

難治性疾患克服研究の対象となっている 121 疾患について

主任研究者； 中山 樹一郎

疾患名； 神経皮膚症候群（神経線維腫症、結節性硬化症）

1. 初代研究班発足から現在までの間の研究成果について（特定疾患の研究班が独自に説明・開発し、本研究事業として公表したもの。なお、原則他の研究事業等に依存していないもの。）

（1）原因究明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1	平成元年 新村真人	日本人の NF1 の 2 家系について p17 に変異があることを初めて発表	
2	平成 6 年 新村真人	神経鞘腫症が NF2 と同様の遺伝子変異をもつことを説明	
3	平成 8 年 大塚藤男	本邦初のヒト結節性硬化症患者における遺伝子変異の解析	

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

（2）発生機序の解明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1	平成 9 年 大塚藤男	樋野興夫 遺伝性腎癌ラット（Eker rat）の遺伝子が結節性硬化症の原因遺伝子と同一であることを示す	
2	平成 16 年 中山樹一郎	水口雅 結節性硬化症大脳病変は過誤腫のそれとは異なり TSC 遺伝子 LOH が生じていない	
3	平成 16 年 中山樹一郎	中山樹一郎 NF1 カフェオレ斑の発症シグナルの同定	

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

(3) 治療法(予防法を含む)の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1		なし	
2		なし	
3		なし	

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	平成 10 年 大塚藤男	中山樹一郎 NF1 カフェオレ斑に対する活性型ビタミン D ₃ 軟膏の 外用効果	
2	平成 15 年 中山樹一郎	中山樹一郎 NF1 色素斑に対するフォト RF 照射治療	
3	平成 15 年 中山樹一郎	樋野興夫 Rapamycin による結節性硬化症の分子標的治療	

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

ウ その他根本治療の開発について

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	平成 16 年 中山樹一郎	吉田純 神経線維腫症に対する分子治療について：術後に障害 された神経系の再生	
2			
3			

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

2. 「1」以外で、国内、国外を問わず、研究成果の現在の主な状況について

(1) 原因究明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期	内容	文献
1	1990	NF1の原因遺伝子が p17 にマッピングされた Viskochil D : Dertions and a translocation interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type 1 locus.	Cell 1990;62:187-92.
2	1993	NF2 の原因遺伝子として merlin が報告された Trofatter JA:A novel meosin-ezrin-radizin like gene is a candidate for the neurofibromatosis type2 tumor suppressor.	Cell 1993;72:791-800.
3	1994	結節性硬化症の LOH を報告した Green A. : Loss of heterozygosity on chromosome 16p13.3 in hamartomas from tuberous sclerosis.	Nature Genetics 1994;6:192-196.

(2) 発生機序の解明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期	内容	文献
1	1990	NF1 のニューロフィブロミンが RAS-GAP 活性を持つ腫瘍抑制遺伝子であることを発見 Xu G : The neurofibromatosis type 1 gene encodes a protein related to GAP.	Cell 62: 599,1990.
2	1995	結節性硬化症の原因遺伝子 TSC のラットホモログの構造解析 Kobayashi T,:cDNA structure, alternative splicing and exon-intron organization of the predisposing tuberous sclerosis (Tsc2) gene of the Eker rat model.	Nucleic Acids Res. 23:2608-2613,1995
3	1996	結節性硬化症の原因遺伝子 TSC のラットホモログの機能解析 Tsuchiya H:Presence of potent transcriptional activation domains in the predisposing tuberous sclerosis (Tsc2) gene product of the Eker rat model.	Cancer Res. 56:429-433, 1996

(3) 治療法(予防法を含む)の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1		なし	
2		なし	
3		なし	

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1	1997	NF1 カフェオレ斑に対する活性型ビタミン D3 軟膏の外用治療 Nakayama, J: Vitamin D3 analogues improve cafe au lait spots in patients with von Recklinghausen's disease : experimental and clinical studies.	Eur. J. Dermatol 9(3), 202-206, 1999.
2			
3			

ウ その他根本治療の開発について

	時期	内容	文献
1			
2			
3			

3.現時点において、次の事項について残された主要な課題及び今後の研究スケジュールについて

(1)原因の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	神経皮膚症候群に合併する悪性腫瘍の発生原因の解明	あり	5～10年で解決
2			
3			

(2)発生機序の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	結節硬化症のヒトにおける腫瘍多発機序の解明	高い	3～5年で解決
2	びまん性神経線維腫の巨大化の機序	中程度	5～10年で解決
3	カフェオレ斑の発生機序の解明	高い	3年後に解決

(3)治療法(予防法を含む)の開発

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	NF1 悪性神経鞘腫の発症予防法の開発	あり	5～10年で解決
2	NF2 のシュワン細胞腫の分子治療	かなり高い	3～5年
3	結節性硬化症の腎腫瘍の治療及び発生予防	高い	3～5年

4. 重症化防止対策について

大多数の患者に対して外来通院によって症状のコントロールが可能な治療法（重症化防止のための治療法）の確立

	重症化防止のための治療法確立について解決すべき課題	5年以内に解決できる可能性	解決不可能な場合の理由	左記理由を解決していくスケジュール
1	皮膚外用剤や光線治療によって皮膚の神経線維腫の増加・増大を抑制する治療法	高い		
2	先天性脛骨偽関節のイリザロフ法による治療：足部変形の残存の解決と治療期間の短縮	解決可能		
3	巨大びまん性神経線維腫の発生の予防	なし	遺伝子解析等に必要 な患者のデータの蓄積が未だない	5年以上の準備期間を要する
4				
5				