

# Survey on the Effective Therapeutic Modalities for Von Recklinghausen's Disease —Effects of Vitamin D<sub>3</sub>—

Juichiro NAKAYAMA, Professor Emeritus, M.D., Ph.D

*Faculty of Medicine, Fukuoka University*

## Abstract

The results of basic and clinical studies regarding the effects of vitamin D<sub>3</sub>(VD<sub>3</sub>) and its analogs on the skin lesions of neurofibromatosis 1 (NF1), which I have been investigating for more than 30 years, are described. VD<sub>3</sub> has been found to suppress the growth of various cell types comprising the pigmented skin lesions or neurofibromas both in vitro and in vivo. Narrow-band ultraviolet B (UVB) irradiation (150-300 mJ/cm<sup>2</sup>) significantly increased the serum levels of VD<sub>3</sub> in patients with NF1, accompanied by lightening of generalized skin hyperpigmentation. The topical application of VD<sub>3</sub> analogs in combination with irradiation of laser or intense pulsed-radio frequency was found to have additional clinical effects on café-au-lait macules and small, pigmented freckling based on photographs. It was further suggested that treatment with VD<sub>3</sub> in combination with Ras signal transduction inhibitors, such as rapamycin, for suppressing growth of neurofibromas would be effective. Further studies on the development of effective therapeutic modalities for the skin lesions of NF1 should be performed.

**Key words :** von Recklinghausen's disease, neurofibromatosis type 1, café-au-lait macule, neurofibroma, vitamin D<sub>3</sub>, narrow-band UVB

## 私のレックリングハウゼン病治療研究 —ビタミン D<sub>3</sub> の効果を中心に—

中山樹一郎

福岡大学医学部 名誉教授

**要旨:** 私がレックリングハウゼン病研究に携わったのは九州大学医学部皮膚科臨床大学院を終えて米国国立癌研究所に留学し、帰国して数年後からですからもう30年以上になります。きっかけは当時の山梨医科大学皮膚科教授の故堀嘉昭先生が九州大学に赴任され、出身校の東京大学皮膚科在局中から厚生省の神経皮膚症候群班会議の研究協力者であられた関係で、九州大学赴任後私にレックリングハウゼン病の研究をしてはどうかと言われたことです。当時本症がどういう疾患であるのか全く知らなかった私は途方に暮れましたが、基礎研究室や大学院生の支援、さらには教室員数名の研究仲間ができたこともあり何とか厚生省研究班会議に毎年演題を出すことができました。福岡大学医学部皮膚科に赴任後も当医学部基礎研究室や皮膚科教室員の協力・支援もあって研究の継続ができました。途中本班会議の全国班長を6年間勤めました。総合医学研究センターに移った後も米国<sup>1)</sup>と欧州<sup>2)</sup>の出版社から私のレックリングハウゼン病研究に関する原稿依頼があり、最近の本症に関する文献的検索も数多くすることができました。本稿ではまず本症の病因・病態について簡単に述べ、その後主に福岡大学で行ってきた治療を目指した研究内容につ

いて述べたいと思います。

キーワード：フォンレックリングハウゼン病，神経線維腫症1型，カフェ・オ・レ斑，神経線維腫，ビタミン D3，ナローバンドUVB

## 1 病 因

レックリングハウゼン病（神経線維腫症1型，neurofibromatosis type 1, NF1 と略す）は主に皮膚と神経系に病変を生じる遺伝性疾患で，出生約3,500人に1人の割合で発症しますが，半数以上は自然突然変異による孤発例であり，両親とも正常でも約10,000人に1人の割合で発症しています。本邦の患者数は40,000人と推定されており頻度に入種差はありません。常染色体優性遺伝で，NF1 遺伝子は染色体の 17q11.2 上に位置し大きさは 350 kb ゲノムと非常に大きな遺伝子です。この遺伝子は全ての組織に発現していますが脳，脊髄，末梢神経系に発現が強いといわれています。本遺伝子はニューロフィブ

ロミンという蛋白をコードし，この蛋白は癌遺伝子 Ras のシグナル伝達を抑制する機能を持っています。様々な増殖因子がその細胞膜受容体に結合すると Ras は不活性型から活性型に変換され，これが Raf-MEK あるいは PI3K シグナル経路を活性化し，細胞増殖やアポトーシス阻害を起こします（図1）。この反応を抑制するのがニューロフィブロミンで，本症はその遺伝子の機能異常を起こしているため，Ras の活性化を抑制できない状態にある，ということです<sup>3)</sup>。

## 2 病 態

NF1 遺伝子変異による皮膚病変形成機序について説明しますと，本症患者は生まれた時からニューロフィブ

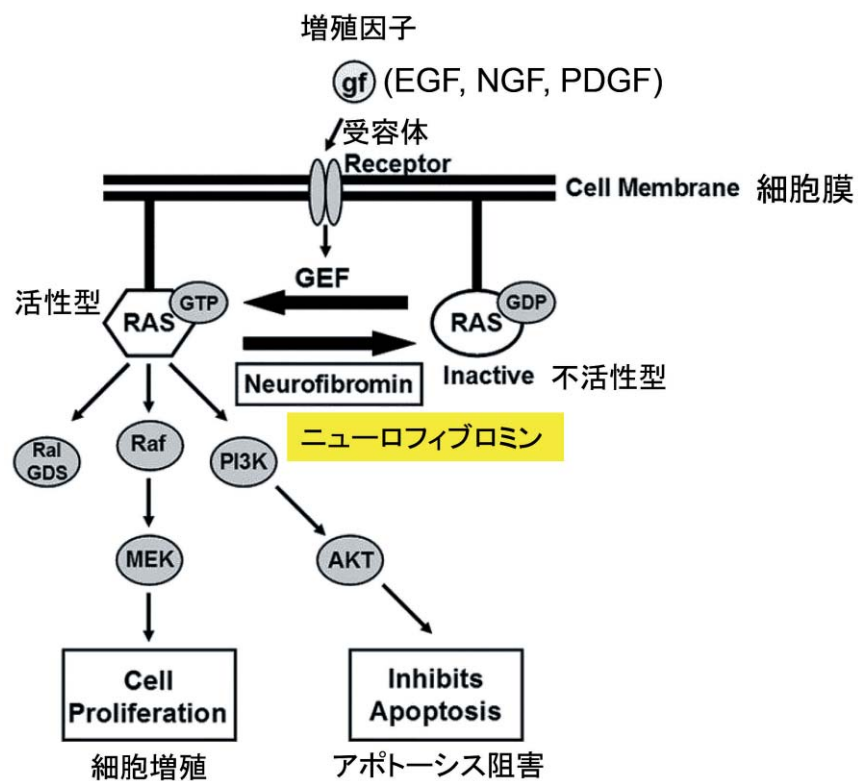


図1 ニューロフィブロミンの RAS 活性抑制機能  
Gottfried ON, et al. Molecular, genetic, and cellular pathogenesis of neurofibromas and surgical implications. Neurosurgery 58 : 1-16, 2006より，日本語訳を加えて転載。  
gf : growth factors, GEF : guanine nucleotide exchange factors, PI3K : phosphoinositol 3' kinase, Raf-MEK mitogen-activated protein (MAP) activation

ロミンをコードする領域の遺伝子の一方のアレル (allele) に遺伝子変異を運んでいます (germline mutation), さらにもう一方の対立する正常な遺伝子 allele に変異を生じると (somatic mutation) ニューロフィブロミン機能欠失が起こります. これを Loss of Heterozygosity (LOH) といい,  $NF1^{-/-}$  と表記します. 本症の特徴的な皮膚病変として神経線維腫 (neurofibroma, NF と略す) やカフェ・オ・レ斑 (café-au-lait macule, CALM と略す) を生じます.

NF の形成機序についてですが, NF を構成する細胞成分は多岐に及び, シュワン細胞, 線維芽細胞, 肥満細胞, マクロファージ, 神経周細胞などがあります. NF の腫瘍細胞はシュワン細胞  $NF1^{-/-}$  であり, その増殖が腫瘍形成を引き起こすことが動物実験的に証明されています. その理由は腫瘍性のシュワン細胞のみが両方の allele 異常を呈すること ( $NF1^{-/-}$ ) が判明しており, ほかの細胞は全て germline mutation ( $NF1^{+/-}$  と表記) のみで一方の遺伝子は正常だからです. ただ腫瘍細胞のシュワン細胞をマウス皮下に注入しても NF 形成は起こりません. そこには一方のみの allele 異常を呈するシュワン細胞, 線維芽細胞あるいは肥満細胞などの共存が NF 形成には必須条件という実験結果があります. すなわち, NF 形成には腫瘍性のシュワン細胞 ( $NF1^{-/-}$ ) のみでなく, ほかの  $NF1^{+/-}$  細胞のサポートが必要ということです.

NF には多数の肥満細胞が浸潤していますが (図 2), なぜそれほど多くの肥満細胞が浸潤しているのかについては, ニューロフィブロミン欠失シュワン細胞が肥満細胞の細胞膜上 c-kit 受容体の化学遊走因子である kit

ligand (stem cell factor, SCF と略す) を正常シュワン細胞の 5 倍分泌しているということに起因しています. NF に浸潤している肥満細胞は nerve growth factor (NGF と略す) や vascular endothelial growth factor を分泌して NF 増殖のサポートをしているとされています.

NF には皮膚由来の dermal type (皮膚型) と神経由来の plexiform nodular type (蔓状結節型), さらに plexiform diffuse type (蔓状びまん性型) があります. 正常のシュワン細胞は神経の Myelin Sheath-Axon 上に接着してのみ増殖するとされていますが蔓状 NF ではシュワン細胞  $NF1^{-/-}$  がそのコントロールからはずれて無秩序に増殖することで神経の肥厚が生じます (図 3). 一方, 一般にみられる皮膚型 NF は最近興味深い説が出ていて, それは毛包より生じる多機能の前駆細胞がシュワン細胞ほかの多様な細胞に分化する結果 (肥満細胞を除く) NF が形成されるというものです (図 4). 確かにごく初期の皮膚 NF では毛孔に一致した小さな丘疹が多数みられます.

本疾患の色素性病変である CALM の形成機序について述べますと, 胎生期の  $NF1^{+/-}$  メラノブラストが神経堤 (neural crest) から皮膚へ移動・分布時に運動障害が起こり, 局所的にメラノブラストの密度の高い部位が形成されることで生じるといわれています. CALM を形成する  $NF1^{+/-}$  メラノサイト数の有意の増加, また興味ある研究結果として CALM には  $NF1^{-/-}$  (diploinsufficient) メラノサイトの存在も報告されており, これらの細胞が CALM 形成の主役をなす細胞です. ただ, 本症での CALM 形成・維持には CALM の基底膜下方の真皮  $NF1^{+/-}$  線維芽細胞からの SCF, hepatocyte growth

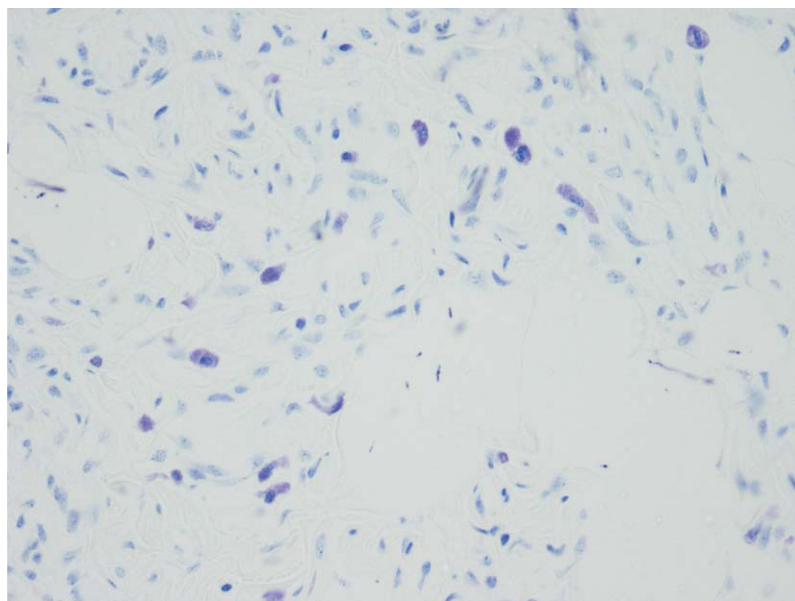


図 2 神経線維腫への肥満細胞浸潤  
びまん性 NF, 7 歳 福岡大病院症例. Toluidine blue staining,  $\times 400$

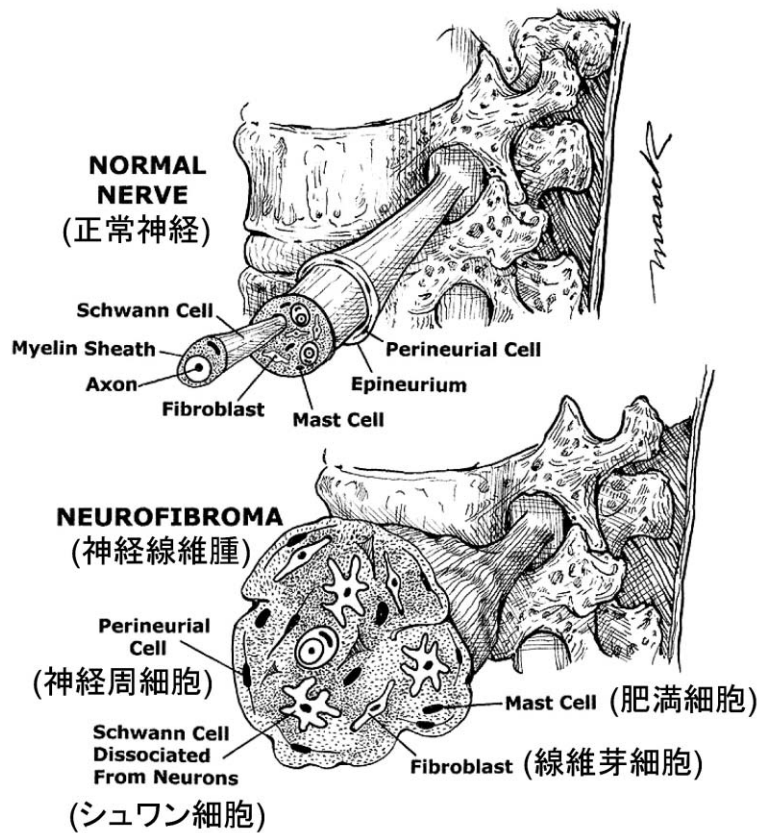


図3 神経線維腫を構成する細胞 (plexiform NF)  
 Gottfried ON, et al. Molecular, genetic, and cellular pathogenesis of neurofibromas and surgical implications. Neurosurgery 58 : 1-16, 2006より, 日本語訳を加えて転載.

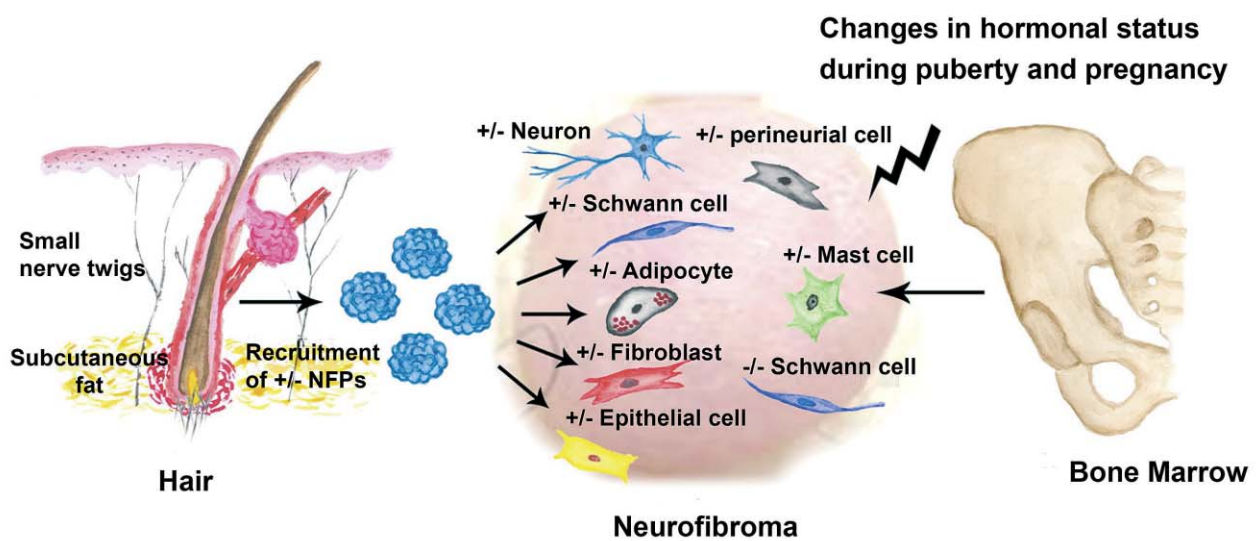


図4 皮膚神経線維腫の発症モデル (案)  
 多機能前駆細胞 (NFPs) の多様な細胞への分化の結果, 皮膚 NFs が形成されるのではないか. 浸潤肥満細胞は骨髄由来と考えられる. Jouhilahti EM, et al. The pathoetiology of neurofibromatosis 1. Am J Pathol 178 : 1932-1939, 2011より, 日本語の説明を加えて転載.



factor (以下 HGF と略す) 分泌亢進があげられています<sup>4)</sup>。NF1 の CALM と正常人の CALM (本邦では臨床診断名は扁平母斑) の違いを表 1 に示しますが、違いは NF1 の CALM ではメラノサイト密度とメラニン量が有意に増えているということ、さらに CALM 下方の線維芽細胞からの SCF, HGF 分泌が増えているということです。即ち、本色素性病変の治療にはメラノサイトの増殖を抑え、かつ上記増殖因子の発現を抑える薬剤についての検索が必要ということになります。

### 3 治療研究

本症の患者さんたちは皮膚病変の整容的問題で社会あるいは家庭生活に大きな生活の質 (Quality of Life) の低下があり、重症ではなくとも整容的問題を少しでも改善する治療手段、すなわち、NF の増数・増大を抑え、また色素性病変を改善する治療方法を見出してほしいとい

う切実な思いがあります。

1990年に本症の遺伝子が同定され、本症が Ras 遺伝子の過剰発現と密接に関連していることが明確になりました。当時私はメラノーマをはじめ皮膚悪性腫瘍で癌遺伝子 Fos の過剰発現があることを *in vivo* で病理組織化学的に観察していました。Fos 遺伝子は Ras 遺伝子の下流で発現していることがいわれており、神経線維腫で Fos 遺伝子の発現が活性型 VD3 で抑えられないかというアイデアが持ち上がり、合成 VD3 である OCT (oxacalcitriol, 中外製薬提供) を用いて検討しました。NF の explant culture に血清を加えず basic fibroblast growth factor (bFGF と略す) を添加し、それをコントロールとして OCT をさらに添加した場合の c-fos の発現を経時的にみると、NF より採取した培養細胞は血清を培養液に加える前でも c-fos が発現していること、また OCT を添加すると添加30分後にその発現が消失することが観察されました (図 5)。この結果は reviewer に異論があり

表 1 NF1 患者と正常人カフェ・オ・レ斑の比較

	NF1 カフェ・オ・レ斑		正常人 カフェ・オ・レ斑 (扁平母斑)
メラノサイト密度	↑↑ (メラニン量↑↑)	>>	~ (メラニン量↑)
肥満細胞密度	↑↑	=	↑↑
線維芽細胞の SCF 分泌	↑↑	>>	~

カフェ・オ・レ斑部の真皮 fibroblast からの増殖因子の過剰発現  
SCF : stem cell factor

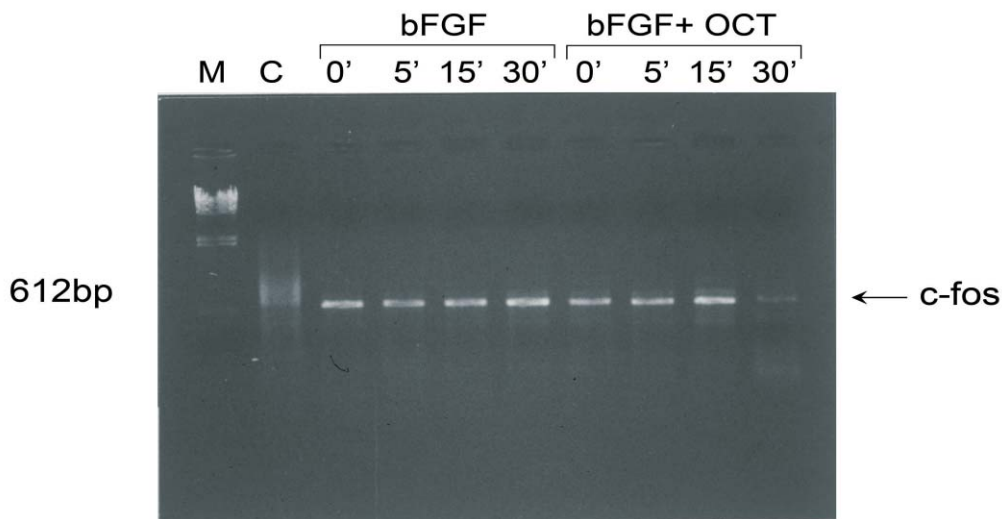


図 5 神経線維腫培養細胞に対する bFGF と OCT の c-fos 発現に対する効果  
血清フリー下の神経線維腫培養細胞。国立病院機構九州医療センター皮膚科 占部和敬博士より供与。

論文にはできなかったのですが、本剤を NF1 の皮膚病変治療に応用できないか、という研究の大きなきっかけとなりました。

*In vivo* の実験としてヌードマウス皮下に NF の細片を植え、bFGF および NGF を局所注射投与し、その組織に同時に OCT を注射投与するとコントロールに比べ著明に増殖が抑えられること、また *in vitro* の実験として NF 細片の explant culture から遊出してくる細胞の培養系で VD3 [1,25α(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>]、OCT の増殖抑制効果を見ると 10<sup>-9</sup>M の低濃度でも明らかな増殖抑制効果があることがわかりました (図 6, 7)。

福岡大学に来て最初に行った実験はヒト培養メラノサイトに対する VD3 の増殖抑制効果の検討でした。この実験でメラノサイトの増殖に対しても VD3 及びそのアナログは著明な抑制効果があることを見出しました (図 8)。また CALM の成因・維持に真皮線維芽細胞からの可溶性 SCF や HGF 分泌亢進が必要であることは既に述べましたが、OCT が培養 NF1 ノックアウトマウスメラノサイトの HGF 分泌亢進を著明に抑制することも判明しました<sup>4)</sup> (図 9)。以上の研究結果は VD3 が NF1 患者皮膚の色素性病変に有効ではないか、ということ強く示唆するものでした。実際 CALM の Q スイッチルビーレーザー単独照射では難治であった症例に OCT と Q スイッチルビーレーザーを併用することによって著明な色素消退が見られ (図 10)、また OCT と photo RF 照射による広範囲小レックリングハウゼン斑の改善例 (図 11) も見られています<sup>5)</sup>。レーザー治療は CALM や顔面

～頸部の小レックリングハウゼン斑に対して単独では有効性が低いといわれていますが、Q-Switched Nd:YAG レーザーと tacalcitol [1,24α(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] 軟膏外用併用療法により色素減弱効果がやや高い傾向が見られました (図 12)。

NF1 患者の NF あるいは CALM には多数の肥満細胞が浸潤しその形成に大きな役割をしていることは既に述べましたが、皮膚に浸潤する肥満細胞をターゲットとする治療手段として中波長紫外線 (UVB) を考えました。というのが、UVB は腎不全患者の皮膚掻痒に關与していると考えられる皮膚に浸潤する肥満細胞のアポトーシスを引き起こすからです。また正常皮膚では紫外線を照射すると有意に皮膚に肥満細胞が浸潤・増加するが NF に照射しても肥満細胞は統計学的には有意には増加しないというデータもあることから、臨床的に有用な治療手段としてナローバンド (narrow band, NB と略す) UVB の応用を考えました。基礎的な実験として NF から線維芽細胞、肥満細胞、シュワン細胞をそれぞれ個別に単離して培養し、それぞれの細胞増殖に及ぼす VD3 あるいは tacalcitol の抑制効果、及びエキシマライト照射 (excimer light, 308nm) の単独あるいは VD3 及びアナログとの併用効果を観察しました。結果は、エキシマライトは全ての細胞に増殖抑制効果を持ち、VD3 及びそのアナログはシュワン細胞を除く線維芽細胞と肥満細胞に抑制効果が見られました (図 13)。何故 VD3 が NF1 シュワン細胞の増殖を抑制できないのかについては今のところ不明ですが、正常シュワン細胞には VD3 の受容体が細

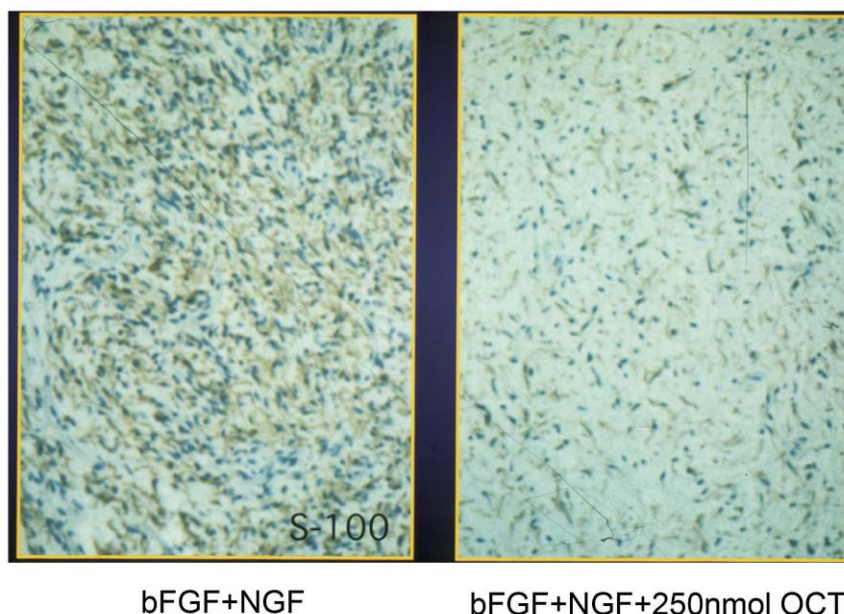


図 6 *In vivo* ニードマウス神経線維腫移植片への OCT 局注による増殖抑制効果  
Nakayama J, et al. Inhibitory effects of a new vitamin D<sub>3</sub> analogue, 22-oxacalcitriol, on the growth of neurofibroma cells xenografted into nude mouse skin *in vivo*. *Eur J Dermatol* 7 : 475-479, 1997より転載。

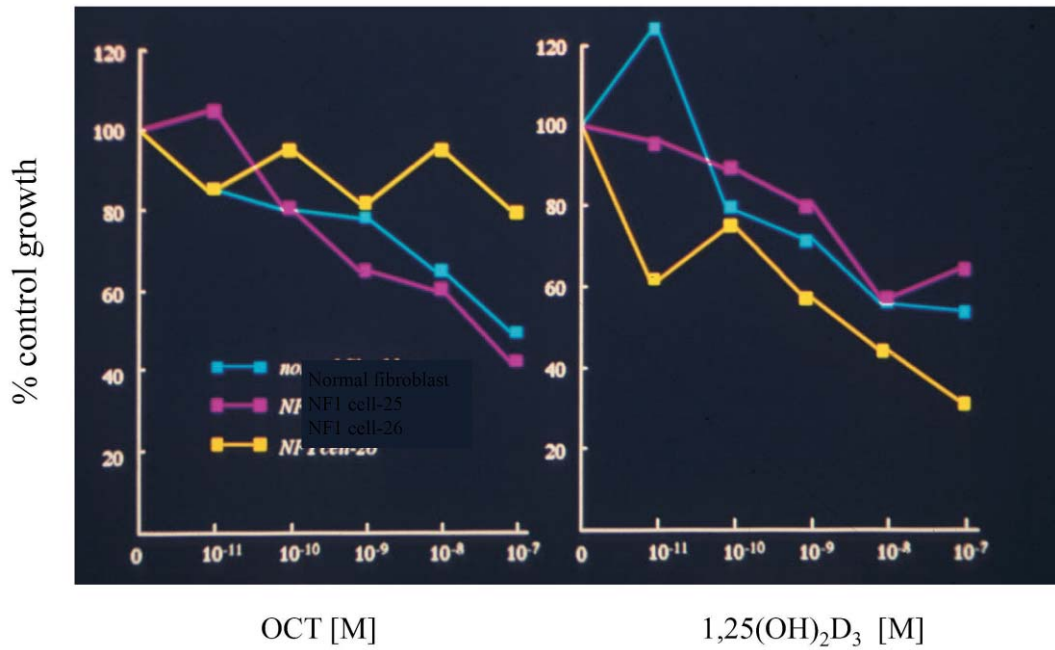


図7 神経線維腫 explant culture により遊出してきた神経線維腫培養細胞に対する *in vitro* VD3, OCT の増殖抑制効果  
 Nakayama J, et al. Inhibitory effects of various vitamin D3 analogues on the growth of cells isolated from neurofibromas in patients with von Recklinghausen's neurofibromatosis-1. Eur J Dermatol 7:169-172, 1997より転載.

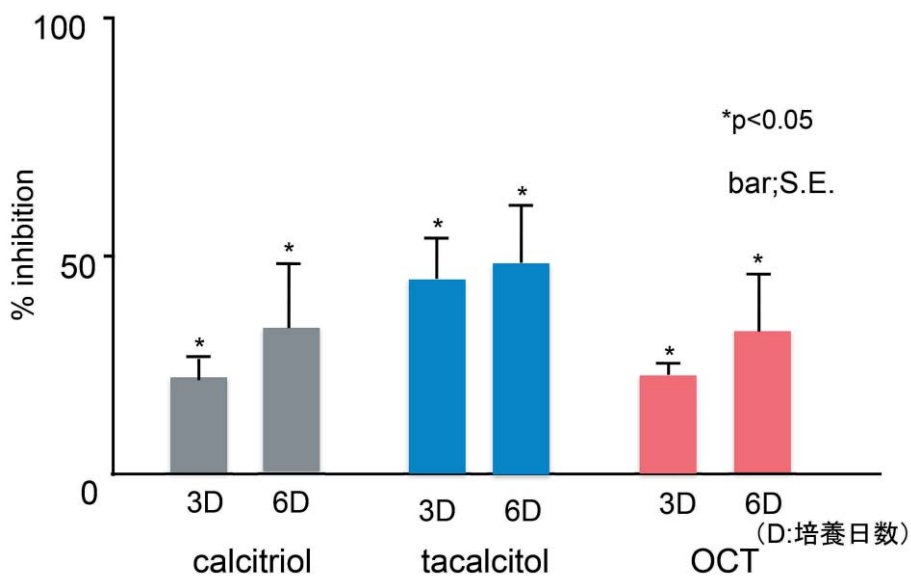


図8 VD3 及び VD3 アナログの培養ヒトメラノサイトに対する増殖抑制効果 (濃度: 10<sup>-7</sup>M)  
 中山樹一郎他. レックリングハウゼン病のカフェ・オ・レ斑に対する活性型ビタミン D3 の効果: 活性型ビタミン D3 軟膏のカフェ・オ・レ斑に対する外用効果と培養ヒトメラノサイトに対する活性型ビタミン D3 の増殖抑制効果. 皮膚・結合組織疾患調査研究班神経皮膚症候群分科会 平成10年度研究報告書: 26-29, 1999より転載.

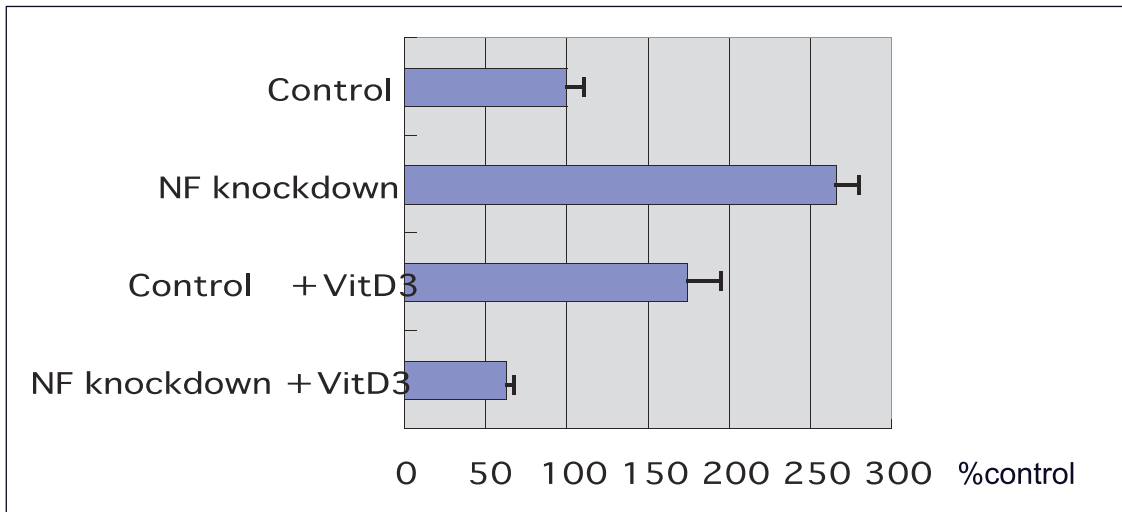


図9 ビタミン D<sub>3</sub> アナログ (OCT) のマウスニューロフィブロミンノックダウン細胞 HGF 発現の抑制効果  
古村南夫, 中山樹一郎: レックリングハウゼン病 色を消す D3. Visual Dermatol 4 : 272-273, 2005より, 転載. VitD<sub>3</sub> : 100nM OCT, 24hr 処理

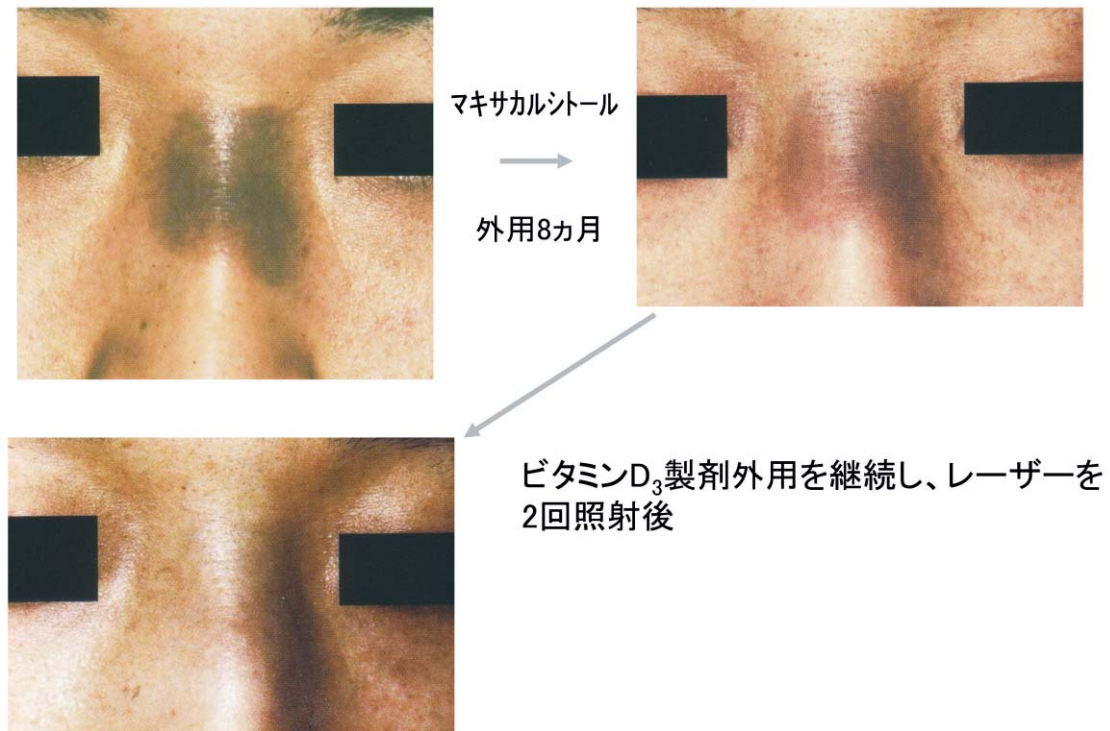


図10 ビタミン D<sub>3</sub> 製剤外用+Qスイッチルビーレーザーの臨床効果  
古村南夫, 中山樹一郎: レックリングハウゼン病 色を消す D3. Visual Dermatol 4 : 272-273, 2005より, 転載.



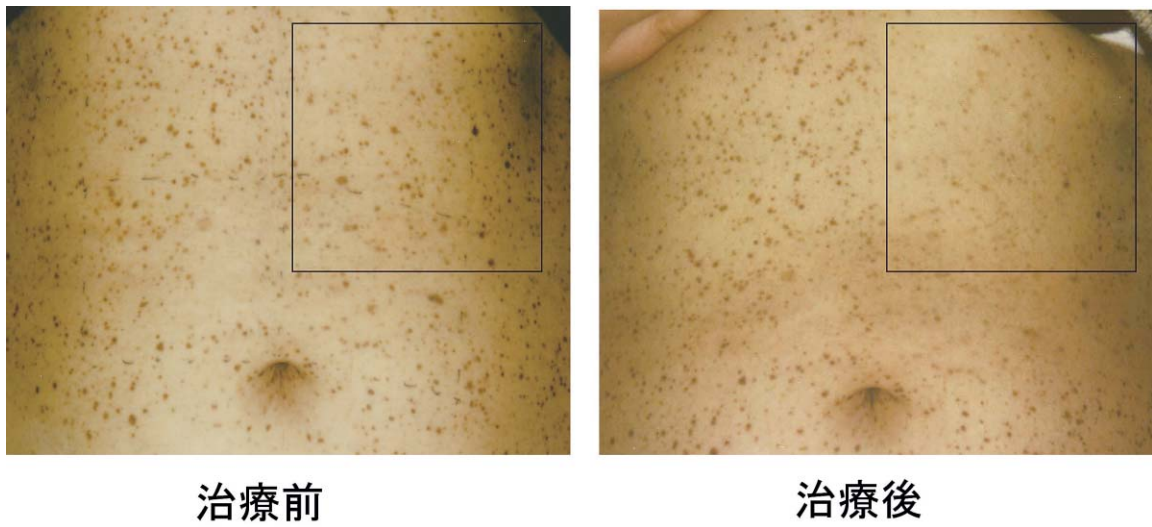


図11 Photo RF と OCT 外用併用療法による小レックリングハウゼン斑の消退効果  
 Yoshida Y, et al. Treatment of pigmented lesions of neurofibromatosis 1 with intense pulsed-radio frequency in combination with topical application of vitamin D3 ointment. J Dermatol 34 : 227-230, 2007より, 転載. 福大病院症例. 黒枠が併用部位, 他はコントロール.

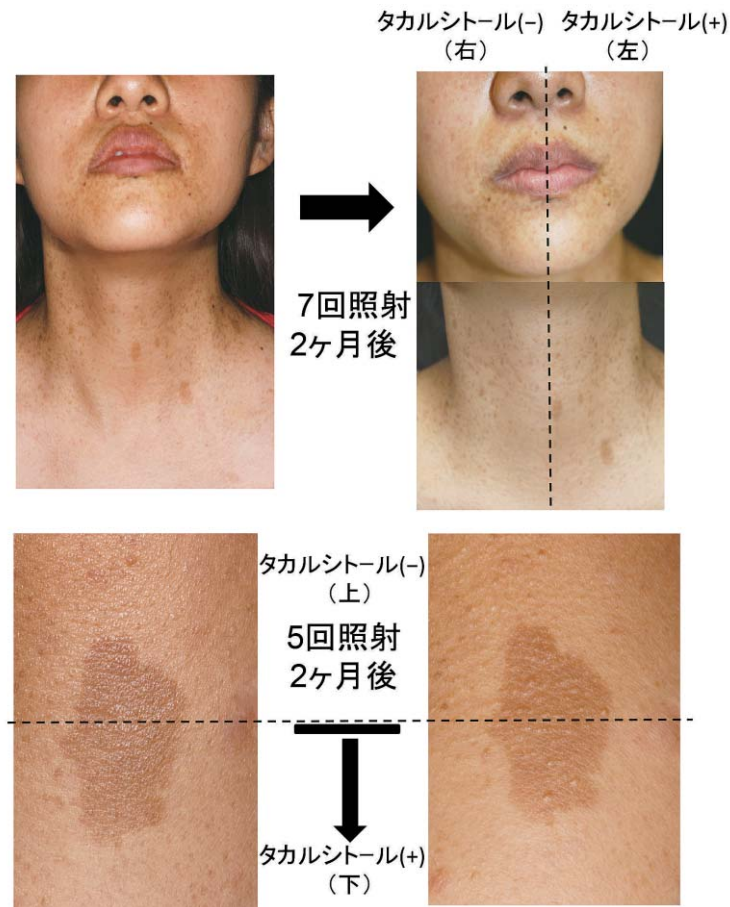


図12 NF1 色素斑に対する Nd:YAG レーザートーニングとタカシトール軟膏外用の併用効果  
 神経線維腫症1型患者の色素病変に対する Q-Switched Nd:YAG Laser を用いたレーザートーニングの有効性に関する研究. 中山樹一郎他: 神経皮膚症候群に関する調査研究 平成24年度総括・分担研究報告書 47-50, 2013より, カラー転載. 福大病院症例.

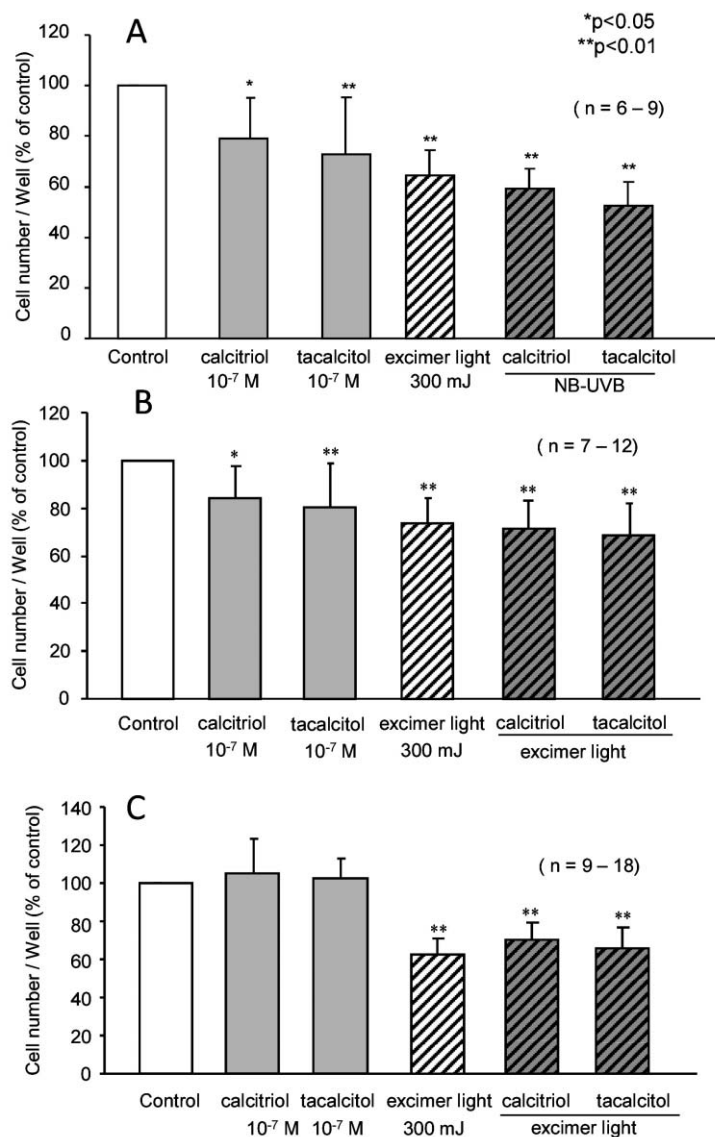


図13 神経線維腫より単離した線維芽細胞(A), 肥満細胞(B), シュワン細胞(C)に対する種々のVD3とエキシマライトの増殖抑制効果  
Nakayama J, et al. *In vitro* responses of neurofibroma fibroblasts, mast cells and Schwann cells obtained from patients with neurofibromatosis 1 to 308-nm excimer light and/or vitamin D3. *J Dermatol* 40: 743-745, 2013より, 転載.

胞膜上にあることが知られているので、NF1<sup>-/-</sup> シュワン細胞のVD3の受容体に何らかの変化が生じているのか、今後の検討課題と思われま。

表皮に紫外線が曝露されるとビタミンDが作られ、それが血中に入って肝・腎で代謝されて最終的な活性型VD3になることはよく知られていますが、10年位前から表皮細胞自体が最終的な代謝産物である活性型VD3を作ることがわかってきました。そこでNF1患者の全身皮膚にNB-UVBを照射した方が肥満細胞のアポトーシスを引き起こすと同時に皮膚に活性型VD3が効率的に作用できるのではないかと考えました。実際NB-

UVB照射後に血中のVD3濃度が上がるのかを検討すると、週1回程度の照射で6ヶ月後には有意にVD3濃度が上昇することが明らかとなりました(図14)。またこの照射間にNF1患者の全身皮膚のびまん性淡～黒褐色のメラニン色素沈着(sallowness)が軽快することを認めました(図15)。皮膚のNF増加を本光線療法が抑制しているのかどうかはコントロールがとれないので明確ではありませんでしたが、少なくともこの期間内のNFの明らかな数の減少は認めませんでした。NB-UVB照射による副作用は最長2年の照射でも見られませんでした。皮膚病変の緩解導入・維持療法は一般的に長期に

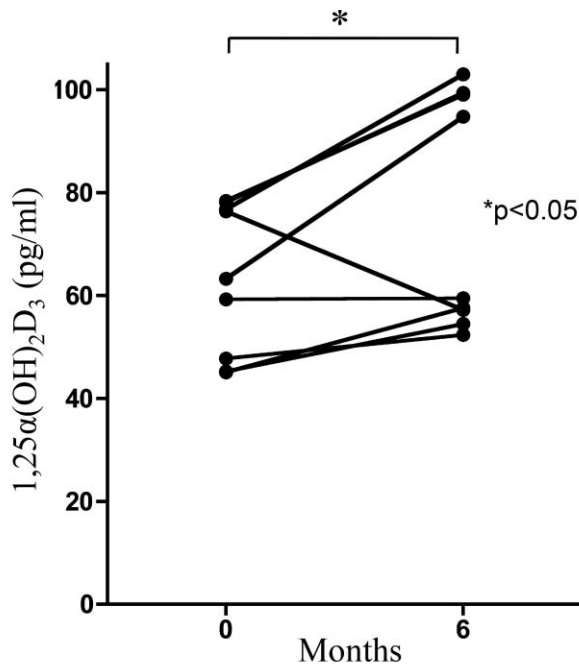


図14 NF1 患者の NB-UVB 全身照射後の血清中 VD3 レベルの上昇

Nakayama J, et al. Narrowband ultraviolet B irradiation increases the serum level of vitamin D<sub>3</sub> in patients with neurofibromatosis 1. *J Dermatol* 40: 829-831, 2013より, 転載.

わたるため UVA 照射で制限されているような照射量に留意し, 維持期では照射間隔を月 1 回程度にするなどの工夫が必要かと思われます。

近年 NF1 の患者に Ras 活性化の抑制作用を持つロバスタチン (lovastatin) がマウスの実験結果から人でも脳神経機能改善に効果が期待されていること, あるいは PI3K からのシグナル伝達系上にある mTOR 阻害薬であるラパマイシン (rapamycin) も NF の治療薬剤になるのではないかと考えられ, 欧米では臨床治験が行われています<sup>6)</sup>。本邦ではラパマイシンが神経皮膚症候群の一疾患である結節性硬化症に有効であることからその外用剤が開発されています。そこで実際それらの薬剤が NF より採取した線維芽細胞とシュワン細胞の増殖を抑制するのかが *in vitro* で検討しました。結果はいずれの薬剤も NF 由来線維芽細胞とシュワン細胞に対して明らかな増殖抑制効果があることがわかりました (図16)。従って上記薬剤と VD3 との併用療法が今後の興味ある研究課題と思われます。

NF1 の病態の解明が進み Ras シグナルの Ras-MEK 系阻害薬 (selumetinib) や PI3K 系阻害薬 (sirolimus) などの薬剤の臨床治験がなされています<sup>6)</sup>。これらの薬剤は基本的には手術不能なびまん性 NF や悪性末梢神経鞘腫 (malignant peripheral nerve sheath tumor, MPNST と略す) をターゲットとしたものです。また免疫学的治

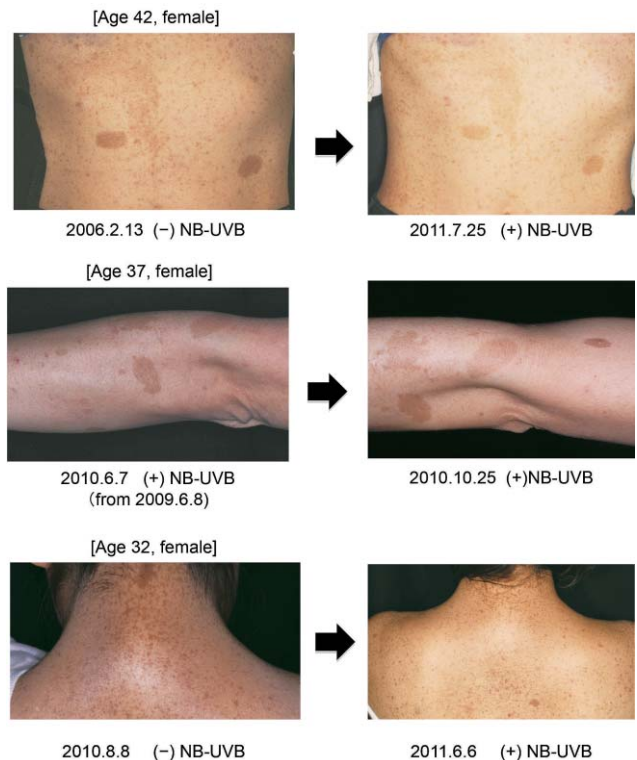


図15 NF1 患者 NB-UVB 照射後の全身びまん性メラニン色素沈着 (sallowness) の改善効果

中山樹一郎他. ナローバンド UVB 照射レックリングハウゼン患者の血中ビタミン D<sub>3</sub> 濃度と臨床評価に関する研究. 神経皮膚症候群に関する調査研究 平成23年度総括・分担研究調査研究: 55-58, 2012より, カラーで転載. 0.3 ~ 0.5J/cm<sup>2</sup>/1-2w, 6 ヶ月 ~ 1 年後. 福大病院症例

療薬として, NF 形成に重要な役割をしていると思われる肥満細胞をターゲットとした c-kit 阻害薬や interferon-α2b など考えられています<sup>6)</sup>。問題点はこれらの薬剤を長期に使用した場合の副作用や Ras シグナルの遮断された経路とは別の経路が側副路として生じること効果減弱が現れることがあるようで, 現時点ではそれらの克服が必要のようです。

#### 4 終わりに

NF1 皮膚病変に対する活性型 VD3 の基礎的あるいは臨床的研究結果を述べましたが, 他に NF 培養細胞及び MPNST 培養細胞への γ インタフェロン遺伝子導入による増殖抑制効果を生化学講座 (前主任: 黒木政秀教授) と共同で<sup>7)8)</sup>、またその超音波照射による導入効果を解剖学講座 (主任: 立花克郎教授) と共同で<sup>9)</sup> 研究を行いました。手術不能な NF や MPNST に腫瘍増殖抑制剤あるいはインターフェロン遺伝子などの局所導入が可能になる一つの方法ではないかと考えます。

最近 NF1 の治療に関して分子生物学的手法による新薬の開発あるいは NF1 患者由来の induced pluripotent

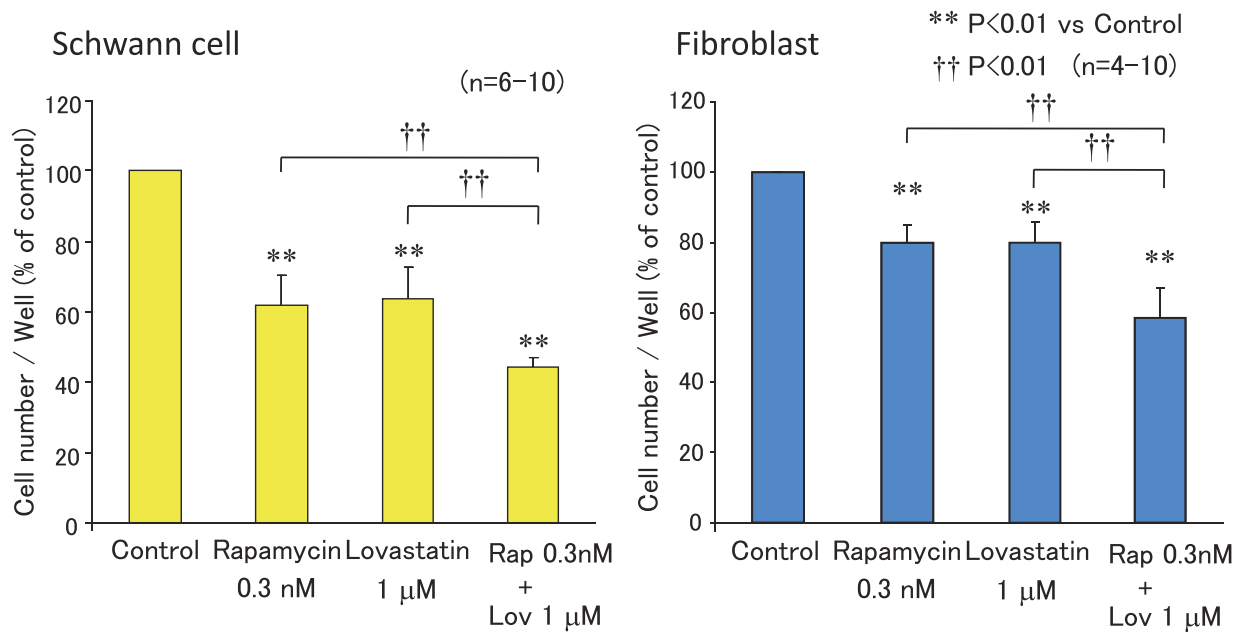


図16 NF1 培養シュワン細胞と線維芽細胞に対する Rapamycin と Lovastatin の増殖抑制効果  
 佐藤千江美他. NF1 神経線維腫より採取した線維芽細胞およびシュワン細胞に対する rapamycin および lovastatin の効果について. 日本レックリングハウゼン病学会雑誌 5 : 55-58, 2014より, 転載.

stem cells (iPSCs) の作成<sup>10)</sup> などが新たに出て来ており, 30年前とは全く違う世界が開けようとしています. 本稿で述べた研究内容が現在そして将来にわたり少しでも患者さんたちに役立つものであれば, と希望しています.

### 謝 辞

本稿の作成に辻田朋子氏の協力をいただいた, ここに感謝の意を表します.

### 文 献

- 1) Nakayama J : Survey of clinically applicable therapeutic agents and modalities for neurofibromatosis type 1 patient skin lesions. In Murphy J(ed). Neurofibromatosis (NF) : Diagnosis, Management and Health Impact pp 69-99, Nova Science Publishers, Inc (New York). 2017.
- 2) Nakayama J : Vitamin D3 and neurofibromatosis type 1. In Gowder S (ed). A critical evaluation of vitamin D- clinical overview pp 161-177, INTECH (Croatia) 2017.
- 3) 中山樹一郎, 今福信一 : 神経線維腫症 1 型の病態と治療 (I) — 神経線維腫の発症病理 —. 西日皮膚 72 : 378-384, 2010.
- 4) 古村南夫, 中山樹一郎 : 神経線維腫症 1 型の病態と治療 (II) — カフェ・オ・レ斑の発症病理 —. 西日皮膚 72 : 500-506, 2010.
- 5) 吉田雄一, 中山樹一郎 : 神経線維腫症 1 型の病態と治療 (III) — 治療ガイドラインと重症度認定基準 —. 西日皮膚 72 : 617-622, 2010.
- 6) Walker JA, Upadhyaya M : Emerging therapeutic targets for neurofibromatosis type 1. Expert Opin Ther Targets. 419-437, 2018.
- 7) Nakayama J et al : Gamma interferon gene transfection efficiently inhibits proliferation of neurofibroma cell lines *in vitro*. J Dermatol 30 : 181-188, 2003.
- 8) Nakayama J et al : Inhibition of the proliferation of a malignant peripheral nerve sheath tumor cell line by gamma interferon gene transfection. J Dermatol 30 : 879-885, 2003.
- 9) Yamaguchi K et al : Growth inhibition of neurofibroma by ultrasound-mediated interferon  $\gamma$  transfection. J Med Ultrasonics 36 : 3-8, 2009.
- 10) Wegscheid ML et al : Human stem cell modeling in neurofibromatosis type 1 (NF1). Exp Neurol 299 : 270-280, 2017.

(令和 1. 6. 5 受付, 令和 1. 7. 8 受理)

「本論文内容に関する開示すべき著者の利益相反状態: なし」