

中枢神経、神経堤細胞特異的な癌型 N-Ras 発現による神経線維腫症病態モデルの作製

○ 齋藤浩充¹、吉田利通²、山崎英俊³、鈴木昇¹

(¹三重大・生命セ・動物機能、²三重大・院医・再生修復病理、³三重大・院医・再生統御医学)

背景：神経線維腫症(NF)には神経線維腫症Ⅰ型(NF1)、神経線維腫症Ⅱ型(NF2)があり、それぞれ3000人、35000~42000人に一人の発生率をもつ常染色体優勢の遺伝病である。NF1、NF2ともに皮膚に色素斑(カフェオレ斑)を生じ、神経線維腫、神経鞘腫、神経膠腫など神経系の腫瘍、副腎の褐色細胞腫などを高頻度に発症する。また、NF2では、患者の60~80%が白内障を発症する。NF1、NF2は、それぞれ原因遺伝子である *neurofibromin*, *merlin* 遺伝子の変異によって発症し、いずれの場合にも Ras タンパクもしくは Ras シグナル経路の活性化が報告され、症状との関連が示唆されている。Ras タンパク質には機能的に差がある N-, H-, K-Ras の三種類があり、いずれの分子も全身で発現している。NF1 患者から得られた神経鞘腫の細胞株において N-Ras の発現、活性ともに最も多いことが Mattingly らにより報告されている。そこで、NF1、NF2 の症状における N-Ras 経路活性化の関与を明らかにする目的で、NF1、NF2 の症状が現れる神経系および、神経堤由来の細胞、組織、及びレンズ上皮特異的に恒常的活性型(癌型)ヒト N-Ras を発現するマウスの作製を試みた。

方法：レンズ上皮、中枢神経系および胸部神経堤由来の細胞、組織に特異的に Cre タンパクを発現する CAMK2-Cre-Tg マウス、Cre タンパク質による組み替えで癌型 N-Ras を発現する flox-NrasG12V-Tg マウスを作製交配し、ダブルトランスジェニックマウス CAMK2-Cre-Tg^{Tg/+}; flox-NrasG12V-Tg^{Tg/+}を得て経時的に観察を行った。

結果：得られた CAMK2-Cre-Tg^{Tg/+}; flox-NrasG12V-Tg^{Tg/+} マウスは、生後から恒常的な皮膚の黒色化が観察された。黒色化した皮膚は、メラノサイトの増加をとめないメラニン色素のケラチノサイト、マクロファージにおける異所的沈着、毛球における過剰な集積が観察された。生後3ヶ月で、黒色化した皮膚は S100 免疫染色陽性の神経線維腫が発症した。また、副腎髄質にヒト神経線維腫で観察される Wagner-Meissner 体を伴う S100 免疫染色陰性の神経線維腫が発症した。若齢マウスのレンズ組織は正常であったが、生後4ヶ月までに後嚢化白内障を発症した。さらに、生後5ヶ月で、観察した16例中3例の背部皮膚に表面に突出した神経線維腫が発症した。腫瘍組織は、S100 免疫染色陽性で脂肪粒、マスト細胞を巻き込みヒトの皮膚に発症する神経線維腫の組織像に一致していた。

考察：レンズ上皮、神経、神経堤由来の細胞、組織での癌型 N-Ras タンパク発現のみで、色素異常、皮膚の神経線維腫、白内障が再現された。この結果は、NF におけるこれらの症状の発症が N-Ras 経路の活性化により起こることを示唆している。一方、発症しなかった神経鞘腫、神経膠腫、褐色細胞腫の発症には K-Ras または H-Ras 経路、もしくは両方の活性化が必要である可能性を示唆している。これまで、色素異常、皮膚に生じる神経線維腫の病態を再現したモデルは報告されておらず、作製したマウスは、治療法開発や病態解明に有用と考えられる。