

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216名中185人(85.6%)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やhormonal environmentの関与さらにモザイク症例では、正常に機能する細胞の割合が重要であると考えられる。

谷戸克己¹、中川秀己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に関する研究について検討した。

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216名中185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いき、患者の個人情報をも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216人中185人(85.6%)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:69人(37%)、nonsense変異:62人(34%)、splicing変異:20人(11%)、大きな欠失:23人(12%) (内、全遺伝子欠失:13人(7%)、数エクソン欠失:10人(5%))、missense変異:11人(6%)であった。

変異のタイプの割合は、過去の報告と著しい隔たりはなかった。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。

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)と臨床症状に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、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

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 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、4 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。4 つ目は、spinal neurofibromatosis の患者には、missense 変異が多い。

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。大きな欠失は、その break point の位置の違いから 4 種類 (type1, type2, type3, atypical) に分類されるが、大きな欠失を示すモザイク症例が占める割合は、type1 は 2-4% に過ぎないが、type2 では 63%、atypical では 59% を占めると言われている。8 人のモザイク type2 の患者は、ひとりも type1 の症状を示さなかった (Kehrer-Sawatzki et al. 2012)。一方、モザイクではない type2 の患者は、type1 とほぼ同様な症状を示した (Vogt et al. 2011)。Type1 と type2 の欠失の範囲・位置はほぼ同じであることを考えると、欠失の程度で症状の違いを生じるのではなく正常に機能している細胞がどの程度存在するかで症状の違いが生じてくるのかもしれない。しかし、モザイク患者でも MPNST やその発生母地と言われる plexiform neurofibroma を生じるリスクは少なからずあり得る。

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 の関与さらにモザイク症例では、正常に機能する細胞の割合に関する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
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし