

## ヌーナン症候群における臨床診断基準の作成

研究分担者 緒方 勤（独）国立成育医療研究センター研究所・分子内分泌研究部・部長

### 研究要旨

ヌーナン症候群は、低身長、思春期遅発、心奇形、特徴的外表奇形（眼間乖離、翼状頸、外反肘など）、知能低下、難聴、出血性素因、男児外性器形成を呈する疾患であり、胎児水腫、白血病（特に juvenile myelomonocytic leukemia, JMML）、固形腫瘍もときに出現する。現在、7 個の責任遺伝子が知られているが、すべての遺伝子を合わせても変異が証明できるのは、約 60% の患者にすぎない。さらに、これらすべての遺伝子を解析することは極めて困難である。したがって、ヌーナン症候群の診断は、基本的に臨床的所見に基づくことになり、臨床診断クライテリアの作成や特定の責任遺伝子変異に特徴的あるいは特異的な症状を明確にすることが重要である。

本年度、われわれは、van der Burgt の臨床診断クライテリアおよび Duncan の臨床診断クライテリアの翻訳を行い、臨床遺伝専門医のグループに評価依頼をしている。これにより、本邦ヌーナン症候群患者においても、これらの臨床診断クライテリア使用の是非が判明すると期待される。さらに、われわれは、本邦におけるヌーナン症候群患者 45 例の遺伝子型—表現型解析から、juvenile myelomonocytic leukemia や出血傾向などの血液学的異常が PTPN11 変異に特異的であることが判明した。この所見は、特に疑い例においてヌーナン症候群の臨床診断を下す上で有用な指標になると期待される。以上、本年度の成果は、ヌーナン症候群の臨床診断クライテリアの作成に大きく寄与すると期待される。

### 共同研究者

吉田理恵（国立成育医療研究センター）

#### A. 研究目的

ヌーナン症候群は、1000-2500 人に 1 人の頻度で発症する先天疾患であり、低身長、思春期遅発、心奇形、特徴的外表奇形（眼間乖離、翼状頸、外反肘など）を中核症状とする。また、知能低下、難聴、出血性素因、男児外性器形成障もしばしば認められ、胎児水腫や白血病（特に juvenile myelomonocytic leukemia, JMML）、固形腫瘍もときに出現する。

近年、ヌーナン症候群の責任遺伝子が次々と同定されている。これらはすべて RAS/MAPK シグナル伝達経路を構成し、現在 7 個の遺伝子が知られている（さらにヌーナン症候群様疾患でも責任には同定されている）。しかし、最も高頻度の PTPN11 がヌーナン症候群患者の約 40% を占めるものの、すべての遺伝子を合わせても変異が証明できるのは、約 60% の患者にすぎない。さらに、これらすべての遺伝子を解析することは極めて困難である。

以上のことから、ヌーナン症候群の診断は、基本的に臨床的所見に基づく。しかし、典型例を除き、その正確な臨床診断は容易ではない。特に、上記のような臨床的多様性に加えて、これらの臨床像は、年齢とともに変化する。特に診断上最も参考となる眼間乖離を伴う特徴的顔貌は、乳幼児期に明瞭に現れ、年齢と共に曖昧となってくる。したがって、ヌーナン症候群を正確に診断するには、臨床診断クライテリアを明確にすることが重要である。また、ヌーナン症候群あるいは特定の責任遺伝子変異に特徴的あるいは特異的な症状を明確にできれば、曖昧な臨床像を呈する患者に

においても臨床診断を下す上で重要な指標となる。

本年度では、上記の 2 つについて研究を行った。

#### B. 研究方法

- 文献解析：ヌーナン症候群の文献解析から臨床診断クライテリアの設定を行った。また、種々の遺伝子変異に特徴的な症状の解析を行った。
- 本邦患者 45 例の臨床的および分子遺伝学的解析：ヌーナン症候群患者において PTPN11 変異解析を行い、PTPN11 変異に特徴的な症状の有無を検討した。変異解析は直接シーケンシング法で行った。

（倫理面への配慮）

本研究の遂行にあたっては、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針を遵守し、検体の収集を含めた研究計画については、国立成育医療センター、および各検体の収集施設において予め倫理委員会の承認を得ている。検体は、書面によるインフォームド・コンセントを取得後に収集している。

#### C. 研究結果

- 文献上の臨床診断クライテリア：van der Burgt の臨床診断クライテリアが最もよく用いられていることが判明した（表 1）。このため、これを翻訳し、臨床遺伝専門医の評価を受けている。また、煩雑ではあるものの、Duncan の臨床診断クライテリアも翻訳し、同様に臨床遺伝専門医の評価を受けている（表 2）。
- 遺伝子型—表現型解析：ヌーナン症候群責任遺伝子における遺伝子型—表現型解析を表 3 に示す。

これらのデータは以下のことを示唆する。PTPN11 変異には常に胸郭変形、易出血性、特徴的な顔貌、低身長が伴う。SOS1 が関与する NS の小児は CFC 症候群様の皮膚所見（毛孔性角化症、疎な頭髮、巻き毛、疎な眉毛）が認められる確率が高く、低身長または認知機能障害を呈する確率は低い。PTPN11 ミスセンス変異に起因する NS の患者は PTPN11 に変異を持たない NS 患者と比べて、PVS および心房中隔欠損 (ASD) を呈する確率が高く、拡張型心筋症 (HCM) を発現する確率が低い。SOS1・PTPN11 のいずれにも変異を持たない患者と比べると、SOS1 に病理性変異を持つ患者は PVS が発現する確率が高い 33。RAF1 に変異を持つ小児の 80~95% に HCM が認められることは注目値する。SHOC2 S2G 変異をもつ患者は独特の発現型を呈し（当初はヌーナン様症候群と呼ばれた）、疎な成長期毛を特徴とする 61。毛髪所見に加えて、この発現型には僧帽弁および心中隔欠損、GH 欠乏、濃く色素沈着した魚鱗癬様皮膚を伴う外胚葉系異常、開鼻音、多動を伴う発育上の問題がある。

- 本邦患者 45 例の臨床的および分子遺伝学的解析：表 4 に結果を示す。本研究により、初めて JMML や出血傾向などの血液学的異常が PTPN11 変異に特異的であることが判明した。

#### D. 考察

本研究は、ヌーナン症候群の臨床診断クライテリアの作成に大きく寄与するものである。van der Burgt の臨床診断クライテリアは簡便であり、臨床現場で使用する上で有用なものと考えられる。一方、Duncan の臨床診断クライテリアは煩雑であるが、詳細に検討できることから、疑い例の診断確定に寄与すると考えられる。現在、2つの方法を臨床遺伝専門医のグループに評価依頼しており、本邦ヌーナン症候群患者においても、これらの臨床診断クライテリア使用の是非が判明すると期待される。

さらに、本研究は、特定の遺伝子変異に特徴的あるいは特有の症状が存在することを示す。特に、本邦の解析で PTPN11 変異に特異的な症状が存在することが明確になったことは特筆に値する。この所見は、特に疑い例においてヌーナン症候群の臨床診断を下す上で有用な指標になると期待される。

#### E. 結論

文献解析と本邦ヌーナン症候群患者の遺伝子型-表現型解析から、ヌーナン症候群の臨床診断クライテリアの作成に大きく寄与するデータが得られた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Dateki S, Kosaka K, Hasegawa K, Tanaka H, Azuma N, Yokoya S, Muroya K, Adachi M, Tajima T, Motomura K, Kinoshita E, Moriuchi H, Sato N, Fukami M, Ogata T\*. Heterozygous *OTX2* mutations are associated with variable pituitary phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 95: (2): 756-764, 2010.
2. Dateki S, Fukami M, Uematsu A, Kaji M, Iso M, Ono M, Mizota M, Yokoya S, Motomura K, Kinoshita E, Moriuchi H, Ogata T\*. Mutation and gene copy number analyses of six pituitary transcription factor genes in 71 patients with combined pituitary hormone deficiency: identification of a single patient with *LHX4* deletion. *J Clin Endocrinol Metab* 95 (8): 4043-4047, 2010.
3. Kagami M, O'Sullivan MJ, Green AJ, Watabe Y, Arisaka O, Masawa N, Matsuoka K, Fukami M, Matsubara K, Kato F, Ferguson-Smith AC, Ogata T\*. The IG-DMR and the *MEG3*-DMR at human chromosome 14q32.2: hierarchical interaction and distinct functional properties as imprinting control centers. *PLoS Genet* 6 (6): e1000992, 2010.
4. Yamazawa K, Nakabayashi K, Kagami M, Sato T, Saitoh S, Horikawa R, Hizuka N, Ogata T\*. Parthenogenetic chimaerism/mosaicism with a Silver-Russell Syndrome-like Phenotype. *J Med Genet* 47 (11): 782-785, 2010.
5. Kato H, Yoshida R, Tsukamoto K, Suga H, Eto H, Higashino T, Araki J, Ogata T, Yoshimura K\*: Familial cases of atypical clinical features genetically diagnosed as LEOPARD syndrome (multiple lentiginos syndrome). *Int J Dermatol* 49 (10): 1146-1151, 2010.
6. Suzumori N\*, Ogata T, Mizutani E, Hattori Y, Matsubara K, Kagami M, Suguhara-Ogasawara M. Prenatal diagnosis of paternal uniparental disomy 14: delineation of further patient. *Am J Med Genet A* 152A (12): 3189-3192, 2010.
7. Inoue H\*, Kangawa N, Kinouchi A, Sakamoto Y, Kimura C, Horikawa R, Shigematsu Y, Itakura M, Ogata T, Fujieda K. Identification and functional analysis of novel human growth hormone-releasing hormone receptor (*GHRHR*) gene mutations in Japanese subjects with short stature. *Clin Endocrinol* [Epub ahead of print] 2010 Nov 2 doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03911.x..
8. Yamazawa K, Nakabayashi K, Matsuoka K, Matsubara K, Hata K, Horikawa R, Ogata T\*: Androgenetic/biparental mosaicism in a girl with Beckwith-Wiedemann syndrome-like and upd(14)pat-like phenotypes. *J Hum Genet* 56 (1): 91-93, 2011.
9. Inoue H\*, Kangawa N, Kinouchi A, Sakamoto Y, Kimura C, Horikawa R, Shigematsu Y, Itakura M, Ogata T, Fujieda K. Identification and functional analysis of novel human growth hormone secretagogue receptor (*GHSR*) gene mutations in Japanese subjects with short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 Nov 17. [Epub ahead of print].
10. Dateki S, Fukami M, Tanaka Y, Sasaki G, Moriuchi H, Ogata T\*. Identification of chromosome 15q terminal deletion with telomere sequences and its

bearing on genotype-phenotype analysis. *Endocr J* (accepted).

11. Miyazaki O\*, Nishimura G, Kagami M, Ogata T. Radiological evaluation of dysmorphic thorax in paternal uniparental disomy for chromosome 14. *Ped Radiol* (accepted).
12. Yamazawa K, Ogata T, Ferguson-Smith AC\*: Uniparental disomy and human disease: an overview. *Am J Med Genet C* (Seminars in Medical Genetics) 154C (3): 329–334, 2010.

## 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

表1. Van der Burgt のヌーナン症候群診断基準

| 症状    | A=主症状                           | B=副次的症状                 |
|-------|---------------------------------|-------------------------|
| 1 顔貌  | 典型的な顔貌                          | 示唆的な顔貌                  |
| 2 心臓  | 肺動脈狭窄および／または典型的な心電図所見           | その他の異常                  |
| 3 身長  | 3 パーセントイル未満                     | 10 パーセントイル未満            |
| 4 胸郭  | 鳩胸／漏斗胸                          | 広い胸郭                    |
| 5 家族歴 | 第1度近親者に確実なNSあり                  | 第1度近親者にNSの可能性           |
| 6 その他 | 次の全てを満たす(男性):精神遅滞、停留精巣、リンパ管形成異常 | 精神遅滞、停留精巣、リンパ管形成異常のうち1つ |

\* 確実なNS:1Aと、2A～6Aのうち1項目、または2B～6Bのうち2項目;1Bと、2A～6Aのうち2項目または2B～6Bのうち3項目。

表2. Duncan のヌーナン症候群診断基準

| 特徴                                     | 異常の程度                        | 点数 | 患者のスコア |
|--|------------------------------|----|--------|
| A. 一般                                  |                              |    |        |
| 1. 身長                                  | 3 パーセントイル未満                  | 5  |        |
|  | 10 パーセントイル未満                 | 3  |        |
|  | 25 パーセントイル未満                 | 2  |        |
|  | 25 パーセントイル超                  | 0  |        |
| 2. 成長障害                                | 体重 3 パーセントイル未満、発達指標の達成遅延     |    |        |
|  | 体重 10 パーセントイル未満、発達指標を正常達成    | 2  |        |
|  | なし(体重 10 パーセントイル超、発達指標を正常達成) | 0  |        |
| 3. 精神遅滞(推定 IQ)                         | 訓練不能(IQ50 未満)                | 6  |        |
|  | 訓練可能(IQ50 超 65 未満)           | 4  |        |
|  | 教育可能(IQ65 超 80 未満)           | 2  |        |
|  | 遅滞なし(IQ80 超)                 | 0  |        |
| 4. ヌーナン症候群の家族歴                         | 第1度近親者が1例以上罹患                | 15 |        |
|  | 第2度近親者が1例以上罹患                | 10 |        |
|  | 第1度または第2度近親者に疑い例あり           |    |        |
|  | 罹患近親者なし                      | 0  |        |
| B. 頭頸部                                 |                              |    |        |
| 5. 眼間開離<br>(内眼角の距離)                    | 非常に大きい:97パーセントイルを3標準偏差超上回る   | 10 |        |
|  | 大きい:97パーセントイル超               | 5  |        |
|  | なし(正常な距離:50～97パーセントイル)       | 0  |        |
| 6. 内眼角贅皮(図3a)                          | 両側性、重度                       | 6  |        |
|  | 両側性、軽度                       | 4  |        |
|  | 片側性                          | 2  |        |
|  | なし                           | 0  |        |
| 7. 眼瞼下垂(図3b)                           | 両側性、重度                       | 8  |        |
|  | 両側性、軽度                       | 6  |        |
|  | 片側性、重度                       | 4  |        |
|  | なし                           | 0  |        |
| 8. 眼瞼裂の起始部<br>(図3c)                    | 10°超                         | 6  |        |
|  | 5～10°                        | 3  |        |
|  | 偏位なし                         | 3  |        |
| 9. 広い／高い前額部                            | 生え際が高く、前額部が突出                | 4  |        |
|  | 生え際は正常、前額部が突出                | 2  |        |
|  | 正常                           | 0  |        |
| 10. 後頭部の生え際(耳珠の下端を水平に通る線に対して)<br>(図3d) | 線と水平                         | 0  |        |
|  | 線から下へ10°未満                   | 2  |        |
|  | 線から下へ10°超 20°未満              | 4  |        |
|  | 線から下へ20°超                    | 4  |        |
| 11. 翼状頭                                | 両側性、重度                       | 8  |        |
|  | 両側性、中等度                      | 4  |        |
|  | 片側性、または両側性で軽度                | 2  |        |

|                                     |                    |    |
|-------------------------------------|--------------------|----|
|                                     | なし                 | 0  |
| 12. 上唇                              | 明らかに突出             | 4  |
|                                     | 軽度の突出              | 4  |
|                                     | 正常                 | 0  |
| 13. 下顎角                             | 下顎枝側への傾斜角度が 80°超   | 2  |
|                                     | 正常                 | 0  |
| 14. 上顎部の肉付き                         | 重度                 | 4  |
|                                     | 中等度                | 2  |
|                                     | 軽度またはなし            | 0  |
| 15. 鼻根部                             | 非常に平坦              | 4  |
|                                     | 中等度に平坦             | 2  |
|                                     | やや平坦または正常          | 0  |
| 16. 耳介(図 3e)                        | 非常に低位置、後方回転        | 8  |
|                                     | 中等度に低位置、後方回転       | 6  |
|                                     | 低位置または後方回転         | 4  |
|                                     | 正常位置               | 0  |
| C. その他の骨格的特徴                        |                    |    |
| 17. 骨格／胸椎指数(Backer の公式)(図 3f)       | 予測値の 97 パーセンタイル超   | 5  |
|                                     | 予測値の 90~97 パーセンタイル | 2  |
|                                     | 正常(年齢相応)           |    |
| 18. 鳩胸                              | 重度                 | 4  |
|                                     | 中等度                | 2  |
|                                     | なし                 | 0  |
| 19. 乳首の間隔が広い                        | あり                 | 2  |
|                                     | なし                 | 0  |
| 20. 弯指症(第 5 指の内側湾曲、第 4 指の長さが 80%未満) | 両側性、重度             | 4  |
|                                     | 両側性、軽度または片側性       | 2  |
|                                     | なし                 | 0  |
| 21. 外反肘                             | a) 男性:15°超         | 4  |
|                                     | 12~15°             | 2  |
|                                     | 12°未満              | 0  |
|                                     | b) 女性:20°超         | 4  |
|                                     | 17~20°             | 2  |
|                                     | 17°未満              | 0  |
| D. 性徴                               |                    |    |
| 22. a) 女性:初経                        | 15 歳以上             | 5  |
|                                     | 14 歳まで             | 0  |
| b) 男性:停留精巣                          | 両側性                | 5  |
|                                     | 片側性                | 3  |
|                                     | なし                 | 0  |
| E. 心電図およびベクトル心電図の所見                 |                    |    |
| 23. 明らかな右軸偏位                        | 軸角度 150~260°       | 10 |
|                                     | その他                | 0  |
| 24. 反時計回りが優性のベクトルループ                | あり                 | 5  |
|                                     | なし                 | 0  |
| F. 臨床検査および／またはカテーテル検査による心臓データ       |                    |    |
| 25. 肺動脈狭窄                           | 弁異形成、圧較差 25 超      |    |
|                                     | 弁異形成、圧較差 25 未満     |    |
|                                     | 弁肥厚、圧較差 25 超       | 10 |
|                                     | 弁肥厚、圧較差 25 未満      | 5  |
|                                     | 弁正常、圧較差なし          | 0  |
| 26. 左室形態(図 4)                       | 遠心性肥大              | 10 |
|                                     | 中等度から重度の収縮性亢進      | 5  |
|                                     | 軽度から中等度の収縮性亢進      | 2  |
|                                     | 正常                 | 0  |

最大可能スコア=総スコア=最大可能スコアに占める%

\*20 項目以上採点すること;採点する項目が多いほど、精度は高くなる。総スコアが最大可能スコアの 50%以上に達する場合はヌーナン症候群である可能性が高い。総スコアが最大可能スコアの 60%を上回る場合はヌーナン症候群と診断できる。

表 3. NS 責任遺伝子と遺伝子型－表現型解析

| 遺伝子           | 頻度   | 心血管障害                         | 成長障害                 | 発達障害                                 | 皮膚／毛髪障害                             | その他 |
|---------------|------|-------------------------------|----------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|-----|
| <i>PTPN11</i> | 40.9 | 肺動脈弁狭窄・心房中隔欠損高頻度<br>肥大型心筋症低頻度 | 低身長高頻度<br>IGF-1 濃度低値 | N308D および<br>N308S: 認知遅滞がほとんどまたは全くない |                                     |     |
| <i>KRAS</i>   | 1.4  | —                             |                      | より重度の認知遅滞                            | CFC 症候群様の所見                         |     |
| <i>SOS1</i>   | 11.1 |                               | 低身長低頻度               | 認知遅滞低頻度                              | CFC 症候群様の所見                         |     |
| <i>RAF1</i>   | 4.7  | 肥大型心筋症高頻度                     |                      |                                      |                                     |     |
| <i>BRAF</i>   | 0.8  |                               |                      |                                      |                                     |     |
| <i>SHOC2</i>  | 1.7  | 僧帽弁逸脱および中隔欠損の高頻度              | GH 欠乏の発現率が高い         | 特異的な多動行動                             | 抜けやすく、薄く細く成長が遅い毛髪、濃く色素沈着した皮膚、魚鱗癬、湿疹 | 開鼻音 |
| <i>NRAS</i>   | 0.2  |                               |                      |                                      |                                     |     |
| 計             | ~61  |                               |                      |                                      |                                     |     |

表 4. Clinical features in Noonan syndrome patients with and without *PTPN11* mutations

|                                    | Mutation (+)             | Mutation (-)              | <i>P</i> value |
|------------------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------|
| Patient number                     | 18                       | 27                        | ...            |
| Age in year (median [range])       | 12.7 [0.1–29.5]          | 16.2 [0.1–34.5]           | 0.26           |
| Sex ratio (male:female)            | 8:10                     | 17:10                     | 0.09           |
| <Growth pattern>                   |                          |                           |                |
| Target height (TH) (SDS)           | -0.4±0.9 (n=14)          | -0.2±0.7 (n=17)           | 0.52           |
| Birth length (SDS)                 | -0.6±2.2 (n=10)          | -0.6±1.4 (n=21)           | 0.95           |
| Birth weight (SDS)                 | -0.2±0.3 (n=14)          | -0.6±0.4 (n=23)           | 0.16           |
| Childhood height (CH) (SDS)        | -2.6±1.1 (n=14)          | -2.1±1.6 (n=22)           | 0.28           |
| Cardiovascular anomalies (+)       | -2.8±1.1 (n=12)          | -1.9±1.6 (n=15)           | 0.11           |
| CH-SDS minus TH-SDS                | -2.3±1.2 (n=11)          | -2.1±2.0 (n=16)           | 0.75           |
| Cardiovascular anomalies (+)       | -2.2±1.3 (n=9)           | -2.1±2.0 (n=10)           | 0.93           |
| Childhood SS (<-2 SD)              | 10/14                    | 12/23                     | 0.21           |
| <i>r</i> between CH-SDS and TH-SDS | 0.14 (n=11) <sup>a</sup> | -0.40 (n=15) <sup>b</sup> | ...            |
| <Cardiac lesion>                   |                          |                           |                |
| Cardiovascular anomalies           | 15/18                    | 13/27                     | 0.02           |
| Pulmonary stenosis (PS)            | 10/18                    | 6/27                      | 0.02           |
| Atrial septal defect (ASD)         | 10/18                    | 4/27                      | 0.005          |
| PS plus ASD                        | 6/18                     | 2/27                      | 0.03           |
| Hypertrophic cardiomyopathy        | 0/18                     | 5/27                      | 0.06           |
| <Other features>                   |                          |                           |                |
| Chest deformity                    | 3/18                     | 6/27                      | 0.48           |
| Mental retardation                 | 4/17                     | 7/26                      | 0.55           |
| Hearing difficulty                 | 2/17                     | 3/27                      | 0.65           |
| Male genital abnormality           | 5/8                      | 4/17                      | 0.08           |
| Cryptorchidism                     | 5/8                      | 4/17                      | 0.09           |
| Hypospadias (penile)               | 1/8                      | 0/17                      | 0.32           |
| Cleft palate                       | 1/18                     | 1/27                      | 0.65           |
| Chylothorax                        | 1/18                     | 1/27                      | 0.65           |
| Hematologic abnormalities          | 5/18                     | 0/27                      | 0.007          |
| Bleeding diathesis                 | 3/18                     | 0/27                      | 0.06           |
| Juvenile myelomonocytic leukemia   | 2/18                     | 0/27                      | 0.15           |

SDS: SD score; *r*: correlation coefficient.

<sup>a</sup> *P*=0.69; <sup>b</sup> *P*=0.14.

The numbers in parentheses represent those of patients in whom corresponding growth data have been available.

The denominators indicate the number of patients examined for the presence or absence of each feature, and the numerators represent the number of patients assessed to be positive for that feature.

## Noonan 症候群の発生頻度に関する検討

研究分担者 黒澤健司 神奈川県立こども医療センター遺伝科・部長

### 研究要旨

Noonan 症候群は、低身長、先天性心疾患、特徴的身体所見、さまざまな程度の発達遅滞を特徴とする先天性多発奇形症候群である。原因遺伝子は *PTPN11*、*KRAS*、*SOS1*、*RAF1* などが知られている。一般に、先天性多発奇形症候群の多くが遺伝子異常を原因としており、根本治療は困難であるが、その自然歴を明らかにすることは極めて重要である。また、こうした先天奇形症候群の発生頻度を明らかにすることは、医療施策の基本データとして必須となる。Noonan 症候群の発生頻度は、1000-2500 出生に 1 例 (Noonan & Ehmke, 1963) と多くの成書に記載されているが、一般集団でこの値が検証されたことはなく、そのまま 50 年近くにわたりこの値が引用されている。既に遺伝子レベルでの診断が可能であるにも関わらず、正確な発生頻度に関する報告はない。今回われわれは小児病院遺伝外来の受診状況から Noonan 症候群の発生頻度を推定した。6 年間で 17 例の症例を経験し、この間に 469 例の Down 症候群を経験したことから、発生頻度を少なくとも 20,000 出生に 1 例と推定した。しかし、この値は従来の報告との乖離が著しく、そのバイアス原因を検討し、正しい評価を行う必要がある。

### A. 研究目的

Noonan 症候群は、低身長、先天性心疾患（主に肺動脈狭窄など）、肥大型心筋症、翼状頸、胸郭変形、さまざまな程度の発達遅滞を特徴とする先天性多発奇形症候群である。そのほか、男性では停留精巣を合併することもある。原因遺伝子は *PTPN11*（検出された変異全体の 50%）を中心として、*KRAS*（同 <5%）、*SOS1*（10-13%）、*RAF1*（3-17%）などが知られている。

一般に、先天性多発奇形症候群の多くが遺伝子異常を原因としており、根本治療は困難である。こうした難治性疾患である奇形症候群の自然歴を明らかにすることは極めて重要である。自然歴を明らかにすることにより、医療サイドの理解が得られ、合併症管理に有用となる。さらに自然歴に関する情報は、将来に対する親の不安を取り除くことを可能とし、結果として長期的予後の改善が期待できるからである。同時に、こうした先天奇形症候群の発生頻度を明らかにすることも重要である。それは、多くの医療問題を抱えた患者および患者家族をサポートする上で、明確な理念にもとづいた医療施策を行う上での基本データとな

り、さらに、地域ごとの大きな発生頻度の違いが評価方法のバイアスによるものであることを指摘することができるからである。

今回、我々は小児病院における受診例および人口ベースの先天異常モニタリング調査のデータを参考にしつつ、Noonan 症候群の発生頻度について検討した。Noonan 症候群の発生頻度は、1000-2500 出生に 1 例 (Noonan & Ehmke, 1963) と多くの成書に記載されているが、一般集団でこの値が検証されたことはなく、そのまま 50 年近くにわたりこの値が引用されている。既に遺伝子レベルで診断が一定の割合で可能であるにも関わらず、正確な発生頻度に関する報告はない。この理由は、Noonan 症候群の症状の幅が極めて大きく、かつ原因遺伝子も複数あり、診断そのものを一般集団での評価にあてはめて検討することが困難であることに由来するのかもしれない。

こうした多発奇形・精神遅滞症候群の臨床診断を専門とする遺伝科医師の診断による定点観測としての発生頻度を神奈川県における先天異常に関する医療状況を考慮して検討した。



## B. 研究方法

対象は、神奈川県立こども医療センター遺伝科へ受診歴のある 17 例の Noonan 症候群症例である。診断は臨床症状の組み合わせから臨床遺伝専門医でもある経験豊かな Dysmorphology の専門家によってなされた。遺伝子解析は必ずしも全例でなされたわけではない。これら 17 例の出生を年次ごとにまとめ、出生状況に揺らぎがあるか検討した。比較対象として、これら対象症例の出生年次に遺伝科を初診となったダウン症候群症例を取り上げた。ダウン症候群は最も頻度の高い常染色体異常症であり、一般集団における発生頻度は約 800 出生に 1 例で、人種差はない。発生頻度が比較的一定で、診断が容易であるダウン症候群との比を観察することにより、発生頻度を推定した。また、ダウン症候群の発生頻度が県内において一定であることを確認するために、神奈川県における先天異常モニタリング調査のデータも参考とした。

(倫理面への配慮)

解析にあたっては全ての個人情報情報は潜在化させた。遺伝子解析は十分なインフォームドコンセントの後に文書により承諾を得た。

## C. 研究結果

2003 年から 2008 年の 6 年間に 17 例の Noonan 症候群症例が遺伝外来を受診した。年次変化はあるものの極端な集積はなく、2-3 例の年間頻度で受診をみた。この期間の Down 症候群症例の遺伝科初診例数を、同期間の神奈川県先天異常モニタリング調査 (KAMP) での Down 症候群発生動向と比較すると、人口ベースのモニタリング調査の傾向が、小児病院遺伝外来の患者分布にも反映されていることがわかった。つまり、一般集団での先天異常症候群発生動向が同じ医療圏にある遺伝外来に反映されていると仮定した。今回検討した 2003-2008 年 (6 年間) について、Down 症候群 469 例に対して 17 例の Noonan 症候群症例が遺伝外来を受診したことになる。受診比率が Noonan 症候群と Down 症候群とが一致すると仮定するならば、Down 症候群 25-30 例に対して 1 例の割合で Noonan 症候群症例が受診していることになる。Down 症候群の発生頻度を 800 出生に 1 例とすると、約 20,000 出生に 1 例の発生頻度が推定される。ただし、Noonan 症候群の診断は、必ずしも Down 症候群のように小児医療に関わ

るものであるなら誰でも診断が可能であるわけではなく、ときに臨床専門医でも診断に躊躇することがあり、評価バイアスは考慮する必要がある。また、発生頻度を推定する上で、合併症の内容や重症度も考慮する必要がある。この値は、従来の発生頻度 (1/1,000-2,500 出生) と比較すると大きな乖離が生じる。

## D. 考察

今回の検討により、Noonan 症候群の発生頻度は少なくとも 20,000 出生に 1 例と推定された。しかし、この値は従来記載されてきた「1,000-2,500 出生に 1 例」と比較して、10 倍の乖離があり、検討する必要がある。理由の第 1 としては、この「1/1,000-2,500 出生」という値が適切でない可能性がある。この値は一般集団で再検討されたことがこれまでない。また、疾患概念が明確にされていない 1963 年時点の推定値でもある。一方で、今回の検討でも多くのバイアスが指摘できる。一つは、その症状の幅の大きさで、親子例の潜在や合併症の軽症例を少なからず経験していることから、「症例」をどこまでにするか議論が必要になる。対応策としては、診断基準に基づく客観的評価と遺伝子診断のスクリーニング体制の確立があげられるかもしれない。

## E. 結論

小児病院遺伝外来の受診状況から Noonan 症候群の発生頻度を推定した。6 年間で 17 例の症例を経験し、この間に 469 例の Down 症候群を経験したことから、発生頻度を少なくとも 20,000 出生に 1 例と推定した。しかし、この値は従来の報告との乖離が著しく、そのバイアスを検討し、正しい評価を加える必要がある。診断基準に基づく客観的評価と遺伝子診断のスクリーニング体制の確立が必要である。

(謝辞)

本研究の資料の一部は、神奈川県産科婦人科医会の協力による神奈川県新生児特別地域保健事業によっている。先天異常モニタリング調査による研究の一部は、厚生労働省科学研究費補助金 (子ども家庭総合研究事業) 「本邦における先天異常モニタリングの構築と外的・環境因子サーベイランスに関する研究 (主任研究者 平原史樹)」 (H19-子ども一般 007) によって

いる。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Adachi M, Muroya K, Asakura Y, Kurosawa K, Nishimura G, Narumi S, Hasegawa T. Ruvalcaba syndrome revisited. *Am J Med Genet Part A* 152A:1854-7, 2010.

Tsuyusaki Y, Yoshihashi H, Furuya N, Adachi N, Osaka H, Yamamoto K, Kurosawa K. Ip36 deletion syndrome associated with Prader-Willi-like phenotype. *Pediatr Int* 52:547-550, 2010.

Osaka H, Hamanoue H, Yamamoto R, Nezu A, Ssaki M, Saito H, Kurosawa K, Shimbo H, Matsumoto N, Inoue K. Disrupted SOX10 regulation of GJB2 transcription causes Pelizaeus-Merzbacher-like disease. *Ann Neurol* 2010;68:250-254.

Komatsuzaki S, Aoki Y, Niihori T, Okamoto N, Hennekam RC, Hopman S, Ohashi H, Mizuno S, Watanabe Y, Kamasaki H, Kondo I, Moriyama N, Kurosawa K, Kawame H, Okuyama R, Imaizumi M, Rikiishi T, Tsuchiya S, Kure S, Matsubara Y. Mutation analysis of the SHOC2 gene in Noonan-like syndrome and in hematologic malignancies. *J Hum Genet.* 2010 Sep 30. [Epub ahead of print]

Tsuji M, Takagi A, Sameshima K, Iai M, Yamashita S, Shinbo H, Furuya N, Kurosawa K, Osaka H. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency with progressive polyneuropathy in an infant. *Brain Dev.* 2010 Sep 16. [Epub ahead of print]

Saito Y, Kubota M, Kurosawa K, Ichihashi I, Kaneko Y, Hattori A, Komaki H, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M. Polymicrogyria and infantile spasms in a patient with Ip36 deletion syndrome. *Brain Dev.* 2010 Aug 12. [Epub ahead of print]

黒澤健司 神経線維腫症1型における分子細胞遺伝

学的スクリーニング 日レ病会誌

2010;1:35-37.

黒澤健司 細胞遺伝学的診断のアルゴリズム 日本臨牀 68(Suppl 8):170-176, 2010.

黒澤健司 外表奇形 小児内科 42:1123-1125, 2010.

黒澤健司(訳) 形態異常の記載法—写真と用語の解説 鼻と人中 小児内科 2010;42:1298-1315.

黒澤健司 染色体異常の理解 臨床遺伝学講義ノート pp37-49, 千代豪昭監修 オーム社 2010.10.

古谷憲孝 黒澤健司 口唇口蓋裂の遺伝 胎児診断から始まる口唇口蓋裂—集学的治療のアプローチ— 小林眞司編 メジカルビュー社 pp32-38. 2010.3

黒澤健司 診断へのアプローチ 臨床症状 小児内科 2010;42:1123-1125.

### 2. 学会発表

榎本啓典、石川亜貴、古谷憲孝、黒澤健司 全サブテロメア FISH による診断未定症例のスクリーニング 第113回日本小児科学会 2010.23-25. 盛岡

石川亜貴、黒澤健司、山下純正 MECP2、L1CAM を含む Xq28 領域の重複を認めた重度精神遅滞の男児例 第52回日本小児神経学会 2010.5.20-22. 福岡

宮武聡子、山下純正、黒澤健司、三宅紀子、松本直通 劣性遺伝性白質脳症の1家系の疾患責任遺伝子解析 第55回日本人類遺伝学会 2010.10.27-30. さいたま市

Kurosawa K, Enomoto K, Furuya N, Masuno M, Kuroki K. Trends of the incidence of twin births in Japan. 60th American Society of Human Genetics 2010.11.2-6. Washington DC. USA.

Miyatake S, Miyake N, Yamashita S, Kurosawa K, Matsumoto N. A novel homozygous intronic DARS2 mutation in a family with congenital leukoencephalopathy. 60th American Society of Human Genetics 2010.11.2-6. Washington DC. USA.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## SOS1 遺伝子変異を同定した Noonan 症候群 3 例の臨床像

研究分担者 岡本伸彦 大阪府立母子保健総合医療センター・遺伝診療科・科長

### 研究要旨

Costello 症候群 (CS) や Cardio-facio-cutaneous 症候群 (CFC) を含めた、Noonan 類縁疾患群 (RAS-MAPK 症候群) は近年病態が次々に解明され、注目を集めている。Noonan 症候群 (NS) は *PTPN11* 遺伝子異常による例が約半数をしめるが、*KRAS* 遺伝子、*SOS1* 遺伝子、*RAF1* 遺伝子など新しい責任遺伝子も同定されている。*SOS1* 遺伝子は Noonan 症候群の 20%程度をしめ、特有の臨床像 Noonan 症候群としてフォローしていた 3 例において、*SOS1* 遺伝子変異が判明した。臨床像を詳細に分析した。

### 共同研究者

青木洋子（東北大学・大学院医学系研究科）

松原洋一（東北大学・大学院医学系研究科）

### A. 研究目的

Costello 症候群 (CS) や Cardio-facio-cutaneous 症候群 (CFC) を含めた、Noonan 症候群類縁疾患群 (RAS-MAPK 症候群) は近年病態が次々に解明され、注目を集めている<sup>1)</sup>。Noonan 症候群 (NS) は *PTPN11* 遺伝子異常による例が約半数をしめるが、*KRAS* 遺伝子、*SOS1* 遺伝子、*RAF1* 遺伝子異常例も報告されており、遺伝子のタイプによって、臨床像に違いが存在する。

*SOS1* は RAS 特異性の guanine nucleotide exchange factor である。*SOS1* の機能獲得変異が Noonan 症候群で報告された。*SOS1* の変異により RAS と ERK が活性化される。*SOS1* 異常では外胚葉系の異常が前面にでるが、成長発達は順調な例が多い。Noonan 症候群の約 20%は *SOS1* 遺伝子変異による。

### B. 研究方法

大阪府立母子保健総合医療センター遺伝診療科受診中の RAS-MAPK 症候群の中で、*SOS1* 遺伝子変異例の臨床所見や検査データを分析した。遺伝子解析は東北大学遺伝学教室で行った。末梢血リンパ球由来 DNA を用いて *SOS1* 遺伝子を PCR 法で増幅し、塩基配列を決定した。3 例において、*SOS1* 遺伝子変異を同定し

た。変異の一部は報告されている<sup>4)</sup>。

一般的な血液検査に加えて、一部では血液凝固因子の活性の検討も行った。

(倫理面への配慮) 遺伝子解析にあたり、遺伝カウンセリングを行い、インフォームド・コンセントを得た。

### C. 研究結果

3 例の臨床所見および主要な検査結果を整理した。

#### 【症例 1】

11 歳男児。家族歴に特記事項なし。在胎 38 週出生体重 2800g 身長 45cm 頭囲 31cm で帝王切開にて出生。生後心雑音があり、肺動脈狭窄 (valvular PS) と診断された。両側停留精巣があり、精巣固定手術をうけた。甲状腺機能低下あり、チラージン S 処方を受けた。

11 歳時、軽い肥大型心筋症を発症した。ヌーナン症候群を疑われ、精査目的で当科紹介となった。軽度眼球突出、眼間開離、両側眼瞼下垂、耳介低位、耳介後方回転、翼状頸など特徴的身体所見を認めた。全身に色素沈着を認めた。身体所見は Noonan 症候群に合致していると判断した。

11 歳で身長 127.5cm (-2.3SD)、体重 24.4kg (-1.6SD) と軽度の低身長であった。頭囲はほぼ年齢標準であったため、相対的に頭部が大きく見えた。

一般血液検査で特記すべき異常なし。成長ホルモン分泌能検査は行っていない。血液凝固因子活性を調べたところ、第 IX、X 因子が低めであった。PT、APTT の値は延長していなかった。臨床的に出血傾向は認め

なかった。

3歳8ヵ月時頭部MRIでは特記すべき異常はなかった。最近の心エコー検査でPS、心筋肥大は認めなかった。

### 発達状況

頸定3ヵ月で乳児期の発達に問題なかったが、歩行開始1歳9ヵ月と遅延した。6歳時のWISCIII検査で言語性IQ:96、動作性IQ:107、全IQ:101と正常発達であった。小学校入学後、通常学級で教育をうけた。学年があがるにしたがって学習面で他児と差が目立った。9歳時のWISCIII検査で言語性IQ:72、動作性IQ:89、全IQ:78と境界域精神発達遅滞を認めた。概念理解、抽象的思考に弱さがあり、物事の前後関係、時系列の関連がわかりにくかった。一方、空間認知、図形処理は良好であった。

### 眼科所見

両側性眼瞼下垂、軽度眼球突出あり。

#### 【症例2】

1歳男児。特記すべき家族・既往症なし。在胎37週3380g、48cmと出生体重は37週にしては大きかった。

眼瞼下垂があり、眼科および形成外科紹介となった。

1歳時、軽度運動発達遅延があり、Noonan症候群を疑われたため、遺伝診療科に精査目的で紹介される。

頭囲は相対的に大きめであり、眼間開離、両側眼瞼下垂、眼瞼裂斜下、内眼角贅皮、眼瞼下垂、耳介低位、耳介後方回転、高口蓋、翼状頸など特徴的身体所見を認めた。皮膚は乾燥気味で頭髪はカールしていた。手掌、足底の皮膚は柔らかく、皺が多かった。

心エコー検査では、PSや心筋肥大など明らかな異常を認めなかった。

一般血液検査で特記すべき異常なし。染色体は46,XYで異常なかった。頭部CT MRI、脳波所見にも特記すべき異常なし。血液凝固因子活性を調べたところ、第IX、X因子が低めであった。PT、APTTの値は延長していなかった。臨床的に出血傾向は認めなかった。

1歳3ヶ月で身長73cm(-1.8SD)、体重9.8kg(-0.2SD)と軽度の低身長であった。頭囲は47cm(0.5SD)であり、相対的に大きめであった。出生時より身長と体重のSD値は低下する傾向にあった。現時点では検査は行っていない。

**発達** 1歳2ヵ月で伝い歩きができていた。表出もさかんで社会性、認知面などはほぼ月例相当の発達であった。

### 眼科所見

乳児期より両側性眼瞼下垂あり。眼瞼挙上術を計画中である。

#### 【症例3】

2歳男児。在胎40週3880g、51cmと出生体重は大きかった。羊水過多であった。特記すべき家族・既往症なし。心雑音ありPSを認めた。右停留精巣あり、精巣固定手術をうけた。身体所見よりNoonan症候群を疑われ、先に受診した医療機関でPTPN11遺伝子検査をうけたが異常なかった。

頭囲は相対的に大きめであり、眼間開離、両側眼瞼下垂、耳介低位、耳介後方回転、翼状頸、鳩胸変形など特徴的身体所見を認めた。身体所見はNoonan症候群に合致した。

一般血液検査で特記すべき異常なし。染色体は46,XYで異常なかった。頭部CT、MRI、脳波所見に特記すべき異常なし。1歳1ヶ月で身長73cm(-1.3SD)、体重8.7kg(-0.9SD)と軽度の低身長であった。頭囲は47cm(0.4SD)であり、相対的に大きめであった。乳児期以降は出生時より体格のSD値は下がる傾向であった。

**発達** 1歳3ヵ月で歩行開始し、初語もでており、2歳の段階で発達に遅れはなかった。

### 眼科所見

乳児期より両側性眼瞼下垂あり。

3例ともSOS1遺伝子に変異を同定し、ヌーナン症候群と遺伝子レベルで確定診断できた。家族の検索は行っていないが、3例とも両親や他の家族にヌーナン症候群を疑わせる所見はなく、突然変異と推定している。

ヌーナン症候群では血液凝固因子の低下が認められるが、症例1、2では血液凝固因子活性を調べたところ、第IX、X因子が低めであった。特に第IX因子はともに50%以下の活性であった。PT、APTTの値は延長していなかった。臨床的に出血傾向はなく、症例1の心臓外科手術も特に問題なく実施された。

表1 血液凝固因子活性

|             | 症例1<br>9歳 | 症例2<br>1歳 |
|-------------|-----------|-----------|
| PT(80-120)  |           | 109       |
| APTT(25-45) |           | 33        |
| FBG         |           | 159       |
| 第II因子       | 102       | 89        |
| 第V因子        | 85        | 105       |
| 第VII因子      | 82        | 75        |
| 第VIII因子     | 106       | 79        |
| 第IX因子       | 44        | 37        |
| 第X因子        | 50        | 67        |
| 第X I 因子     | 99        | 96        |
| 第X II 因子    | 76        | 93        |
| 第X III 因子   | 66        | 86        |

FBG：フィブリノーゲン 180-360mg/dl が標準  
各凝固因子活性は 80-120%が標準

#### D. 考察

SOS1 遺伝子変異を同定したヌーナン症候群類縁疾患の3例を報告した。身体所見は典型的なヌーナン症候群の特徴を認めた。PTPN11 遺伝子変異によるヌーナン症候群との鑑別は難しいが、症例1は全身の軽度色素沈着が特徴的であった。3例とも軽度の成長の遅れを認めたが、-2.5SDを下回るほどの低身長ではなかった。2例は出生体重は大きめであったが、乳幼児期の成長の遅れが認められた。

3例中2例でPSがあったが、心内奇形はなかった。心筋症は1例で認めたがその後軽快した。その他の内科的合併症も顕著なものはない。停留精巣を2例で合併した。身体所見として、眼瞼下垂を3例で認めた。手術の対象になるものもあった。3例とも眼間開離があり、眼瞼裂が狭かった。

ヌーナン症候群では止血凝固系の異常を伴うことがある。一部の例では出血傾向を伴う。2例で血液凝固因子の活性を測定したが、第IX、X因子の軽度の活性低下を認めた。臨床的に出血傾向は認めなかった。SOS1 異常で凝固因子異常を認める原因は不詳であるが、外科手術や外傷発生時には一応の配慮が必要と思われる。

Noonan 症候群では精神運動発達の遅れを伴うことが多いが、SOS1 変異の場合は遅れは軽いといわれて

いる。自験例の経験でも、RAF1 異常、KRAS 異常では中程度ないし重度の遅れであった。PTPN11 遺伝子変異では軽度発達遅滞が多い。症例1は9歳で全IQ78と境界域の発達遅滞であった。本例も乳幼児期の発達は順調で就学後も当初は通常学級のみで教育をうけたが、学年があがるに従って学習面で困難が生じた。SOS1 遺伝子異常による場合であっても、Noonan 症候群では定期的な発達評価を行い、適切に教育面の配慮を行う必要がある。

#### E. 結論

RAS-MAPK 症候群の中で、SOS1 遺伝子変異例の臨床像を分析した。正確な診断により、健康管理、遺伝カウンセリングを行うことが可能である。

RAS-MAPK 症候群は先天異常症候群の中でも頻度は高く、体系的に遺伝子診断を行うことは患者のQOL向上に必要不可欠である。RAS-MAPK 系のシグナル伝達を抑制が治療につながる可能性があるが、まだ実現には多くの課題があり、今後の研究の課題である。

#### 参考文献

- 1) Aoki Y, Niihori T, Narumi Y, Kure S, Matsubara Y. The RAS/MAPK syndromes: novel roles of the RAS pathway in human genetic disorders. *Hum Mutat.* 2008;29:992-1006.
- 2) Roberts AE, Araki T, Swanson KD, Montgomery KT, Schiripo TA, Joshi VA, Li L, Yassin Y, Tamburino AM, Neel BG, Kucherlapati RS. Germline gain-of-function mutations in SOS1 cause Noonan syndrome. *Nat Genet.* 2007 ;39:70-4.
- 3) Tartaglia M, Pennacchio LA, Zhao C, Yadav KK, Fodale V, Sarkozy A, Pandit B, Oishi K, Martinelli S, Schackwitz W, Ustaszewska A, Martin J, Bristow J, Carta C, Lepri F, Neri C, Vasta I, Gibson K, Curry CJ, Sigüero JP, Digilio MC, Zampino G, Dallapiccola B, Bar-Sagi D, Gelb BD. Gain-of-function SOS1 mutations cause a distinctive form of Noonan syndrome. *Nat Genet.* 2007 ;39:75-9.
- 4) Narumi Y, Aoki Y, Niihori T, Sakurai M, Cavé H, Verloes A, Nishio K, Ohashi H, Kurosawa K, Okamoto N, Kawame H, Mizuno S, Kondoh T, Addor MC, Coeslier-Dieux A, Vincent-Delorme C, Tabayashi K, Aoki

M, Kobayashi T, Guliyeva A, Kure S, Matsubara Y. Clinical manifestations in patients with SOS1 mutations range from Noonan syndrome to CFC syndrome. *J Hum Genet.* 2008;53:834-41.

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 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. SHOC2 mutation analysis in Noonan-like syndrome and hematologic malignancies. *J Hum Genet* 55(12):801-9 2010

2) Kobayashi T, Aoki Y, Niihori T, Cavé H, Verloes A, Okamoto N, Kawame H, Fujiwara I, Takada F, Ohata T, Sakazume S, Ando T, Nakagawa N, Lapunzina P, Meneses AG, Gillissen-Kaesbach G, Wiczorek D, Kurosawa K, Mizuno S, Ohashi H, David A, Philip N, Guliyeva A, Narumi Y, Kure S, Tsuchiya S, Matsubara Y. Molecular and clinical analysis of RAF1 in Noonan syndrome and related disorders: dephosphorylation of serine 259 as the essential mechanism for mutant activation. *Hum Mutat.* 31(3):284-94. 2010

3) Hosokawa S, Takahashi N, Kitajima H, Nakayama M,

Kosaki K, Okamoto N. Brachmann-de Lange syndrome with congenital diaphragmatic hernia and NIPBL gene mutation. *Congenit Anom (Kyoto).* 2010 Jun;50(2):129-32. 2010

4) Hayashi S, Imoto I, Aizu Y, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Okamoto N, Honda S, Araki S, Mizutani S, Numabe H, Saitoh S, Kosho T, Fukushima Y, Mitsubuchi H, Endo F, Chinen Y, Kosaki R, Okuyama T, Ohki H, Yoshihashi H, Ono M, Takada F, Ono H, Yagi M, Matsumoto H, Makita Y, Hata A, Inazawa J. Clinical application of array-based comparative genomic hybridization by two-stage screening for 536 patients with mental retardation and multiple congenital anomalies. *J Hum Genet.* Feb;56(2):110-24, 2011

5) Okamoto N, Akimaru N, Matsuda K, Suzuki Y, Shimojima K, Yamamoto T. Co-occurrence of Prader-Willi and Sotos syndromes. *Am J Med Genet A.* Aug;152A(8):2103-9. 2010

6) Filges I, Shimojima K, Okamoto N, Röthlisberger B, Weber P, Huber AR, Nishizawa T, Datta AN, Miny P, Yamamoto T. Reduced expression by SETBP1 haploinsufficiency causes developmental and expressive language delay indicating a phenotype distinct from Schinzel-Giedion syndrome. *J Med Genet* 48(2):117-22. 2011

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 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

研究分担者 水野誠司 愛知県心身障害者コロニー中央病院・臨床第一部長

### 研究要旨

ヌーナン症候群は、低身長、先天性心疾患、発達遅滞の他、翼状頸、胸郭異常、凝固異常、リンパ管異形成や眼の異常を認める常染色体優性遺伝性疾患である。2001年に PTPN11 が原因遺伝子の一つとして同定されるまでは臨床症状のみに基づいて診断されてきた。原因遺伝子としてその後 KRAS、SOS1、RAF1、SHOC2、NRAS の変異が新たに同定され、Noonan 症候群の Genetic Heterogeneity が明らかになり、各々の原因遺伝子によって表現形の差や特徴も解明されつつある。今回まだ報告例が少ない SOS1 変異の Noonan 症候群 3 症例についてその臨床像を明らかにするとともに、症例の遺伝カウンセリングについて検討した。今回の症例においてもその顔貌特徴や合併症は異なり、臨床的な多様性も幅が広いことが示された。遺伝カウンセリングにおいては、患児本人への説明とサポートもその知的発達に応じて留意して行うことが重要であると考えられた。

### 研究協力者

青木洋子（東北大学・大学院医学系研究科）

松原洋一（東北大学・大学院医学系研究科）

### A. 研究目的

ヌーナン症候群は、1968年に Noonan らによって初めて報告された、低身長、先天性心疾患、発達遅滞の他、翼状頸、胸郭異常、凝固異常、リンパ管異形成や眼の異常を認める常染色体優性遺伝性疾患である。以来臨床症状のみに基づいて診断されてきたが、2001年に原因遺伝子として SHP-2 蛋白をコードする PTPN11 の変異が本症候群患者の約半数に見出されることが報告された (Tartaglia, 2001)。2006年以降臨床的に Noonan 症候群を示す患児に KRAS、SOS1、RAF1、SHOC2、NRAS の変異が新たに同定され、Noonan 症候群の Genetic Heterogeneity が明らかになってきた。PTPN11 変異の Noonan 症候群に比べてまだ報告例が少ない SOS1 変異の Noonan 症候群患児についてその臨床像を明らかにするとともに、症例の遺伝カウンセリングについて検討し、その情報を臨床医に還元することにより、臨床医の診断能力を向上させて潜在的な患者を見出すこと、および患者家族への情報提供による健

康管理と生活の質の向上に資することを目的とした。

### B. 研究方法

愛知県心身障害者コロニー中央病院小児内科を受診中の Noonan 症候群の患児中、東北大学大学院遺伝学教室で SOS1 変異を同定した症例について、過去の病歴録や診療録の解析、あるいは患児の親への聞き取り調査により、その遺伝歴、周産期歴、成長発達の経過、身体的特徴、精神発達について検討した。また遺伝子診断確定時の遺伝カウンセリングについて検討した。（倫理面への配慮）

当院通院中の患者は未成年でありかつ知的障害を有するため、研究への参加としての情報の収集に際しては代理人である両親に対して説明を行い同意を得た上で、個人情報保護の観点から患者氏名が特定されることのないように留意した。

### C. 研究結果

症例 1：18 歳男児。近親婚のない健康な両親の第 1 子として在胎 28 週 3 日帝王切開にて出生。出生体重 1180g、その他の計測値不明。呼吸障害にて人工換気 5 日間。出生時に多趾症を認めた。生後 4 ヶ月時に



肥厚性心筋症を診断した。独歩 15 ヶ月、始語 18 ヶ月。  
5 歳時の心理学的検査 WPPSI で言語性 IQ73、動作性 IQ61 と軽度の精神遅滞を示す。

12 歳初診。Noonan 症候群を疑い PTPN11 を解析したが変異は同定されず。低身長（-3SD）に対して成長ホルモン負荷試験を施行し、2 種の負荷テストで GH 分泌が基準値を下回り、以後現在まで成長ホルモン補充療法を行っている。

#### 主な身体的特徴

全身：12 歳時身長 -3SD 体重 -2SD 頭囲 -2SD である。幼少時から皮膚は色黒である。

頭頸部：耳介はやや聳立し位置は正常からやや低い。耳介は形態異常があり対耳輪を認めない。内眼角贅皮は軽度であり眼窩上縁はわずかに低形成。大きい下口唇。頭髪の量は標準的である。

眼：軽度遠視以外に特記すべき所見無し。

四肢：多趾症があり 1 歳時切除術。乳幼児期～現在まで股関節の回外制限有り。

泌尿生殖器：特記すべき所見無し。

歯牙：特記すべき所見無し。

泌尿生殖器：特記すべき所見無し。

#### 遺伝子解析結果の説明と遺伝カウンセリング

本人は普通高校に通学する高校 3 年生であり、本人と母に対して遺伝カウンセリングを行った。最初に人間の一人一人の体質や皮膚の色などの違いは何らかの遺伝子の働きの差によることを説明し、染色体と遺伝子の説明を塩基の大きさと数を染色体レベルの大きさと比較しながら資料を用いて説明した。次いで低身長、肥厚性心筋症、色黒な皮膚、発達の遅れなどを示す共通する疾患群として RAS/MAPK 症候群に属する遺伝子群について図を用いて説明し、その中の SOS1 遺伝子について変異が同定されたことを説明した。片方のアレルの遺伝子変異で罹患する先天性疾患のメカニズムについて説明した（優性遺伝型式の疾患）。これに対して「オレは結婚していいのかな」「こどもを作ってもいいのかな」という質問が患者本人から出た。

症例 2：2 歳男児。近親婚のない両親の第 1 子として在胎 39 週にて出生。母は小児期に先天性心疾患（心

房中隔欠損症、肺動脈狭窄）の根治手術を受けている。妊娠 12 週頃に胎児項部浮腫を認め、羊水染色体検査で異常なし。胎児頭が大きいために胎児骨盤不均等の危険を避けるために帝王切開で出生。出生体重 3556g、身長 51cm、頭囲 37cm。新生児期は哺乳力も問題ない。新生児期の心臓スクリーニングで心血管奇形、心筋肥厚無し。特異的顔貌のために生後 4 ヶ月に診察した。主な身体的特徴

全身：身長 -1.6SD 体重 -0.7SD 頭囲 +1.5SD の相対的顔貌。

頭頸部：薄い頭髪。耳介低位と後方回転。明かな翼状頸、扁平な鼻根、軽度眼間開離、軽度内眼角贅皮、前向きの鼻孔と短い人中。高口蓋軽度。眼瞼裂斜下、カールした睫毛を認める。眼窩上縁は明らかに低形成。顔貌の Dysmorphic な所見は強いが心疾患がなく皮膚所見も少ないことから Noonan 症候群と臨床診断した。

眼：特記すべき所見無し。

四肢：特記すべき所見無し。

泌尿生殖器：停留精巣。

歯牙：特記すべき所見無し。

発達：独歩 17 ヶ月、始語 2 歳。大きな音、掃除機への過敏性を示す。

#### 遺伝子解析結果の説明と遺伝カウンセリング

症例 1 と同様に染色体および遺伝子の基礎的なことから始めて、SOS1 に変異が同定されたことを説明した。その 2 ヶ月後の受診で実は母が妊娠していたことを話された。母自身が小児期に心房中隔欠損症、肺動脈狭窄があったことから、かつての小児科に自ら問い合わせた当時の主治医が Noonan 症候群を疑っていたことを聞いて来たこと、妊娠の継続について迷っていることを話された。ご自身の小児期の体験などを傾聴して非指示的にさまざまな選択枝があることを伝えた。さらにその 2 ヶ月後に来院され妊娠を継続することを話された。

症例 3：12 歳男児。近親婚のない健康な両親の第 2 子として正期産にて出生。出生体重 2708g、身長 46.5cm、頭囲 31.5cm。新生児期に特記すべき事項無く哺乳力低下も認めない。生後 1 ヶ月時に身長体重増加の低値を指摘されており、1 歳時身長 66.9cm、体重

6415g と -2SD を下回っていた。独歩1歳、始語1歳、2歳時 DQ 110。3歳時身長-4SD、体重-3SD、頭囲-3SD とほぼ Proportional な体格を示した。4歳時の成長ホルモン負荷テストでは3種類の負荷でいずれも正常値を示した。6歳時の心理学的検査 WISC-III で VIQ50、PIQ60、FIQ49 であった。小学3年から特別支援学級に転級。GH 分泌不全はないが GH 補充療法が開始されて身長への効果を確認している。12歳で色黒の皮膚、低身長から Noonan, CFC 系の疾患を疑い遺伝子解析を行い SOS1 の変異を同定した。

#### 主な身体的特徴

全身：12歳時身長-2SD 体重 -1SD 頭囲 -2SD である。幼少時から皮膚は色黒である。

頭頸部：耳介の位置は正常からやや低く耳介の形態は正常。内眼角贅皮はない。頭髪の量は標準的である。目立つ下口唇。

眼：右先天性弱視。内眼角贅皮はない。眼瞼裂狭小もない。眼窩上縁の低形成が軽度に見られる。

四肢：特記すべき所見無し。

泌尿生殖器：特記すべき所見無し。

歯牙：特記すべき所見無し。

泌尿生殖器：特記すべき所見無し。

#### D. 考察

今回の3症例は、その身体的特徴が比較的大きく異なっていた。臨床診断基準である van der Burgt や Duncan の診断基準を満たすのは症例1だけであった。

症例1は低身長と肥厚性心筋症を有する男児で、軽度眼間開離はあるが眼周囲の特徴は PTPN11 変異の Noonan 症候群に比べて弱い、肥厚性心筋症の存在で Noonan 症候群を強く支持した。症例2は胎児浮腫の影響と考えられる顔貌頭頸部の特徴が著しく当初 CFC 症候群を疑ったが、先天性心疾患が無いこと、発達遅滞が正常～軽度であること、母親が同一疾患と考えられたことから Noonan 症候群とした。症例3は RAS/MAPK 症候群に共通してみられる相対的大頭が無く、内眼角贅皮や耳介低位、翼状頸などの特徴が見られない。提唱されている Noonan 症候群の臨床診断基準を満たさなかったが、色黒の皮膚、ボーダーラインの精神遅滞から Noonan 関連疾患と考えて解析を行い変異を確定した。本例は Dysmorphic な所見に乏しく、

一般小児科で Noonan 症候群を疑うことは困難な症例であると思われるが、思春期近くから症例1に顔貌が類似し、同一疾患を疑い解析を行った。原因不明の低身長例の中に SOS1 変異例が潜在している可能性が示唆される。

#### E. 結論

SOS1 変異の Noonan 症候群の男児3例を経験し、その臨床像と鑑別診断について示した。2例は現在提唱されている Noonan 症候群の臨床診断基準を満たさず、今後症例の集積と診断基準の検討が必要であろう。遺伝カウンセリングにおいては親及び本人がクライアントになり得ることを前提に準備することが望まれる。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Yamada K, Fukushi D, Ono T, Kondo Y, Kimura R, Nomura N, Kosaki KJ, Yamada Y, Mizuno S, Wakamatsu N.

Characterization of a de novo balanced t(4;20)(q33;q12) translocation in a patient with mental retardation.

Am J Med Genet A. 2010 Dec;152A(12):3057-67

2) Hayashi S, Imoto I, Aizu Y, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Okamoto N, Honda S, Araki S, Mizutani S, Numabe H, Saitoh S, Kosho T, Fukushima Y, Mitsubuchi H, Endo F, Chinen Y, Kosaki R, Okuyama T, Ohki H, Yoshihashi H, Ono M, Takada F, Ono H, Yagi M, Matsumoto H, Makita Y, Hata A, Inazawa J.

Clinical application of array-based comparative genomic hybridization by two-stage screening for 536 patients with mental retardation and multiple congenital anomalies.

J Hum Genet. 2010 Oct 28. [Epub ahead of print]

3) Kobayashi T, Aoki Y, Niihori T, Cavé H, Verloes A, Okamoto N, Kawame H, Fujiwara I, Takada F,

Ohata T, Sakazume S, Ando T, Nakagawa N, Lapunzina P, Meneses AG, Gillessen-Kaesbach G, Wieczorek D, Kurosawa K, Mizuno S, Ohashi H, David A, Philip N, Guliyeva A, Narumi Y, Kure S, Tsuchiya S, Matsubara Y.

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

Hum Mutat. 2010 Mar;31(3):284-94.

## 2. 学会発表

S. Mizuno, M. Oshiro, M. Seishima, N. Okamoto, Y. Makita, N. Wakamatsu

Ectodermal Dysplasia, Vertebral Anomalies, Hirschsprung Disease, Growth and Mental Retardation: A Clinical Report of a Boy with BRESEK Syndrome.

60th annual meeting of American Society of Human Genetics Washington DC 2010.11.3

## H. 知的財産権の出願・登録状況

該当無し

## ヌーナン症候群の歯科口腔所見に関する研究

研究分担者 大橋博文 埼玉県立小児医療センター・遺伝科・科長

### 研究要旨

ヌーナン症候群の患児3例について詳細な歯科口腔所見の評価を行った。3例の内訳は、患児1：11歳男児、PTPN11 異常なし、患児2：11歳男児、PTPN11 A s p 61 A s n 11 あり、患児3：10歳女児、PTPN11 Thy63Cys 変異あり、である。患児1、2では側貌頭部X線規格撮影、パノラマX線撮影、歯形模型解析を行い、患児3ではこれらの解析の代替としMDCT解析を行った。患児1：頬小帯の異常、歯列弓幅径の狭窄、高口蓋、歯の萌出遅延、欠如歯（下顎右側第二小臼歯）、叢生、長顔傾向を認めた。患児2：永久歯の萌出遅延を認めた。患児3：上下顎歯列幅径の狭窄、高口蓋、叢生を認めた。今後解析症例の蓄積を行いヌーナン症候群の歯科口腔領域の特徴所見と原因となる遺伝子の変異との関連についても検討が必要である。その際、MDCTは短時間で撮影でき、特に患児の協力が得づらい幼少児における歯科口腔評価法として有用と考えられる。

### 研究協力者

清水健司（埼玉県立小児医療センター遺伝科）  
小林亮介（日本大学松戸歯学部小児歯科学教室）  
平井則光（同上）  
高橋昌嗣（同上）  
松根健介（同上）  
前田隆秀（同上）

### A. 研究目的

ヌーナン症候群は、成長障害、心疾患、骨格異常などを特徴とする先天性疾患でありPTPN11遺伝子をはじめとしてRas-MAPK系の種々の遺伝子の関与が明らかとなっている。ヌーナン症候群の歯科口腔所見は高口蓋、咬合異常（前歯部の開咬、下顎角の拡大、下顎の前下方への進展）などがあるが未だ十分に解明されていない。本研究では臨床的にヌーナン症候群と診断した3例を対象に、口腔内診査のみならず歯科口腔領域の標準的な精密診断法として、2例ではパノラマX線写真・側貌頭部X線規格写真（セファロ）撮影、1例ではMDCT撮影による画像解析に基づいた検討を行った。

### B. 研究方法

#### 1) 対象

<患児1>11歳男児、PTPN11遺伝子に異常なし。<患児2>11歳男児、PTPN11遺伝子解析でA s p 61 A s n 11 変異あり。<患児3>10歳女児、PTPN11遺伝子にThy63Cys 変異あり。

#### 2) 歯科口腔評価方法

口腔内診査は全例に行った。顎顔面領域の精密診断としては、患児1、2では側貌頭部X線規格（セファロ）撮影、パノラマX線撮影、歯形模型解析を行い、患児3では、これらの3つの解析の代替としてMDCTによる二次元・三次元再構築画像を作成によって解析を行った。

（倫理面への配慮）

患児のMDCTを含めた歯科口腔診査は診療の一環として当施設の倫理委員会での承認を経た説明と同意に基づいて行った。

### C. 結果

<患児1>