

神経線維腫症1型の臨床的特徴とNF1遺伝子変異相関に関する研究

研究分担者 太田有史 東京慈恵会医科大学皮膚科学講座

研究要旨

分節型の臨床的特徴について：神経線維腫症1型（NF1）の分節型を4型に分類してその臨床的特徴を検討した。すなわち、1. 限局性に色素斑のみ見られる患者（限局性カフェオレ斑）、2. 神経線維腫のみの患者（限局性多発性神経線維腫）、3. 神経線維腫と色素斑を合併している患者（分節型神経線維腫症1型）、4. びまん性神経線維腫のみの患者の4型である。NF1の分節型の臨床像は過去の報告と大きな相違点はなかったが、一部の分節型には重大な合併症を併発するリスクがある。遺伝性については、色素斑のみの親からfull-blownNF1の子を生じる傾向があるが、おそらくその頻度はきわめて低いと考えられる。

NF1遺伝子変異と臨床症状相関について：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た。そのひとつが、従来から報告の多いdysmorphicな顔貌、学習障害、心血管奇形、小児期の過成長や皮膚の神経線維腫が極めて多数生じる傾向があり、MPNSTが高頻度に生じるグループ。もうひとつがモザイクのグループである。モザイク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。すなわち、NF1遺伝子の大きな欠失を示した患者の一部は予後が比較的良好であり、これは遺伝カウンセリング上、重要な点といえる。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¹、新村真人¹、
丸岡 亮²、小崎健次郎²、佐谷秀行³

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科遺伝子制御研究部門

A. 研究目的

神経線維腫症1型（NF1）の分節型を4型に分類してその臨床的特徴を検討した。遺伝学的にNF1の分節型は、モザイクと考えられ、臨床的には、比較的軽症である特徴をもつ。また、NF1の分節型の親からfull-blownNF1の子を生じることはよく知られた事実であるが、親の臨床的特徴について考えてみた。

また、20歳以上の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

平成25年1月から平成26年12月までの2年間に慈恵医大皮膚科神経線維腫症外来を受診した79例のNF1の分節型と考えられる患者を対象とした。

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.）平成24年8月から平成25年4月に、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

神経線維腫症1型の分節型を4型に分類した。すなわち、

1. 限局性に色素斑のみ見られる患者（限局性カフェオレ斑）：58例（平均年齢9.2歳）
2. 神経線維腫のみの患者（限局性多発性神経線維腫）：6例（平均年齢61歳）
3. 神経線維腫と色素斑を合併している患者（分節型神経線維腫症1型）：9例（平均年齢48.2歳）
4. びまん性神経線維腫のみの患者：6例（平均年齢45.7歳）であった。

また、合併症も少なからずみられた。すなわち、

発達障害 1 例、てんかん 1 例、側弯+脊髄空洞症+キアリ奇形 1 例、キアリ奇形 1 例、掌蹼膿疱症 1 例、脊髄腫瘍（頸髄）1 例を合併、骨変形 3 例を合併した。

NF1 の分節型の親から full-blownNF1 の子を生じた場合の親の臨床的特徴は、限局性に色素斑のみ見られる患者 3 例に子供が NF1 を発症していた。他の分節型の病型を持つ親からの NF1 発症はなかった。

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。

17 の臨床項目に関して 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。例外は、NF1 全遺伝子欠失をもつ症例である。NF1 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。

D. 考察

NF1 の分節型の臨床像は過去の報告と大きな相違点はなかったが、一部の分節型には重大な合併症を併発するリスクがある。分節型の分類は 4 型に分けられることが多いが、その chronology についてはまだ不明な点が多い。遺伝性については、SM. Huson らの報告と同じく色素斑のみの親から full-blownNF1 の子を生じる傾向があるが、おそらくその頻度はきわめて低いと考えられる。

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. 研究発表

1. 論文発表

1. The use of next-generation sequencing in molecular diagnosis of neurofibromatosis type 1: a validation study.

Maruoka R1, Takenouchi T, Torii C, Shimizu A, Misu K, Higasa K, Matsuda F, Ota A, Tanito K, Kuramochi A, Arima Y, Otsuka F, Yoshida Y, Moriyama K, Niimura M, Saya H, Kosaki K. Genet Test Mol Biomarkers. 2014 Nov;18(11):722-35.

2. Clinical features of 58 Japanese patients with mosaic neurofibromatosis 1.

Tanito K, Ota A, Kamide R, Nakagawa H, Niimura M. J Dermatol. 2014 Aug;41(8):724-8.

F. 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。