺伝子のホモログである Erc のノックアウトマウスと Tsc2 ノックアウトマウスの交配実験において Erc ホモ変異体により腎腫瘍の成長が著しく抑制される結果を得た。また、Erc が関わる反応経路が腫瘍発生をコントロールする標的の一つであるとの知見を得た。さらに、ERC 遺伝子産物に対する抗体を作製し抗体治療による腫瘍抑制効果を認めた。(樋野)

髄膜腫の網羅的エピゲノム解析

髄膜腫に対する新たな治療開発に結び付けるため、髄膜腫発生及び悪性転化における腫瘍関連遺伝子プロモータ領域の hypermethylation の関与の有無につき検討した。髄膜腫において、悪性化に伴いメチル化の蓄積傾向を示す遺伝子が存在することがわかった。また髄膜腫においては、血管新生系のネガティブフィードバックとして機能する可能性のある HIF3A の発現が低下しており、これは DAC にて発現が回復することから、DNA 過メチル化が HIF3A の発現抑制機構として重要な役割を果たしていると推察された。(斎藤)

2. 臨床研究 (早期診断・新治療の開発)

頭部びまん性神経線維腫外科治療における止血法の検討

びまん性神経線維腫を含めた頭部の易出血性病変切除の際に出血軽減の工夫として、以前より集束結紮法、頭皮ターニケット、ネラトンカテーテルによる止血などが報告されているが、今回の検討においては、集束結紮法では静脈灌流を阻害し十分な止血

効果が得られないこともあった。新たな止血法として、超音波凝固切開装置を使用した但其の止血効果は高く、今後びまん性神経線維腫外科治療における止血の新たな一法になると考えられた。(大塚)

Neurofibromatosis1 (NF1) にみられる Unidentified Bright Objects (UBOs)

UBOs は、頭部 MRI で NF1 の児の半数以上で観察される、T2 強調画像で高信号を呈する病変であり、Optic pathway glioma や Moya-Moya disease など、他の NF1 との合併が著明なものと共に、NF1 での存在を、認識しておくべき病変である。淡蒼球、内包、大脳脚、小脳、脳幹部などに好発するが、浮腫や、周囲への mass effect は無く、通常の占拠性病変でみるような神経学的症状はみられない。自験例の UBOs では、中小脳脚、淡蒼球、視床で、コントロール群に比し、有意な ADC (apparent diffusion coefficient) 値の上昇がみられた。ADC 値上昇の、真の理由は、やはり未知ではあるが、NF1 症例に於ける、脳組織学的変化の指標の一つになりうる事が、示唆された。(倉持)

神経線維腫症に伴う悪性末梢神経腫瘍に関する研究

末梢神経由来悪性腫瘍を合併した症例は、3 例であった。後腹膜に巨大腫瘍を呈した 2 例では、椎体に浸潤し部分切除となった症例では、短期で局所再発、遠隔転移を生じ、化学療法、放射線療法に抵抗した。全切除可能であった症例は、術後 2 年で再発は起こっていない。頸椎、脊柱管内、腕神経叢に発生した症例では、急速浸潤し、化学療法、放射線療法に抵抗し、発症後 3 週で呼吸不全 12 週で死亡となった。病理では、MPNST と PNET、Triton 腫瘍の混在した像が認められた。(坂根)

結節性硬化症の顔面血管線維腫に対するラパマイシン軟膏外用療法

ラパマイシン内服錠を主剤、0.03% タクロリムス軟膏を基剤として 0.2% ラパマイシン軟膏を作製し、結節性硬化症患者 8 名に対し、顔面左右の同程度の血管線維腫の一方にラパマイシン軟膏、他方に基剤のみを 12 週間外用した。12 週終了後、ラパマイシン軟膏外用側は、すべての患者で全体評価及び紅色調・平坦化などの各評価項目すべてにおいて、コントロールと比較して有意に改善が認められ、結節性硬化症の顔面血管線維腫に対し、ラパマイシン軟膏外用療法は副作用の少ない有効な治療法と考えられ

た。(片山)

先天性脛骨偽関節症の偽関節部分の骨癒合・骨癒合強度評価が可能な装置の開発

術中に用いる長軸31mmの小型プローブを骨計測用に新たに開発し、臨床評価できないか検討した。プローブを小型に改良後も高精度にET angleの計測が可能であり、また臨床評価においても、先天性脛骨偽関節症の患者の骨癒合・骨癒合強度を定量的に評価可能であった。(大西)

聴性脳幹インプラントを施行したNF2症例

現状ではNF2患者のABI装用の有用性はまだ不十分なものの、環境音を聴取できる状況は患者にとって極めて有益である。ABIが保険適応下であれば、より早期の良い条件下に本症例にABI治療を導入する事も可能であった。今後、薬事承認も含めてさまざまな条件をクリアする必要があるが、人工内耳で聴覚獲得の困難な症例に対しABIの適応を考慮できえる状況が望まれる。(斎藤)

神経線維腫症II型の聴力予後に関する調査研究

筑波大学病院耳鼻科を受診した神経線維腫症II型症例11例について検討した。11例中10例に両側聴神経腫瘍を認めた。残る1例は一侧の聴神経腫瘍および多発する神経鞘腫・髄膜腫を伴い、神経線維腫症II型の診断に至った。11例21耳について検討した結果、ほとんどの症例で難聴進行には左右差がみられた。症例によっては、生命・身体機能に影響する他の腫瘍の治療が優先され、結果として聴神経腫瘍については経過観察のみの症例も6例8耳で認められた。自然経過で高度難聴に至ったのは、14耳中8耳であった。有効聴力残存時に治療施行された7耳において、治療直後あるいは治療後の経過観察中に聴力が悪化した例も手術：5耳中3耳、放射線治療：4耳中2耳と認められた。現在までの経過で21耳中、高度難聴12耳、中等度難聴4耳、有効聴力残存は5耳であった。(原)

3. 疫学調査研究

NF1患者定点モニタリング

神経線維腫症1の全国調査結果を研究班の班員が所属しているモニタリング(班員)施設とその他の施設で比較したところ、対象の基本属性(性別・年齢・結婚歴)については差は見られなかった。班員施設では他の施設でNF1と診断され、転院してくる

患者が多かった。また、班員施設ではその他の施設に比べ、個々の症状別では症状が少ない者が多かったが、重症かつ悪化する患者が多かった。(縣)

神経線維腫症1型における血中ヒスタミン、MIAについての検討

調査した28例中7例(25%)にかゆみがみられた。また、かゆみのみられた7例のうちアトピー性皮膚炎の合併が4例にみられた。かゆみを合併した例ではヒスタミンがやや上昇している例もみられたが、かゆみのない群と比較して有意差はなかった。NF1では健常人と比較して血中ヒスタミンの上昇はみられなかった。MIAについては25例で検討を行った。MIAはNF1、健常人とも小児では高値を示す傾向があったが、NF1では有意に高値であった($p < 0.05$)。(吉田)

神経線維腫症1型患者におけるアレルギー疾患の合併頻度とその治療

1997年から福岡大学を受診した患者は122例で、アレルギー疾患の合併は20例にみられアトピー性皮膚炎12例、気管支喘息10例、アレルギー性鼻炎2例であった。健常人との罹患率についてはもう少し大規模な調査が必要と考えられたが、アトピー性皮膚炎は比較的合併しやすい病態と考えられた。(中山)

結節性硬化症(TSC)患者医療費補助決定要因に関する研究

TSCは国の難病(治療対象疾患)には認定されていないが、何らかの特定疾患と認定され、治療を受けている患者が半数以上であった。また、痙攣発作の有無が公費負担の要因として大きな役割を占めていた。医療者は、日常診療、地域連携活動においても、患者情報を充分入手し、患者及び家族のための最適な方策を検討する必要があると考えられた。(縣)

< XP >

色素性乾皮症二次調査

平成19・20年度に行った一次調査において色素性乾皮症患者有りと回答した施設に二次調査を依頼し、その患者のプロフィールをデータベース化した。年齢分布は11-20歳が50名で最も多く、約半数がA群患者で、25%がV群という分布を示し、A群の患者は11-20歳をピークに0歳から40歳

までに分布し、バリエーション群の患者は51-60歳をピークに11歳から90歳にわたり、以前の統計と比較すると、A群の患者の寿命が延びている事が窺える。また、以前のデータと比べるとA群患者への遮光指導が徹底し、低年齢層のA群における発がん率は減っている。一方で、高齢者の腫瘍を合併する患者のほとんどがバリエーション群と思われ、これら患者の早期診断と遮光指導が必要であることがわかった。(錦織)

色素性乾皮症の診断に向けた分子細胞生物学的検討

XPC 遺伝子の突然変異は検出されなかった患者細胞で、DNA マイクロアレイを用いた網羅的な遺伝子発現解析から示唆された、いくつかのDNA修復関連タンパク質の発現をウエスタンブロット法により調べたところ、ファンコニ貧血症の原因遺伝子産物の一つであるFANCD2タンパク質の発現がこの患者細胞で顕著に低下していることを見出した。さらに、日本人XP-C群患者由来の細胞を細胞バンクから入手し、XPC 遺伝子の突然変異の同定を試みた。その結果、ゲノムDNAレベルで塩基配列の異常が見出されなかったことに加え、mRNA発現レベル、XPCタンパク質発現、紫外線損傷修復速度など、さまざまな点において上記の患者細胞と非常に類似した性質を示すことが明らかになった。すなわち、従来の解析法ではXP-C群が示唆されるような症例で、実際にはXPC 遺伝子以外の異常が原因となっているケースがわが国において複数存在する可能性が考えられた。(菅澤)

色素性乾皮症やコケイン症候群におけるヌクレオチド除去修復、転写の異常

ヌクレオチド除去修復 (nucleotide excision repair: NER) 機構に異常を持つ色素性乾皮症 (xeroderma pigmentosum: XP)、コケイン症候群 (Cockayne syndrome: CS)、紫外線高感受性症候群 (UV-sensitive syndrome: UV^s) の原因遺伝子産物の機能解析やクローニング、及び、その欠損による患者の分子病態解析を研究目的とし、1) 紫外線損傷部位におけるDDB2 (XPE) ユビキチンリガーゼ複合体の機能とその活性制御機構の解析、2) XPD新規蛋白質複合体 (MMXDと命名) の同定と機能解析、及び患者細胞におけるMMXD機能異常についての解析、3) CSBのDNA topoisomerase I-DNA covalent complexの修復過程における役割と患者における異常についての解析、4) 原因遺伝子が未知のUV^s/A群 (Kps3

患者) UV^sについて、当該原因遺伝子のクローニングをめざし、マウス単一染色体移入、CGH array法による当該遺伝子の絞り込み、を行った。(田中)

色素性乾皮症の神経障害に関する臨床神経病理学的研究

色素性乾皮症 (XP) の神経症状への抗酸化療法開発を目指して酸化ストレス研究を進めた。A群XP (XPA)・D群XP患者で尿・髄液中の酸化ストレスマーカーを測定したところ、一部のXPA患者で尿中の抗酸化能の低下、髄液中DNA酸化ストレスマーカーの上昇が認められた。生体内に長時間残存するDNAの酸化ストレスマーカー thymidine glycolに関する剖検脳での免疫組織化学染色では、XP > Cockayne 症候群に、淡蒼球・小脳歯状核変性へのDNA酸化ストレスの関与が示唆された。(林)

色素性乾皮症診断の過程で経験した群未確定症例の新規相補性群の可能性についての解析

これまで維持してきた色素性乾皮症 (XP) 診断センターで解析した症例 (保因者診断、出生前診断は除く) 283例中、108例のXP患者を新たに見出した。その中で8例は各種DNA修復試験を駆使するにもかかわらずXP相補性群の確定が困難であった。その中の3例を分子遺伝学的に詳細に解析したところこれらの患者は神経症状非合併の軽症皮膚型新規XP群である可能性が強く示唆された。(森脇)

A群色素性乾皮症の中樞神経病変：3T-MRIを用いた評価

XPA症例10例について3テスラ (3T) 頭部MRIを用いて中樞神経系を評価した。全ての症例でコントロール症例と比べて脳全体の容積が小さく、XPAにおける小頭症が示された。脳容積の増大は6歳前後で停止し、18歳以降では灰白質の萎縮が目立った。健常者の大規模な検討と比較すると、1歳から9歳の症例における灰白質の成長がみられず、18歳と20歳の症例では極端に減少していた。このことからXPAにおいてはそもそも生下後の成長過程が遅延するとともに、思春期以降に極端な脳萎縮に進むと考えられる。FA値 (神経線維の異方性) は6歳頃には正常より低下し、18歳で顕著に低下した。MRSは20歳の症例で低下していた。(荻田)

D. 健康危険情報

なし

Ⅱ. 分 担 研 究 報 告

NF1 患者定点モニタリング研究 ーモニタリング施設（班員施設）とそれ以外の施設との比較ー

研究分担者 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 1（NF1、レックリングハウゼン病）の定点モニタリング研究を継続して行うこととした。

個人情報保護法（2005 年 4 月完全実施）におけるプライバシー保護が叫ばれる今日、多くの誤解、曲解もあろうが、疫学研究、医学研究に大きな障害となりうる可能性が指摘されているので、それを乗り切る方策の検討を充分に行った。

神経皮膚症候群調査研究班班長等との討議、および他の研究班の状況を鑑み、神経皮膚症候群調査研究班の臨床班員を対象とするモニタリング調査を行うことと決定した。

そして、神経線維腫症 1 の全国調査結果を研究班の班員が所属しているモニタリング施設とその他の施設で比較した。

対象の基本属性（性別・年齢・結婚歴）については、差は見られなかった。

モニタリング施設では他の施設で NF1 と診断され、転院してくる患者が多かった。

モニタリング施設ではその他の施設に比べ、個々の症状別では症状が少ない者が多かったが、重症かつ悪化する患者が多かった。

柳澤裕之	東京慈恵会医科大学・環境保健医学
稲葉 裕、黒沢美智子	順天堂大学衛生学
金城 芳秀	沖縄県立看護大、大学院
柳 修平	東京女子医大、大学院
河 正子	東京大学、大学院ターミナルケア学
佐伯圭一郎	大分看護情報大学、大学院、保健情報
島田三恵子	大阪大学大学院医学系研究科
西川浩昭	日本赤十字豊田看護大
廣田良夫	大阪市立大学公衆衛生学
上原里程、中村好一	自治医科大学公衆衛生学
太田晶子、永井正規	埼玉医科大学公衆衛生学
中山樹一郎	福岡大・皮膚科
新村真人	東京慈恵会医科大学皮膚科
大塚藤男	筑波大、皮膚科

A. 研究目的

個人情報保護法（2005 年 4 月完全実施）におけるプライバシー保護が叫ばれる今日、多くの誤解、曲解もあろうが、疫学研究、医学研究に大きな障害となりうる可能性が指摘されている。

個人情報保護に関する流れは、1980 年の OECD 理事會勧告に始まり、わが国では 2003 年には「個人情報の保護に関する法律」が成立した（2005 年 4 月完全実施）。そこでは、個人情報提供に関し本人の同意が求められ、適用除外 5 主体に関しては、ある程度の自由はあるものの、学術研究活動には多くの制約がつくこととなった。

また、「疫学研究に関する倫理指針」（平成 14 年 6 月、16 年 12 月、17 年 6 月、文部科学省、厚生労働省）なども公表され、医学研究実施の指針となった。

特定疾患の疫学に関する研究班では、臨床研究班と共同で、大腿骨頭壊死、神経線維腫症 1（NF1）に

関し、(定点)モニタリング調査を実施している¹⁻³⁸⁾。定点モニタリングは、3つの主目的をもった疫学研究を進める際の方法論として始まったが、今回個人情報保護の流れも受け、再検討の必要性も考慮されている。

2006年には神経線維腫症1(NF1、レックリングハウゼン病)の全国調査が行われた。大規模特定モニタリング対象施設も、調査対象に含まれる可能性が高い。地域癌登録などを参考に個人情報保護法、インフォームドコンセントの取り扱い、調査方法、内容、研究の進め方など、十分検討し、実効性の高い大規模特定施設での臨床像、予後調査を実施する。まずは、全国調査の結果より、モニタリング施設を選定し、それ以外の施設との比較を行い、その特性を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

2006年にはNF1(神経線維腫症1)の全国調査を実施した。自治医科大学(特定疾患の疫学に関する研究班全国調査担当所属)に研究計画書を提出し、倫理審査委員会の審査を受け承諾された。2006年初頭に一次調査を実施し、「患者あり」の返答施設に対し二次調査を実施した。

そこで、班員および研究協力者が所属する施設・診療科をモニタリング施設(以下では班員施設)とした。診療科を対象としているので、複数の診療科を有する大学病院等の場合には、班員等が所属していない診療科の患者はその他の施設の患者として扱った。班員施設対象となった診療科でも患者の報告がない診療科が存在するため、今回の対象となった診療科は9施設、10診療科となった。

そのモニタリング施設と、それ以外の施設との比較を行い、その特性を明らかにする。

C. 研究結果

班員施設(9施設10診療科)に属する患者数は255名(19.2%)、その他の施設に属する患者数は1,074名(80.8%)であった。

基本属性の確認

班員施設とその他の施設で患者の基本属性が異なっているのでは、その後の比較に影響する可能性があるため、性別、年齢、結婚歴について比較したが、差は見られなかった。(表1-3)

医療機関

初診医療機関

班員施設では、その他の施設に比べ、初診の割合

が低い。班員施設は専門医療機関であるため初診で訪れる者は少ないと判断される。(表4)

診断医療機関

班員施設では、その他の施設に比べ、NF1と診断した患者の割合が低くなっている。診断が比較的容易な疾患であるため、班員施設以外でも正確な診断が可能なためと思われる。(表5)

診断結果

班員施設では、その他の施設に比べ確実が多く、疑いが少ないが有意な差ではなかった。(表6)

家族歴

班員施設では、その他の施設に比べ、なしが多

表1 施設別・性別患者数

	班員施設	その他	計
男性	111(44.8%)	494(46.9%)	605(46.5%)
女性	137(55.2%)	559(53.1%)	696(53.5%)
計	248	1,053	1,301

表2 施設別・年齢別患者数

	班員施設	その他	計
10歳未満	50(19.6%)	220(20.6%)	270(20.4%)
10~19歳	43(16.9%)	164(15.3%)	207(15.6%)
20~29歳	38(14.9%)	178(16.7%)	216(16.3%)
30~39歳	51(20.0%)	165(15.4%)	216(16.3%)
40~49歳	28(11.0%)	98(9.2%)	126(9.5%)
50~59歳	25(9.8%)	101(9.4%)	126(9.5%)
60~69歳	15(5.9%)	88(8.2%)	103(7.8%)
70歳以上	5(2.0%)	55(5.1%)	60(4.5%)
計	255	1,069	1,324

表3 施設別・結婚歴別患者数

	班員施設	その他	計
未婚	154(66.6%)	669(64.1%)	825(64.4%)
既婚	41(17.2%)	194(18.6%)	235(18.3%)
離別・死別	4(1.7%)	18(1.8%)	22(1.7%)
不明・その他	37(15.5%)	162(15.5%)	199(15.6%)
計	238	1,043	1,281

表4 初診医療機関

	班員施設	その他	計
貴施設	55(22.7%)	409(39.2%)	464(36.1%)
他施設	129(53.3%)	414(39.7%)	543(42.3%)
不明	58(24.0%)	220(21.1%)	278(21.6%)
計	242	1,043	1,285

$$\chi^2 = 24.149 \quad p = 0.000$$

表5 診断医療機関

	班員施設	その他	計
貴施設	106(44.4%)	714(68.4%)	820(63.9%)
他施設	94(39.3%)	209(20.0%)	303(23.6%)
不明	39(16.3%)	121(11.6%)	160(12.5%)
計	239	1,044	1,283

$$\chi^2 = 51.781 \quad p = 0.000$$

表6 診断結果

	班員施設	その他	計
確実	215(87.4%)	875(84.4%)	1,090(85.0%)
小児色素斑のみ	22(8.9%)	110(10.6%)	132(10.3%)
疑い	9(3.7%)	52(5.0%)	61(4.8%)
計	246	1,037	1,283

$$\chi^2 = 1.518 \quad p = 0.468$$

く、不明が少なかった。(表7)

日常生活の状況

班員施設では重症例が多いにもかかわらず、その他の施設に比べ社会生活をしている者の割合が高いが、有意ではない。(表8)

経過

班員施設ではその他の施設に比べ、悪化する者の割合が高い。「徐々に悪化」が30.1%とその他の施設の約2倍である。(表9)

受療状況

班員施設では重症例が多いにもかかわらず、入院する者の割合は低い。(表10)

重症度

班員施設では、その他の施設に比べ、重症の患者

表7 家族歴

	班員施設	その他	計
あり	74(30.2%)	358(34.6%)	432(33.8%)
なし	150(61.2%)	444(42.9%)	594(46.4%)
不明	21(8.6%)	233(22.5%)	254(19.8%)
計	245	1,035	1,280

$$\chi^2 = 34.867 \quad p = 0.000$$

表8 日常生活の状況

	班員施設	その他	計
社会生活をしている	208(92.4%)	902(89.3%)	1,110(89.9%)
社会生活が困難	11(4.9%)	79(7.8%)	90(7.3%)
その他	6(2.7%)	29(2.9%)	35(2.8%)
計	225	1,010	1,235

$$\chi^2 = 2.401 \quad p = 0.301$$

表9 経過

	班員施設	その他	計
軽快	3(1.3%)	37(3.6%)	40(3.2%)
不変	138(57.7%)	696(67.8%)	834(65.9%)
徐々に悪化	72(30.1%)	181(17.6%)	253(20.0%)
急速に悪化	2(0.8%)	5(0.5%)	7(0.6%)
死亡	1(0.4%)	9(0.9%)	10(0.8%)
不明	23(9.6%)	99(9.6%)	122(9.6%)
計	239	1,027	1,266

$$\chi^2 = 2.401 \quad p = 0.301$$

表10 受療状況

	班員施設	その他	計
主に入院	2(0.8%)	33(3.2%)	35(2.7%)
主に通院	200(81.3%)	827(79.1%)	1,027(79.5%)
入院と通院	23(9.3%)	119(11.4%)	142(11.0%)
転院	1(0.4%)	23(2.2%)	24(1.9%)
その他	4(1.6%)	21(2.0%)	25(1.9%)
不明	16(6.5%)	23(2.2%)	39(3.0%)
計	246	1,046	1,292

$$\chi^2 = 20.725 \quad p = 0.001$$

(重症度 5) の割合が際立って高く、患者の約 3 分の 1 を占めている。(表 11)

医療費公費負担

班員施設とその他の施設で差は見られない。(表 12)

臨床症状

カフェ・オ・レ斑

班員施設の方が、「なし」、「11 個以上」の割合が低い。(表 13)

皮膚の神経線維腫: 全身

班員施設の方が「なし」、「少数」の割合が高く、「多数～無数」の割合が低い。(表 14)

皮膚の神経線維腫: 顔面

全身同様、班員施設の方が「なし」、「少数」の割

合が高く、「多数～無数」の割合が低い。(表 15)

瀰漫性神経線維腫

班員施設の方が「なし」の割合が高く、「あり」の割合が低い。(表 16)

D. 考察

NF1 全国調査 2 次調査の結果では 10 名以上の報告施設数からの患者数 490 名、15 名以上の報告施設数からの患者数 296 名である。班員施設から報告数はやや減少するが記載内容の豊富さ、信頼性なども考慮すると、班員施設からの報告に限定した方がより有用な情報が入手できると考えられる。実際 ION (特発性大腿骨骨頭壊死症) のモニタリング施設 (大規模特定施設) も班員のみで設定していると

表 11 重症度

	班員施設	その他	計
1	73(36.3%)	349(34.8%)	422(35.1%)
2	24(11.9%)	260(25.9%)	284(23.6%)
3	23(11.4%)	155(15.5%)	178(14.8%)
4	9(4.5%)	84(8.4%)	93(7.7%)
5	66(32.8%)	108(10.8%)	174(14.5%)
不明	6(3.0%)	46(4.6%)	52(4.3%)
計	201	1,002	1,203

$$\chi^2 = 76.472 \quad p = 0.000$$

表 12 医療費公費負担

	班員施設	その他	計
あり	93(40.4%)	369(37.8%)	462(38.3%)
なし	137(59.6%)	607(62.2%)	744(61.7%)
計	230	976	1,206

$$\chi^2 = 0.544 \quad p = 0.461$$

表 13 カフェ・オ・レ斑

	班員施設	その他	計
なし	2(0.8%)	36(3.5%)	38(3.0%)
5個以下	27(11.1%)	84(8.2%)	111(8.7%)
10個以下	92(37.9%)	250(24.3%)	342(26.9%)
11個以上	99(40.7%)	546(53.0%)	645(50.7%)
不明	23(9.5%)	114(11.1%)	137(10.8%)
計	243	1,030	1,273

$$\chi^2 = 26.496 \quad p = 0.000$$

表 14 皮膚の神経線維腫: 全身

	班員施設	その他	計
なし	68(27.9%)	250(24.2%)	318(24.9%)
少数	73(29.9%)	198(19.2%)	271(21.2%)
多数～無数	98(40.2%)	519(50.3%)	617(48.4%)
不明	5(2.0%)	65(6.3%)	70(5.5%)
計	244	1,032	1,276

$$\chi^2 = 22.434 \quad p = 0.000$$

表 15 皮膚の神経線維腫: 顔面

	班員施設	その他	計
なし	116(49.8%)	419(42.1%)	535(43.5%)
少数	62(26.6%)	258(25.9%)	320(26.0%)
多数～無数	34(14.6%)	234(23.5%)	268(21.8%)
不明	21(9.0%)	85(8.5%)	106(8.6%)
計	233	996	1,229

$$\chi^2 = 9.531 \quad p = 0.023$$

表 16 瀰漫性神経線維腫

	班員施設	その他	計
あり	167(68.4%)	680(65.4%)	847(66.0%)
なし	68(27.9%)	245(23.6%)	313(24.4%)
不明	9(3.7%)	114(11.0%)	123(9.6%)
計	244	1,039	1,283

$$\chi^2 = 12.692 \quad p = 0.002$$

のことである。

疫学、神経研究班では、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、個人情報保護を踏まえた継続的定点モニタリング調査も実施してきた。疫学研究倫理指針、個人情報保護法を遵守し、行うものである。

そして、患者の特性も班員施設とその他の施設からの報告では何点かの違いが見られた。この点も考慮し、さらに他の研究班での状況も考慮し、大規模特定施設選定は神経皮膚症候群調査研究班臨床班員の施設が適切と判断した。

E. 結論

神経線維腫症1の全国調査結果を研究班の班員が所属しているモニタリング(班員)施設とその他の施設で比較した。

対象の基本属性(性別・年齢・結婚歴)について差は見られなかった。

班員施設では他の施設でNF1と診断され、転院してくる患者が多かった。

班員施設ではその他の施設に比べ、個々の症状別では症状が少ない者が多かったが、重症かつ悪化する患者が多かった。

【文献】

- 1) 橋本修二、中村好一、永井正規、柳川 洋、玉腰暁子、川村 孝、大野良之. 難病患者のモニタリングシステムに関する基礎的検討. 厚生省特定疾患難病の疫学研究班平成5年度研究業績 24-31、1994
- 2) 橋本修二、中村好一、永井正規、柳川 洋、玉腰暁子、川村 孝、大野良之. 難病患者のモニタリングシステムに関する基礎的検討 - 受療患者のモニター施設割合の年次変化 -. 厚生省特定疾患難病の疫学研究班平成7年度研究業績 94-100、1996
- 3) 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
- 4) Poyhonen M, Kytola S, Leisti J. Epidemiology of neurofibromatosis type 1 (NF1) in northern Finland. *J Med Genet.* 2000 Aug; 37 (8): 632-6.
- 5) Friedman JM. Epidemiology of neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet.* 1999 Mar 26; 89 (1): 1-6.
- 6) 新村真人. Recklinghausen 病、日本臨床: 50: 増刊: 168-175、1992
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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.
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 新村真人: 神経皮膚症候群、からだの科学 190: 210-211、1996

- 16) 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
- 17) 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
- 18) 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
- 19) 田中 隆、山本 博、広田良夫、竹下節子「特発性大腿骨頭壊死症定点モニタリング経過報告」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218-225、2000
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) 田中 隆、山本 博、広田良夫、竹下節子、特発性大腿骨頭壊死症定点モニタリングについて. 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156-162、2001
- 23) 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.
- 24) 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.
- 25) 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.
- 26) 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.
- 27) 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.
- 28) 縣 俊彦、中村晃士、西岡真樹子、佐野浩齋、清水英佑、高木廣文、河 正子、早川東作、柳 修平、金城芳秀、稲葉 裕、黒沢美智子、大塚藤男、新村真人、三宅吉博、中山樹一郎、定点モニタリングのあり方の検討 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班 平成15年度研究業績2004:105-111.
- 29) 縣 俊彦、清水英佑、松平 透、佐野浩齋、中村晃士、西岡真樹子、稲葉 裕、黒沢美智子、古村南夫、中山樹一郎、三宅吉博、高木廣文、金城芳秀、柳 修平、河 正子、神経線維腫症1定点モニタリング2003、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班 平成15年度研究業績2004:99-104.
- 30) 縣 俊彦、清水英佑、松平 透、佐野浩齋、中村晃士、西岡真樹子、稲葉 裕、黒沢美智子、古村南夫、中山樹一郎、三宅吉博、高木廣文、金城芳秀、柳 修平、河 正子、神経線維腫症1モニタリング研究、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 神経皮膚症候群に関する研究班 平成15年度研究業績2004:9-15.
- 31) 縣 俊彦、清水英佑、松平 透、佐野浩齋、中村晃士、西岡真樹子、稲葉 裕、黒沢美智子、古村南夫、中山樹一郎、三宅吉博、高木廣文、