

神経線維腫症1型患者（NF1）及びNF1疑い患者に対する遺伝子検査（exome解析）の有用性と検査の限界について

研究分担者 今福信一 福岡大学医学部皮膚科

研究要旨

レックリングハウゼン病（以下、NF1）は、17番染色体に位置する*NFI*遺伝子を責任遺伝子とする遺伝性神経皮膚症候群である。本邦においては、NF1に対する遺伝子検査は保険適用がなく、積極的に施行されてこなかった。しかしながら2021年に海外で改定されたNF1の診断基準には、*NFI*遺伝子の病的バリエントの項目が追加され、今後、本邦においても遺伝子検査は重要な意義を持つと考える。本研究では、神経線維腫の発現が未だみられていないがカフェオレ斑（もしくはカフェオレ斑様の色素斑）の観察される症例群とNF1を疑わない対照群に遺伝子検査（exome解析）を行い、検査の有用性と限界について検討を行なった。臨床的にNF1を強く疑う群でのNF1遺伝子のバリエント同定率は20/30例（66.7%）であり、臨床的にNF1を疑わない群では、2/38例にNF1遺伝子のバリエントが見られたが2例ともに病的意義があるかは不明であった。臨床的にNF1を強く疑ったが検査で検出されなかった症例の中には、exome解析で検出できなかったスプライシング異常なども推測された。

A. 研究目的

レックリングハウゼン病（以下、NF1）は、17番染色体に位置する*NFI*遺伝子を責任遺伝子とする遺伝性神経皮膚症候群である。本邦においては、NF1に対する遺伝子検査は保険適用がなく、これまで積極的に施行されてこなかった。しかしながら2021年に海外で改定されたNF1の診断基準には、*NFI*遺伝子の病的バリエントの項目が追加され、今後、本邦においても遺伝子検査は重要な意義を持つと考える。本研究では、神経線維腫の発現が未だみられていない症例を対象に遺伝子検査（exome解析）を行い、検査の有用性と限界について明らかにする

B. 研究方法

- ・2021年3月以降に当院を受診した、色素斑がありNF1が疑われた患者とその一親等内の家族を対象とした。
- ・色素斑を有しNF1疑いとして受診した症例のうち、臨床的にNF1の診断基準を満たす症例および小児例で診断基準は満たさないもののNF1を強く疑った症例をClinical NF1群、臨床的にNF1をあまり疑わなかった症例をPigmented macule群

と分類した。

- ・NF1以外の遺伝性皮膚疾患を疑った症例群を対象とし、control群とした。
- ・書面による同意を得た後、血液サンプルからDNA情報を取得し、次世代シーエンサーを用いて全エクソン配列を決定した。
- ・NF1遺伝子、SPRED1遺伝子、その他のカフェオレ斑や色素斑の原因として知られる遺伝子についてバリエントを検索した。

倫理的配慮：本研究の遂行にあたり、当施設の倫理審査委員会の承認を得た（承認番号 U21-02-009）。

C. 研究結果

Clinical NF群（以下CN群）は30家系の33例（中央値10歳）で、Pigmented macule群（以下PM群）は12例（中央値15歳）、control群は38例（中央値48歳）であった。CN群の20/30例（66.7%）で*NFI*にバリエントを検出した。また1/30例でSPRED1を検出し、病的意義は不明であったが、1/30例で*MLHI*を検出した。PM群、Control群では、それぞれ2例で*NFI*のバリエントが見られ、PM群では1例が病的意義のあるframe shiftであ

ったが、もう1例は **uncertain significant** であった。
Control 群においては1例は **uncertain significant** で
もう1例は **Benign** という結果であった。

D. 考察

CN 群の同定率は 66.7%にとどまった。1例は SPRED1 変異があり、レジウス症候群が強く疑われたが、残りの9例の中には、全エクソーム解析では明らかにできなかったスプライシング異常などが含まれていると考えた。また臨床的に NF1 を疑わない症例では、病的意義のある NF1 のバリエーションが見つからなかったが、臨床的に NF1 かどうか判断できない症例では、病的意義のある NF1 のバリエーションが見つかった。

E. 結論

本研究における Exome 解析を用いた NF1 のバリエーションの同定率は 66.7%であった。しかしながら検査で検出されなかった症例の一部は、NF1 と診断される。今後、バリエーション陰性の症例に対して有効なより詳細なゲノム検査により病原性変異の同定方法を探索する予定である。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はなし

G. 研究発表

筒井 ゆき、古賀 文二、今福 信一「レックリングハウゼン病症例の診断を目的とした全エクソーム解析の検討」、第14回日本レックリングハウゼン学会 2023年2月12日@名古屋大学医学部附属病院

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
予定なし
2. 実用新案登録
なし