

201324034B

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（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 23 ～25年度 総合研究報告書

研究代表者 川 内 康 弘

平成26（2014）年3月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（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 23 ～25年度 総合研究報告書

研究代表者 川 内 康 弘

平成26（2014）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

川内康弘..... 1

II. 研究成果の刊行に関する一覧表..... 7

# I. 総合研究報告

## 神経皮膚症候群に関する調査研究

研究代表者 川内康弘 筑波大学医学医療系皮膚科学准教授

### 研究要旨

本研究班では、平成23年度～25年度の3年間、神経皮膚症候群を対象疾患として調査研究を行った。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)、結節性硬化症 (TS) および色素性乾皮症 (XP) の4疾患を対象疾患としている。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、分子標的治療法の開発、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。

### 分担研究者

中山樹一郎 福岡大学医学部皮膚科 教授  
佐谷秀行 慶応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 埼玉医科大学医学部皮膚科 教授  
中川秀己 東京慈恵会医科大学医学部皮膚科 教授  
大西五三男 国際医療福祉大学保健医療学部整形外  
科 教授  
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 久留米大学医学部皮膚科 准教授  
吉田雄一 鳥取大学医学部皮膚科 准教授  
片山一朗 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科  
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 国際医療福祉大学大学院総合教育セン  
ター 教授  
松尾宗明 佐賀大学医学部小児科 准教授  
舟崎裕記 東京慈恵会医科大学医学部整形外科  
准教授  
原 晃 筑波大学医学医療系耳鼻咽喉科 教授  
樋野興夫 順天堂大学医学部病理・腫瘍学 教授  
檜垣克美 鳥取大学生命機能研究支援センター遺  
伝子探索分野 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 大阪医科大学医学部皮膚科 教授  
林 雅晴 東京都医学総合研究所脳発達・神経再  
生研究分野 参事研究員  
菊田典生 神戸大学大学院医学研究科神経内科  
特命教授  
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  
萩 朋男 長崎大学原爆後障害医療研究所分子医  
学研究分野 准教授

### A. 研究目的

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十分に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である。さらに、根本的治療法のない難治性疾患である四疾患の生活指導指針を含む治療指針を策定し、患者、家族の日常生活における QOL 向上に貢献するとともに本症候群

の診療に従事している医療従事者の医療の標準化に資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）

免疫組織化学、細胞レベルでの遺伝子ノックダウン、マウスを用いた個体レベルでの遺伝子ノックアウト、細胞融合などの最新の分子生物学的方法を用いて、神経皮膚症候群における当該遺伝子変異、遺伝子発現異常、細胞内シグナル伝達異常、転写後RNA修飾異常、DNAメチル化異常などを解析した。

### 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）

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を行い、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。神経線維腫症1型における注意欠陥/多動性障害、学習障害の特徴を解析した。XPの重症度分類案確立のために皮膚症状と神経症状を詳細に分類した。

### 3) 疫学調査研究

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。アレルギー疾患（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。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20～22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。

（倫理面への配慮）

研究推進にあたっては人権保護・擁護、個人情報保護、動物愛護について十分留意し、個人情報保護法、疫学研究に関する倫理指針、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針、ヘルシンキ宣言、世界医師会の各種宣言などに基づいて研究を行った。疫学調査研究にあたっては調査担当研究者の所属する施設等で研究計画の倫理審査を受けて承認を得るとともに個人情報の保護に努め、人権擁護に充分配慮した。遺伝子解析研究や遺伝子診療などでは法規お

よびガイドラインに沿った十分なインフォームド・コンセントの取得や患者の遺伝子情報の保護などの対策をとって個人情報保護、人権擁護に万全を期した。また動物実験を用いての遺伝子治療、あるいは各種マウス等動物実験に際しては動物愛護の観点から必要動物数を最小限に限定し、さらに実験時の苦痛の軽減など必要な措置を行った。

## C.D. 研究結果と考察

### 1. 基礎研究（分子レベルでの病因・病態の解明）

#### 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

①神経線維腫は上皮間葉転換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シグナルが活性化していることを見出し、EMT阻害剤が本疾患に有効である可能性を考え化合物のスクリーニングを行った。その結果、およそ2000種類の既存薬剤の中に、血中濃度より低い濃度でEMTを阻害する候補薬を見出すことができた。

②マウスに比べ安価かつ容易にスクリーニングが出来るなどの利点を持つメダカに着目しTILLING (Targeting Induced Local Legion IN Genome) ライブラリよりNF1変異メダカの取得を試み、ヒトからメダカまで高度に保存された領域に変異が導入された変異体を取得した。また、Rasシグナルの活性化を生体で観察できるシステムを構築することを目的として、色素細胞に活性型Rasを導入した遺伝子改変メダカの作製を行った。このメダカを用いて、Rasが活性化したことを、色素細胞の異常増殖という形質変化として体外から可視化できるシステムを構築することに成功した。本システムを用いて、安全かつ効果的なRasシグナルの阻害剤を取得することが可能になった。

#### NF1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

NF1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の経時的発現を検討した。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。ヒトケラチノサイトを用いてニューロナチンと様々な表皮分化マーカーの相関を調べ、ニューロナチンの発現は表皮早期分化マーカーであるインボルクリンと特異的に関連することを明らかにした。すなわち、ニューロナチンはインボルクリンの発現増強によってケラチノサイトの分

化に関与することが示された。

## NF1 モデル細胞における TCTP-mTOR 相互制御とその抑制

神経線維腫症 1 型遺伝子 NF1 の関わる病態発症機構解明を目的として、NF1 発現抑制による NF1 病態モデル細胞を構築し、細胞内異常発現変動分子群を融合プロテオミクスにより網羅的に解析した。その結果、NF1 発現抑制によって特異的に発現誘導を示す 112 種の蛋白質を同定し、これらの関連する腫瘍関連ネットワークとして、新規の dynein-GR-Cox1 シグナル、および TCTP-mTOR の相互機能調節に注目した。各種 siRNA を用いた検証実験によって詳細に検討したところ、Dynein splicing と GR の核移行および Cox1 の異常制御、および TCTP-mTOR の過剰活性化相互作用が NF1 に特徴的な細胞機能異常に関わっていることがあきらかになった。さらに、これらの阻害剤、特に TCTP の分解を促進するアーテスネートと mTOR 阻害剤ラパマイシンの併用が NF1 病態を改善させる可能性があることを示した。

## インターフェロンβ (IFNβ) に対する悪性神経鞘腫瘍 (MPNST) の感受性 —in vitro における解析—

MPNST に対する IFNβ の有効性を in vitro で解析した。抑制率 (%) = (1-処理後生存細胞数 ÷ 無処理生存細胞数) × 100 [96 時間後]。MPNST 細胞株 3 株のうち最大の抑制率を示したものは IFNβ102 U/ml で 71.8 %、103 IU/ml で 86.3 %、104 IU/ml で 95.1% であった。MPNST の局所制御に IFNβ の局所投与が有効である可能性がある。

## メラノサイトの細胞内シグナル解析によるカフェオレ斑発症機序の解明

Neurofibromin による non-RasGAP function の低下により、adenylate cyclase 活性が下がる NF1 ノックダウンメラノサイトでみられる転写因子 TFE3/TFE3 や細胞増殖関連遺伝子の発現亢進、Notch, Wnt シグナル経路の活性化に関わる可能性のある高発現 miRNA の同定をマイクロアレイで試みた。MiR-30b, -146a, -29a などの関与が考えられた。

## DNA メチル化からみた髄膜腫の再分類とその臨床応用

髄膜腫の組織診断の問題点を補完する目的で、DNA メチル化を網羅的に解析し、臨床所見との関連を検討した。マイクロアレイの解析では training set は 3 群に分類され、これらのうち 1 群では一部遺伝子群にメチル化が高集積しており、また同群には再発症例が多く含まれていた。髄膜腫では一部遺

伝子のメチル化が再発や悪性転化に関与する。メチル化標的遺伝子 HOXA9 は悪性髄膜腫の細胞株や臨床検体では高率に発現され、細胞株の成長は in vitro でもマウス xenograft でも HOXA9/PBX 結合阻害ペプチド HXR9 により抑制された。悪性髄膜腫制御の可能性が示唆された。また、5 例の NF2 患者に bevacizumab 5mg/kg を 2 週間間隔で 4 回投与したところ、2 例で聴神経鞘腫の縮小効果が確認された。先進医療申請の予定である。

## 結節性硬化症モデルマウスの自閉症様行動に対するラパマイシンの治療効果

結節性硬化症 (TSC) に高率に合併する自閉症に対して有効な薬物療法を開発する目的で、TSC モデル動物を使った治療の研究を行った。Tsc2<sup>+/−</sup>マウスの脳における mTOR 系の諸因子の遺伝子発現、タンパク発現・リン酸化を、mTOR 阻害薬ラパマイシンの投与前と投与後で検討した。その結果、ラパマイシン投与前には遺伝子発現やタンパク質リン酸化に複数の異常が認められ、ラパマイシン投与後にそれらのほとんどが正常化することが判明した。この結果は、自閉症様行動異常と mTOR 系の異常活性化が直接連動していることを証明するとともに、ヒト TSC 患者の自閉症治療に mTOR 阻害薬を応用可能であることを強く示唆した。

## 結節性硬化症での神経分化異常の細胞学的解析

結節性硬化症原因遺伝子 TSC1 の遺伝子産物ハマルチンと MAT1 の相互作用について、培養神経細胞系で解析を行った。結果、ハマルチンは MAT1 と結合し、MAT1 の蛋白質分解に関わる事が分かり、TSC1 欠損細胞では、MAT1 の過剰発現が細胞周期異常および神経分化異常の原因となる可能性が示された。

mTOR 複合体のライソゾーム膜局在に着目し、ライソゾーム機能阻害剤の効果に関し検討を行った。結果、ライソゾーム融合を阻害するクロロキンは mTOR のライソゾーム局在を抑制し、TSC2 欠損細胞の細胞周期を抑制した。また、低濃度のラパマイシンとクロロキンの併用で TSC2 欠損細胞の細胞死を誘導した。以上の結果は、mTOR のライソゾーム局在阻害が mTOR シグナルの抑制に有効である可能性を示唆する。

## 色素性乾皮症の診断に向けた分子生物学的検討

光線過敏症状を伴う当該患者由来の線維芽細胞は紫外線高感受性を示し、宿主細胞再活性化アッセイにより XP-C 群である可能性が示唆された。しかしながら XPC 遺伝子のゲノム配列には変異が認めら

れなかった。当該患者由来細胞は、ヌクレオチド除去修復による紫外線損傷の除去は正常であるが、その後の DNA 修復合成に異常を示す新奇な DNA 修復欠損を伴う可能性が高い。

#### 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

UV<sup>s</sup>/A の原因遺伝子のクローニングに成功し、その欠損をもつ患者の分子病態の解析をおこない、TCR 機構の理解を大きく進展させた。さらに、XPF タンパク質の新規機能の発見と患者におけるその異常についても成果をあげることができた。TCR に関与する新規遺伝子 *UVSSA* の突然変異により紫外線高感受性症候群を発症する。UVSSA は USP7 と複合体を形成し、CSB の脱ユビキチン化、安定化ひいては低リン酸化 RNA Pol II の回復に関与し、転写の再開に働く。XPF は染色体分配に関する新規機能を持ち、XP-E 及び XFE 患者はその異常を持ち、XP-E 及び XFE 患者の病態に染色体分配の異常が関与することを示唆した。

## 2. 臨床研究（早期診断・新治療の開発）

### NF1 患者のカフェ・オ・レ斑と小レックリング斑に対する Nd:YAG レーザーを用いたレーザートーニングの有効性

NF1 にみられるカフェオレ斑や小レックリングハウゼン斑に対する Q-Switched Nd:YAG Laser を用いたレーザートーニングの有効性を検討した。その結果、小レックリングハウゼン斑の方がカフェオレ斑より改善効果が高く、その効果は顔面に顕著であることが明らかとなった。本療法は安全性が高く、患者満足度も高い優れた方法であると考えられた。神経線維腫症 1 型における注意欠陥 / 多動性障害、学習障害に関する臨床的研究

NF1 の小児では 6 割に不注意の症状が認められ、約 1/3 で注意欠陥 / 多動性障害と診断されたとする報告がある。知能指数は正常範囲であることが多いが一部に低下がみられ、動作性知能が言語性知能に比較して低い。遂行機能の低下や、特異的発達障害に分類される読字障害、算数障害も報告されている。NF1 の中枢神経系の病変について UBOs の存在が報告されている。小児の 60-70% で基底核、脳幹、視床、視索、小脳に認められ、認知機能との関係について関連がないとする報告がある一方、UBOs の数や局在部位について、全般性知能低下、言語能力、注意、視空間認知、遂行機能への影響が指摘され、特に視床病変との関連性が指摘されている。

### 神経線維腫症 1 型の診療のための画像診断

神経線維腫症 1 型の実際の臨床（対応と治療）をすすめていくために必要な画像診断について検討した。画像診断はまず、神経線維腫症 1 型の患者に生じるさまざまな neurogenic tumor を描出し、その経時的変化と治療後の変化を正確に把握するために必須である。画像診断はこれら神経原性腫瘍の biological behavior を示す。また画像診断は、scoliosis・bony abnormality・vascular dysplasia などの、NF1 に関連する developmental anomaly/ abnormality の検索、そして astrocytoma・GIST・pheochromocytoma・JMML・breast cancer など、神経線維腫症 1 型が有する cancer predisposition という性格に由来する、多臓器病変の追跡に必須である。画像診断は、神経線維腫症 1 型が neurocristopathy であり、RASopathy であるという性格に基づく、疾患の側から要請された診断法ともいえる。

### 神経線維腫症 1 型における先天性脛骨偽関節症治療成績の検討

東京大学医学部附属病院における先天性脛骨偽関節症の治療方法およびその成績の現状を明らかにするため、長期治療成績の調査を行った。我々の評価結果は、手術を行う最適な年齢の評価が可能であると考えられる。しかし手術で骨癒合が得られ変形矯正を行っても、その後経年的に脛骨や足関節の変形が進行することも分かった。再骨折が多く報告されており変形の進行は再骨折の原因の 1 つと考えられ、術後長期的な経過観察が必要である。

### NF1 患者の骨密度、骨代謝マーカー、骨質調査

NF-1 患者の骨密度、骨代謝マーカー、骨質を測定し、骨病変あり群となし群で比較した。その結果、骨粗鬆症は 3/13 例に認め、また、骨質劣化マーカーの指標である血中ペントシジンは 4/17 例が正常値を越えていたが、骨密度と骨質の相関は認めなかった。また、骨病変と骨密度、ならびに骨質との相関も見いだせなかったことから、骨病変は全身性の骨代謝が関与している可能性は低いものと考えた。

### 結節性硬化症の白斑・血管線維腫に対するラパマイシン外用治療の有効性

基剤の異なる 2 種の外用剤：0.2% ラパマイシン軟膏・0.2% ラパマイシゲルを作製し、11 名の TSC 患者を対象に血管線維腫に対する左右比較試験を施行した。左右比較臨床試験では軟膏群 4 名、ゲル群 7 名ともに、ラパマイシン外用側では基剤側に比べ有意に高い改善度であった。10 才以下の小



児では特に高い有効性が認められた。TSCの血管線維腫に対し、副作用が少なく有効な治療法であるラパマイシン外用療法を皮疹出現早期から行うことは、有用であると考えられた。さらに、ラパマイシン外用薬の結節性硬化症（TSC）の白斑に対する効果の検証の為に、6人のTSC患者の顔面（露光部）と躯幹（非露光部）の白斑に対して0.2%のラパマイシンゲルを1日2回12週間外用し、外用終了後さらに12週間まで経過を観察した。その結果外用終了時よりも終了4週後で有意に白斑の改善が認められ、さらに終了12週後でも効果の継続が認められた。また、露光部では非露光部に比して著明な改善が認められた。

#### 若年発症神経線維腫症2型におけるCOX-2の発現とその阻害薬の腫瘍抑制効果

NF2患者の腫瘍組織におけるCOX-2の発現について、免疫組織化学的に検討し、2名のNF2患者由来の脊髄腫瘍組織（髄膜腫、アストロサイトーマ）について、COX-2の過剰発現を確認した。また、若年発症NF2患者でCOX-2阻害剤メロキシカムの長期投与を行い、腫瘍抑制効果、障害度スコアについて検討した。特定疾患個人票のデータでは、20歳未満発症のNF2の障害度の自然経過は個人差がきわめて大きいため、有効性の評価は困難であったが、メロキシカムはNF2の腫瘍抑制に有用である可能性があると考えられた。

#### 神経線維腫症II型症例における $\gamma$ -ナイフ治療成績

NF2の聴神経腫瘍は経過が不良であり、特に放射線治療では、一側性聴神経腫瘍に比べて、腫瘍制御率も聴力温存率も不良である。自施設の治療成績の検討では、放射線治療9耳中7耳は制御され2耳に腫瘍増大がみられた。また、有効聴力残存時に治療した4耳中2耳は聴力変化なく、2耳に悪化がみられた。悪性化した症例はなく、これら治療成績を踏まえたインフォームドコンセントの上、治療方針を決定することが重要と考えられた。

#### 色素性乾皮症、Cockayne症候群の多様な表現型と遺伝型の関連に関する研究

色素性乾皮症、その類縁疾患の診断センターを本年度も維持し、平成25年4月以降24症例依頼（XPA出生前診断、保因者診断含む）があり、新規にXPA2例、XPV3例、XPC、XPF各1例を確認した。また放射線照射後の $\gamma$ H2AX検出システムにより放射線照射後の2本鎖切断の修復応答を解析したところXP、XP/CS細胞では正常細胞と差がなく、CSは多くの細胞で、正常細胞に比べ $\gamma$ H2AX形成

に異常がみられた。

#### 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

A群色素性乾皮症（XP-A）とCockayne症候群（CS）の6剖検例ずつの脳・小脳白質において軸索・髄鞘蛋白に対する免疫組織化学的解析を行い、XP-Aでは脳萎縮に伴う有髄線維減少、CSでは神経軸索・髄鞘の一次的障害がそれぞれみられることを明らかにした。また、XP患者での神経症状によるQOLの悪化を検討するため、家族会の協力を得て医療的ケアに関するアンケートを行った。

#### 色素性乾皮症の神経障害重症度分類

XPAの患者で高頻度に合併する神経症状について、自然歴の詳細な観察とそれに基づく定量的な評価基準（重症度分類）を策定した。評価尺度はSection1（日常生活）、Section2（神経症状）、Section3（高次機能）に分割した。同時に計測した末梢神経機能の指標である末梢神経伝導検査における伝導速度と活動電位、および脳萎縮の指標であるMRI検査における脳容積の結果と合わせて、その妥当性を検証した。

#### 色素性乾皮症迅速診断法の開発

国内外の色素性乾皮症（XP）、コケイン症候群（CS）を中心に、遺伝性皮膚疾患の症例を約300例収集した。ヌクレオチド除去修復活性を指標にウイルス相補性試験を実施することで、疾患責任遺伝子/相補性群を決定した。責任遺伝子が未知のケースでは、次世代ゲノム解析等により原因遺伝子の探索を実施した。これらの結果、XP/CSと併せてファンコーニ貧血症（FA）を発症する稀な症例の疾患責任変異をXPF遺伝子に同定した。

### 3. 疫学調査研究

#### 神経線維腫症I型患者の2013年収集データの特徴

患者は2012年で1612名と2010年の1719名より減少している。性別は男719名44.6%、保険種別は政府（協会けんぽ）354名、22.0%組合265名、16.4%、国保631名、39.1%などで、政府（協会けんぽ）、組合が減る傾向にある。

臨床症状重症度分類ではStage4：が436名、27.9%、Stage5：が808名、51.6%で4+5で79.6%と増加傾向にある。症状悪化の理由、患者数減少などの要因を複合的に検討した。

#### 神経線維腫症I型患者の疫学的状況－2004年と2010年の比較－

対象者の平均年齢は、2004年が36.2歳、2010年

が40.2歳、発病時の年齢は2004年11.5歳、2010年10.3歳でともに差は見られるが統計的に有意ではなかった。介護認定状況、社会活動状況、受診状況では、年次間に大きな差異は見られなかった。日常生活の状況では2004年に比べ2010年では「正常」と判定されて者の割合が減少し、「不自由ではあるが独力で可能」と「部分介助」が必要とする者が増えており、有意差が認められた。最近の経過では、「軽快」、「不変」と判定された者の割合が減少し、「徐々に悪化」と判定された者の割合が増加していた。しかし「急速に悪化」と判定された者の割合は変わっていなかった。発病時の居住地については、年次間で明らかな差異が認められ、2004年に多かった近畿が2010年に著しく減少し、関東と九州で著しく増加していた。

#### 山陰地方における神経線維腫症1型患者の現状

山陰地方のNF1患者のうち94.8%は鳥取県もしくは島根県在住であり、ほとんどは近隣県からの受診であった。年平均の受診患者は13.9名であり、ここ7年間で増加傾向にあった。過去の都市部での報告と比較してその数に差はなかったが、平均年齢(29.5歳)はやや高かった。男女比、家族歴は過去の報告と比較して差はなかった。また、症状についても、plexiform neurofibromaは32.0%、骨の異常は10.3%にみられ、過去の報告との差はなかった。悪性腫瘍の合併は6.2%にみられた。いわゆるモザイク患者は11.3%であった。特定疾患公費認定患者の割合は26.8%であった。治療については42.3%の患者に外科的治療が行われており、平均手術回数は2.0回であった。今回の我々の調査により、山陰地方におけるNF1患者の現状が明らかとなった。今後も定期的に調査を行い、年次変化、都市部との比較検討を行う必要があると思われる。

#### 特定疾患臨床個人調査票からみた神経線維腫症Ⅱ型の実態と個人調査票の問題点

NF2 特定疾患臨床個人調査票のデータを用いて解析検討を行った。2004年以降は毎年30-50の新規登録と220-400の再登録がみられた。家族歴のあるのは記載のあった185例中76例であった。発症年齢は2歳から76歳、中央値25歳、20歳未満の発症は全体の19.8%であった。罹病期間は0から53年、中央値10年。罹病期間と重症度スコアは、症例全体では相関係数 $R = 0.35$ で有意な相関を認めた。20歳以上発症群では $R = 0.44$ で有意な相関を認めたのに対し、20歳未満発症群では $R = 0.20$ で有意な相関はなく、罹病期間が短くても重症度スコアの高い症例が多数認められた。

#### E. 結論

本調査研究班の基礎的病態解明研究により、NF1 遺伝子ノックダウンによるカフェオレ斑の発症機序、上皮一葉誘導による神経線維腫の発生機序、神経線維腫のエピジェネティック異常、結節硬化症の神経分化異常、結節性硬化症の髄膜腫のエピジェネティック異常、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、色素性乾皮症の神経障害の病理などが明らかとなった。また臨床的研究として、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の出血軽減法の開発、色素性乾皮症の新規分子診断法、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、NF1の先天性脛骨偽関節症の偽関節部分の骨癒合・骨癒合治療評価などが行われ、患者のQOL向上に新たな道を開いた。特にこれまで有効な治療法がなかった結節性硬化症の顔面血管線維腫の薬物治療の開発に道を開いたことは特記される。

## Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表

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
Hayashi M, Miyata R, Tanuma N.	Oxidative stress in developmental brain disorders.	Ahmad S	Neurodegenerative diseases	Landes Bioscience	Austin	2011	278-290
Sugasawa, K.	DNA damage recognition for mammalian global genome nucleotide excision repair.	Kruman I.	DNA Repair	InTech	Rijeka, Croatia	2011	453-476
Hayashi M, Nakajima K, Miyata R, Tanuma N, Fukumizu M.	The combined pathological, physiological and pharmacological examinations are useful to evaluate the hypothalamic and circadian rhythm disturbances in developmental brain disorders.	Almeirao E, Honrado T.	Neuropathology: new reasearch	Nova Science Publishers	New York	2012	113-124
Nakajima K, Hayashi M, Miyata R, Tanuma N, Mizutani S	Glial fibrillary acidic protein and S100 calcium-binding protein B in the cerebrospinal fluid of children with acute neurological disorders.	Kahr C, Ling EA, eds.	Glial cells: embryonic development types/ functions and role in disease.	Nova Science Publishers	New York	2013	108-116
倉持 朗	いちご状血管腫「巨大いちご状血管腫がさらに腫大し緊張性腫瘤となった」	宮地良樹	外来皮膚科 ER 最前線	メディカルレビュー社	東京	2011	268-278, 26-30
倉持 朗	四肢片側脈管形成異常と患側の肥大・延長（いわゆる Klippel-Trenaunay syndrome; KTS）	宮地良樹	皮膚で見つける全身疾患～頭のとっぺんからつま先まで～	メディカルレビュー社	東京	2011	99
倉持 朗	片側顔面の毛細血管形成異常（Sturge-Weber syndrome; SWS）	宮地良樹	皮膚で見つける全身疾患～頭のとっぺんからつま先まで～	メディカルレビュー社	東京	2011	44
土田哲也、 倉持 朗	悪性末梢神経鞘腫瘍	斎田俊明	1冊で分かる皮膚がん	文光堂	東京	2011	275-277
水口 雅、 倉持 朗	神経線維腫症 1 型		病気がみえる 7 脳・神経	メディックメディア	東京	2011	394-395

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
齋藤 清	小脳橋角部髄膜腫	河本圭司、 本郷一博、 栗栖 薫	イラストレイテッ ド脳腫瘍外科学	医学書院	東京	2011	152-155
齋藤 清	髄膜腫 cavernous sinus - orbit	寺本 明、 新井 一、 塩川芳昭、 大畑建治	NS NOW 15 傍鞍部 病変の手術 ここ の病変こそ、解剖 が手術の生命線	メジカル ビュー	東京	2011	152-161
齋藤 清、 佐藤 拓、 渡邊 督、 市川優寛、 伊藤英治、 織田恵子、 松本由香、 安藤 等、 佐久間潤	Bifrontal basal interhemispheric approach による頭 蓋咽頭腫の摘出術	大畑建治	脳腫瘍の外科：社 会が望む脳腫瘍外 科	大阪市立 大学脳神 経外科	大阪	2011	193-199
錦織千佳子	色素性乾皮症	鈴木啓之、 神崎 保	皮膚科診療カラー アトラス	講談社	東京	2011	106-107
森脇真一	色素性乾皮症バリ アント	宮地良樹	皮膚で見つける全 身疾患	メディカ ルビュー 社	日本	2011	p40
森脇真一	晩発性皮膚ポル フィリン症	宮地良樹	皮膚で見つける全 身疾患	メディカ ルビュー 社	日本	2011	p23
森脇真一	高齢者の皮膚疾患 をみたら？	宮地良樹	高齢者の皮膚トラ ブル FAQ	診断と治 療社	日本	2011	94-97
森脇真一	皮膚疾患と看護	奈良間美保	小児臨床看護学	医学書院	日本	2011	415-425
倉持 朗	いくつかのたいせ つな母斑症、およ び血管腫・脈管形 成異常の臨床	日本皮膚科 学会	日本皮膚科学会認 定皮膚科専門医研 修講習会テキスト	日本皮膚 科学会	広島	2012	1-37
倉持 朗	母斑、血管腫・脈 管形成異常	山口 徹、 北原光夫、 福井次矢	今日の治療指針 2012	医学書院	東京	2012	1032-1033
倉持 朗	血管腫・脈管形成 異常	塩原哲夫、 宮地良樹、 渡辺晋一、 佐藤伸一	今日の皮膚疾患治 療指針第4版	医学書院	東京	2012	697-703
倉持 朗	Kasabach-Merritt 症 候群	塩原哲夫、 宮地良樹、 渡辺晋一、 佐藤伸一	今日の皮膚疾患治 療指針第4版	医学書院	東京	2012	703-706
倉持 朗	房状血管腫	塩原哲夫、 宮地良樹、 渡辺晋一、 佐藤伸一	今日の皮膚疾患治 療指針第4版	医学書院	東京	2012	706-709

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
齋藤 清	神経線維腫症 II 型		希少疾患／難病の 診断・治療と製品 開発	技術情報 協会	東京	2012	1005-1012
齋藤 清、 渡邊 督	脊索腫の治療戦略 と各種アプローチ	片山容一、 富永悌二、 斉藤延人	ビジュアル脳神経 外科 7 頭蓋底②後 頭蓋窩・錐体斜台 部	メディカ ルビュー	東京	2012	192-203
鈴木恭一、 渡部洋一、 市川 剛、 齋藤 清	各種脳神経モニタ リング	片山容一、 富永悌二、 斉藤延人	ビジュアル脳神経 外科 7 頭蓋底②後 頭蓋窩・錐体斜台 部	メディカ ルビュー	東京	2012	192-203
古村南夫	メラニン生成機序： 最新の理解	市橋正光	皮膚科臨床アセッ ト 11 シミと白斑 最新診療ガイド	中山書店	東京	2012	14-22
森脇真一	発光ダイオード	川田 暁	スキルアップ皮膚 レーザー治療	中外医学 社	日本	2012	168-174
森脇真一	色素性乾皮症	宮地良樹ら	今日の皮膚疾患治 療指針	医学書院	日本	2012	585-587
森脇真一	色素性乾皮症	遠藤文夫	別冊日本臨床	日本臨床 社	日本	2012	637-640
森脇真一	思春期に見つかる 光線過敏症への対 応は	宮地良樹	思春期皮膚トラブ ル FAQ	診断と治 療社	日本	2012	126-130
倉持 朗	macrocephaly-capillary malformation (M-CM) および/ あるいは macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita syndrome (M-CMTC)	古江増隆 ほか編	皮膚科臨床アセッ ト 15 母斑・母斑 症	中山書店	東京	2013	309-314, 357
倉持 朗	血管腫・脈管形成 異常	永井良三・ 宮地良樹 ほか編	今日の臨床サポー ト	エルゼビ ア・ジャ パン	電子図書	2013	ウェブサイト： <a href="http://clinicalsup.jp/jpoc/">http:// clinicalsup. jp/jpoc/</a>
倉持 朗	先天性血管拡張性 大理石様皮斑	古江増隆 ほか編	皮膚科臨床アセッ ト 15 母斑・母斑 症	中山書店	東京	2013	298-308, 355-357
倉持 朗	色素血管母斑症	古江増隆 ほか編	皮膚科臨床アセッ ト 15 母斑・母斑 症	中山書店	東京	2013	315-324, 358-359
石川翔子、 倉持 朗	(大きく硬い紅色 硬結から疑う) Kasabach-Merritt 症候群 /Kasabach- Merritt 現象	古江増隆 ほか編	皮膚科臨床アセッ ト 20 忘れてはな らない皮膚科症候 群	中山書店	東京	2013	218-220, 327

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
倉持 朗	(特異な顔貌から疑う) Hutchinson-Gilford 症候群 / プロジェリア	古江増隆 ほか編	皮膚科臨床アセット 20 忘れてはならない皮膚科症候群	中山書店	東京	2013	182-189, 322-323
古村南夫	神経線維腫症 1 型の色素斑の病態	金田眞理	皮膚科臨床アセット 15 母斑・母斑症	中山書店	東京	2013	173-176
古村南夫	Legius 症候群 (NF1-like syndrome) とカフェオレ斑を伴う症候群	金田眞理	皮膚科臨床アセット 15 母斑・母斑症	中山書店	東京	2013	177-180
吉田雄一	神経線維腫症 1 型	古江増隆、 金田眞理	母斑と母斑症	中山書店	東京	2013	164-170
吉田雄一	MPNST	古江増隆、 金田眞理	母斑と母斑症	中山書店	東京	2013	171-172
水口 雅	ラパマイシンの自閉症治療薬としての可能性	日本発達障害連盟 (編)	発達障害白書、2014 年版	明石書店	東京	2013	56
錦織千佳子	遺伝子修復機構とその異常	一瀬白帝、 鈴木宏治	図説分子病態学改訂 5 版	中外医学社	東京		印刷中
錦織千佳子	光線過敏症	横関博雄、 片山一朗	高齢者によくみられる皮膚疾患アトラス - 鑑別と治療のポイント	医薬ジャーナル社	東京	2013	92-96
錦織千佳子	物理・化学的皮膚障害	富田靖監修 橋本 隆、 岩月啓氏、 照井 正編集	標準皮膚科学第 10 版	医学書院	東京	2013	124-146
森脇真一	誤診：シミ、本当は色素性乾皮症	宮地良樹	誤診されている皮膚疾患	メディカルレビュー社		2013	304-307
森脇真一	光線力学治療 (PDT) の皮膚科への応用	宮地良樹	一冊でわかる最新皮膚科治療 皮膚科サブスペシャリティーシリーズ第 7 巻	文光堂	東京	2013	211-214
森脇真一	コケイン症候群	古江増隆 ほか編	皮膚科臨床アセット 20 忘れてはならない皮膚科症候群	中山書店	東京	2013	102-105
森脇真一	光線力学療法	日本光生物学協会	光と生命の事典	朝倉書店	東京		印刷中

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
森脇真一	こどもの異常な日 焼け診断の決め手： 色素性乾皮症を疑 うべきかの解決法 は？	宮地良樹	苦手な外来皮膚疾 患 100 の解決法 ～そのとき達人は どのように苦手皮 膚疾患を克服した か？～	メデイ カルレ ビュー社			印刷中
荒木令江		日本プロテ オーム学会 編	プロテオミクス辞 典	講談社	東京	2013	全 127 頁



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
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	21(1)	125-6	2011
Sampetean O, Saga I, Nakanishi M, Sugihara E, Fukaya R, Onishi N, Osuka A, Akahata M, Kai K, Sugimoto H, Hirao A, Saya H	Invasion precedes tumor mass formation in a malignant brain tumor model of genetically modified neural stem cells.	Neoplasia	13(9)	784-791	2011
Kawachi Y, Taguchi S, Fujisawa Y, Furuta J, Nakamura Y, Ishii Y, Otsuka F	Linear childhood discoid lupus erythematosus following the lines of Blaschko: successfully treated with topical tacrolimus.	Pediatr Dermatol	28(2)	205-7	2011
Fujisawa Y, Ito M, Mori K, Okada S, Nakamura Y, Kawachi Y, Otsuka F	Intra-arterial mitoxantrone/paclitaxel in angiosarcoma of the lower limb associated with chronic lymphedema (Stewart-Treves syndrome) in a patient with cervical cancer.	Eur J Dermatol	21(1)	119-20	2011
Fujisawa Y, Sugita S, Kawachi Y, Otsuka F	Extra-abdominal desmoid tumor in the subcutis of the thigh.	J Dermatol	38(8)	810-2	2011
Fujisawa Y, Nakamura Y, Kawachi Y, Otsuka F	A custom-made, low-cost intraoperative fluorescence navigation system with indocyanine green for sentinel lymph node biopsy in skin cancer.	Dermatology	222(3)	261-8	2011
Fujisawa Y, Nabekura T, Kawachi Y, Otsuka F, Onodera M	Enforced ROR (gamma) t expression in haematopoietic stem cells increases regulatory T cell number, which reduces immunoreactivity and attenuates hypersensitivity in vivo.	Asian Pac J Allergy Immunol	29(1)	86-93	2011
Hirota A, Kawachi Y, Yamamoto M, Koga T, Hamada K, Otsuka F	Acceleration of UVB-induced photoageing in nrf2 gene-deficient mice.	Exp Dermatol	20(8)	664-8	2011
Nakamura Y, Fujisawa Y, Maruyama H, Furuta J, Kawachi Y, Otsuka F	Intraoperative mapping with isosulfan blue of lymphatic leakage during inguinal lymph node dissection (ILND) for skin cancer for the prevention of postoperative lymphocele.	J Surg Oncol	104(6)	657-60	2011
Taguchi S, Kawachi Y, Ishitsuka Y, Fujisawa Y, Furuta J, Nakamura Y, Xu X, Ikebe D, Kato M, Otsuka F	Overexpression of the transcription factor Yin-Yang-1 suppresses differentiation of HaCaT cells in three-dimensional cell culture.	J Invest Dermatol	131(1)	37-45	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tobita K, <u>Ohnishi I</u> , Matsumoto T, Ohashi S, Bessho M, Kaneko M, Matsuyama J, Nakamura K	Effect of low-intensity pulsed ultrasound stimulation on callus remodelling in a gap-healing model: EVALUATION BY BONE MORPHOMETRY USING THREE-DIMENSIONAL QUANTITATIVE MICRO-CT.	The Journal of bone and joint surgery. British volume	93(4)	525-30	2011
Watanabe T, Ito E, Sato T, Ichikawa M, Oda K, Ando H, Matsumoto Y, Sakuma J, <u>Saito K</u>	Combined microsurgical and endoscopic removal of extensive suprasellar and prepontine epidermoid tumors	Neurol Med Chir (Tokyo)	51	684-688	2011
Hashimoto T, Tsuruta D, Dainichi T, Hamada T, <u>Furumura M</u> , Ishii N	Demonstration of epitope spreading in bullous pemphigoid: results of a prospective multicenter study.	J Invest Dermatol	131	2175-7	2011
Murata S, Kaneko S, Kusatake K, <u>Furumura M</u> , Sakieda K, Harada Y, Maruyama R, Morita E	Angiosarcoma of the forearm arising in an arteriovenous fistula in a renal transplant recipient.	Eur J Dermatol	21	792-3	2011
Imaoka K, <u>Furumura M</u> , Maruyama R, Ren Nagasak R, Morita E	Erythrodermic Lymphomatoid Granulomatosis: A Case Report.	Case Rep Dermatol	3	244-250	2011
<u>Yoshida, Y.</u> , Shindo, M. and Yamamoto, O	Occipital bone dysplasia associated with diffuse plexiform neurofibroma.	Eur J Dermatol	21(3)	452-453	2011
Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Nakamura A, Matsumoto S, <u>Katayama I</u>	A topical combination of rapamycin and tacrolimus for the treatment of angiofibroma due to tuberous sclerosis complex (TSC): a pilot study of nine Japanese patients with TSC of different disease severity.	Br J Dermatol	165(4)	912-6	2011
Umegaki N, Nakano H, Tamai K, Mitsuhashi Y, Akasaka E, Sawamura D, <u>Katayama I</u>	Vörner type palmoplantar keratoderma: Novel KRT 9 mutation associated with knuckle pad-like lesions and recurrent mutation causing digital mutilation.	Br J Dermatol	165(1)	199-201	2011
Hanafusa T, Tamai K, Umegaki N, Yamaguchi Y, Fukuda S, Nishikawa Y, Yaegashi N, Okuyama R, McGrath JA, <u>Katayama I</u>	The course of pregnancy and childbirth in Three mothers with recessive dystrophic epidermolysis bullosa.	Clin Exp Dermatol	37(1)	10-4	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Terao M, Murota H, Kimura A, Kato A, Ishikawa A, Igawa K, Miyoshi E, <u>Katayama I</u>	11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase-1 is a novel regulator of skin homeostasis and a candidate target for promoting tissue repair.	PLoS One	6(9)	e25039	2011
Arase N, Wataya-Kaneda M, Oiso N, Tanemura A, Kawada A, Suzuki T, <u>Katayama I</u>	Repigmentation of leukoderma in a Piebald patient associated with a novel c-KIT gene mutation, G592E, of the tyrosine kinase domain.	J Dermatol Sci	64(2)	147-9	2011
Murakami Y, Wataya-Kaneda M, Terao M, Azukizawa H, Murota H, Nakata Y, <u>Katayama I</u>	Peculiar distribution of tumorous xanthomas in an adult case of erdheim-chester disease complicated by atopic dermatitis.	Case Rep Dermatol	3(2)	107-12	2011
Ueda M, Sugiura C, <u>Ohno K</u> , Kakita A, Hori A, Ohama E, Vinters HV, Miyata H.	Immunohistochemical expression of fibroblast growth factor-2 in developing human cerebrum and epilepsy-associated malformations of cortical development.	Neuropathology	31(6)	589-598	2011
Takahashi K, Oka A, <u>Mizuguchi M</u> , Saitoh M, Takita J, Sato A, Mimaki M, Kato M, Ogawa S, Igarashi T.	Interstitial deletion of 13q14.13-q32.3 presenting with Arima syndrome and bilateral retinoblastoma.	Brain and Development	33(4)	353-356	2011
Mizuno Y, Takahashi K, Igarashi T, Saito M, <u>Mizuguchi M</u> .	Congenital infection-like syndrome with intracranial calcification.	Brain and Development	33(6)	530-533	2011
Masuoka E, Bito T, Shimizu H, <u>Nishigori C</u>	Dysfunction of melanocytes in photoleukomelanoderma following photosensitivity caused by hydrochlorothiazide.	Photodermatol Photoimmunol Photomed	27(6)	328-330	2011
Kunisada M, Yogianti F, Sakumi K, Ono R, Nakabeppu Y, <u>Nishigori C</u>	Increased Expression of Versican in the Inflammatory Response to UVB- and Reactive Oxygen Species-Induced Skin Tumorigenesis.	Am J Pathol	179(6)	3056-3065	2011
Matsumoto R, Bito T, Washio K, Ikeda T, Oka M, Manabe T, <u>Nishigori C</u>	Primary cutaneous small cell carcinoma of the vulva arising from squamous cell carcinoma.	Br J Dermatol	165(5)	1147-1148	2011
Kunisada M, Nagai H, Shimizu H, Yogianti F, Nishiyama S, <u>Nishigori C</u>	Double-headed nodules on the abdomen. Myxoid dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).	Arch Dermatol	147(7)	857-862	2011
Chiyomaru K, Nagano T, <u>Nishigori C</u>	Polymorphisms of Glutathione S-Transferase in skin cancer in a Japanese Population.	Kobe J Med Sci	57(1)	E11-E16	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Oka M, Edamatsu H, Kunisada M, Hu L, Takenaka N, Sakaguchi M, Kataoka T, <u>Nishigori C</u>	Phospholipase C $\epsilon$ has a crucial role in ultraviolet B-induced neutrophil-associated skin inflammation by regulating the expression of CXCL1/KC.	Lab Invest	91(5)	711-718	2011
Hiura Y, Nakanishi T, Tanioka M, Takubo T, <u>Moriwaki S</u>	Identification of autoantibodies for $\alpha$ and $\gamma$ enolase in serum from a patient with melanoma	Jpn Clin Med	2	35-41	2011
Bradford PT, Goldstein AM, Tamura D, Khan SG, Ueda T, Boyle J, Oh K-S, Imoto K, Inui H, <u>Moriwaki S</u> , Emmert S, Pike KM, Raziuddin A, Plona T, DiGiovanna JJ, Tucker MA, Kraemer KH	CANCER AND NEUROLOGIC DEGENERATION IN XERODERMA PIGMENTOSUM: LONG TERM FOLLOW-UP CHARACTERIZES THE ROLE OF DNA REPAIR	J Med Genet,	48	168-176	2011
Hirata Y, Koga S, Fukui N, Yu A, Koshida S, Kosaka Y, <u>Moriwaki S</u>	5-Aminolevulinic acid (ALA) - mediated photodynamic therapy to superficial malignant skin tumors using Super Lizer <sup>TM</sup>	J Dermatology	38	748-754	2011
Leizhen Wei, Li Lan, Akira Yasui, <u>Kiyoji Tanaka</u> , Masafumi Saijo, Ayako Matsuzawa, Risa Kashiwagi, Emiko Maseki, Yiheng Hu, Jeffrey Parvin, Chikashi Ishioka, and Natsuko Chiba	BRCA1 contributes to transcription-coupled repair of DNA damage through polyubiquitination and degradation of Cockayne syndrome B protein.	Cancer Science	102	1840-1847	2011
Horibata K., Saijo M., Bay MN., Lan L., Kuraoka I., Brooks PJ., Honma M., Nohmi T., Yasui A., <u>Tanaka K</u>	Mutant Cockayne syndrome group B protein inhibits repair of DNA topoisomerase I-DNA covalent complex.	Genes to Cells	16	101-114	2011
Usuda T., Saijo M., <u>Tanaka K.</u> , Sato N., Uchiyama M., Kobayashi T	A Japanese trichothiodystrophy patient with XPD mutations.	Journal of Human Genetics	56	77-79	2011
Saijo M., Takedachi A., <u>Tanaka K</u>	Nucleotide excision repair by mutant xeroderma pigmentosum groupA (XPA) proteins with deficiency in interaction with RPA.	Journal of Biological Chemistry	286	5476-5483	2011
Naegeli, H. and <u>Sugasawa, K.</u>	The xeroderma pigmentosum pathway: decision tree analysis of DNA quality.	DNA Repair	10	673-683	2011