




学位論文審査の結果の要旨

| | | | |
|-------------|------|-------|---|
| 審査区分 課・論 | 第 号 | 氏 名 | 末延 聡一 |
| 審査委員会委員 | 主査氏名 | 森 宣 |  |
| | 副査氏名 | 熊手俊秀 |  |
| | 副査氏名 | 阿部 竜也 |  |

論文題目: Clinical Presentation of Patients With Neurofibromatosis Type 1 in Infancy and Childhood: Genetic Traits and Gender Effects (乳児および小児期における神経線維腫症1型の臨床像: -遺伝的背景と性差-) (掲載誌: Journal of Child Neurology 2008)

論文要旨: 神経線維腫症1型は常染色体優生遺伝疾患であるが、半数は新たな突然変異発症である。NF1遺伝子の産物であるneurofibromin蛋白の発現低下は神経細胞の分化を障害する。1978年、Millerらは本疾患で羅病母から継代した患者(母系遺伝)の方が羅病父から継代した患者(父系遺伝)または新たな突然変異(de novo)発症患者よりも重症である事を報告した。しかし、その後この遺伝的影響や臨床像を修飾する機序に関して明確に解明されていないため、本研究では神経線維腫症1型を有す小児患者32名の臨床像と遺伝背景、性差との関連性を検討した。1994年~2005年の間に、米国予防衛生研究所(NIH)判定基準に従い神経線維腫症1型と診断した32例(診断年齢0ヶ月から10歳)、男児18例・女児14例を対象とした。遺伝的背景は、母系遺伝10例、父系遺伝5例、新たな突然変異発症(以下de novo)17例で、全例cafe-au-lait斑、6例に神経線維腫、26例に腋窩・鼠径雀斑、1例に視神経膠腫、10例に虹彩Lisch結節、5例に骨病変を伴っていた。全例2年間以上臨床経過を観察し、最終観察年齢は2歳から20歳であった。頭部磁気共鳴撮像法(MRI)は、患者がてんかん・発達遅滞・頭囲拡大:低身長のうち1つ以上を有した症例の3ヶ月から19歳5ヶ月の間に施行した。初回年齢は母系遺伝3歳6ヶ月(SD:3歳1ヶ月)、父系遺伝8歳7ヶ月(SD:5歳2ヶ月)、de novo例5歳1ヶ月(SD:3歳5ヶ月)で行った。機器は1.5テスラ超電導MRIを用いた。また交感神経叢状神経線維腫の存在を確認する目的で全身MRIまたはCTを施行した。症候性てんかんは症状、脳波で診断し、知能はWPPSI, WISC-第3版もしくは田中-ビネー式知能尺度を年齢に応じて計測した。結果は、MRIを撮像した28名のうち14名に脳内に多発性T2強調画像高信号域を認めた。このT2高信号域は母系遺伝では8例中7例(88%、男児5例、女児2例)、de novoでは16例中7例(44%、男児2例、女児5例)に認められた一方、父系遺伝4例では、T2高信号域は1例も認めなかった(母系対父系:p=0.010、母系対de novo:p=0.079、父系対de novo:p=0.247)。多発性T2強調画像高信号域は6ヶ月から9歳の間に最初に出現し、母系遺伝で5歳3ヶ月、(SD:3歳2ヶ月)、de novoで4歳10ヶ月(SD:3歳2ヶ月)で認めた。傍脊椎多発性叢状神経線維腫を4例に認め、うち3例は少なくとも3世代以上の母系遺伝であり、全例重症精神運動発達遅滞、弛緩性麻痺または呼吸困難を認めた。少なくとも3世代以上の母系遺伝では臨床症状は重篤で、全例で精神発達遅滞、低身長、側弯、3例で叢状神経線維腫、2例で難治てんかんを認めた。脳内T2強調画像高信号域の基礎病態は神経膠細胞の異常増殖、脱髄、髄胞化、髄鞘内浮腫など様々に推察されているが、その発現における遺伝的背景や性差についての既報はない。本論文の結果は、少なくともT2高信号域の発現は母系遺伝児に有意に多く、また、神経線維腫やてんかん、発達遅滞においても母系、多世代遺伝において重症化する傾向を示した。

本論文は、遺伝的背景、とりわけ多世代にわたる母系遺伝形式は乳児および小児期において神経線維腫症1型の臨床像に影響を及ぼす事を示唆した点は、神経線維腫症1型の臨床研究の上で重要な新知見であると考えられ、審査委員全員の合議の結果、本論文は学位論文に値すると認められた。

学 位 論 文 要 旨

氏名 末 延 聡 一

論 文 題 目

Clinical Presentation of Patients With Neurofibromatosis Type 1 in Infancy and Childhood:
Genetic Traits and Gender Effects

(乳児および小児期における神経線維腫症1型の臨床像: -遺伝的背景と性差-)

要 旨

【緒言】神経線維腫症1型は cafe-au-lait 斑や神経線維腫などの身体的特徴を有す常染色体優生遺伝疾患であるが、半数は新たな突然変異発症である。NF1 遺伝子の産物である neurofibromin 蛋白の発現低下は神経細胞の分化を障害する。1978年、Millerらは本疾患で罹病母から継代した患者(母系遺伝)の方が罹病父から継代した患者(父系遺伝)、または新たな突然変異(de novo)発症患者よりも重症である事を報告した。しかし、その後もこの遺伝的影響や臨床像を修飾する機序に関して明確に解明されてはいない。我々は、神経線維腫症1型を有す小児患者32名を解析し、本疾患における臨床像と遺伝背景、性差との関連性を検討した。

【研究対象及び方法】[患者]大分大学医学部附属病院小児科・小児神経科にて1994年~2005年に米国予防衛生研究所(NIH)判定基準に従い神経線維腫症1型と診断した32例。平均(標準偏差SD)は、1歳4か月(2歳5か月)(診断年齢0か月から10歳)、男児18例・女児14例。遺伝的背景は、母系遺伝10例、父系遺伝5例、de novo17例。全例 cafe-au-lait 斑、6例に神経線維腫、26例に腋窩・鼠径雀斑、1例に視神経膠腫、10例に虹彩Lisch結節、5例に骨病変。全例少なくとも2年間以上臨床経過を観察し、最終観察年齢は2歳から20歳。[頭部MRIなどの精査内容]頭部MRIは、患者がてんかん・発達遅滞・頭囲拡大・低身長の一つ以上を有した際、文書にて説明と同意を得て施行。MRIは3か月から19歳5か月の間に施行、初回検索年齢は母系遺伝3歳6か月(SD:3歳1か月)、父系遺伝8歳7か月(SD:5歳2か月)、de novo例5歳1か月(SD:3歳5か月)で行った。機器はMAGNETOM H15 (Siemens Asahi Medic) または SIGNA Horizon Hi Speed (GE Yokogawa Medical System) を用いた。交感神経叢

状神経線維腫を確認する目的でMRIまたはCTを施行。症候性てんかんは症状、脳波で診断。知能はWPPSI、WISC-第3版もしくは田中-ビネー式知能尺度を年齢に応じて計測。低身長と大頭は相当年齢平均値から1.5SDを外れた場合に診断。[統計解析]統計学的差異はFisher検定にて解析、統計学的有意な差異は p 値 <0.05 とした。

【結果】磁気共鳴画像法 (MRI) を撮像した28名のうち14名に多発性T2強調画像高信号域を認めた。このT2高信号域は、母系遺伝では8例中7例(88%、男児5例、女児2例)、de novoでは16例中7例(44%、男児2例、女児5例)認められた。一方、父系遺伝4例では、T2高信号域は1例も認めなかった(母系対父系： $p=0.010$ 、母系対de novo： $p=0.079$ 、父系対de novo： $p=0.247$)。多発性T2強調画像高信号域は6か月から9歳の間最初に出現、母系遺伝で5歳3か月(SD:3歳2か月)、de novoで4歳10か月(SD:3歳2か月)で認めた。傍脊椎多発性蔓状神経線維腫を4例に認め、うち3例は少なくとも3世代以上の母系遺伝、当該3例は全例重症精神運動発達遅滞。弛緩性麻痺または呼吸困難を認めた2例で神経線維腫摘出、当該2例は母系遺伝。症候性てんかん5例、このうち2例は母系遺伝、1例父系遺伝、2例de novo。母系遺伝2例は乳児期早期よりWest症候群などの難治性てんかん、父系遺伝とde novo例は局在関連てんかんで、通常の抗痙攣剤で制御可能。知能評価を行った22例中7例で発達遅滞、このうち4例は母系遺伝、1例父系遺伝、2例de novo。悪性新生物発症や脳血管病変は遺伝背景に差異はなかった。少なくとも3世代以上の母系遺伝では神経線維腫症1型の臨床症状は重篤で、全例精神発達遅滞、低身長、側弯、3例で蔓状神経線維腫、2例で難治てんかんを認めた。

【考察】T2高信号域の基礎病態は神経膠細胞の異常増殖、脱髄、髄空胞化、髄鞘内浮腫など様々に推察されている。その発現における遺伝的背景や性差についての既報は無い。また、1978年、Millerらは母系遺伝背景を持つ患者が父系遺伝やde novoよりも知的障害、難治てんかんなどを呈し重症となる事を示したが、1987年Riccardiらは母系遺伝による影響は無いと述べている。我々の結果は少なくともT2高信号域の発現において母系遺伝児に有意に多く、また、神経線維腫やてんかん、発達遅滞においても母系、多世代遺伝において重症化する傾向を示した。

【結語】遺伝的背景、とりわけ多世代にわたる母系遺伝形式は乳児および小児期において神経線維腫症1型の臨床像に影響を及ぼす事を示唆した。