

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））  
分担研究報告書

## 日本人レックリングハウゼン病患者の NF1遺伝子変異と臨床症状相関に関する研究

研究分担者 太田有史 東京慈恵会医科大学皮膚科学講座准教授

### 研究要旨

我々の施設を受診したレックリングハウゼン病患者で協力をいただいた217名中188人（86.6%）の病因と考えられるNF1遺伝子変異が判明した。特に、NF1遺伝子全体を含む染色体17q11領域の大きな欠失を示した症例には、特徴的な臨床症状を持つ二つのグループが含まれていることを昨年度の報告書に記載した。NF1遺伝子全欠失を示した症例以外で変異のかたちからその臨床を予見することはできなかった。臨床症状の多様性は、Modifier geneあるいはhormonal environmentの関与が重要であると考えられる。

谷戸克己<sup>1</sup>、中川秀己<sup>1</sup>、新村真人<sup>1</sup>、丸岡 亮<sup>2</sup>、小崎健次郎<sup>2</sup>、佐谷秀行<sup>3</sup>

1. 東京慈恵会医科大学皮膚科学講座
2. 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター
3. 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

### A. 研究目的

日本人レックリングハウゼン病患者のNF1遺伝子変異と臨床症状相関について検討した。

### B. 研究方法

丸岡らは、日本人レックリングハウゼン病患者を対象とした次世代シーケンサーと解析パネルを用いたNF1遺伝子変異検索を行い大きな欠失を含めると90%以上の高い効率で変異を同定できたことを報告した。（Maruoka R, et al. (2014) Genet Test Mol Biomarkers. Nov;18(11): 722-35.）我々の施設を受診した20歳以上のレックリングハウゼン病患者で協力をいただいた217名中188人の病因と考えられるNF1遺伝子変異が判明した。この結果と臨床症状の相関について検討した。なお、倫理面への配慮として、遺伝子検査に先立って同意と説明を十分に行い、患者の個人情報を匿名化したのち検査を施行している。

## C. 研究結果

### 1. NF1 遺伝子変異解析

慈恵医大を受診した臨床的にレックリングハウゼン病と診断され、NF1 遺伝子変異解析に協力していただいた 217 人中 188 人(86.8%)の病因と考えられる結果は次のとおりである。変異の内訳は、frameshift 変異:70 人(37.6%)、nonsense 変異:62 人(33.3%)、splicing 変異:20 人(10.8%)、大きな欠失:23 人(12.4%) (内、全遺伝子欠失:13 人(7%)、数エクソン欠失:10 人(5.4%))、missense 変異:11 人(5.9%)であった。

変異のタイプの割合は、過去の報告と著しい隔りはなかった。なお、missense 変異に関しては、既報告が論文に記載されているもの、変異アルゴリズム解析ソフト 5 種類を用いて病因と十分考えられた変異のみを解析結果に加えた。

NF1 遺伝子変異の分布は、exon 別で、exon21 に変異を示した患者が最多で 10 人、exon5 と 16 が 8 人、exon12、28 と 37 が 7 人であった。既報告と同様に病因と考えられる NF1 遺伝子変異に hot spot はなかった。

### 2. NF1 遺伝子のタイプと臨床症状相関

臨床症状として検討した項目を以下に列挙する。

- ① 家族歴のある症例 (50 例)
- ② 皮膚の神経線維腫がきわめて多くみられる症例 (50 例)
- ③ 皮膚の神経線維腫が確認出来ないかきわめて少ない症例 (5 例)
- ④ 神経の神経線維腫がきわめて多くみられる症例 (12 例)
- ⑤ 大きいびまん性神経線維腫を生じた症例 (12 例)
- ⑥ MPNST を生じた症例 (11 例)
- ⑦ 乳がんを生じた症例 (5 例)
- ⑧ GIST を生じた症例 (4 例)
- ⑨ 頭蓋内腫瘍を生じた症例 (5 例)
- ⑩ 虹彩小結節が確認できない症例 (5 例)
- ⑪ 指や手に Glomus 腫瘍を生じた症例 (4 例)
- ⑫ アトピー性皮膚炎を合併した症例 (3 例)
- ⑬ Scoliosis の顕著な症例 (Cobb 角 50 度以上) (15 例)
- ⑭ 脊椎の dural ectasia/scalloping あるいは髄膜瘤の顕著な症例 (13 例)
- ⑮ 血管病変 (動脈瘤、仮性動脈瘤など) のある症例 (4 例)
- ⑯ 低身長 (女性で 140cm 以下、男性で 150cm 以下) (11 例)
- ⑰ 高身長 (170cm 以上) (17 例)

以上の項目に関して NF1 遺伝子のタイプ (frameshift 変異、nonsense 変異、splicing 変異、大きな欠失、missense 変異) と臨床症状相関があるか検討したが明らかな関連性は見出せなかった。なお、⑰高身長であるグループには全遺伝子欠失をきたした症例が 24% 占めており有意に高率であった。

例外は、平成 27 年度研究報告書に記載した全遺伝子欠失をもつ症例である。全遺伝子欠失をきたした症例は、臨床症状から二つのグループが含まれていることが示唆された。そのひとつが、dysmorphic な顔貌、比較的高身長（日本人レックリングハウゼン病患者の平均身長と比較して）や神経線維腫が多数生じているグループ。もうひとつがモザイクのグループである。Post-zygotic mosaic での発症のため生じる臨床症状は比較的軽い傾向がある。

### 3. 同一家系に属する症例の NF1 遺伝子変異

同一家系の症例は、5 家系で 2 人ずつ検索され、うち 4 家系のそれぞれの NF1 遺伝子変異は同一であったが、1 家系の構成員に異なる NF1 遺伝子変異がみつかった。すなわち、ひとりが 40 歳女性で exon18 に nonsense 変異がみつかり、もうひとりが 39 歳男性で全遺伝子欠失を示した。この 2 症例は、同胞例であるが両親が臨床的に罹患していないので（両親の NF1 遺伝子変異検索はなされていない）おそらく、germline mosaicism による発症と考えられる。

### 4. NF1 遺伝子変異検索で結果が得られなかった症例

臨床的にレックリングハウゼン病と診断されながら NF1 遺伝子変異検索で結果が得られなかった患者が 29 症例みられた。家族歴があるのは 1 症例のみであった。これは、NF1 遺伝子変異検索上の技術的な問題以外に、レックリングハウゼン病の臨床症状を示す、知られていない原因遺伝子の可能性を否定できないため、核型分析や FISH さらに網羅的全遺伝子検索をするべきなのかもしれない。もちろん mosaic 症例も含まれている可能性もある。

## D. 考察

NF1 遺伝子変異と臨床症状相関については、明らかな関連がないとされる。しかし、3 つの例外が存在する。そのひとつは、NF1 遺伝子全体を含み隣接するいくつかの遺伝子を包括した染色体 17q11 領域の大きな欠失である。この大きな欠失は、報告されている NF1 遺伝子変異のうち約 5% を占め、特徴的な臨床症状を示す。すなわち、dysmorphic な顔貌、学習障害、心血管奇形、小児期の過成長を合併しやすい傾向がある。また、皮膚の神経線維腫が比較的早い年齢で生じ、また極めて多数生じる。そして、MPNST が高頻度（16% から 26%）に生じる。もうひとつの例外は、NF1 遺伝子 exon17 における 3bp の inframe 欠失 (c. 2970-2972 delAAT) である。この変異を生じた患者は、皮膚の神経線維腫をまったく生じない。3 つ目の例外は、NF1 遺伝子 p. Arg1809 に生じる 5 種類の missense 変異である。この変異を生じた患者は、カフェオレ斑などの色素性病変はあるが、神経線維腫を生じない。25% の患者は、Noonan 症候群類似の臨床症状を示す。また、50% 以上で発達遅延や学習障害をもつ。

NF1 遺伝子の大きな欠失は、germline だけでなく post-zygotic にも生じると言われている。これまで報告された大きな欠失を示すモザイク症例は、臨床的には軽症ではあるが、そのほとんどが全身型モザイクであり、germline に NF1 遺伝子変異をもつ full-blown の NF1 症例との区別は難しい。

上記の例外を除いて NF1 遺伝子変異と臨床症状相関については、明らかな関連がないことは、我々の検索でも明かであった。すなわち NF1 遺伝子変異の allelic heterogeneity はきわめて限定したものと考えられる。一方、レックリングハウゼン病の診断基準を満たしながら実際は、SPRED 1 遺伝子変異によって生じる Legius 症候群の発見は、locus heterogeneity が存在していることを明らかにした。では、レックリングハウゼン病の臨床症状の多様性は、いかなる因子に規定されているのだろうか？ Modifier gene の関与あるいは hormonal environment の影響は当然考えられる因子であるが、いまだ推測の域を出ない。

#### **E. 結論**

NF1 遺伝子変異が判明した症例の Genotype-Phenotype correlation に関する検討をおこなった。明かな関係性は NF1 遺伝子全欠失を示した場合以外、みいだすことは出来なかった。臨床症状の多様性は、Modifier gene あるいは hormonal environment の検討が重要であると考えられる。

#### **G. 研究発表**

##### 1. 論文発表

なし。

##### 2. 学会発表

なし。

#### **H. 知的財産権の出願・登録状況**

(予定を含む。)

##### 1. 特許取得、実用新案登録

なし