

## 結節性硬化症の最近の特徴，実態の解明及びそれに基づいた診療ガイドラインの作成に関する研究

研究分担者 金田眞理 大阪大学大学院医学研究科皮膚科

### 研究要旨

結節性硬化（TSC）は、原因遺伝子同定や病態の解明にともない、mTORC1をターゲットとする新規の治療薬の使用が可能となるなど、急速な進歩を遂げている疾患の1つである。こうした病態解明に伴う診断技術の進歩の結果、軽症の患者が診断されるようになり、臨床症状の割合にも変化が認められてきている。さらに、病態に基づいた新規治療薬の登場で、治療方針にも大きな変化が生じると同時に、横断的診療と治療など、診断治療体制にも変化が生じてきている。これらの変化に対応すべく、国際的にも診断基準や治療ガイドラインの改訂がはかられた。本邦においてもこれらの改訂が必須となった。そこで、難治性疾患等政策研究事業の班と、日本皮膚科学会及び結節性硬化症学会が主になって、各学会における治療指針やガイドラインの骨子を組み込んだ、本邦の実状に即した結節性硬化症の新規診断治療ガイドラインを作製した。

### A. 研究目的

結節性硬化症（TSC）は、1835年に初めて報告された古くから知られた疾患であるが、1993年16番の染色体上に *TSC2* 遺伝子<sup>1</sup>が、1997年に9番の染色体上に *TSC1* の遺伝子<sup>2</sup>が同定されるまで、殆ど進歩が認められなかった。更に2000年に入って *TSC1*, *TSC2* の遺伝子産物である Hamartin, Tuberin が PI3K-Akt-mTOR (mammalian target of rapamycin) の系に関与する<sup>3-7</sup>ことがわかり、本症の解明がさらに進んだ。それに伴い、古典的な三主徴であった、知能低下、てんかん発作及び顔面の血管線維腫は必ずしも多くなく、本症は全身の過誤腫を特徴とし、全身の臓器に多様な症状が認められる疾患であると認識されるようになった。その結果、てんかんや発達遅滞を伴わない TSC の症例の診断が増加した。更に本症の重篤な症状として最近では腎の血管線維腫や肺の LAM などが注目されるようになった。こうした変化に適応すべく世界的には2012年に第2回の TSC Clinical Consensus Conference が開催され、新規ガイドライン及び診療指針がまとめられた。その結果、本邦においても「結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン」の改訂が必須となった。しかしながら、国際的な“新規ガイドライン”<sup>8,9</sup>には、本邦の現状に適合しないものも多々あり、そのまま利用する事はできない。そこで、国際的な“新規ガイドライン”を基に、本邦に適合した結節性硬化症の新規診断治療ガイドラインの作製をめざした。

### B. 研究方法

まず、本邦における各分野（小児神経、泌尿器、

呼吸器、皮膚科、基礎）の専門家からなる、結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン改訂委員会を招集した。その上で、National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Guidelines に準じて、evidence に基づいた論文を参考としてクリニカルクエスチョンとしてあげ結論を導き出す事を考えた。最近結節性硬化症の病態の中核である mTORC1 の阻害剤が本症の治療薬として承認された。それに伴って治療ガイドラインの重要性が増し、泌尿器科や小児神経科、脳外科、呼吸器内科などで、それぞれの分野に限った mTORC1 阻害薬の治療ガイドラインが制定された。これらガイドラインや治療指針は前述の NCCN の Clinical Guideline にそって作成されている。そこで、NCCN の Clinical Guideline にそって作成され、エビデンスに基づいた論文を参考にしてクリニカルクエスチョンとしてあげて、結論を導きだしている。そこで、本邦の各科におけるガイドラインはエビデンスに基づいた論文と考えて引用し、いずれのガイドラインや治療指針にもない新規の事項に関してのみクリニカルクエスチョンの作成を考えた。その上で、国際的な“新規ガイドライン”を基に、各学会における治療指針やガイドラインの骨子を組み込んだ、結節性硬化症全体としての総合的なガイドラインとして、本邦における“結節性硬化症の新規診断治療ガイドライン”の作製を試みた。

（倫理面への配慮）

TSC 患者のデータ解析は、大阪大学医学部附属病院倫理委員会で承認された後ろ向き研究として施行した。

## C. 研究結果

本邦の TSC の特徴としては、てんかんやいわゆる精神発達遅滞などの TAND とよばれる神経症状の占める割合が減少し、かわって腎病変や LAM などの呼吸器病変の死因に占める割合が増加している事が確認できた。<sup>10</sup> さらに、皮膚病変の頻度は増加しており、高頻度に認められるため、診断には重要である事が確認できた。ガイドラインにおいては、健常家族に対する遺伝子検査のあり方が国際的な“新規ガイドライン”とは異なり、必ずしも積極的に勧めるべきでは無いとの意見も出たが、結論が出ずに、遺伝子検査はメリットとデメリットを考えた上で決めるという表現に落ち着いた。また、本邦ではビガバトリンは本症の点頭てんかんに対して承認はされたが、実際には規制が強く使用が制限されるため、扱いが新規診断基準と異なった。最近注目を浴びている mTORC1 阻害剤の外用薬に関しても早ければ 2018 年 6 月頃から使用が可能にナルであろうと触れている。<sup>11</sup>

## D. 結論

本邦の TSC の特徴や問題点を加味して、本邦に特異的な、診断治療ガイドラインの作製を行った。

## E. 健康危険情報

### F. 参考文献

1. The European chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium: Identification and characterization of tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell* 75:1305-1315, 1993
2. Van Slegtenhorst M, Hoogt R, Hermans C, et al: Identification of The Tuberous Sclerosis Gene *TSC1* on Chromosome 9q34. *Science* 277:805-809, 1997
3. Tapon N, Ito N, Dickson BJ et al. The *Drosophila* tuberous sclerosis complex gene homologs restrict cell growth and cell proliferation. *Cell*. 2001;105:345-355
4. Potter CJ, Huang He, Xu T. *Drosophila* TSC1 functions with TSC2 to antagonize insulin signaling regulating cell growth, cell proliferation, and organ size. *Cell*. 2001;105:357-368.
5. Tee AR, Manning BD, Roux PP et al. Tuberous sclerosis complex gene products, Tuberin and Hamartin, control mTOR signaling by acting as a GTPase-activating protein complex toward Rheb. *Curr Biol*. 13: 1259-68, 2003.
6. Inoki K, Li Y, Xu T et al. Rheb GTPase is a direct target of TSC2 GAP activity and regulates mTOR signaling. *Genes Dev*; 17: 1829-34, 2003.
7. Tee AR, Rana Anjum, J Blenis. Inactivation of tuberous sclerosis complex-1 and -2 gene products occurs by phosphoinositide 3-kinase/akt-dependent and -independent

phosphorylation of tuberin. *J Biol Chem* , 278: 37288-37296, 2003..

8. Krueger DA, Northrup H.: Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendation of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. *Pediatric Neurology* 2013;48:255-265.
9. Northrup H, Krueger DA; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendation of the 2012 international Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol*. 2013 Oct;49(4):243-54. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001. PMID: 24053982
10. Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Hamasaki T, Katayama I. Trends in the prevalence of tuberous sclerosis complex manifestations: an epidemiological study of 166 Japanese patients. *PLoS One*. 2013; 8: e63910. doi:10.1371/journal.pone.0063910. Print 2013.
11. 結節性硬化症の診断基準及び治療ガイドライン—改訂版— 日本皮膚科学会雑誌 Vol. 128, No. 1, 2018

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. **Wataya-Kaneda M\***, Nakamura A, Tanaka M, Hayashi M, Matsumoto S, Yamamoto K, Katayama I ***Efficacy and Safety of Topical Sirolimus Therapy for Facial Angiofibromas in the Tuberous Sclerosis Complex A Randomized Clinical Trial*** *JAMA Dermatol* 2017 Jan 1;153(1):39-482.
2. Iwanaga A, Okubo Y, Yozaki M, Koike Y, Kuwatsuka Y, Tomimura S, Yamamoto Y, Tamura H, Ikeda S, Maemura K, Tsuiki E, Kitaoka T, Endo Y, Mishima H, Yoshiura KI, Ogi T, Tanizaki H, **Wataya-Kaneda M**, Hattori T, Utani A. ***Analysis of clinical symptoms and ABCC6 mutations in 76 Japanese patients with pseudoxanthoma elasticum.*** *J Dermatol*. 2017 Jun;44(6):644-650.
3. **Mari Wataya-Kaneda\***, Motohide Uemura, Kazutoshi Fujita, Haruhiko Hirata, Keigo Osuga, Kuriko Kagitani-Shimono, Norio Nonomura, on behalf of the Tuberous Sclerosis Complex Board members in Osaka University Hospital. ***Tuberous sclerosis complex: recent advances in manifestations and therapy*** International journal of urolog 2017 Sep;24(9):681-691.
4. Fukumoto, Takeshi; Iwanaga, Akira; Fukunaga, Atsushi; **Wataya-Kaneda, Mari**, Koike Y, Nishigori, Chikako; Utani, Atsushi ***First***

*genetic analysis of atypical phenotype of pseudoxanthoma elasticum with ocular manifestations in the absence of characteristic skin lesions.* Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology(JEADV) 2017 Oct 12. doi: 10.1111/jdv.

2017 ESDR Salzburg Austria

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得

5. Yukako MURAKAMI, Mari WATAYA-KANEDA\*, Yoshiko IWATANI, Takuo KUBOTA, Hajime NAKANO, Ichiro KATAYAMA  
A novel mutation of OCRL1 in Lowe syndrome with multiple epidermal cysts May 18. doi: 10.1111/1346-8138.13881.

6. Yang F, Yang L, Wataya-Kaneda M\*, Yoshimura T, Tanemura A, Katayama I.  
Uncoupling of ER/mitochondrial oxidative stress in mTORC1 hyperactivation-associated skin hypopigmentation  
J Invest Dermatol 2017 Oct 25. pii: S0022-202X(17) 33070-1. doi: 10.1016/j.jid.2017.10.00

7. Fei Yang, Lingli Yang, Mari Wataya-Kaneda, Junya Hasegawa, Tamotsu Yoshimori, Atsushi Tanemura, Daisuke Tsuruta, and Ichiro Katayama  
Dysregulation of autophagy in melanocytes contributes to hypopigmented macules in tuberous sclerosis complex. J Dermatol Sci 2018 Feb;89(2): 155-164 2017 Nov 11. pii: S0923-1811

8. Murakami, Yukakoa, Wataya-Kaneda, Mari\*, Kitayama, Kazukoa, Arase, Norikoa, Murota, Hiroyukia, Hirayasu, Kouyukic, Arase, Hisashib, Katayama, Ichiro  
Heightened BRAF and BRAF pseudogene expression levels in two Japanese patients with Erdheim-Chester disease Journal of Cutaneous Immunology and Allergy DOI: 10.1002/cia2.12010

学会発表

1. Mari Wataya-Kaneda, Lingli Yang, Fei Yang, Atsushi Tamnemura, and Ichiro Katayama  
*Impaired autophagy in melanocytes contributes to hypopigmented macules in tuberous sclerosis complex* 2017 International Research Conference on TSC and LAM WashingtonDC USA 2017.6.

2. Wataya-Kaneda M, Pan Y, Katayama  
**Sirolimus interferes with the calcium influx to reduce the neuropathic pain in Fabry disease** I 2017 ESDR Salzburg Austria

3. Tomo Kamitani, Hiroyuki Murota, Mari Wataya-Kaneda et al. Exploring the niche of dermal neurofibroma in von recklinghausen's disease: evidence for the involvement of polydom