

神経線維腫症 2 型の重症度に関わる遺伝子解析研究



東京大学医学部附属病院脳神経外科 助教 宮脇 哲

研究背景/目的

神経線維腫症 2 型 (NF2) は両側聴神経腫瘍に加え、様々な腫瘍が時間的空間的に多発し、経過とともに確実に機能予後を悪化させ、最終的に死に至らせるものの、根治治療は無く、治療困難な未解決課題の多い疾患の一つです。NF2の臨床像は個々の症例でその表現型 (重症度、予後) や、原因遺伝子であるNF2遺伝子 (exon数: 17) の変異種類や位置が多様であることが知られています。これまでに遺伝子変異の種類・位置と死亡率との関係については多く報告されてきましたが、遺伝子変異・位置と機能予後との関係に関する報告は多くありませんでした。我々は、当院のNF2症例において末梢血DNAのNF2遺伝子の解析を行い、変異の種類や位置と臨床情報 (functional outcome) との関連を統計学的に解析を行いました。

方 法

当院のNF2症例48例に対して同意取得後に採血を行い、リンパ球から末梢血 DNAを抽出。一塩基変異の検出にはSanger sequenceを、さらに大きなdeletionの検出にはMultiple ligation-dependent probe amplification (MLPA) 法を用いました。機能予後を“ADL: KPS40 \geq ”、“聴力: 有効聴力消失”、“嚥下機能: 経口摂取不可能”、“歩行機能: 全介助”の4項目とし、それぞれの機能予後に及ぼすclinical/genetic factorの解析を行いました。

結果と考察

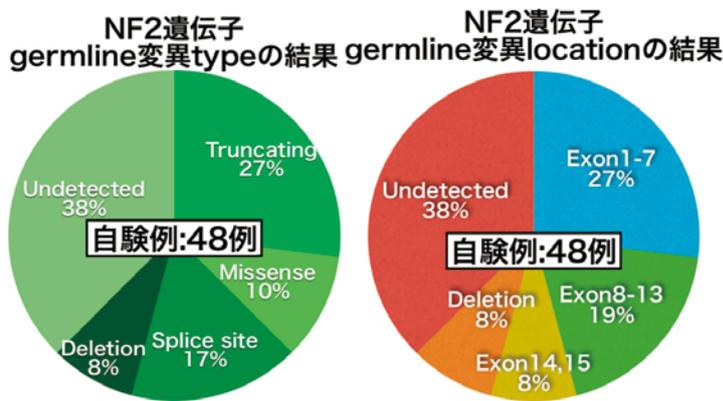
変異型はNonsense: 16.7%, Missense: 10.4%, Splice site: 16.7%, Frameshift: 10.4%, Deletion: 8.3%, Somatic mosaicism or Undetected case: 37.5%でした。また変異場所はExon1-7: 27.1%, Exon8-13: 18.7%, Exon14-15: 8.3% でした。“truncating mutation”, “somatic mosaicism or undetected case”, “発症年齢が低いこと”が機能予後に影響を及ぼす有意なfactorでした。この結果はNF2遺伝子の変異型や発症年齢から重症度や治療タイミングを予測できる可能性を示唆しており、臨床的意義は非常に大きいと考えられました。

また“somatic mosaicism or undetected case”が37.5%も認められたように、過去の報告でも孤発NF2患者のうち3 - 4割はsomatic mosaicismであることが報告されています。またsomatic mosaicismは臨床経過が軽症の傾向があることも報告されており、その検出は臨床的には重要であると思われま

す。しかしSanger sequence, MLPA法のみではsomatic mosaicismの正確な検出は難しく、今後の研究では“Somatic mosaicism or Undetected case”に当たる37.5%の末梢血DNAに対してdeep sequence及び網羅的遺伝子解析を行っていきたいと考えております。

謝 辞

本研究を遂行するにあたり多大なご支援を賜りました公益財団法人難病医学研究財団の皆様にご心より御礼申し上げます。



自験例結果

The Kaplan–Meier method followed by log-rank tests

末梢血DNA mutation type別に見た各年齢での有効聴力温存率

