

図5 NB-UVB 照射を受けている患者の肌質の改善

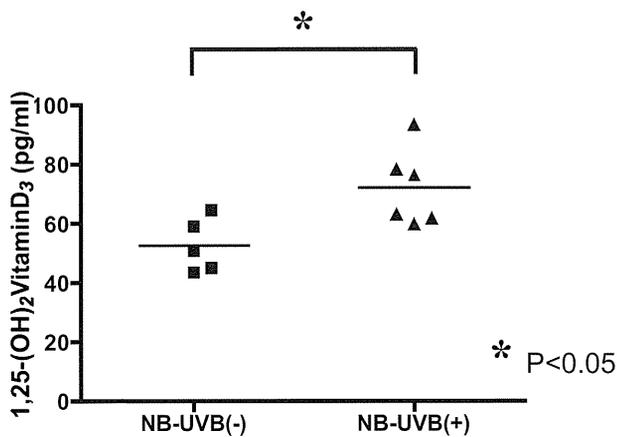
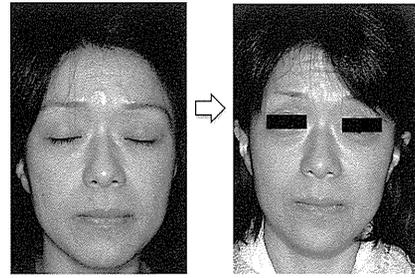


図6 NB-UVB (0.3 ~ 0.5J/回、1/1 ~ 2週) 照射によるNF1 患者血清中の1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>の上昇

## E. 結論

0.3~0.5 J/cm<sup>2</sup> のNB-UVB 全身照射を1~2週に1回おこなうと特有の肌色の改善がみられ、その理由の1つにNB-UVB照射により皮膚でVD<sub>3</sub>が発現し、それがメラノサイトの増殖を抑えている可能性が示唆された。肥満細胞への影響については今後のさらなる検討が必要である。

[Age 42, Female]



2006.11.20  
(-) NB-UVB

2011.7.25  
(+) NB-UVB

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 森 竜樹、今福信一、中山樹一郎. レックリングハウゼン病のカフェオレ斑のNB-UVB照射による色調の変化について. 日本レックリングハウゼン病学会雑誌 2(1): 57-59, 2011.

### 2. 学会発表

- 1) Juichiro Nakayama, Chiemi Sato, Tatsuki Mori, Saori Tatematsu, Shinichi Imafuku. Narrow-band UVB may improve pigmented spots in patients with neurofibromatosis 1. XXIst International Pigment Cell Conference (Bordeaux, France)
- 2) 佐藤千江美、中山樹一郎、今福信一. 神経線維腫より採取した神経線維腫細胞および肥満細胞に対するナローバンドUVBと活性型ビタミンD<sub>3</sub>の効果について. 第3回日本レックリングハウゼン病学会学術大会 (東京)

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

## 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

主任研究者 大塚藤男 筑波大学医学医療系臨床医学域皮膚科教授

### 研究要旨

びまん性神経線維腫は内部に拡張した異常血管が密に増殖している。また、この異常血管はエピネフリンなどの血管収縮剤にはほとんど反応しないため、術中、術後に大量出血をきたすことがあり、これらの出血への対策が切除時に重要となる。そこで今回我々は、びまん性神経線維腫切除の際の止血対策として、超音波凝固切開装置を複数例で使用し、その止血効果につき検討した。4例のびまん性神経線維腫に対して超音波凝固切開装置を用いた。びまん性神経線維腫の長径は5～20cm、発生部位は頭部1例、口唇1例、上肢2例であった。術前血管塞栓術は併用しなかった。上肢2例はターニケットを併用した。出血量は少量～50mlで、術後後出血は1例もなかった。本研究では巨大なびまん性神経線維腫の症例は含まれていないが、超音波凝固切開装置の使用により切除の際の出血量は少ない傾向にあった。本装置の操作は簡便であるため、術者の技量を問わず切除の際の出血量減少が期待できると考えた。

### 分担研究者氏名

中村泰大、川内康弘 筑波大学医学医療系臨床医学  
域皮膚科

### A. 研究目的

びまん性神経線維腫の外科治療は、整容の見地から部分切除に留まることが多く、内部に幼弱な血管を多数含む病変にメスが入らざるを得ない。この異常血管はエピネフリンなどの血管収縮剤にはほとんど反応しないため、術中、術後に大量出血をきたすことがあり、これらの出血への対策が切除時に重要となる。2009年の本学会にて、出血量を軽減するための止血法として、主に頭皮病変を対象として、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超音波凝固切開装置による止血切除を行い、その出血量につき検討したところ、いずれも良好な止血効果が得られた。今回は超音波凝固切開装置に焦点を当て、本止血法を複数例で使用したため、その止血効果につき検討した。

### B. 研究方法

神経線維腫症1型に伴うびまん性神経線維腫4例につき超音波凝固切開装置（図1）を切除時に使用した。年齢は16～46歳、びまん性神経線維腫の長径は5～20cm、発生部位は頭部1例、口唇1例、上肢2例であった。術前血管塞栓術は併用しなかった。上肢2例はターニケットを併用した。

### C. 研究結果

おのおのの症例の出血量は少量～50mlであった（表1）。最も腫瘍の大きさが大きい症例（図2）でもターニケット併用下で出血量は10mlであった。術

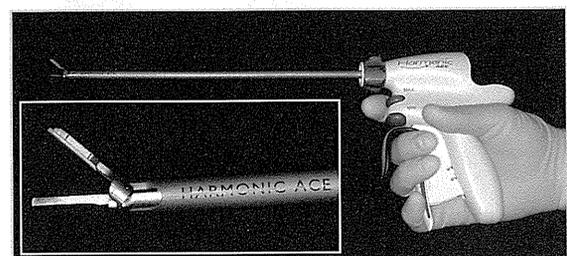


図1 超音波凝固切開装置

術後出血は1例もなかった。(表1)

#### D. 考察

びまん性神経線維腫などの易出血性病変に対する止血法としては、ターニケット、集簇結紮法などが報告されている。特に集簇結紮法は病変の周囲に全周性に絹糸をかけて術中止血をはかる方法であるが、欠点として術中の絹糸の結紮および抜糸に時間を要し、またその駆血圧も結紮後は調節できない。そのため、結紮が弱い時は十分な止血効果が得られず、逆に強すぎると神経血管を含む皮膚皮下組織損傷を起こす可能性がある。

一方、超音波凝固切開装置 (Harmonic Scalpel II, Autosnix, Sono-surgi-G2) は 47,000~55,000Hz で先端が 10~200 $\mu$ m の振幅で振動し、血管などの硬い組織に対しても器械的な切開と蛋白変性による凝固作用を起こして止血作用を発揮する。既に外科領域では肝切除や筋切開など出血が多い臓器の切開に広く用いられている。本研究にてびまん性神経線維腫の切除時に試みたが、腫瘍切除時も出血は軽度でその止血効果は良好であった。本発表では巨大なびまん性神経線維腫の症例は含まれていないが、超音波凝

表1 各症例の特徴および術中出血量、術後出血の有無

症例 No	年齢/性	部位	切除の大きさ	術中出血量	術後出血
1	16/F	側頭部	10×4cm	50ml	なし
2	46/M	上口唇~口腔粘膜	4×3cm	少量	なし
3	18/F	上腕	18×9cm	10ml	なし
4	21/M	手背	9×4cm	少量	なし



図2 症例3の臨床像および術中所見

固切開装置の使用により切除の際の出血量は少ない傾向にあった。本装置の操作は簡便であるため、術者の技量を問わず切除の際の出血量減少が期待できると考えた。

#### E. 結論

本研究の結果、びまん性神経線維腫切除時の止血としては、超音波凝固切開装置がその止血能力の高さ、準備および手技の簡便さから、今後止血法の新たな一方として広く普及する可能性が示唆された。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

丸山 浩、中村泰大、藤澤康弘、川内康弘、大塚藤男：Malignant peripheral nerve sheath tumor の3例。日レ病会誌 2(1):81-4、2011.

Kawachi Y, Tanaka R, Fujisawa Y, Furuta J, Nakamura Y, Ishii Y, Otsuka F. Superficial malignant peripheral nerve sheath tumor arising from a solitary cutaneous neurofibroma in a non-NF1 patient. Eur J Dermatol. 2011; 21(1): 125-6.

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 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細胞内タンパク質ネットワークの解析

研究協力者 荒木令江 熊本大学大学院生命科学研究部腫瘍医学分野准教授

### 研究要旨

神経線維腫症 1 型 (NF1) は、多発性神経線維腫を始め多彩な病態を示す遺伝性疾患である。NF1 の原因遺伝子産物 Neurofibromin は Ras-GAP 相同領域を有し、その機能の欠損による Ras を介した細胞内シグナル伝達異常は、神経系細胞の増殖と分化異常を誘発し、NF1 の病態に関わると考えられる。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、独自に開発した iPEACH (データ統合マイニング法) を用いた融合プロテオミクスによって詳細に検討した。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。NF1 発現抑制細胞およびコントロール細胞より蛋白質および mRNA を抽出し、iTRAQ、DNA array、2D-DIGE を組み合わせた融合プロテオミクスにより、生じた表現形の細胞内責任シグナル分子群の同定を試みた。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 100 種の蛋白質を確認し、これら発現変動分子を中心としたネットワーク解析により、細胞膜におけるカルシウムポンプ、カドヘリン、インテグリンやそれらの制御因子、および TCTP、14-3-3、galectin3、dynein-GR-Cox1 シグナルに関わる分子ネットワークが、NF1 ノックダウン細胞内で NGF 刺激後経時的に変動していることが明らかとなった。NF1 に特徴的な病態は、これらの分子ネットワークの異常活性化が関わっている可能性が示唆された。

小林大樹 同腫瘍医学分野  
平山未央 同腫瘍医学分野

### A. 研究目的

神経線維腫症 1 型は、多発性神経線維腫を始め多彩な病態を示す遺伝性疾患で、原因遺伝子産物ニューロフィブロミンは、Ras-GAP 相同領域を有し、細胞内シグナル伝達の重要な調節因子と考えられている。近年のマウスを用いた研究により、多発性神経線維腫は、細胞-細胞間および細胞-マトリックス間の相互的なシグナルの異常が形成の誘引と考えられている。特に、これまでに、ニューロフィブロミンの発現低下に伴い活性化された Ras-MAPK pathway を介した異常な細胞増殖が大きく関与して

いることが知られているが、この事象のみでは多発性神経線維腫形成メカニズムの十分な解明には至っていない。また、ニューロフィブロミンの発現低下に起因すると思われる様々な所見が多々報告されていることから、ニューロフィブロミンには、更なる未知の機能が存在することが推測されている。本研究では、ニューロフィブロミンの細胞内機能と NF1 の病態 (多発性神経線維腫形成) との関連性を明らかにするために、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法により詳細に検討した。

## B. 研究方法

siRNAによるNF1発現を抑制したNF1病態モデル細胞PC12細胞と、コントロール細胞によりサンプル(蛋白質およびmRNA)を調製し、二次元電気泳動をベースとした2D-DIGE、iTRAQを用いたLC-MALDI-およびLC-ESI-MS/MS解析、およびマイクロアレイを用いたトランスクリプトーム解析を同時に行い、網羅的遺伝子・蛋白質発現および翻訳後修飾情報を取得した。それら全ての同定結果をデータマイニングソフトiPEACHにより統合し、統計解析マイニングソフトsubioを用いたクラスター解析によってNF1病態関連分子群の抽出を行った。これら分子ネットワークソフトKeymolnetにより、NF1ノックダウン細胞で異常な挙動を示すシグナル分子群の抽出を試みた(図1)。

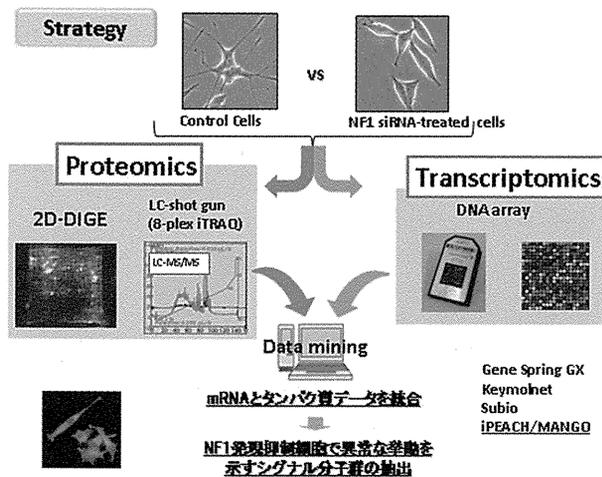


図1 融合プロテオミクスによる新規NF1病態関連シグナル分子群の同定法の概略

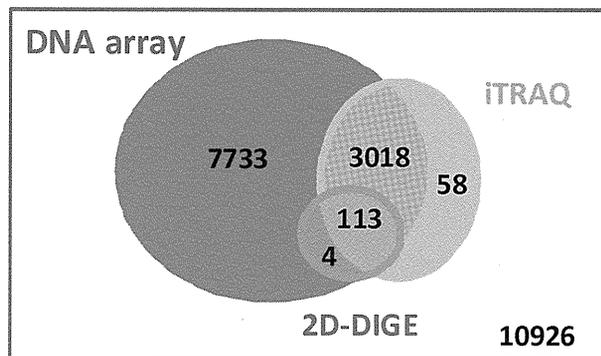


図2 融合プロテオミクスにより同定された総分子数(10926分子)

## C. 研究結果

### 1. 融合プロテオミクス法によるNF1病態関連分子群の同定

融合プロテオミクス法の各手法による解析の結果、DNA arrayでは21349プローブ(10868遺伝子)、iTRAQでは3189タンパク質、2D-DIGEでは2way-ANOVA解析を行い、NF1ノックダウンにより有意に発現変動した332 spotsを同定した。各解析の分子データをデータマイニングソフトiPEACHによって統合し、総計10926分子の発現情報の取得に成功した(図2)。次に、ラットDNAアレイの遺伝子データをプラットフォームにして、これら母集団を統計解析マイニングソフトsubioにインポートし、クラスター解析を行った。全発現情報より、NF1KD細胞内でNGF刺激後、有意に継続的に発現上昇または減少している100分子群を抽出してクラスター解析を行った結果、タンパク質とmRNA 24hの発現変動が類似していることから、mRNA 24hの変動が、タンパク質の挙動と連動していることが示唆された(図3)。

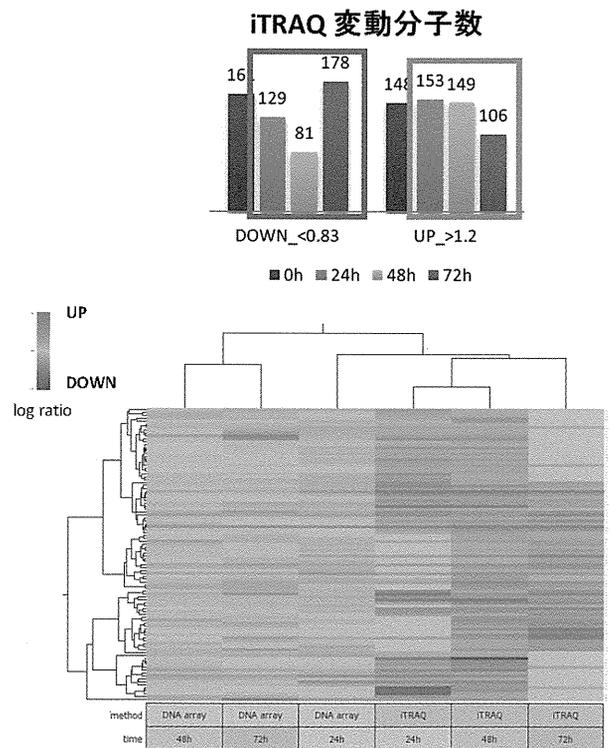


図3 iTRAQ法により同定されたNF1ノックダウン細胞内で発現変動した分子数、およびNGF刺激により継続的に発現上昇または減少している100分子群のクラスター解析。

## 2. 融合プロテオミクス法により同定された NF1 病態関連分子群のネットワーク解析

Keymolnet を用いて、24h で上昇した mRNA とタンパク質群を始点に、72h で上昇したタンパク質群を終点としてネットワーク解析を行った。その結果、NGF 刺激 24h 後の mRNA 量は各シグナル経路の上流の分子等の発現量の上昇に伴って変動しており、さらに NGF 刺激 24h 後のタンパク質は、上流の分子から発現の変動を受けて変動していることが判明した。

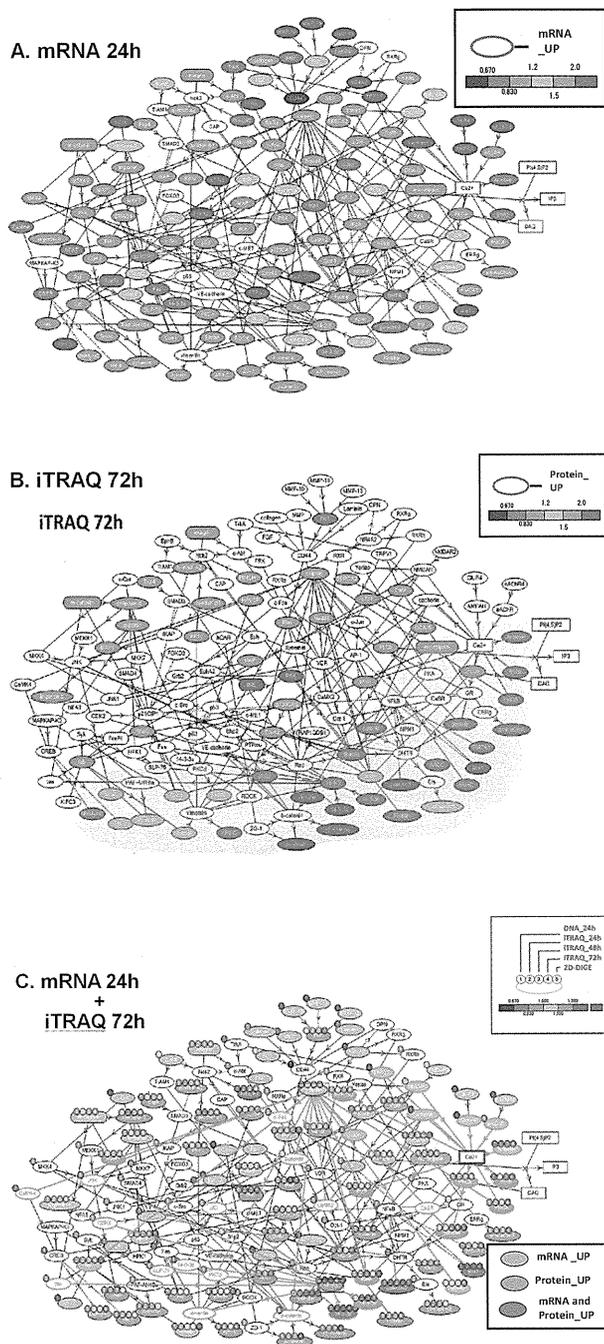


図4 NF1 ノックダウンにより上昇した分子群のネットワーク解析

その後時間が経過するにつれて下流にシグナルが伝達されて、NGF 刺激 72h 後のタンパク質の変動を引き起こしていることが明らかとなった (図4)。またネットワーク全体の動きとして細胞膜におけるカルシウムポンプ、カドヘリン、インテグリンやそれらの制御因子、および 14-3-3- や galectin3 を中心とする分子ネットワークが経時的に変動していることが明らかとなった (図4)。mRNA とタンパク質の挙動は継時的に連動している可能性が考えられたため、mRNA では 24h と 48h で発現上昇、タンパク質では 24,48,72h に発現上昇している分子について、mRNA を始点に、タンパク質を終点に定め、始点終点ネットワーク解析を行った (図5)。ここで、タンパク質レベルで NGF 刺激を受けた後に継時的に上昇し続けている COX-1、DIGE において複数のスポットが検出され、上昇変化している dynein IC2、DNA array で 24,48h で発現が上昇し続けている GR (glucocorticoid receptor) について注目し、これらの分子ネットワークについて詳細に解析した。NF1 のノックダウンによって mRNA で変動していた GR、タンパク質で変動していたモーター蛋白質

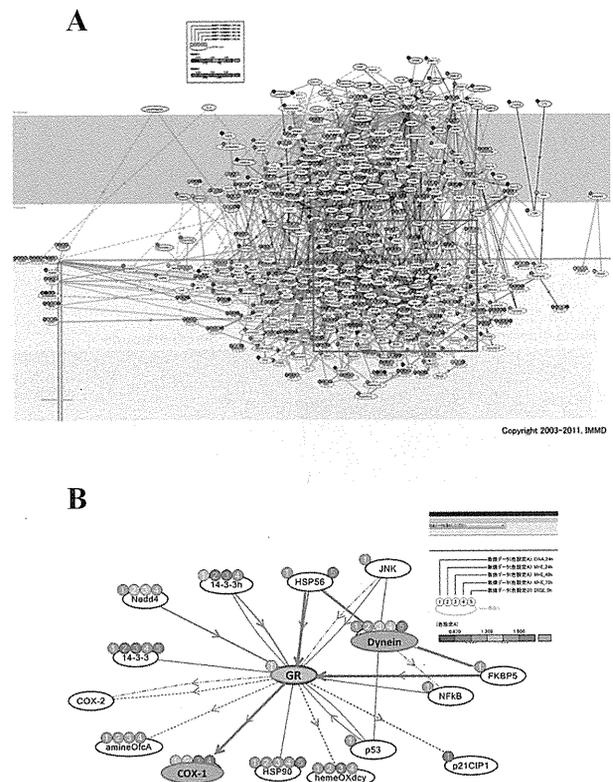


図5 NF1 ノックダウンにより DNA array 24-48h で上昇した分子群と iTRAQ で 24h-72h で上昇した分子群のネットワーク解析と新規 NF1 病態関連シグナル伝達経路 Dynein-GR-Cox1 の同定

である

Dynein およびプロスタグランジン H2 合成酵素 COX-1 を含む分子ネットワークは、核内受容体で転写因子である GR を中心としてシグナルネットワークを構成していることが明らかとなった。これらの分子群の発現が上昇し、NF1 の病態に関与している可能性が示唆された (図 5)。

### 新規 NF1 病態関連シグナル伝達経路 Dynein-GR-Cox1 の検証

NF1 ノックダウンによりタンパク質レベルで変動していた Dynein intermediate chain 2 および COX-1 を含む Dynein-GR-Cox1 シグナルが新規 NF1 病態関連シグナル伝達経路であるか検証するため、Dynein

IC2、Cox-1 の発現変動および GR の核移行を、各種抗体を用いたウェスタンブロット解析により検証した。

二次元電気泳動で展開した Dynein intermediate chain 2 (Dynein IC2) 蛋白質スポットは 4 スポット以上検出され、そのうち 2 つのスポットはリン酸化されていることが確認された (図 6)。Dynein IC2 に対する抗体によって、Dynein IC2 の蛋白質スポットを検出し、NF1 をノックダウンした PC12 細胞を NGF で刺激すると、Dynein IC2 の Isoform C の発現が NGF で刺激したコントロール PC12 細胞と比較して有意に上昇し、特に Dynein IC2C のリン酸化型の顕著な蓄積が確認された (図 6)。

NF1 をノックダウンした PC12 細胞において、

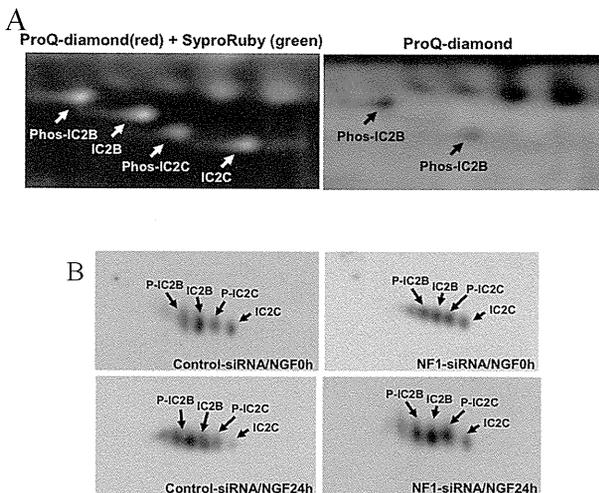


図 6 二次元電気泳動で展開した Dynein IC2 蛋白質スポットパターン、およびウェスタンブロット解析による NF1 ノックダウン PC12 細胞内 Dynein IC2 の発現変動の検証

NGF 刺激により発現誘導されると同定された COX-1 の発現変動の検証をウェスタンブロット解析により行った。COX-1 の発現量は、コントロール細胞と NF1 をノックダウンした細胞と比較して、特に NGF 刺激を受けた後で、コントロールと比べて継続的に発現が有意に上昇していることが明らかとなった (図 7)。また核画分の GR 発現量をウェスタンブロット解析により比較し、GR の核移行を検討した結果、NGF 刺激した NF1 ノックダウン PC12 細胞の核内 GR 発現量は、コントロールと比較して有意に上昇していることが明らかとなった (図 8)。

### D. 考察

今回の実験により、NF1 発現抑制により、NGF で刺激した PC12 内で特異的に発現変動 (上昇) する蛋白質には、Dynein IC2 および Cox-1 が存在し、GR を介した Dynein-GR-Cox1 シグナル伝達経路が新規 NF1 病態関連シグナルとして同定された。通常の状態では GR は HSP などのシャペロンに囲まれて GR 複合体として細胞質に存在するが、コルチコステロンなどのステロイドと結合すると、GR の構造の変化が起こり、核移行シグナルが露出する。GR 複合体と細胞質モータータンパク質である

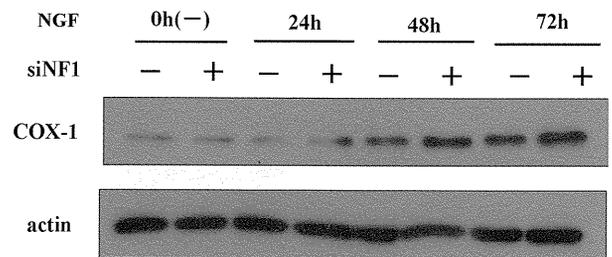


図 7 NF1 ノックダウン PC12 細胞内における COX-1 発現量変化のウェスタンブロット解析による検証

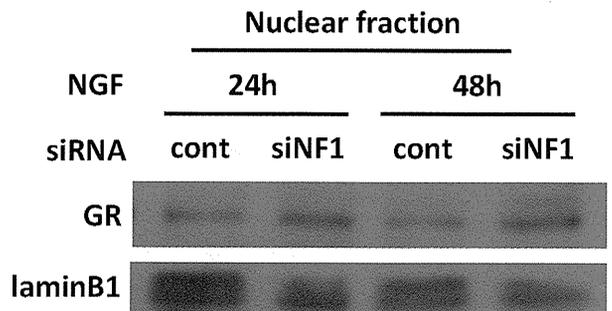


図 8 NF1 ノックダウン PC12 細胞における GR の核内発現のウェスタンブロット解析

る Dynein が Dynamin を介して結合すると、微小管をレールとして核膜付近まで輸送され、核内に移行し、様々なタンパク質の発現誘導や発現制御を調節することが知られている。新規NF1 病態関連分子COX-1 遺伝子は、GR によって発現が誘導される。今回の我々の mRNA とタンパク質の発現量と、翻訳後修飾に関するデータを統合した融合プロテオミクス解析によって、NF1 ノックダウン PC12 細胞では、ダイニンを介した GR の核移行が亢進し、COX-1 の発現が誘導されることが示唆された。Cox-1 の神経線維腫症 1 型における病態への寄与は現在のところ不明だが、NF1 機能抑制による Cox-1 の発現誘導の抑制によって、NF1 病態が改善されることが期待される。

## E. 結論

本研究では、ニューロフィブロミンの細胞内機能と NF1 の病態との関連性を明らかにするために、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法により詳細に検討した。融合プロテオミクスの各解析 (iTRAQ、2D-DIGE、DNA array) の分子データをデータマイニングソフト iPEACH によって統合し、総計 10926 分子の発現情報の取得に成功した。全発現情報より、NF1KD 細胞内で NGF 刺激後、有意に継続的に発現上昇または減少している 100 分子群を抽出してクラスター解析を行った結果、タンパク質と mRNA24h の発現変動が類似していることから、mRNA24h の変動が、タンパク質の挙動と連動していることが示唆された。このクラスター解析の結果に基づいたネットワーク解析により、細胞膜におけるカルシウムポンプ、カドヘリン、インテグリンやそれらの制御因子、および TCTP、14-3-3 や galectin3 を中心とする分子ネットワークが、NF1 ノックダウン細胞内で NGF 刺激後経時的に変動していることが明らかとなった。さらに詳細なネットワーク解析によって、NF1 ノックダウン細胞内において、Dynein intermediate chain 2 の蛋白質発現、リン酸化による翻訳後修飾、および Alternative splicing による細胞内機能変動による変化が、GR の核移行および Cox-1 蛋白質変化を引き起こしているのではないかと示唆された。Dynein IC2、Cox-1 の発現変動および GR の核移行を、各種抗体を用いたウエスタンブロット解析により検証し、NF1

ノックダウンによりタンパク質レベルで変動していた Dynein intermediate chain 2 および COX-1 を含む Dynein-GR-Cox1 シグナルが新規 NF1 病態関連シグナル伝達経路であることが示唆された。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Esaki K, Terashima Y, Toda E, Yoshinaga S, **Araki N**, Matsushima K, Terasawa H. Expression and purification of human FROUNT, a common cytosolic regulator of CCR2 and CCR5. Protein Expression and Purification, 77(1): 86-91 (2011)
2. **Araki N\***. Integrated proteomics for studying cellular mechanism of neural tumor formation. Connective Tissue Research, in press
3. Silsirivanit A, **Araki N\***, Wongkham C, Pairojkul C, Narimatsu H, Kuwahara K, Wongkham S\*, Sakaguchi N: A novel serum carbohydrate marker for cholangiocarcinoma: values for diagnostic and prognostic indicators. Cancer, 117(15): 3393-403 (2011)

### 2. 学会発表

1. 融合プロテオミクスによる病態関連分子群の統合解析と検証法  
荒木令江  
第 61 回日本電気泳動学会シンポジウム第 7 回  
日本臨床ヒトプロテオーム研究会 2011 (山口)  
2011 年 5 月 9 日~10 日
2. 融合プロテオミクスによる神経系腫瘍の発症メカニズムの解析  
荒木令江  
第 43 回日本結合組織学会学術大会第 58 回マ  
トリックス研究会大会合同学術集会 (大分)  
2011 年 6 月 10 日~11 日
3. 病態マーカーと治療ターゲット開発のための融合プロテオミクス  
荒木令江、水口惣平、森川 崇、緑川宇一、ウイルソン森藤政代、南部-新堀晶子、小林大樹、坪田誠之、中村英夫、倉津純一  
日本プロテオーム学会 2011 年大会日本ヒトプロ  
テオーム機構第 9 回大会 (新潟)  
2011 年 7 月 28 日~29 日
4. 2D-PAGE/2D-DIGE の基本・新技術と応用  
荒木令江  
日本プロテオーム学会 2011 年大会日本ヒトプ

- ロテオーム機構第9回大会（新潟）  
2011年7月28日～29日
5. 融合プロテオミクスによるNF1腫瘍抑制タンパク質の神経系細胞内発現抑制を介した異常シグナル分子群の解析  
平山未央、小林大樹、森川 崇、長山 慈、緑川宇一、水口惣平、荒木令江  
日本プロテオーム学会2011年大会日本ヒトプロテオーム機構第9回大会（新潟）  
2011年7月28日～29日
  6. 融合プロテオミクスによる腫瘍特異的分子ネットワークの解析と病態マーカー/治療ターゲット開発への応用  
荒木令江  
ライフサイエンス統合データベースセンターセミナー（東京）2011年9月7日
  7. iPEACHを用いた統合プロテオミクスデータファイルの作成と応用  
水口惣平  
ライフサイエンス統合データベースセンターセミナー（東京）2011年9月7日
  8. 融合プロテオミクスによる悪性脳腫瘍化学治療耐性に関わる分子ネットワークの解析  
荒木令江、水口惣平、森川 崇、坪田誠之、小林大樹、平山未央、緑川宇一、南部晶子、中村英夫、倉津純一  
第84回日本生化学会大会（京都）  
2011年9月21日～24日
  9. 融合プロテオミクスによるNF1腫瘍抑制遺伝子Neurofibrominの機能欠損による神経系細胞内異常シグナルの解析  
平山未央、小林大樹、森川 崇、長山 慈、緑川宇一、水口惣平、荒木令江  
第84回日本生化学会大会（京都）  
2011年9月21日～24日
  10. 融合プロテオミクスによる幹細胞様グリオーマの分化制御機構の解析  
南部晶子、緑川宇一、水口惣平、長山 慈、永井美奈子、平野 久、荒木令江  
第84回日本生化学会大会（京都）  
2011年9月21日～24日
  11. 融合プロテオミクスによるグリオーマの化学治療予後予測分子ネットワークの解析  
荒木令江、水口惣平、森川 崇、坪田誠之、小林大樹、平山未央、緑川宇一、中村英夫、倉津純一  
第70回日本癌学会学術総会（名古屋）  
2011年10月3日～5日
  12. ヒト舌癌におけるHIF-1 $\alpha$ を介した高転移性がん細胞の増殖機構の解析  
森藤政代、新堀晶子、水口惣平、小林大樹、荒木令江  
第70回日本癌学会学術総会（名古屋）  
2011年10月3日～5日
  13. Significance of fucosyltransferase III in cholangiocarcinoma progression  
Silsirivant A, Araki N, Wongkham C, Kuwahara N, Sakaguchi N, Narimatsu Y, Narimatsu H, Wongkham S. 第70回日本癌学会学術総会（名古屋）  
2011年10月3日～5日
  14. Glycans on MUC5AC mucin as diagnostic/prognostic and early markers for cholangiocarcinoma  
Wongkham S, Silsirivanit A, Wongkham C, Pairojkul C, Narimatsu Y, Narimatsu H, Kuwahara K, Araki N, Sakaguchi N.  
第70回日本癌学会学術総会（名古屋）  
2011年10月3日～5日
- ## H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許出願
    1. 特願2011-071110、融合プロテオミクスによるNF1特異的タンパク質の同定方法、NF1特異的タンパク質発現抑制方法、およびNF1特異的タンパク質の腫瘍マーカーとしての使用方法、発明者：荒木令江、他3人、出願人：国立大学法人熊本大学、2011年出願
    2. 国際特許PCT/JCT2011/58366、統合プロテオミクス解析用データ群の生成方法、同生成方法にて生成した統合プロテオミクス解析用データ群を用いる統合プロテオミクス解析方法、発明者：荒木令江、他5人、出願人：国立大学法人

## 神経線維腫症 1 型に生じた悪性末梢神経鞘腫瘍における 各種腫瘍マーカーの発現時期に関する研究

研究協力者 師井洋一 九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野准教授

### 研究要旨

神経線維腫症 I 型（レックリングハウゼン病）における神経線維腫（NF）からの悪性化（悪性末梢神経鞘腫瘍：MPNST）は、この疾患特有の死亡原因となる。我々はこれまで、神経線維腫症 1 型（NF-1）に生じる悪性末梢神経鞘腫瘍（MPNST）について、免疫組織学的にニューロナチン、テネイシン C、カテプシン K が特異的に高発現することを報告してきた<sup>1,2)</sup>。今回、長期間再発を繰り返している MPNST を生じた NF-1 の 1 症例を経験して、上記腫瘍特異的発現マーカーの経時的発現を検討したので、報告する。

### A. 研究目的

神経線維腫症 1 型（レックリングハウゼン病：NF-1）では多数の神経線維腫（NF）が発生し、まれではあるが悪性化（悪性末梢神経鞘腫瘍：MPNST）が認められる。その悪性腫瘍の予後は極めて不良で、この疾患全体の予後を決定する因子にもなっている。しかし、神経線維腫内に発症した悪性末梢神経鞘種の病理診断は困難な場合が多く、悪性化が早期に発見できれば、予後の改善にもつながる事が期待される

近年、悪性腫瘍、特に神経系悪性腫瘍において、細胞外マトリックス糖タンパク質であるテネイシン C の過剰発現が注目されている。また、新しく同定された糖タンパク質ニューロナチンは、胎児の中枢系と末梢神経系で主に発現され、成人では様々な臓器でも発現が認められている。両者とも詳細な機能は判明していない。一方、カテプシン K は、細胞外基質中の膠原線維、弾性線維を強力に融解する作用を有するシステインプロテアーゼで、腫瘍の浸潤能に関与すると言われている。更に、CD10 は細胞表面の亜鉛依存性メタロプロテアーゼであり、癌の浸潤する領域の間質細胞での高発現が報告されている。

我々は、これまでに、これら腫瘍関連抗原が悪性の MPNST において強く発現していること、良性の

NF には発現が認められず、鑑別に有用であることを報告してきた<sup>1,2)</sup>。今回、長期にわたり経過観察のできた MPNST を発症した NF-1 の一症例を経験して、これら悪性化関連マーカーの発現について、それらの発現時期、発現強度の変遷などを検討した。

### B. 研究方法

症例は当科初診時 45 歳、現在 57 歳の女性。小学生時に顔面・体幹の色素斑とびまん性腫瘤により NF-1 の診断。当科初診時、前額から左上眼瞼、耳前部から下顎部に柔らかい腫瘍を認め（びまん性神経線維腫）、前額中央、左眉毛部に弾性やや硬、1-2cm の皮下腫瘍を認め蔓状神経線維腫と考えられた。また左頬部から耳前部に急速に増大した 6.8x4.5cm の弾性硬、境界明瞭、可動性良好な腫瘍を認めた。他に全身のカフェオレ斑、小レックリングハウゼン斑、1cm 程度の皮膚神経線維腫を多数認めた。耳前部の腫瘍を切除したところ、通常の HE 染色所見のみで MPNST の診断が可能であった。その後 12 年にわたって、再発を繰り返し、そのたびに局所切除を繰り返している。

それぞれの時期に切除された 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った。使用した抗体は抗ニューロナチン抗体（Abcam）、抗

テネイシン-C抗体 (Novus Biological)、抗カテプシンK抗体 (Biovendor)、抗CD10抗体 (Novocastra)、抗Ki-67抗体 (Zymed Lab Inc)である。

(倫理面への配慮)

腫瘍採取 (手術) 時に、研究目的の利用に対する同意を取得している。

### C. 研究結果

症例の臨床経過

耳前部の急速に増大した腫瘍を摘出したところ、MPNSTと診断した。異型細胞の断端は陽性で、その後、同部位、左側頭部、上眼瞼-眉毛部、前額正中に同様のやや硬い皮下腫瘤が出現、再発を繰り返す、すべてMPNSTの診断で、断端はすべて陽性であったが、それぞれの腫瘍の増殖は緩徐で、ほぼ2年おきの摘出術であった。頸部以下の遠隔部位に転移を示唆する所見はないものの、現在も左耳周囲、頸部リンパ節領域に腫瘍を認める。

病理学的経過

初回摘出した標本の病理組織像は一部横紋筋肉腫様の細胞の増殖と異型を伴う紡錘形細胞の増殖を認め、悪性Triton X腫瘍とも言うべき病理所見であった。このような高度の異型を伴う病理像は以降の再発時には認めなかった。高度内形成を伴いながら、MPNSTと診断した部位では分裂像はほとんど認めず、MIB-1 index (Ki-67陽性細胞比率)は1%以下であった。詳細に観察したが、テネイシンC、カテプシンKの発現は陰性であった。唯一ニューロナチンのみが一部の細胞でわずかに陽性所見を呈していた。下記表に結果のまとめを示す。

その後の再発腫瘍に関しては、ニューロナチンの発現に続いてカテプシンKの発現が認められるようになったが、やはり発現はごく一部で弱いものであった。腫瘍間質、特に腫瘍が浸潤する先端部に陽性となるCD10の発現についても他のマーカーと同じく、発現が確認できたのは再発時からであった。経過中、MIB-1 indexは1%以下と低値を維持しており、腫瘍増殖の緩徐さを反映していた。

### D. 考察

我々は、悪性化に伴い高発現するテネイシン-Cとニューロナチン、カテプシンKは、MPNSTと良性NFを鑑別するために有用なマーカーであることを報告してきた (Dugu L et al. Eur J Dermatol, 20: 1, 2010)、(Yan X et al. J Dermatol Sci 58: 227, 2010.)。悪性化の早期発見という点で今回の症例を検討した。悪性腫瘍として初めて診断された初診時の標本においてもごくわずかにニューロナチンのごく弱い発現が認められるのみで、テネイシンC、カテプシンKの腫瘍細胞の発現は認められず、また腫瘍辺縁部でのCD10発現も認めなかった。その後の再発腫瘍の経時的検討においては、まずカテプシンKの発現が認められ、さらテネイシンCが発現してきた。腫瘍辺縁部でのCD10発現はほぼカテプシンKと同時期であった。MPNSTにもかかわらず経過が緩徐で、病理学的にも分裂像はほとんど認めず、2008年までMIB-1 indexは1%以下ときわめて低い値で推移した。このことが、各種腫瘍マーカーの発現低下、遅延につながった可能性がある。残念ながら今回の一症例の検討では、ニューロナチン、カテプシンK、テネイシン-Cの悪性化の早期での高発現は認められず、悪性化の早期発見のためのマーカーとして有用とは言えなかった。今回の検討は一症例のものであり、今後さらに症例を重ねて検討していく必要がある。

MPNSTは予後がきわめて不良な悪性腫瘍として認知されているが、今回、MPNSTを発症しているにもかかわらず長期生存を認めた症例を経験したことから、NF-1におけるMPNST発症症例の予後について文献的考察を行った。マンチェスター地方におけるNF-1患者におけるMPNST症例の予後調査が報告されている (Ingham S et al. Malignant peripheral nerve sheath tumours in NF1: Improved survival in women and in recent years. Eur J Cancer 47: 2723, 2011)。それによると、MPNSTと診断された後の5年生存率は33.5%、10年生存率は23.5%とやはり低いものであった。しかし、5年生存率と10年生存率が大きな変化ないことから、確かに一部症

表1 各症例の特徴および術中出血量、術後出血の有無

	MIB-1 index	カテプシンK	テネイシンC	ニューロナチン	CD10 (腫瘍辺縁)
1999年	< 1%	-	-	+	-
2004年	< 1%	+	+-	+	+
2008年	< 1%	++	++	++	++

例では長期生存しうることも判明した。この報告で興味深い点は、診断時期が1995年以前の場合とそれ以降では生存率の著明な改善が認められ、その理由として、患者の医療機関への早期の受診がより早期な診断、治療開始につながったことが関与していたと報告している。同じく、男女で比較した場合、女性の方が明らかに生存率は良好で、これも早期診断が関連していた。

報告からも明らかのように、早期診断によりNF-1に生じたMPNST症例の予後は改善することが明らかで、より早期に発現する腫瘍マーカーが必要である。

## E. 結論

神経線維腫の悪性化による悪性悪性神経鞘腫瘍はその悪性度も高く、早期診断、治療法の開発が望まれるところである。今回の検討により、テネイシン-C、ニューロナチン、カテプシンK、CD10が新たな腫瘍マーカーとしての可能性を示したが、より早期に発現する新規腫瘍マーカーの必要性も明らかとなった。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Yan X, Takahara M, Xie L, Gondo C, Setsu N, Oda Y, Takeuchi S, Tu Y, Moroi Y, Furue M. Arginine metabolism in soft tissuesarcoma. J Dermatol Sci. 2011, 61(3): 211-215.

### 2. 学会発表

1. Moroi Y, Dugu L, Xie L, Takahara M, Furue M, Oda Y. Aberrant Expression of Tenascin-C, Neuro-natin and Cathepsin K is a useful maker for distinguishing Malignant Peripheral Nerve Tumors from Neurofibromas. 22<sup>nd</sup> World Congress of Dermatology, 2011.5.24-29, Seoul.
2. 師井洋一、中原剛士、高原正和、古江増隆. 顔面に悪性末梢神経鞘腫瘍の再発を繰り返す神経線維腫症1型の一例. 第3回日本レックリングハウゼン病学会、2009/11/13. 東京.

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

特になし

## 神経線維腫症に伴う dystrophic type の脊柱変形の 長期術後成績に関する研究

研究分担者 舟崎裕記 東京慈恵会医科大学整形外科

### 研究要旨

術後 10 年以上の経過を観察し得た神経線維腫症に伴う dystrophic type の脊柱変形 12 例の術後成績を調査した。脊柱変形は、頸椎から腰椎までの側彎、後彎など多岐にわたっていた。手術は複数回にわたり行われていたものが 5 例あった。最終経過観察時では、偽関節を 1 例に、後彎の進行を 1 例に認めた。また、術後に脊柱管の拡大、dural ectasia の進行を 5 例に認めた。後彎変形を伴うものや椎体の scalloping、dural ectasia を伴うものでは、固定術後もこれらの変化は進行し、移植骨も浸食されていた。

### A. 研究目的

術後 10 年以上の経過を観察し得た神経線維腫症に伴う dystrophic type の脊柱変形 12 例の術後成績を調査すること。

### B. 研究対象、方法

男 5 例、女 7 例の計 12 例で、成長期の進行性の脊柱変形は 9 例で、これらの手術時年齢は平均 11.6 歳、また、成人期脊柱変形は 3 例で、手術時年齢は 36、42、53 歳であった。脊柱変形は、頸椎後彎：1 例、胸椎側彎：3 例、胸椎後側彎：2 例、胸腰椎側彎：2 例、腰椎側彎：2 例、腰椎後側彎：2 例と多岐にわたっていた。舟崎の分類では、type I：7 例、type III：2 例、type IV：3 例であった。手術は、1 回の脊椎固定術が 7 例で、他は複数回に及んでいたが、その回数は 2 回が 2 例、3 回が 1 例、4 回が 1 例で、5 回の手術を行ったものが 1 例あった。固定術に際し、脊髄腫瘍の切除を行ったものは 2 例であった。固定術は、後方固定単独が 6 例、前方固定単独が 1 例、前方、後方の併用固定が 5 例であった。術後の経過観察期間は 10 年～27 年、平均 18 年である。なお、本研究はヘルシンキ宣言に則り、十分な倫理的配慮のもと施行した。

### C. 結果

変形の最終 Cobb 角は、側彎：35°、後彎：58°で、平均矯正角度はそれぞれ 22°、-3°であった。すなわち、後彎では 1 例に術後の進行を認めた。腰仙椎における偽関節を 1 例に認め、同部で局所的な著明な後彎変形を呈し、立位バランスの保持が困難となっていた。術後に脊柱管の拡大、Dural ectasia の進行を 5 例に認め、いずれも変形高位の腰痛や背部痛を訴えていた。

### D. 考察

Dystrophic change が軽度で、type I のものでは長期術後成績は良好であった。しかし、後彎変形を伴うものや椎体の scalloping、dural ectasia を伴うものでは、固定術後もこれらの変化は進行し、移植骨も浸食されていた。また、固定範囲が下位腰椎から仙骨に及んだ場合には、長期経過中にさまざまな問題が生じていた。

### E. 結語

長期術後成績は、dystrophic change の程度と固定範囲が下部腰椎、仙骨に及ぶか否かで差が生じていた。

## **F. 研究発表**

### 1. 論文発表

舟崎裕記. 整形外科からみたレックリングハウゼン病の問題点. 日本レックリングハウゼン病学会雑誌 2011; 2: 15-9.

### 2. 学会発表

なし

## **G. 知的財産権の出願・登録状況**

なし

## 神経線維腫症 2 型の患者像の 2004 年と 2008 年の相違

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

厚生労働省と神経皮膚症候群に関する研究班の協力の下、本症が治療対象疾患に認定された 1998 年以降、毎年、患者臨床個人票調査を行っている。そのうち、患者数が 250 名以上となった 2004 年と 2008 年の把握対象患者（重複チェック後）について調査を行い、比較検討した。調査項目は対象者の属性として発病年月日、初診年月日、発病時の年齢、現在の年齢、健康保険の種別、身体障害者手帳の有無、介護認定の有無、生活状況、家族歴、受診状況、臨床症状として、最近の経過、診断、中枢神経腫瘍（左右の聴神経鞘腫、左右の三叉神経鞘腫）、脳神経鞘腫、頭蓋内髄膜腫、脊髄腫瘍（神経鞘腫、髄膜腫、神経膠腫）、皮膚病変（色素斑、神経鞘腫）、その他の所見（若年性白内障、脳内石灰化）、神経症状（左右の聴力損失、顔面の神経麻痺、小脳失調、顔面の知覚低下、嚥下障害または構音障害、複視、失明、半身麻痺、失語、記名力低下、痙攣発作、脊髄症状）、手術の有無であった。また、神経症状については、その有無および程度に基づいて点数化し重症度のスコアとしている。

神経線維腫症 2 型の診断基準である、MRI または CT で両側聴神経腫瘍が見つかった者などを対象とした。2004 年、2008 年の対象者数は、各調査年次に新規に診断された者と以前から継続して受診している者（更新）を合わせ、それぞれ 293（男 119、女 174）名、261（男 124、女 137）名であった。臨床調査個人票を用いた神経線維腫症 2 型の調査結果を用い、2004 年と 2008 年の患者像の相違を検討したところ、明らかな差異は見られなかった。比較的早期に発見されているにもかかわらず、その後の経過で悪化する者が増加していたが、日常生活に大きな支障をきたす者は多くはなかった。

難病対策予算はここ数年急激に増加し、基盤整備も進んでいるが、患者の臨床面での治療のみならず、心理、社会的支援をする組織、体制もさらに整備する必要がある。

柳澤裕之 東京慈恵会医科大学・環境保健医学  
稲葉 裕 実践女子大学  
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

神経線維腫症 2 型は両側性に発生する聴神経鞘腫（前庭神経鞘腫）を主徴とし、その他の神経系腫瘍や皮膚病変・眼病変を呈する常染色体優性の遺伝性疾患である。発生率は 37,500 人に 1 人と言われてお

り、大半は10～20歳代で発症する。聴神経鞘腫が発生した場合には、手術が必要であり、多くの場合聴力を失うという問題を有している。今回、皮膚・結合組織疾患調査研究班（神経皮膚症候群）が臨床調査個人票を用いた調査を2004年と2008年に実施したので両調査結果の相違を報告する。

## B. 研究方法

厚生労働省と神経皮膚症候群に関する研究班の協力の下、本症が治療対象疾患に認定された1998年以降、毎年、患者臨床個人票調査を行っている。そのうち、患者数が250名以上となった2004年と2008年の把握対象患者（重複チェック後）について調査を行い、比較検討した。

調査項目は対象者の属性として発病年月日、初診年月日、発病時の年齢、現在の年齢、健康保険の種類別、身体障害者手帳の有無、介護認定の有無、生活状況、家族歴、受診状況、臨床症状として、最近の経過、診断、中枢神経腫瘍（左右の聴神経鞘腫、左右の三叉神経鞘腫）、脳神経鞘腫（Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ、ⅩⅠ、ⅩⅡ脳神経）、頭蓋内髄膜腫、脊髄腫瘍（神経鞘腫、髄膜腫、神経膠腫）、皮膚病変（色素斑、神経鞘腫）、その他の所見（若年性白内障、脳内石灰化）、神経症状（左右の聴力損失、顔面の神経麻痺、小脳失調、顔面の知覚低下、嚥下障害または構音障害、複視、失明、半身麻痺、失語、記名力低下、痙攣発作、脊髄症状）、手術の有無であった。また、神経症状については、その有無および程度に基づいて点数化し重症度のスコアとしている。

神経線維腫症2型の診断基準である、MRIまたはCTで両側聴神経腫瘍が見つかった者および、親・子ども・兄弟姉妹のいずれかが神経線維腫症2

型であり、本人に片側性の聴神経腫瘍があるか、または神経鞘腫・髄膜腫・神経膠腫・若年性白内障のうち2種類以上がある者を対象とした。2004年、2008年の対象者数は、各調査年次に新規に診断された者と以前から継続して受診している者（更新）を合わせ、それぞれ293（男119、女174）名、261（男124、女137）名であった（表1）。

## C. 研究結果

調査間隔が4年と短いこともあり、2004年と2008年の対象者の属性および、臨床症状の保有状況にも有意な差は見られなかった。対象者の平均年齢は、2004年37.6歳、2008年40.2歳と時間の経過に伴い、増加していた。発病時の年齢は2004年24.7歳、2008年26.4歳とやや増加していた。

対象者の年齢が若いこともあり、介護認定を受けている者は少なく、要介護は2004年4.2%、2008年4.3%であり、要支援は2004年が5.0%、2008年が2.2%と介護認定を受けている者の割合は減少している（表2）。

家族歴を有する者は2004年35.9%、2008年39.9%と増加していた（表3）。

日常生活については、介助が必要な者（部分介助と全面介助の合計）は、2004年、2008年ともに25.7%で差は見られなかった（表4）。

最近の経過では、軽快の割合は両年とも等しかったが、不変は2004年43.4%、2008年38.8%と2004年が高く、悪化（徐々に悪化と急速に悪化を合わせた）と回答した者は2004年53.1%、2008年57.8%と増えていた（表6）。

社会活動に関しては就労者の割合が2004年29.1%、2008年35.4%と2008年が高く、在宅で療養している者は両年で差は見られなかった（表7）。

17の神経症状の有無およびその程度を点数化し

表1 年次別対象者数

	2004年		2008年	
	男	女	男	女
新規	16	20	16	14
更新	103	154	108	123
計	119	174	124	137

表2 介護認定状況

	2004年	2008年	計
要介護	11(4.2%)	10(4.3%)	21(4.3%)
要支援	13(5.0%)	5(2.2%)	18(3.7%)
なし	236(90.8%)	215(93.5%)	451(92.0%)

表3 家族歴の有無

	2004年	2008年	計
あり	83(35.9%)	83(39.9%)	166(37.8%)
なし	148(64.1%)	125(60.1%)	273(62.2%)

表4 日常生活の状況

	2004年	2008年	計
正常	63(23.9%)	57(25.2%)	120(24.5%)
独力で可能	133(50.4%)	111(49.1%)	244(49.8%)
部分介助	45(17.0%)	45(19.9%)	90(18.4%)
全面介助	23(8.7%)	13(5.8%)	36(7.3%)

表5 受診状況

	2004年	2008年	計
主に入院	8(3.1%)	10(4.5%)	18(3.8%)
入院と通院	29(11.3%)	24(10.8%)	53(11.1%)
主に通院	212(82.8%)	186(83.8%)	398(83.3%)
在宅で往診	7(2.7%)	2(0.9%)	9(1.9%)

たスコアの平均値は2004年6.97、2008年6.21と、2008年では、減少していた。

#### D. 考察

臨床調査個人票を用いた神経線維腫症2型の個人票調査は1998年から実施されている。調査開始当初は把握患者数も少なく世間的認知度も低いため中々十分な情報が集まらない。比較的早期に発見されているにもかかわらず、その後の経過で悪化する者が増加していたが、日常生活に大きな支障をきたす者は多くはなかった。

#### E. 結論

臨床調査個人票を用いた神経線維腫症2型の調査結果を用い、2004年と2008年の患者像の相違を検討したところ、明らかな差異は見られなかった。比較的早期に発見されているにもかかわらず、その後の経過で悪化する者が増加していたが、日常生活に大きな支障をきたす者は多くはなかった。

難病対策予算はここ数年急激に増加し、基盤整備も進んでいるが、患者の臨床面での治療、および、心理、社会的支援をする組織、体制もさらに整備する必要がある。

#### 【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

表6 最近の経過

	2004年	2008年	計
軽快	10(3.5%)	9(3.5%)	19(3.5%)
不変	125(43.4%)	100(38.8%)	225(41.2%)
徐々に悪化	146(50.7%)	140(54.3%)	286(52.4%)
急速に悪化	7(2.4%)	9(3.5%)	16(2.9%)

表7 社会活動

	2004年	2008年	計
就労	76(29.1%)	84(35.4%)	160(32.1%)
就学	30(11.5%)	22(9.3%)	52(10.4%)
家事労働	78(29.9%)	57(24.1%)	135(27.1%)
在宅療養	66(25.3%)	60(25.3%)	126(25.3%)
入院・入所	11(4.2%)	14(5.9%)	25(5.0%)

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、佐野浩斎、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 難治生疾患克服研究事業 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、佐野浩斎、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、佐野浩斎、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、佐野浩斎、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. 個人情報と定点モニタリングについての研究. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班 平成 16 年度研究業績 2005:266-80.
- 32) 三宅吉博、縣 俊彦、横山徹司、佐々木敏、古村南夫、中山樹一郎、田中景子、牛島佳代、岡本和士、阪本尚正、小橋 元、鷲尾昌一、稲葉裕. 神経線維腫症1 の症例対照研究. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班 平成 16 年度研究業績 2005:11-20.
- 33) 縣 俊彦. 個人情報と神経線維腫症1 定点モニタリングに関する研究. 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調査研究班 平成 16 年度研究業績 2005:15-28.
- 34) 縣 俊彦、高木廣文、金城芳秀、稲葉裕、黒沢美智子. 複数の疫学調査から見た NF1 (neurofibromatosis 1) の臨床疫学的傾向、特性. 第 13 回日本疫学会学術総会. (福岡. 2003.1)
- 35) 縣 俊彦、高木廣文、金城芳秀、稲葉 裕、黒沢美智子、三宅吉博. 個人情報保護と疫学研究のあり方. 第 14 回日本疫学会学術総会. (山形. 2004.1)
- 36) 縣 俊彦、高木廣文、金城芳秀、稲葉 裕、黒沢美智子、三宅吉博. 個人情報保護と疫学研究. 第 15 回日本疫学会学術総会. (大津. 2005.1)
- 37) Agata Toshihiko, Shimizu Hidesuke, Takagi Hirofumi, Hayakawa Tosaku, Ryu Shuhei, Saiki Keitiro, Kinjo Yoshihide, Inaba Yutaka, Otsuka Fujio, Niimura Michito. A study of lish nodules(LN) of NF1(neurofibromatosis 1) in Japan. Journal of AOPO(Asia Pacific Academy of Ophthalmology) 2005:20:261-2
- 38) 縣 俊彦、柳澤裕之、稲葉 裕、黒沢美智子、金城芳秀、柳 修平、河 正子、佐伯圭一郎、島田三恵子、西川浩昭、廣田良夫、上原里程、中村好一、太田晶子、永井正規、中山樹一郎、新村真人、大塚藤男. NF1 患者定点モニタリングでの臨床像. 予後の把握-対象施設選定-、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 20 年度研究業績 2009:288-300.
- 39) 縣 俊彦、柳澤裕之、稲葉 裕、黒沢美智子、金城芳秀、柳 修平、河 正子、佐伯圭一郎、島田三恵子、西川浩昭、廣田良夫、上原里程、中村好一、太田晶子、永井正規、中山樹一郎、新村真人、大塚藤男. NF1 大規模施設モニタリング研究-モニタリング施設とそれ以外での特性比較-. 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 21 年度研究業績 2010:235-52.
- 40) 縣 俊彦、柳澤裕之、稲葉 裕、黒沢美智子、金城芳秀、柳 修平、河 正子、佐伯圭一郎、島田三恵子、西川浩昭、廣田良夫、上原里程、中村好一、太田晶子、永井正規、中山樹一郎、新村真人、大塚藤男. 結節性硬化症 (TSC) 患者の医療費補助を決める要因に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班 平成 21 年度研究業績 2010:94-100.
- 41) 縣 俊彦. 神経線維腫症1 (NF1) 患者疫学像の変化 (1998-2008)、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班 平成 22 年度研究業績 2011:27-38.
- 42) 縣 俊彦. 定点モニタリング研究- (NF1 の場合)-多変量解析による検討、厚生労働科学

研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 神経皮膚症候群に関する調査研究班 平成 22 年度研究業績 2011:33-40.

- 43) 縣 俊彦. 定点モニタリングの調査票作成経過 - 班員意見聴取と進捗状況. 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班 平成 22 年度研究業績 2011:41-51.

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表
  - 1) 西川浩昭、縣 俊彦、稲葉 裕、黒沢美智子. 神経線維腫症 2 型の患者像の 2004 年と 2008 年の相違. 第 76 回日本民族衛生学会、福岡

(2011.11.23-4) 第 77 卷付録p70-1

- 2) 縣 俊彦、西川浩昭、稲葉 裕、黒沢美智子. 神経線維腫症 1 公費患者の最近の変化. 第 76 回日本民族衛生学会、福岡 (2011.11.23-4) 第 77 卷付録p76-7
- 3) T Agata H Nishikawa Y Inaba M Kurosawa M Nagai. M Niimura F Ohtsuka. Dermatologic epidemiology of Neurofibromatosis 1 (NF1) patients during these 12 years in Japan and European countries. 20th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology. Lisbon. Portugal 20-24 Oct. 2011

## H. 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