

学位授与番号：乙 3 1 2 0 号

氏 名：谷戸 克己

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 27 年 6 月 24 日

学位論文名：

神経線維腫症 1 型のモザイク 58 例の臨床的特徴

主論文名：

Clinical features of 58 Japanese patients with mosaic neurofibromatosis 1.

（神経線維腫症 1 型のモザイク 58 例の臨床的特徴）

学位審査委員長：教授 岡部正隆

学位審査委員：教授 吉田清嗣 教授 宮脇剛司

# 論文要旨

論文提出者名	谷戸 克己	指導教授名	中川 秀己
<p>主論文題名</p> <p>Clinical features of 58 Japanese patients with mosaic neurofibromatosis 1 (神経線維腫症 1 型のモザイク 58 例の臨床的特徴)</p> <p>Katsumi TANITO, Arihito OTA, Ryoichi KAMIDE, Hidemi NAKAGAWA, Michihito NIIMURA</p> <p><i>Journal of Dermatology</i>, 2014; 41:724-728.</p> <p>1982 年に Riccardi は神経線維腫症 (Neurofibromatosis, 以下 NF) を臨床的に 8 型に分類し、V 型の Segmental NF を“NF の家族歴がなく、片側の一分節に限局してカフェオレ斑と神経線維腫が皮膚のみに生じたもの”と定義した。しかしその後、子供に遺伝する例、両側に出現する例、深部に及ぶびまん性神経線維腫を生じる例など、定義に一致しないため診断に苦慮する症例が報告された。神経線維腫症 1 型 (NF1) の原因遺伝子が明らかにされた現在、これらは限局性カフェオレ斑、限局性多発性神経線維腫、限局性びまん性神経線維腫も含め、NF1 のモザイクと考えられるようになった。</p> <p>当科では多数の NF1 患者を診療しているが、本院では 2004 年 4 月から 2007 年 3 月までの 4 年間に 41 例、第三病院では 2007 年 4 月からの 4 年 3 ヶ月間に本院との重複例を除く 17 例、計 58 例の NF1 のモザイクを経験したので、そのまとめを報告する。</p> <p>対象とした患者は 58 例 (男性 16 例, 女性 42 例), 平均年齢は 23.4 歳 (1~69 歳) で、①色素病変のみを認める限局性カフェオレ斑が 32 例 (平均 10 歳), ②神経線維腫のみを認める限局性多発性神経線維腫が 5 例 (平均 58 歳), ③色素病変と神経線維腫が共存する分節型神経線維腫症が 13 例 (平均 42 歳)、④びまん性神経線維腫のみを認める限局性びまん性神経線維腫が 8 例 (平均 25 歳) であった。皮疹の分布は細い縞状のものから体幹の 1/4、1/2 を占めるものまで様々で、半数以上の患者で対称、非対称を問わず両側、複数の分節に病変を生じていた。自覚症状を伴わない症例がほとんどであったが、限局性びまん性神経線維腫の症例では痛みを伴うものが多かった。治療は色素病変には Q スイッチルビーレーザーの照射またはビタミン D3 軟膏の外用、神経線維腫には局所麻酔下で腫瘍切除術を施行した。びまん性神経線維腫は全例で全身麻酔下に切除術を要したが、血流が豊富で出血しやすいため手術は困難であった。虹彩小結節は調べ得た 28 例中 2 例のみに確認され、虹彩小結節の有無が NF1 とそのモザイクとの鑑別に有用な可能性があると考えられた。NF1 特有の合併症は 58 例中 4 例 (6.9%) に認められ、言語発達遅滞が 1 例、特徴的な骨病変が 3 例であった。遺伝は限局性カフェオレ斑、分節型神経線維腫症の各 1 例に NF1 の子供が認められた。</p> <p>一般に NF1 のモザイクは、通常の NF1 に比べて軽症で合併症も少なく、症状が現れても遅発性のことが多く、びまん性神経線維腫が生じた場合以外は特別な治療を必要としない。しかしモザイクの発生機序を考慮すると、低い確率ではあるが NF1 の子供が産まれる可能性があることを考えておく必要がある。</p>			

## 論文審査の結果の要旨

谷戸克己（たにとかつみ）氏の略歴をご紹介します。谷戸克己氏は、平成5年本学医学科を卒業し、直ちに本学附属病院にて初期臨床研修を開始しました。平成7年4月より新村真人（みちひと）前教授が主宰する本学皮膚科学講座に入局し、助手として本学附属病院および本学附属第三病院に勤務いたしました。その間、新村前教授が専門とする神経線維腫症1型の患者を多く診察する機会を得ました。平成12年8月より米国ユタ大学小児科遺伝医学分野のDavid Viskochil教授の研究室に留学し、NF1遺伝子の研究に従事しました。平成15年1月より本学附属病院に復帰し、新村前教授の退任後の同年4月より神経線維腫症外来を担当し、中川秀巳教授のご指導のもとで研究を継続し、今日に至っております。

谷戸克己氏の学位申請論文は、主論文1編からなり、主論文は「Clinical features of 58 Japanese patients with mosaic neurofibromatosis1.」日本語で「神経線維腫症1型のモザイク58例の臨床的特徴」という題名の英文論文で、*Journal of Dermatology*誌（IF=2.354）に発表されております。主論文の内容は、本学附属病院皮膚科を受診した多数の神経線維腫症1型の患者の中で、体細胞モザイクによると考えられる神経線維腫症1型を、本院で41例、第三病院で17例、計58例を経験し、これらの症例の臨床的特徴をまとめたものであります。

去る平成27年6月3日、吉田清嗣教授、宮脇剛司教授のご臨席のもと、公開学位審査委員会を開催し、谷戸克己氏による研究概要の発表に続いて、口頭試験を行いました。

席上、

モザイク症例に関する質問としては、

- ・モザイク症例の出現頻度は神経線維腫症1型の10%というが、その頻度は理論的に妥当か？ 潜在的にもっと多くいるのではないか？
- ・モザイク症例の生命予後はどのようなになっているのか？
- ・神経線維腫症1型は手術の刺激によって手術部位周辺に腫瘍が増えることが報告されているが、モザイク症例の場合はどうか？
- ・骨欠損部位にNF1遺伝子の変異は認められるのか？

- ・複数の体細胞モザイクが生じたとしか考えられない症例はあるか？
- ・モザイク症例において、母斑と神経線維腫の発生位置の関係が、体幹と四肢で異なる傾向にあるか？
- ・モザイク症例の内、神経線維腫症 1 型が次世代に遺伝した症例では、生殖細胞が発生する腹側正中線上に病変が存在していたか？

神経線維腫症 1 型および NF1 遺伝子に関する質問としては、  
神経線維腫症 1 型の患者における他の臓器の癌の発生頻度はどのくらいか？  
NF1 遺伝子はその変異により悪性腫瘍というより良性腫瘍が出現するが、NF1 遺伝子を癌抑制遺伝子と定義する根拠はなにか？  
NF1 遺伝子は大きな遺伝子であるが、変異のホットスポットはあるのか？  
NF1 遺伝子のノックアウトマウスの表現型はどのようなものか？  
マウスでは神経線維腫症の発症には、肥満細胞における NF1 遺伝子の欠損が関係しているが、モザイク症例で血球系細胞に NF1 遺伝子の変異が存在する否かに関してはどう考えるか？

などの多くの質問がありました。谷戸氏は自身の診察時の経験、過去の症例報告、研究報告などを引用しつつ、各質問に的確に回答いたしました。

その後、吉田清嗣教授、宮脇剛司教授と慎重に審議した結果、本研究は、神経線維腫症の発症メカニズムの理解や、予後の予測、遺伝の予測などに重要な情報を提供しており、学位申請論文として十分価値があるものと認めました。ご審議のほどよろしくおねがいたします。