

201024095A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

分子診断に基づくヌーナン症候群の
診断基準■作成と新規病因遺伝子の探索
(H22-難治-一般-039)

平成22年度 総括・分担研究報告書
研究代表者 青木 洋子

平成23年(2011)3月

目次

I. 総括研究報告

分子診断に基づくヌーナン症候群の診断基準の作成と新規病因遺伝子の探索 青木 洋子	1
---	---

II. 分担研究報告

1. ヌーナン症候群の全国調査と診断基準作成 青木 洋子	11
2. ヌーナン症候群の遺伝子診断法の確立と新規病因遺伝子の探索 松原 洋一	15
3. ヌーナン症候群における臨床診断基準の作成 緒方 勤	19
4. Noonan症候群の発生頻度に関する検討 黒澤 健司	27
5. SOS1遺伝子変異を同定したNoonan症候群3例の臨床像 岡本 伸彦	31
6. SOS1変異を有するNoonan症候群の臨床像と遺伝カウンセリングに関する研究 水野 誠司	35
7. ヌーナン症候群の歯科口腔所見に関する研究 大橋 博文	39
8. Noonan症候群およびその類縁症候群の出生前の病像の研究 川目 裕	43
9. CGHマイクロアレイ解析で見出した1p36症候群の2例 呉 繁夫	51
10. 遺伝子解析を伴う研究への参加率に影響する要因 栗山 進一	55

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	59
---------------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	63
-----------------------	----

I . 総括研究報告

分子診断に基づくヌーナン症候群の診断基準の作成と新規病因遺伝子の探索

研究代表者 青木洋子 東北大学・大学院医学系研究科・准教授

研究要旨

ヌーナン症候群（Noonan syndrome）は、特異的顔貌・先天性心疾患・低身長・胸郭異常・停留精巣、精神遅滞などを示す常染色体優性遺伝性疾患である。今年度は、1) 遺伝子診断をした症例と文献例の詳細な臨床症状を収集し、暫定的なヌーナン症候群の診断ガイドラインを作成した。2) 全国 1091 病院と、重症心身障害児（者）施設 210 施設において実態調査を行い 903 主治医から回答を得た（約 70%）。その結果、ヌーナン症候群全体として 553 人、そのうち遺伝子診断施行済が 125 人、遺伝子診断施行なしが 376 人であった。また成長ホルモン投与と悪性腫瘍の合併数も明らかになった。3) ヌーナン症候群の原因遺伝子の迅速なスクリーニングを確立し全国の診断希望患者に遺伝子診断を行うとともに、遺伝子陽性患者の詳細な臨床症状の検討を行った。新規原因遺伝子を明らかにするために次世代シーケンサーによる解析を開始し現在解析中である。

共同研究者

<研究分担者名>

松原洋一（東北大学・大学院医学系研究科）

緒方 勤（（独）国立成育医療研究センター）

黒澤健司（神奈川県立こども医療センター）

岡本伸彦（大阪府立母子保健総合医療センター）

水野誠司（愛知県心身障害者コロニー中央病院）

大橋博文（埼玉県立小児医療センター）

川目 裕（お茶の水女子大学・大学院人間文化創生科学研究科）

呉 繁夫（東北大学・大学院医学系研究科）

栗山進一（東北大学・大学院医学系研究科）

<研究協力者>

新堀哲也（東北大学・大学院医学系研究科）

小林朋子（東北大学・大学院医学系研究科）

小松崎匠子（東北大学・大学院医学系研究科）

阿部 裕（東北大学・大学院医学系研究科）

斎藤由佳（東北大学・大学院医学系研究科）

A. 研究目的

ヌーナン症候群（Noonan syndrome）は、特異的顔貌・先天性心疾患・低身長・鎧状胸郭・停留精巣、精

神遅滞などを示す常染色体優性遺伝性疾患である。本症候群は、1968 年に Noonan によって初めて報告されて以来、長らく臨床症状のみに基づいて診断されてきた。2001 年、本症の原因遺伝子として SHP-2 蛋白をコードする PTPN11 遺伝子の異常が本症患者の約 50%に見出されることが報告された (Tartaglia, 2001)。その後、本研究の代表者である青木らが、ヌーナン症候群類縁疾患として知られてきたコストロ症候群の原因が癌原遺伝子 HRAS の生殖細胞系列変異によること (Aoki, Nature Genetics, 2005)、またヌーナン症候群の亜型とされてきた CFC 症候群が、KRAS、BRAF 遺伝子の変異によることを世界で初めて報告した (Niihori, Nature Genetics, 2006)。これらの発見によって、従来診断基準が曖昧であった関連症候群の分子遺伝学的な再分類が可能となった。さらにまた、ヌーナン症候群の原因遺伝子として SOS1、RAF1、SHOC2 などが新たに同定され、ヌーナン症候群そのものの遺伝的異質性が明らかにされつつある。申請者らは、最近、以上の症候群を Ras/MAPK 症候群と総称することを国際的に提唱した (Aoki, Human Mutation 2008)。

従来ヌーナン症候群は、その合併症状によって循環器科、心臓血管外科、内分泌科、泌尿器科、神経科な

どで臓器毎に診療が行われてきており、わが国における患者数・予後・合併症・治療（成長ホルモンを含む）などの包括的な実態は不明である。また、分子遺伝学的診断が可能となったのは最近数年であり、これまで診断された症例には異なる疾患が含まれている可能性が高い。実際、研究代表者らがこれまでに遺伝子診断を提供してきたケースの中には、臨床所見の曖昧な評価のみに基づく、誤った分類・診断がなされていた例も少なくない。

本研究の目的は、1)わが国におけるヌーナン症候群の臨床診断と分子診断を集積し、診断基準の作成と疾患概念の再編成を行う、2)診療科を超えて患者数や合併症の実態を把握する、3)実態調査に基づいて、ヌーナン症候群の診療ガイドラインを作成する、4)まだ完全に解明されていないヌーナン症候群の新規原因遺伝子を探索することにある。

B. 研究方法

1) 患者把握のための全国調査と遺伝子診断の提供（青木・松原・栗山）

全国の医療機関を対象に、ヌーナン症候群の実態調査をおこなう。調査票の郵送を行い、一次調査として患者の有無を検索する。患者を持つと回答した医療機関に対し、二次調査で遺伝子診断の有無、臨床症状、合併症、治療（特に成長ホルモン投与について）などの調査をおこなう。

2) 医療機関への診断支援（黒澤・岡本・水野・大橋・川目・緒方）

全国調査を実施する過程で、医療機関からの診断支援の要望がある症例について、臨床症状および患者写真（主治医が両親からの許諾を得られた場合に限る）の提供を受け、分担研究者の協力を得て臨床診断を行う。その結果に基づいて、適切と考えられる遺伝子解析の候補遺伝子を選択する。

3) 遺伝子解析（青木・松原・呉）

遺伝子解析が必要と考えられる検体について、類縁疾患を含めた既知の病因遺伝子(PTPN11, RAF-1, SOS1, SHOC2, KRAS, HRAS, BRAF, MEK1, MEK2)の遺伝子解析を行う。これらの遺伝子の解析に際しては、ハイ・スループットな解析が行えるように技術的改良を加える。また、マイクロアレイを用いて、遺伝子コ

ピー数多型/変異 (CNV) の解析を行なう。

遺伝子変異が同定された患者の主治医に結果を報告する際には、臨床症状の再確認を行い分子診断との照合を行う。家族歴を詳細に聴取し、遺伝子変異が上の世代から遺伝したものなのか、患者だけに起こった新生突然変異であるのかどうかを検討する。家族の希望があれば家族の検索を行う。

4) 臨床症状・分子診断を加味した診断基準の作成（青木・松原・黒澤・岡本・水野・大橋・川目・緒方・栗山）

全国調査で得られた詳細な臨床症状と分子診断を集計し、疫学的な立場からの検討と評価も行い統計学的に解析する。このデータをもとに、わが国におけるヌーナン症候群の診断・診療ガイドラインの作成を行う。

5) 新規遺伝子の同定（松原・青木・呉）

研究代表らのもとには、これまで既知の遺伝子変異が陰性であるヌーナン症候群およびその類縁疾患と考えられる症例が 60 例以上集積している。本調査を通じて、さらに遺伝子変異陰性の患者が蓄積されてくるものと予想される。これらに対し Ras/MAPK シグナル伝達に関わる分子について網羅的なシーケンスを行い、原因遺伝子を明らかにする。

6) 医療機関・患者への情報提供（ホームページの設立）（青木・松原）

ヌーナン症候群における医療機関への支援と患者への情報提供を行うために、ホームページを作成し、情報を公開する。

（倫理面への配慮）

遺伝子解析本研究における遺伝子解析研究は3省庁の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に沿って行う。すなわち検体の採取にはインフォームドコンセントを取り必要であれば遺伝カウンセリングを行う。本研究は、すでに東北大学医学部倫理委員会の承認を得ている（承認番号 2006-233）。また疫学研究に関しては疫学研究に関する倫理指針に則っておこなう。疫学研究に関しては、東北大学医学部倫理委員会の承認を得ている（承認番号 2009-256）。

C. 研究結果

1) 全国調査（図1）（青木・松原・栗山）

疫学分野の分担研究者（栗山）の指導のもと、「難病の患者数の臨床疫学像把握のための全国調査マニュアル（厚労省・永井班）」に則って実施した。全国の病床数ごとの病院階層から抽出した 1091 病院と、重症心身障害児（者）施設 210 施設に、一次調査票を送付した。903 主治医が回答（約 70%）という高い回答率を得た。その結果、ヌーナン症候群全体として 53 人、そのうち遺伝子診断施行済が 125 人、遺伝子診断施行なしが 376 人であった。ヌーナン症候群に対する成長ホルモンの効果についてはまだ確定したエビデンスはないが、今回の全国調査で成長ホルモン投与を受けている患者が 74 人いることが明らかになった。さらにヌーナン症候群には悪性腫瘍が合併することが知られてきたがその正確な頻度と種類は明らかでなかった。今回の全国調査で 12 人の患者（全体の 2%）で腫瘍合併が報告された。今後二次調査を行い腫瘍の種類・治療・予後に対する詳細な情報を収集する予定である。

2) 診療支援と遺伝子診断（松原・青木・黒澤・岡本・水野・大橋・川目・緒方・呉）

①RAF1 遺伝子

既知の遺伝子変異が陰性の類縁患者 119 人中 18 人に遺伝子変異を同定した。変異蛋白の機能解析にて、変異蛋白では抑制性の S259 リン酸化が低下しており、RAF1 活性抑制に重要な 14-3-3 蛋白との結合が低下し、その結果非刺激時にも下流の ERK を活性化していることが明らかになった（Kobayashi T et al. *Human Mutat*, 2010）

②SHOC2 遺伝子

既知の遺伝子変異陰性のヌーナン症候群 92 人において SHOC2 遺伝子解析を行ったところ 8 人に S2G 変異が同定された。既存のヌーナン症候群とは合致せず、SHOC2 陽性患者はヌーナン様症候群と独立した疾患とすると考えられた（Komatsuzaki S, al. *J Hum Genet* 2010）。

③SOS1 遺伝子（岡本・水野）

SOS1 遺伝子が同定されたヌーナン症候群 6 例において詳細な臨床症状の検討を行った。4 例では身体的特徴でヌーナン症候群に合致したが、2 例は非典型例であった。また 2 例で凝固因子活性の低下を同定した。SOS1 遺伝子変異では精神運動発達遅延が軽い場合が

多く、患児本人へのカウンセリングも対象となるため、遺伝カウンセリングでの綿密な対応が必要と考えられた。

④PTPN11 遺伝子（大橋）

PTPN11 遺伝子変異を持つ 3 例において歯科口腔所見の検討を行ったところ、今まではあまり注目されていなかったさまざまな歯科的異常があることが明らかになった。

3) 臨床症状・分子診断を加味した診断基準の作成（青木・松原・黒澤・岡本・水野・大橋・川目・緒方・栗山）

ヌーナン症候群の原因遺伝子にはこれまでに PTPN11(40%)、KRAS (~5%)、RAF-1 (4~17%)、SOS1 (8~14%)、NRAS(0.5%)が同定されてきた。遺伝子変異陽性のヌーナン症候群の臨床症状を明らかにするために、当研究室での症例と論文で出版されている例計 315 例についてその臨床症状を検討した(表 1)

上記の検討と本年に *Pediatrics* に掲載されたヌーナン症候群 review 論文を参考にして暫定的な診断ガイドラインを作製した（診断基準を添付）。2001 年以降に原因遺伝子が同定されてきたが、いまだに原因遺伝子が同定されない症例が約 40%存在する。他の疾患が十分に除外されていない可能性があるなど、現時点で診断基準を明確に規定することは困難である。したがって暫定的に臨床診断と遺伝子診断による診断により、ヌーナン症候群の診断を行うことで暫定的な診断基準とした。今後新規遺伝子同定や日本における診断システムの整備が診断基準作成に重要と考えられた。欧米からの論文では van der Burgt や Duncan の基準なども報告されており、それらを参考にして今後診断基準の検討を行っていく予定である（緒方の稿参照）。

4) 遺伝子診断体制の整備と新規原因遺伝子検索（松原・青木・呉）

現時点でヌーナン症候群とその類縁疾患の原因遺伝子は PTPN11, HRAS, KRAS, BRAF, MEK1, MEK2, SOS1, RAF1, SHOC2, NRAS の 10 種類存在する。当研究班では今年度、迅速に遺伝子スクリーニングができるように、ヌーナン症候群で遺伝子変異を持つ頻度の高い遺伝子・エクソン計 24 個を同一条件で PCR を行い、シーケンスを行う系を考案した。このスクリーニング系を用いることにより、より迅速にスクリ

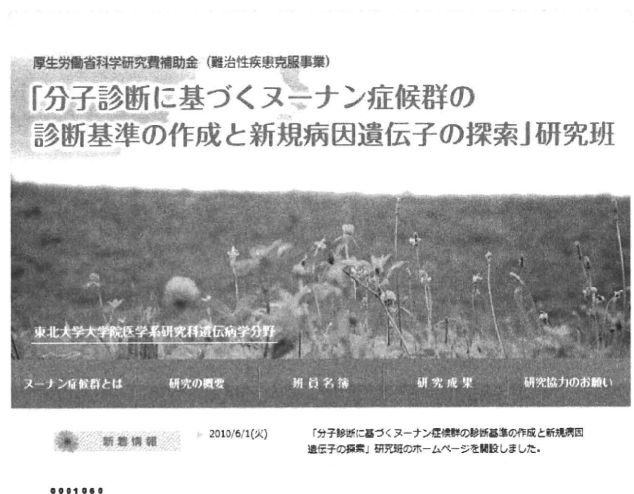
ーニングが行えるようになった。

またこれまでに原因が不明であったヌーナン症候群について次世代シーケンサーによるエクソーム解析を開始した。現在解析を行っている。今後候補遺伝子解析とアレイ CGH を組み合わせることにより、新規原因を明らかにしていきたい。

5) ヌーナン症候群の発生頻度に関する検討 (黒澤)
神奈川県における小児病院遺伝外来の先天異常・奇形症候群症例の受診状況からヌーナン症候群の発生頻度を推定した。6年間のヌーナン症候群と、Down 症候群の受診数からヌーナン症候群の発生頻度を20,000 出生に一例と推定した。この値は従来の報告との乖離が著しく、今後そのバイアスの原因を検討し、正しい評価を行う必要がある。

6) ヌーナン症候群の出生前の病像の研究 (川目)
Noonan 症候群にて *RAF1* 変異を認めた症例の出生前の所見をもとに、Noonan 症候群、および類縁症候群の出生前の病像を検討した。出生前において、核型正常の胎児で1)リンパ管形成異常に関連する症状、2) macosomia や BPD 拡大、3) 羊水過多を認めた場合 Noonan 症候群類縁症候群の可能性がある。

7) 医療機関・患者への情報提供 (青木・松原)
この研究班の目的・疾患概要・研究班の構成と業績などを公開するために研究班ホームページを開設した。



D. 考察

全国調査で報告されたヌーナン症候群 553 人のうち、遺伝子診断施行済の患者は 125 人とどまった。臨床症状のみの組み合わせでは診断が困難な例も多く、遺伝子診断の需要はますます高まると考えられる。私達の研究班ではこれまでに遺伝子診断スクリーニング

法を改良しながら 400 人以上のヌーナン症候群類縁患者に遺伝子診断を提供してきたが、すべての遺伝子を迅速に解析できるようなスクリーニング体制の整備に迫られている。当研究班では、次世代シーケンサーやアレイを用いた新しい網羅的な遺伝子変異解析法について開発していくことを予定している。遺伝子解析の結果をもとに診断基準の考案を重ねる。欧米からの論文では van der Burgt (Am J Med Genet.53(2):187-91, 1994)や Duncan (Am J Med Genet. 10(1):37-50,1981)の臨床診断基準なども報告されており、それらを参考にして今後も継続して診断基準の検討を行っていく予定である。

本研究班が行った全国調査にてヌーナン症候群における成長ホルモン投与の数が初めて明らかになった。PTPN11 遺伝子変異陽性ヌーナン症候群には成長ホルモンの効果が少ないという報告がされてきたが、最近の長期的な研究では効果も報告されているがいまだに統一見解はない。さらに他の遺伝子変異群における成長ホルモンの効果の検討はいまだに報告がない。今後成長ホルモン投与群と非投与群での身長増加の違いや血液パラメーターを比べることによって、ヌーナン症候群における成長ホルモンの効果を調べることが可能である。また成長ホルモン投与における腫瘍発生や肥大型心筋症の悪化など副作用発生の有無を注意深く観察することが重要と考えられる。

E. 結論

ヌーナン症候群における全国実態調査にて、ヌーナン症候群の患者数、遺伝子診断の実態、成長ホルモンの投与数、悪性腫瘍合併例数が初めて明らかになった。今後詳細な調査を継続し、遺伝子診断体制を整備していくことにより、より正確な患者数・成長ホルモンの効果と副作用・患者の自然歴についての知見が得られると思われる。現時点では臨床診断と遺伝子診断の両方でヌーナン症候群の診断をするという暫定的な診断基準の作成を行ったが、今後遺伝子診断・臨床診断体制を整備し、最終的な診断基準の作成を目指したい。またヌーナン症候群の原因はいまだに 40%は不明であるため、新規原因遺伝子検索が継続中である。

F. 健康危険情報

該当無し

G. 研究発表

1. 論文発表

(刊行一覧を参照のこと)

2. 学会発表

(代表的なもののみを示す)

1) 2010年11月2-6日 アメリカ人類遺伝学会 (アメリカ、ワシントン) 口演

S. Komatsuzaki, Y. Aoki, T. Niihori, N. Okamoto, R.C.M. Hennekam, S. Hopman, H. Ohashi, S. Mizuno, Y. Watanabe, H. Kamasaki, I. Kondo, N. Moriyama, K. Kurosawa, H. Kawame, M. Imaizumi, T. Rikiishi, S. Tsuchiya, S. Kure, Y. Matsubara. Mutation analysis of the SHOC2 gene in Noonan-like syndrome and hematologic malignancies

2) 2010年11月2-6日 アメリカ人類遺伝学会 (アメリカ、ワシントン) ポスター

Y. Abe, Y. Aoki, T. Niihori, H. Ohashi, K. Kurosawa, N. Okamoto, H. Kawame, S. Mizuno, T. Ogata, S. Kuriyama, S. Kure, Y. Matsubara. Prevalence and clinical features of Costello syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome in Japan 3) 2010年11月2-6日 アメリカ人類遺伝学会 (アメリカ、ワシントン) ポスター

Yuka Saito, Yoko Aoki, Tetsuya Niihori, Akira Ohtake, Atsushi Shibuya, Kazuhito Sekiguchi, So-ichi Suenobu, Taturu Izumi, Hideki Muramatsu, Seiji Kojima, Shigeo Kure, Shigeru Tsuchiya, Yoichi Matsubara. Hematologic abnormalities associated with patients with cardio-facio-cutaneous syndrome.

4) 2010年4月23-25日 第113回日本小児科学会学術集会 分野別シンポジウム4

青木洋子、新堀哲也、松原洋一「RAS シグナル伝達異常と先天奇形症候群」

5) 2010年4月23-25日 第113回日本小児科学会学術集会

小林朋子、青木洋子、新堀哲也、鳴海洋子、小松崎匠子、土屋滋、呉繁夫、松原洋一

「Noonan 症候群類縁疾患における RAF1 遺伝子解析とその発症メカニズムの解明」

6) 2010年8月5-7日 第17回日本遺伝子診療学会大会

松原洋一、小林朋子、新堀哲也、呉繁夫、青木洋子

「Noonan 症候群類縁疾患における RAF1 遺伝子解析とその発症メカニズムの検討」

7) 2010年10月27-30日 日本人類遺伝学会第55回大会 大宮

小松崎匠子、青木洋子、新堀哲也、岡本伸彦、大橋博文、水野誠司、渡辺順子、近藤郁子、黒澤健司、川目裕、今泉益栄、力石健、土屋滋、呉繁夫、松原洋一

「Noonan 症候群類縁疾患および血液腫瘍細胞における SHOC2 遺伝子変異解析」

8) 2010年2月1-3日 1st international symposium on carcinogenic spiral & 9th international conference on protein phosphatase (東京)

Yoko Aoki, Tomoko Kobayashi, Tetsuya Niihori and Yoichi Matsubara

「Molecular and clinical analysis of RAF1 in Noonan syndrome and related disorders: dephosphorylation of serine 259 as the essential mechanism for mutant activation.」

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図1. 全国調査

全国調査集計(回答率 約70%)

区分	数	単位
発送	1301	施設
返送	901	施設
症例有り	553	患者
うち遺伝子診断施行済み	125	患者
うち遺伝子診断施行なし	376	患者
うち成長ホルモン投与あり	74	患者
うち悪性腫瘍の合併あり	12	患者

一次調査依頼状

2010年9月

調査ご協力をお願い

診療科責任者様

厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
「分子診断に基づくヌーナン症候群の診断基準の作成と
新規病因遺伝子の探索」
研究代表者 青木 洋子
(東北大学大学院医学系研究科遺伝病学分野)

謹啓
初秋の候、貴施設におかれましては益々ご清栄のこととお喜び申し上げます。

さてこの度、本研究ではヌーナン(Nooan)症候群の病態を把握するために全国医学調査を実施することになりました。ヌーナン症候群は先天性形症候群の中でも頻度の多い疾患です。2001年に隣に遺伝子診断が可能になりましたが、日本における患者数・病態・治療の両面や自然歴は未だに不明です。

つきましては、貴診療科における該当患者数を同封の用紙にご記入の上、**2010年10月5日**までに返送いただきますようお願い申し上げます。該当する患者がない場合も、患者数推計に必要ですので、**0例**としてご記入、ご返送いただきますようお願い申し上げます。なお本調査は東北大学医学部倫理委員会にて承認済みです。

返信の締切り:2010年10月6日(火)

一次調査の終了後、一部の先生方には二次調査表をお送りさせていただきますので、あわせてご協力くださいますようお願い申し上げます。

先生方のご協力が本疾患の医療環境を改善する大きな力となります。何卒ご協力のほど、よろしくお願ひ申し上げます。

謹白

東北大学大学院医学系研究科遺伝病学分野
青木 洋子
研究科ホームページ:
<http://www.nooan-kenkyu.jp/>

一次調査調査票

ヌーナン症候群全国疫学調査
(一次調査)

記載医師 科 氏名

記載年月日 2010年 月 日

ヌーナン症候群全患者数	_____	例
① うち遺伝子診断施行	あり _____	例
遺伝子診断施行	なし _____	例
② うち成長ホルモン投与あり	_____	例
③ うち腫瘍合併あり	_____	例

《記入上の注意》
○該当なしの場合でも“0”とご記入、ご返信下さい。
○ご住所、貴施設名、貴診療科に誤りがありましたら訂正をお願い致します。
2010年〇月〇日(〇)までにご返却頂ければ幸いです。
ご協力、誠にありがとうございました。

問合せ先：東北大学大学院医学系研究科
遺伝病学分野内 全国調査事務局
TEL 022-717-8140

表1.過去に報告された遺伝子変異陽性ヌーナン症候群臨床症状まとめ^a

	Noonan				全患者(%) ^b
	RAF1 (%)	PTPN11 (%)	SOS1 (%)	KRAS (%)	
総患者数(人)	52	172	73	18	315
周産期異常					
羊水過多	12/34 (35)	ND	9/16 (56)	2	21/50 (42)
胎児過成長	11/31 (35)	ND	9/15 (60)	ND	20/46 (43)
成長発達					
体重増加不良	13/15 (87)	35/56 (63)	ND	3/3 (100)	51/74 (69)
精神発達遅延	25/45 (56)	71/164 (43)	12/67 (18)	16/17 (94)	124/293 (42)
予後					
死亡	6/28 (21)	ND	ND	ND	6/28 (21)
頭蓋顔貌					
相対的大頭症	32/38 (84)	ND	9/21 (43)	9/11 (82)	50/70 (71)
眼間開離	34/36 (94)	15/28 (54)	5/6 (83)	12/12 (100)	66/82 (80)
眼裂斜下	29/37 (78)	19/28 (68)	20/22 (91)	9/12 (75)	77/99 (78)
眼瞼下垂	28/37 (76)	18/29 (62)	19/24 (79)	10/15 (67)	75/105 (71)
内眼角ぜい皮	24/35 (69)	15/28 (54)	ND	2/9 (22)	41/72 (57)
耳介低位	32/36 (89)	56/64 (88)	20/22 (91)	7/10 (70)	115/132 (87)
骨格					
低身長	41/50(82)	97/172 (56)	22/58 (38)	12/17 (71)	172/297 (58)
短頸	35/46 (76)	15/29 (52)	17/22 (77)	9/10 (90)	76/107 (71)
翼状頸	38/46 (83)	36/122 (30)	3/6 (50)	7/14 (50)	84/188 (45)
外反肘	9/31 (29)	14/61 (23)	1/6 (17)	2/2 (100)	26/100 (26)
胸郭異常	25/44 (57)	108/171 (63)	38/56 (68)	13/16 (81)	184/287 (64)
心臓					
肥大型心筋症	37/51 (73)	10/135 (7)	7/73 (10)	3/18 (17)	57/277 (21)
心房中隔欠損症	16/51 (31)			4/18 (22)	20/69 (29)
心室中隔欠損症	6/52 (12)			1/18 (6)	7/70 (10)
房室中隔欠損症	22/52 (42)	41/170 (24)	17/73 (23)	5/18 (28)	85/313 (27)
肺動脈狭窄	11/50 (22)	125/171 (73)	53/73 (73)	7/18 (39)	196/312 (63)
動脈管開存症	2/20 (10)	ND	ND	1/18 (6)	3/38 (8)
3尖弁の異常	13/49 (27)	ND	ND	3/18 (17)	16/67 (24)
不整脈	14/25 (56)	ND	ND	ND	14/25 (56)
皮膚/毛髪					
カールした毛髪	14/41 (34)	ND	15/22 (68)	1/12 (8)	30/75 (40)
疎な毛髪					
伸びやすい皮膚	12/33 (36)	ND	1/6 (17)	3/12 (25)	16/51 (31)
カフェオーレ・スポット	3/34 (9)	ND	1/6 (17)	1/9 (11)	5/49 (10)
黒子	3/35 (9)	ND	0/6 (0)	0/8 (0)	3/49 (6)
母斑	12/37 (32)	ND	0/6 (0)	0/3 (0)	12/46 (26)
外性器					
停留精巢	13/23 (57)	75/138 (54)	22/39 (56)	4/11 (36)	114/211 (54)
血液					
凝固異常	3/15 (20)	46/90 (51)	14/66 (21)	2/9 (22)	65/180 (36)

a (Kobayashi T, Aoki Y et al.Human Mutat, 2010の表3)

(Komatsuzaki S, Aoki Y et al.J Hum Mutat, Epub ahead of printの表2)

上記2報の表をまとめ日本語に改変

b 母数が70人以上の症状を診断基準に取り上げた

診断基準：

ヌーナン症候群の暫定的な診断基準（注1）

ヌーナン症候群は特異的顔貌・先天性心疾患・低身長・胸郭異常・停留精巣、精神遅滞などを示す常染色体優性遺伝性疾患である。2001年以降、原因遺伝子が同定され遺伝子診断が可能になったが、いまだに原因遺伝子が同定されない症例が約40%存在する。他の疾患が十分に除外されていない可能性があるなど、現時点で診断基準を明確に規定することは困難である。したがって暫定的に臨床診断と遺伝子診断による診断のいずれかにより、ヌーナン症候群の診断とする。

1. 臨床診断

下記の臨床症状はヌーナン症候群において頻度が高くみられるため、これらの組み合わせを持つ者は臨床的にヌーナン症候群と診断される。

<臨床症状とその合併頻度>

顔貌・頭蓋：相対的大頭症が約70%に認められる。特異的顔貌は乳児期から小児期後期に見られるが成人期には目立たなくなる。顔貌は、眼間開離(80%)、眼裂斜下(78%)、眼瞼下垂(71%)、内眼角贅皮(57%)がみられる。耳は後方回転し耳介低位(87%)がみられる。

骨格：低身長は約50-60%に見られる。短頸(71%)、鳩胸や漏斗胸などの胸郭異常(64%)や翼状頸(45%)が認められる。

心臓：心臓の合併症はヌーナン症候群の80%以上に認められる。もっとも頻度が多いものは肺動脈弁狭窄(63%)である。肥大型心筋症(21%)、心房中隔欠損(29%)、心室中隔欠損(10%)もみられる。

皮膚・毛髪：カールした毛髪が約40%に見られる。

外性器：停留精巣(54%)

血液：凝固因子欠乏・血小板減少症、血小板機能異常などの凝固異常が約36%にみられる。乳児において単球増加・血小板減少症・肝脾腫を伴うjuvenile myelomonocytic leukemia/骨髄増殖性症候群を伴うことある。

成長発達：特に乳児期の哺乳障害による体重増加不良が約70%に認められる。また精神発達は正常から軽度の精神発達遅延(42%)を示す。

ヌーナン症候群で認められる症状とその頻度

頻度	症状
80-100%	眼間開離 (80%)、耳介低位 (87%)、
60-80%	相対的大頭症 (71%)、眼裂斜下 (78%)、眼瞼下垂 (71%)、 体重増加不良 (69%)、胸郭異常 (64%)、短頸 (71%)、 肺動脈弁狭窄 (63%)、
40-60%	内眼角贅皮 (57%)、停留精巣 (54%)、低身長 (58%)、翼 状頸 (45%)、精神発達遅延 (42%)、カールした毛髪 (40%)、停留精巣 (54%)
0-40%	外反肘 (26%)、肥大型心筋症 (21%)、心房中隔欠損症 (29%)、心室中隔欠損症 (10%)、凝固異常 (36%)

<除外診断>

他の染色体異常症あるいは、先天奇形症候群が否定される。

2. 遺伝子診断

1) ヌーナン症候群と臨床診断された患者の約 60%に遺伝子変異が同定される。ヌーナン症候群の原因遺伝子は PTPN11・KRAS・SOS1・RAF1・SHOC2・NRAS・BRAF である。上記の臨床診断からヌーナン症候群が疑われこれらの遺伝子変異が同定されたものは、ヌーナン症候群と確定診断される。しかしながら、特に KRAS・BRAF 遺伝子変異はヌーナン症候群の類縁疾患である cardio-facio-cutaneous 症候群でも同定されるので、遺伝子診断の後に臨床症状の再検討を行うことが重要である。

2) 遺伝子診断によって HRAS 遺伝子変異が同定された者はコストロ症候群として除外診断される。

(注1) 本ガイドラインは、研究班の遺伝子解析の結果と、過去の論文の報告での遺伝子変異毎の詳細な臨床症状の検討 (Kobayashi T et al. *Human Mut*, (3):284-94,2010, Komatsuzaki S et al. *J Hum Genet*, 55, 801-809, 2010) と、2) *Pediatrics* 誌に出版されたヌーナン症候群の診断・管理ガイドライン (Romano AA et al, *Pediatrics*. 126(4):746-59, 2010)を参考にして作成した。日本ではすべてのヌーナン症候群疑いの患者に遺伝子診断を提供するシステムがまだ整備されていない。

Ⅱ. 分担研究報告

ヌーナン症候群の全国調査と診断基準作成

研究代表者 青木洋子 東北大学・大学院医学系研究科・准教授

研究要旨

ヌーナン症候群（Noonan syndrome）は、特異的顔貌・先天性心疾患・低身長・鎧状胸郭・停留精巣、精神遅滞などを示す常染色体優性遺伝性疾患である。2001 年以来、本症の原因遺伝子として PTPN11、KRAS、SOS1、RAF-1、SHOC2、CBL 遺伝子などの異常が本症患者に見出されてきて、分子診断が可能になった。しかしながらヌーナン症候群の日本における患者数やその自然歴については不明である。分担研究者は 1) 全国調査を行い、遺伝子診断を施行されている患者数や、成長ホルモン投与数、悪性腫瘍合併数を明らかにした。2) これまでに分子学的に診断されたヌーナン症候群の詳細な臨床症状を集積し、診断基準の検討を行った。3) ヌーナン症候群疑いの患者における遺伝子診断提供を行った。

共同研究者

松原洋一（東北大学・大学院医学系研究科）
新堀哲也（東北大学・大学院医学系研究科）
小松崎匠子（東北大学・大学院医学系研究科）
阿部 裕（東北大学・大学院医学系研究科）
斎藤由佳（東北大学・大学院医学系研究科）

A. 研究目的

本研究の目的は、1) 患者数・成長ホルモン投与数・悪性腫瘍の合併数把握のための全国調査を行う。2) これまでに分子診断されている患者の詳しい臨床症状を検討しヌーナン症候群の暫定的な診断基準を作成することである。

B. 研究方法

1) 患者数把握のための全国調査と遺伝子診断の提供
全国の医療機関を対象に、ヌーナン症候群の実態調査をおこなう。具体的には日本国内の全病院の小児科および重症心身障害者施設を、病院の規模、病床数ごとに分類する。分類された階層ごとに 5～100%の抽出率（調査機関数/対象機関数）で無作為に抽出。抽出率は患者数の推定にあたり標準誤差が最小となるように設定。調査票の郵送を行い、一次調査として患者の有無を検索する。

回答表に記載した内容は以下の通りである。

1. ヌーナン症候群患者数
2. ヌーナン症候群患者数(遺伝子診断例)
3. 成長ホルモン投与あり
4. 悪性腫瘍合併例

2) 診断ガイドラインの作製

ヌーナン症候群の原因遺伝子にはこれまでに PTPN11(40%)、KRAS (~5%)、RAF-1 (4～17%)、SOS1 (8～14%)、NRAS(0.5%)が同定されてきた。遺伝子変異陽性のヌーナン症候群の臨床症状を明らかにするために、当研究室での症例と論文で出版されている例計 315 例についてその臨床症状を検討した。

3) ヌーナン症候群疑いの患者における遺伝子診断の施行

全国調査にて回答した病院主治医を含む全国の病院からの遺伝子診断依頼に対して遺伝子診断を施行した。

（倫理面への配慮）

遺伝子解析本研究における遺伝子解析研究は 3 省庁の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に沿って行う。すなわち検体の採取にはインフォームドコンセントを取り必要であれば遺伝カウンセリン

グを行う。本研究は、すでに東北大学医学部倫理委員会の承認を得ている（承認番号 2006-233）。また疫学研究に関しては疫学研究に関する倫理指針に則っておこなう。疫学研究に関しては、東北大学医学部倫理委員会の承認を得ている（承認番号 2009-256）。

C. 研究結果

1) 全国調査

これまでにわが国におけるヌーナン症候群の罹患数は明らかではなかった。主に小児科領域における患者数と疾患の自然歴・合併症を明らかにすることを目的に、全国調査を行った。疫学分野の分担研究者（栗山）の指導のもと、「難病の患者数の臨床疫学像把握のための全国調査マニュアル（厚労省・永井班）」に則って実施した。全国の病床数ごとの病院階層から抽出した小児科を標榜する 1091 病院と、重症心身障害児（者）施設 210 施設に、一次調査票を送付した。901 人の医師から回答を得た。（回答率約 70%）その結果、ヌーナン症候群全体として 553 人、そのうち遺伝子診断施行済が 125 人、遺伝子診断施行なしが 376 人であった。また成長ホルモン投与を受けている患者が 74 人いることが明らかになった。今後これらの患者の遺伝子変異の有無、GH ホルモン分泌能や成長ホルモンの効果について詳細な検討を行う予定である。さらにヌーナン症候群には悪性腫瘍が合併することが知られてきたがその正確な頻度と種類は明らかでなかった。今回の全国調査で 12 人の患者（全体の 2%）で腫瘍合併が報告された。今後二次調査を行い腫瘍の種類・治療・予後に対する詳細な情報を収集する予定である。

区分	数	単位
発送	1301	施設
返送	901	施設
症例有り	553	患者
うち遺伝子診断施行済み	125	患者
うち遺伝子診断施行なし	376	患者
うち成長ホルモン投与あり	74	患者
うち悪性腫瘍の合併あり	12	患者

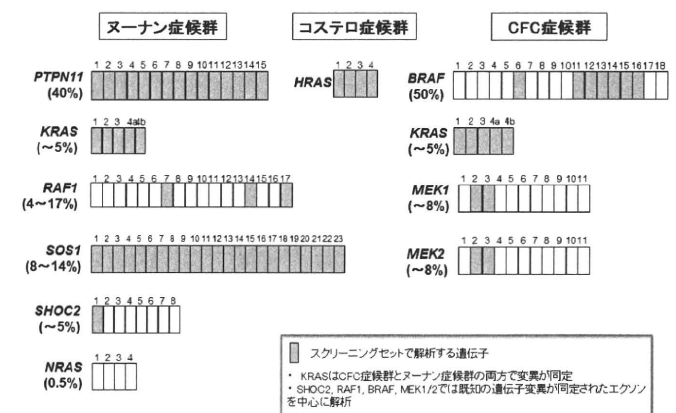
2) ヌーナン症候群の原因遺伝子にはこれまでに PTPN11(40%)、KRAS (~5%)、RAF-1 (4~17%)、SOS1 (8~14%)、NRAS(0.5%)が同定されてきた。遺伝子変

異陽性のヌーナン症候群の臨床症状を明らかにするために、当研究室での症例と論文で出版されている例計 315 例についてその臨床症状を検討した(総括表 1)

上記の検討と本年に *Pediatrics* に掲載されたヌーナン症候群 review 論文を参考にして暫定的な診断ガイドラインを作製した。2001 年以降に原因遺伝子が同定されてきたが、いまだに原因遺伝子が同定されない症例が約 40%存在する。他の疾患が十分に除外されていない可能性があるなど、現時点で診断基準を明確に規定することは困難である。したがって暫定的に臨床診断と遺伝子診断による診断により、ヌーナン症候群の診断を行うことで暫定的な診断基準とした。今後新規遺伝子同定や日本における診断システムの整備が診断基準作成に重要と考えられた。欧米からの論文では van der Burgt や Duncan の基準なども報告されており、それらを参考にして今後診断基準の検討を行っていく予定である。

3) 遺伝子診断の施行

現時点でヌーナン症候群とその類縁疾患の検体は 400 件以上収集している。平成 20 年は 41 例だったが、平成 22 年度は 74 例と倍増する勢いである。原因遺伝子が 10 個と数が増えたため、そのスクリーニングに時間がかかるようになった。今年度は類縁疾患の頻度の高いエクソンのスクリーニングができるようなセット検査を考案し、それを用いて遺伝子診断を行った。



D. 考察

ヌーナン症候群の全国調査を行い、ヌーナン症候群全体として 553 人、そのうち遺伝子診断施行済が 125 人、遺伝子診断施行なしが 376 人であることが明らかとなった。ヌーナン症候群の遺伝子診断体制は未だ確

立していないこと、原因遺伝子が類縁疾患も含めて10個になったため、どのように遺伝子診断体制を整えていくかは今後の課題である。今後二次調査を行って詳細な臨床症状取得を目指すとともに、日本における罹患数の推定を行う。研究分担者らはキャピラリーシーケンスのみならず、アレイや次世代シーケンスを含めた診断体制の確立を予定している。

成長ホルモン投与を受けている患者が74人いることが明らかになった。今後投与群と非投与群への調査を行い、その効果について検討を行うことが重要と考えられる。

ヌーナン症候群の腫瘍合併率は未だに明らかではない。今回の全国調査ではヌーナン症候群と回答のあった群の約2%に腫瘍の合併が回答された。今後遺伝子診断による診断も行い、腫瘍の種類・治療効果・予後などの調査を行うことを予定している。

E. 結論

ヌーナン症候群で初めて本格的な全国調査を行い、70%という高回答を得た。ヌーナン症候群全体として553人回答された。今後2次調査や遺伝子解析を行い、その罹患数を明らかにすること、また成長ホルモンの効果や腫瘍合併率を検討していくことが重要と考えられた。

F. 健康危険情報

該当無し

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Komatsuzaki S, Aoki Y, Niihori T, Okamoto N, Hennekam RCM, Hopman S, Ohashi H, Mizuno S, Watanabe Y, Kamasaki H, Kondo I, Moriyama N, Kurosawa K, Kawame H, Imaizumi M, Rikiishi T, Tsuchiya S, Kure S, Matsubara Y. Mutation analysis of the SHOC2 gene in Noonan-like syndrome and hematologic malignancies. *J Hum Genet* 55(12):801-9 2010

2) Watanabe Y, Yano S, Niihori T, Aoki Y, Matsubara Y, Yoshino M, Matsuishi T. A familial case of LEOPARD syndrome associated with a high-functioning autism spectrum disorder. *Brain Dev. Online*

3) Ohashi H, Suzumori K, Chisaka Y, Sonta S, Kobayashi T, Aoki Y, Matsubara Y, Sone M, Shaffer LG. Implications of prenatal diagnosis of the fetus with both interstitial deletion and a small marker ring originating from Chromosome 5. *Am J Med Genet Jan*;155(1):192-6, 2011

2. 学会発表

1) 2010年11月2-6日 アメリカ人類遺伝学会 (アメリカ、ワシントン) 口演

S. Komatsuzaki, Y. Aoki, T. Niihori, N. Okamoto, R. CM. Hennekam, S. Hopman, H. Ohashi, S. Mizuno, Y. Watanabe, H. Kamasaki, I. Kondo, N. Moriyama, K. Kurosawa, H. Kawame, M. Imaizumi, T. Rikiishi, S. Tsuchiya, S. Kure, Y. Matsubara. SHOC2 mutation analysis in Noonan-like syndrome and hematologic malignancies

2) 2010年11月2-6日 アメリカ人類遺伝学会 (アメリカ、ワシントン) ポスター

Y. Abe, Y. Aoki, T. Niihori, H. Ohashi, K. Kurosawa, N. Okamoto, H. Kawame, S. Mizuno, T. Ogata, S. Kuriyama, S. Kure, Y. Matsubara. Prevalence and clinical features of Costello syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome in Japan

3) 2010年11月2-6日 アメリカ人類遺伝学会 (アメリカ、ワシントン) ポスター

Yuka Saito, Yoko Aoki, Tetsuya Niihori, Akira Ohtake, Atsushi Shibuya, Kazuhito Sekiguchi, So-ichi Suenobu, Tatu Izumi, Hideki Muramatsu, Seiji Kojima, Shigeo Kure, Shigeru Tsuchiya, Yoichi Matsubara. Hematologic abnormalities associated with patients with cardio-facio-cutaneous syndrome.

4) 2010年4月23-25日 第113回日本小児科学会学術集会 分野別シンポジウム4

青木洋子、新堀哲也、松原洋一

「RAS シグナル伝達異常と先天奇形症候群」

5) 2010年4月23-25日 第113回日本小児科学会学術集会

小林朋子、青木洋子、新堀哲也、鳴海洋子、小松崎匠子、土屋滋、呉繁夫、松原洋一

「Noonan 症候群類縁疾患における RAF1 遺伝子解析とその発症メカニズムの解明」

6) 2010年8月5-7日 第17回日本遺伝子診療学会大会

松原洋一、小林朋子、新堀哲也、呉繁夫、青木洋子

「Noonan 症候群類縁疾患における RAF1 遺伝子解析とその発症メカニズムの検討」

7) 2010年10月27-30日 日本人類遺伝学会第55回大会 大宮

小松崎匠子、青木洋子、新堀哲也、岡本伸彦、大橋博文、水野誠司、渡辺順子、近藤郁子、黒澤健司、川目裕、今泉 益栄、力石健、土屋滋、呉繁夫、松原洋一

「Noonan 症候群類縁疾患および血液腫瘍細胞における SHOC2 遺伝子変異解析」

8) 2010年2月1-3日 1st international symposium on carcinogenic spiral & 9th international conference on protein phosphatase (東京)

Yoko Aoki, Tomoko Kobayashi, Tetsuya Niihori and Yoichi Matsubara

Molecular and clinical analysis of RAF1 in Noonan syndrome and related disorders: dephosphorylation of serine 259 as the essential mechanism for mutant activation.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

ヌーナン症候群の遺伝子診断法の確立と新規病因遺伝子の探索

研究分担者 松原洋一 東北大学・大学院医学系研究科・教授

研究要旨

ヌーナン症候群（Noonan syndrome）は、特異的顔貌・先天性心疾患・低身長・鎧状胸郭・停留精巣、精神遅滞などを示す常染色体優性遺伝性疾患である。2001 年以来、本症の原因遺伝子として PTPN11, KRAS, SOS1, RAF-1, SHOC2, CBL 遺伝子などの異常が本症患者に見出されてきて、分子診断が可能になった。しかしながらヌーナン症候群の約 40% は未だに原因が明らかでない。日本における患者数やその自然歴については不明である。分担研究者は 1) ヌーナン症候群の遺伝子解析システムを改良し、スクリーニングシステムを確立した。2) SHOC2 遺伝子解析を行い、変異陽性者の臨床症状の特徴を明らかにした。3) 新規原因遺伝子を明らかにするためにエクソーム解析を行った。

共同研究者

青木洋子（東北大学・大学院医学系研究科）

新堀哲也（東北大学・大学院医学系研究科）

小松崎匠子（東北大学・大学院医学系研究科）

阿部裕（東北大学・大学院医学系研究科）

斎藤由佳（東北大学・大学院医学系研究科）

A. 研究目的

本研究の目的は、1) 患者数把握のための全国調査を行う。2) 遺伝子診断スクリーニング法の改良を行い、医療機関への診断支援をおこなう。3) 新しく同定されたヌーナン症候群関連の遺伝子解析をおこなう。4) まだ完全に解明されていないヌーナン症候群の新規原因遺伝子を探索することにある。

B. 研究方法

1) 遺伝子診断スクリーニング法の改良と医療機関への診断支援

全国調査を実施する過程で、医療機関からの診断支援の要望がある症例について、臨床症状および患者写真

（主治医が両親からの許諾を得られた場合に限る）の提供を受け、分担研究者の協力を得て臨床診断を行う。その結果に基づいて、適切と考えられる遺伝子解析の候補遺伝子を選択する。

遺伝子解析が必要と考えられる検体について、類縁

疾患を含めた既知の病因遺伝子 (PTPN11, RAF-1, SOS1, SHOC2, KRAS, HRAS, BRAF, MEK1, MEK2) の遺伝子解析を行う。これらの遺伝子の解析に際しては、ハイ・スループットな解析が行えるように技術的改良を加える。

遺伝子変異が同定された患者の主治医に結果を報告する際には、臨床症状の再確認を行い分子診断との照合を行う。家族歴を詳細に聴取し、遺伝子変異が上の世代から遺伝したものなのか、患者だけに起こった新生突然変異であるのかどうかを検討する。家族の希望があれば家族の検索を行う。

2) 新規遺伝子の同定

研究代表らのもとには、これまで既知の遺伝子変異が陰性であるヌーナン症候群およびその類縁疾患と考えられる症例が 60 例以上集積している。本調査を通じて、さらに遺伝子変異陰性の患者が蓄積されてくるものと予想される。これらに対し Ras/MAPK シグナル伝達に関わる分子について網羅的なシーケンスを行い、原因遺伝子を明らかにする。原因の同定には従来のシーケンスに加え、次世代シーケンサーを用いた解析やアレイ CGH を用いたゲノムの欠失・増幅の解析も導入していく。

3) 医療機関・患者への情報提供（ホームページの設立）

ヌーナン症候群における医療機関への支援と患者へ

の情報提供を行うために、ホームページを作成し、情報を公開する。

(倫理面への配慮)

遺伝子解析本研究における遺伝子解析研究は3省庁の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に沿って行う。すなわち検体の採取にはインフォームドコンセントを取り必要であれば遺伝カウンセラーを行う。本研究は、すでに東北大学医学部倫理委員会の承認を得ている(承認番号2006-233)。また疫学研究に関しては疫学研究に関する倫理指針に則っておこなう。疫学研究に関しては、東北大学医学部倫理委員会の承認を得ている(承認番号2009-256)。

C. 研究結果

1) 遺伝子診断体制の整備と新規原因遺伝子検索

現時点でヌーナン症候群とその類縁疾患の原因遺伝子はPTPN11, HRAS, KRAS, BRAF, MEK1, MEK2, SOS1, RAF1, SHOC2, NRASの10種類存在する。当研究班では今年度、迅速に遺伝子スクリーニングができるように、ヌーナン症候群で遺伝子変異を持つ頻度の高い遺伝子・エクソン計24個同一条件でPCRを行いシークエンスを行う系を考案した。また同時に類縁疾患であるコストロ・CFC症候群の遺伝子スクリーニング系(計15エクソン)も改良を行った。これらのスクリーニング系とSOS1全エクソン解析を行うことにより、より迅速にスクリーニングが行えるようになった。これらのスクリーニング法では原因遺伝子の総108エクソン中62エクソン(57%)を解析可能である。このスクリーニング法では、頻度の高い変異はほぼ網羅できるが、まれな遺伝子変異であれば同定できない。さらに包括的なスクリーニング法の改良が必要と考えられた。

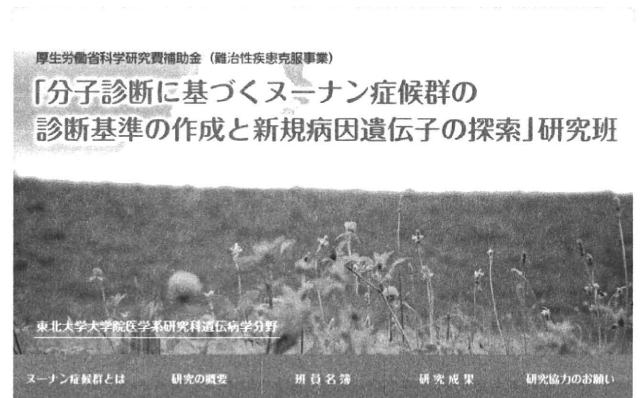
これまでに原因が不明であったヌーナン症候群について新規原因遺伝子を明らかにするために次世代シークエンサーによるエクソーム解析を開始した。現在解析を行っているところである。

2) 2009年にヌーナン様症候群で同定されたSHOC2遺伝子解析を行った。既知の遺伝子変異陰性のヌーナン症候群92人においてSHOC2遺伝子解析を行ったところ8人にS2G変異が同定された。SHOC2遺伝子変異陽性患者の臨床症状の検討では、患者の臨床症状

は、抜けやすい毛髪や低身長・独歩の遅れ・白血球増加などがみられた。既存のヌーナン症候群とは合致せず、SHOC2陽性患者はヌーナン様症候群と独立した疾患とすると考えられた(Komatsuzaki S et al. *J Hum Genet* 55(12):801-9 2010)。

3) 医療機関・患者への情報提供(青木、松原)

この研究班の目的・疾患概要・研究班の構成と業績などを公開するために研究班ホームページを開設した。



D. 考察

ヌーナン症候群の遺伝子診断スクリーニングの体制を確立したが、全遺伝子を網羅的に解析することは困難のため、キャピラリーシークエンサーのみならず、アレイや次世代シークエンサーを含めた診断体制の確立を予定している。まだに約40%の患者では原因遺伝子が明らかでなく今後新規原因遺伝子の同定をめざしたい。

新たに同定されたSHOC2遺伝子変異の患者の臨床症状の検討から、患者の臨床症状は、抜けやすい毛髪や低身長・独歩の遅れ・白血球増加などがみられた。SHOC2陽性患者の頻度はNRASやCBLに比べて高いため、SHOC2エクソン1の遺伝子解析を遺伝子変異スクリーニングシステムに導入した。

E. 結論

全国調査を行った影響もあり、ヌーナン症候群疑いの遺伝子解析希望が増加している。既知の遺伝子変異が同定されたホットスポットを迅速に検索できるスクリーニングの系を確立したが、今後は全遺伝子を網羅的に検索できる新しいシステムの構築を目指したい。

F. 健康危険情報

該当無し

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Komatsuzaki S, Aoki Y, Niihori T, Okamoto N, Hennekam RCM, Hopman S, Ohashi H, Mizuno S, Watanabe Y, Kamasaki H, Kondo I, Moriyama N, Kurosawa K, Kawame H, Imaizumi M, Rikiishi T, Tsuchiya S, Kure S, Matsubara Y. Mutation analysis of the SHOC2 gene in Noonan-like syndrome and hematologic malignancies. *J Hum Genet* 55(12):801-9 2010

2) Watanabe Y, Yano S, Niihori T, Aoki Y, Matsubara Y, Yoshino M, Matsuishi T. A familial case of LEOPARD syndrome associated with a high-functioning autism spectrum disorder. *Brain Dev. Online*

3) Ohashi H, Suzumori K, Chisaka Y, Sonta S, Kobayashi T, Aoki Y, Matsubara Y, Sone M, Shaffer LG. Implications of prenatal diagnosis of the fetus with both interstitial deletion and a small marker ring originating from Chromosome 5. *Am J Med Genet Jan*;155(1):192-6, 2011

2. 学会発表

1) 2010年11月2-6日 アメリカ人類遺伝学会 (アメリカ、ワシントン) 口演

S. Komatsuzaki, Y. Aoki, T. Niihori, N. Okamoto, R.C.M. Hennekam, S. Hopman, H. Ohashi, S. Mizuno, Y. Watanabe, H. Kamasaki, I. Kondo, N. Moriyama, K. Kurosawa, H. Kawame, M. Imaizumi, T. Rikiishi, S. Tsuchiya, S. Kure, Y. Matsubara. SHOC2 mutation analysis in Noonan-like syndrome and hematologic malignancies

2) 2010年11月2-6日 アメリカ人類遺伝学会 (アメリカ、ワシントン) ポスター

Y. Abe, Y. Aoki, T. Niihori, H. Ohashi, K. Kurosawa, N. Okamoto, H. Kawame, S. Mizuno, T. Ogata, S. Kuriyama, S. Kure, Y. Matsubara. Prevalence and clinical features of Costello syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome in Japan

3) 2010年11月2-6日 アメリカ人類遺伝学会 (アメ

リカ、ワシントン) ポスター

Yuka Saito, Yoko Aoki, Tetsuya Niihori, Akira Ohtake, Atsushi Shibuya, Kazuhito Sekiguchi, So-ichi Suenobu, Tataro Izumi, Hideki Muramatsu, Seiji Kojima, Shigeo Kure, Shigeru Tsuchiya, Yoichi Matsubara. Hematologic abnormalities associated with patients with cardio-facio-cutaneous syndrome.

4) 2010年4月23-25日 第113回日本小児科学会学術集会 分野別シンポジウム4

青木洋子、新堀哲也、松原洋一

「RAS シグナル伝達異常と先天奇形症候群」

5) 2010年4月23-25日 第113回日本小児科学会学術集会

小林朋子、青木洋子、新堀哲也、鳴海洋子、小松崎匠子、土屋滋、呉繁夫、松原洋一

「Noonan 症候群類縁疾患における RAF1 遺伝子解析とその発症メカニズムの解明」

6) 2010年8月5-7日 第17回日本遺伝子診療学会大会

松原洋一、小林朋子、新堀哲也、呉繁夫、青木洋子

「Noonan 症候群類縁疾患における RAF1 遺伝子解析とその発症メカニズムの検討」

7) 2010年10月27-30日 日本人類遺伝学会第55回大会 大宮

小松崎匠子、青木洋子、新堀哲也、岡本伸彦、大橋博文、水野誠司、渡辺順子、近藤郁子、黒澤健司、川目裕、今泉 益栄、力石健、土屋滋、呉繁夫、松原洋一

「Noonan 症候群類縁疾患および血液腫瘍細胞における SHOC2 遺伝子変異解析」

8) 2010年2月1-3日 1st international symposium on carcinogenic spiral & 9th international conference on protein phosphatase (東京)

Yoko Aoki, Tomoko Kobayashi, Tetsuya Niihori and Yoichi Matsubara

Molecular and clinical analysis of RAF1 in Noonan syndrome and related disorders: dephosphorylation of serine 259 as the essential mechanism for mutant activation.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし