

201024177A

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

コステロ症候群・CFC症候群類縁疾患の  
診断基準作成と治療法開発に関する研究  
(H22-難治-一般-122)

平成22年度 総括・分担研究報告書  
研究代表者 松原洋一

平成23年(2011)3月

# 目次

---

## I. 総括研究報告

- コステロ症候群・CFC症候群類縁疾患の診断基準作成と治療法開発に関する研究  
松原 洋一 ..... 1

## II. 分担研究報告

1. コステロ症候群・CFC症候群類縁疾患における家族調査と情報提供に関する研究  
松原 洋一 ..... 5
2. コステロ症候群・CFC症候群類縁疾患の全国調査と新規原因子の探索  
青木 洋子 ..... 13
3. コステロ症候群・CFC症候群類縁疾患の  
診断基準作成と治療法開発に関する研究追跡調査  
緒方 勤 ..... 19
4. CFC(Cardio-facio-cutaneous)症候群の自然歴  
黒澤 健司 ..... 23
5. SHOC2遺伝子変異を同定したCFC症候群2例の臨床像  
岡本 伸彦 ..... 27
6. MEK2変異を同定したCFC症候群の臨床像および遺伝カウンセリング  
水野 誠司 ..... 31
7. コステロ症候群の歯科口腔所見に関する研究  
大橋 博文 ..... 35
8. Costello症候群の摂食障害への治療・介入のための研究  
川目 裕 ..... 41
9. 多発奇形を伴う精神運動発達遅滞症例のCGHマイクロアレイ解析  
呉 繁夫 ..... 47
10. 小児を対象とした研究に対する親の意識  
栗山 進一 ..... 51

## III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ..... 55

## IV. 研究成果の刊行物・別刷 ..... 59

# I . 総括研究報告

「コステロ症候群・CFC症候群類縁疾患の診断基準作成と治療法開発に関する研究」  
研究代表者 松原洋一 東北大学・大学院医学系研究科・教授

研究要旨

コステロ症候群・CFC (cardio-facio-cutaneous) 症候群は、特異的顔貌・心疾患・骨格異常・精神遅滞・皮膚症状・易発がん性を示す常染色体優性遺伝性疾患である。2005～2006年に私たちがはじめてこれらの症候群の原因遺伝子を同定し、遺伝子診断が可能となって以来、相次いで患者が発見されるようになった。しかしながら、いずれも疾患研究の歴史が浅く症例数も少ないため、その自然歴や長期予後は不明である。今年度の本研究では、まず、両疾患の患者・家族と臨床医・研究者を交えたシンポジウムをわが国で初めて開催し、情報提供と意見交換を行った。全国から27家族83人の参加を得て活発な交流が行われた。つぎに、昨年度の全国調査に引き続き2次調査を行い、両疾患の日本における罹患数の算出を行い、その病態や合併症について解析を行った。また全国調査時に遺伝子診断の希望のあった症例について、既知遺伝子の遺伝子解析を行うとともに、新規病因遺伝子の探索のためにエクソーム解析を開始した。さらに、両症候群における臨床所見の詳細な検討として、MDCTによる歯科口腔所見の評価、摂食障害についての経管栄養または胃瘻の状況、病因遺伝子と臨床像の関連の検討などをおこなった。これらの知見を総合することによって、臨床に有用な診断基準と診療指針の作成が可能と考えられる。

分担研究者

青木洋子（東北大学・大学院医学系研究科）  
緒方 勤（国立成育医療研究センター・研究所）  
黒澤健司（神奈川県立こども医療センター・遺伝科）  
川目 裕（お茶の水女子大学・大学院）  
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）

大橋博文（埼玉県立小児医療センター・遺伝科）  
水野誠司（愛知県心身障害者コロニー中央病院）  
栗山進一（東北大学・大学院医学系研究科）  
呉 繁夫（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）  
飯倉立夏（お茶の水女子大学・大学院）  
吉田理恵（国立成育医療研究センター）

清水健司（埼玉県立小児医療センター・遺伝科）  
西恵理子（愛知県心身障害者コロニー中央病院）  
小林亮介（日本大学・松戸歯学部）  
平井則光（日本大学・松戸歯学部）  
高橋昌嗣（日本大学・松戸歯学部）  
松根健介（日本大学・松戸歯学部）  
前田隆秀（日本大学・松戸歯学部）  
菊池敦生（東北大学・大学院医学系研究科）  
福與なおみ（東北大学・大学院医学系研究科）

A. 研究目的

コステロ症候群およびCFC (cardio-facio-cutaneous) 症候群は、中等度～重度の精神遅滞や発達障害を示し、そのなかには経口摂取や歩行を獲得できず生涯介護が必要なケースも知られている。しかしながら、いずれの疾患についてもその研究の歴史は浅く、とくに遺伝子診断が導入されて他の類似疾患との明確な鑑別が可能となってからは、まだ5年しか経過していない。そのため、各疾患の自然歴や長期予後は

不明である。さらに、患児（患者）の育児・教育・療育・介護における問題点や課題についても不明な点が多く、患者家族の戸惑いが大きい。本研究班では、両症候群の診断基準の作成、患者数の把握、臨床症状及び合併症の把握、遺伝子型／表現型相関解析、さらに分子標的治療法開発の検討を目的としている。

昨年度は、図1・2に示すような暫定診断基準を作成し、それをもとに全国一次調査を実施した。

図1

### コストロ症候群の暫定的な診断基準(2009)

下記の臨床症状を有し、かつHRAS遺伝子変異が同定されること。

<臨床症状とその合併頻度>

・特徴的な顔貌(92%)	・出生後の哺乳障害(88%)
・手足の深いしわ(88%)	・精神遅滞(81%)
・相対的大頭症(85%)	・カールしていて疎な毛髪(77%)
・柔らかく緩い皮膚(77%)	・短頸(58%)
・指関節の可動性亢進(58%)	
・心疾患(73%)：肥大型心筋症(58%)、不整脈(30%)	
・患者の約15%に悪性腫瘍(膀胱癌、神経芽細胞腫、横紋筋肉腫など)を合併	

(注)成人の患者は日本で同定されていないため、本診断基準は未成年にのみ適用される。

図2

### CFC症候群の暫定的な診断基準(2009)

下記の臨床症状をもつ患者で、遺伝子解析にてKRAS・BRAF・MEK1・MEK2の遺伝子変異が同定された場合は、CFC症候群と確定診断される。しかしながら、CFC症候群の約40%では原因遺伝子が不明のため、遺伝子変異が同定されない場合でも本症を否定することはできない。

<臨床症状とその合併頻度>

・特徴的な顔貌(>92%)	・精神遅滞(100%)
・言葉の遅れ(96%)	・カールした毛髪(96%)
・相対的大頭症(92%)	・短頸(88%)
・低身長(76%)	
・心疾患(84%)：肥大型心筋症(44%)、肺動脈狭窄症(36%)、不整脈(12%)	
・多彩な皮膚症状：毛孔角化症(60%)、角化症(56%)、色素沈着症(40%)	

(注)成人の患者は日本で同定されていないため、本診断基準は未成年にのみ適用される。

今年度の本研究では、まず、医療者と患者家族の詳細な情報交換と交流をおこなうために、患者・家族と臨床医・研究者を交えたシンポジウムをわが国で初めて開催した。つぎに、全国2次調査結果を分析して、患者数の推定、臨床症状・合併症の把握、臨床所見の詳細な解析をおこなった。また、病因遺伝子変異の解析および新規病因遺伝子探索を実施した。さらに治療法開発のためのモデルマウスの作製に成功した。

## B. 研究方法

1) コステロ症候群・CFC症候群シンポジウムを開催した。

- 2) 全国2次調査を実施し、患者数の推定をおこなうとともに、合併症や臨床像を検討した。
- 3) 遺伝子解析と新規遺伝子の探索をおこなった。
- 4) 疾患モデルマウスの作製をおこなった。

## (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」に沿って行った。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沿って行った。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) コステロ症候群・CFC症候群シンポジウムの開催

松原は、他の分担研究者らとともに、コストロ症候群およびCFC(cardio-facio-cutaneous)症候群の患者・家族と臨床医・研究者を交えたシンポジウムをわが国で初めて開催し、情報提供と意見交換を行った(図3)。全国から27家族83人の参加を得て活発な交流が行われた

図3



## コストロ症候群・CFC症候群 シンポジウム

**日時** 平成22年10月17日(日) 14:30~16:30

**会場** 国立成育医療研究センター・病院  
(東京都世田谷区大蔵2-10-1)

**プログラム**

1. 研究班の活動報告(14:30~)  
コストロ症候群・CFC症候群のこれまでの研究と今後の研究計画 (東北大学 松原洋一)
2. コステロ症候群の症状と診断について(14:45~)  
(お茶ノ水女子大学 川目 裕)
3. CFC症候群の症状と診断について(15:05~)  
(大阪府立母子総合医療センター 岡本伸彦)

☘ 休憩(15:25~)

4. FAXで頂いた質問に対する回答と説明(15:35~) (研究班のメンバー)
5. 質問・情報交換(16:00~16:45)
6. 閉会の挨拶(16:45) (東北大学 松原洋一)

このシンポジウムは、平成22年度厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「コストロ症候群・CFC症候群難治性疾患の診断基準作成と治療法開発に関する研究」により援助を受けています。

研究代表者 松原洋一(東北大学)  
 研究分担者 青木洋子(東北大学)、大橋博文(埼玉医科大学)、結乃 勤(国立成育医療研究センター)、岡本伸彦(大阪府立母子保健総合医療センター)、川目 裕(お茶の水女子大学)、葉山雄一(東北大学)、呉 察夫(東北大学)、黒澤慶司(神奈川県立こども医療センター)、水野誠司(愛知県心身障害者コロニー中央病院) 五十百瀬

## 2) 全国2次調査とその解析

青木・松原は、昨年度の全国調査の一次調査に引き続き2次調査を行い、両疾患の日本における罹患数の算出を行い、その病態について解析を行った。その結果、現時点での日本におけるコストロ症候群・CFC症候群の患者数は、それぞれ123人(95%信頼区間, 50-202)、177人(95%信頼区間, 58-295)で、有病率はそれぞれ1.0、1.4(人口100万人対)と推定された。調査対象患者における臨床所見と合併症は表1のような頻度で観察された。

表1

		コストロ症候群 (n=35)	CFC症候群 (n=48)
悪性腫瘍	腫瘍合併の有無	3%	4%
循環器	肥大型心筋症	51%	29%
	肺動脈狭窄	9%	33%
	先天性心奇形	11%	25%
	不整脈	46%	19%

		コストロ症候群 (n=35)	CFC症候群 (n=48)
成長・発達	精神運動発達遅滞	80%	96%
	成長障害	66%	31%
	成長ホルモン分泌不全	14%	6%
中枢神経系	脳構造異常	9%	8%
	てんかん	17%	23%

また、これらと関連した臨床症状の詳細な検討として以下のような分担研究がおこなわれた。

大橋は、コストロ症候群の患児の歯科口腔所見の評価のためのMDCTの有用性を検討した。まず、ヒト頭蓋骨を用いた比較検討により、MDCTは標準的歯科口腔精密診査である側貌頭部X線規格撮影、パノラマX線撮影、歯形模型解析の代替法として信頼性があることが示された。つぎに、本症患者2例でMDCTを用いた歯科口腔評価を行った結果、2例に共通する所見として頭蓋骨に対する顔面骨の矮小化、突出傾向の顔貌、狭窄歯列弓、歯牙の矮小化等を認めた。

水野は、MEK2変異を持つCFC症候群患児の臨床所見を詳細に検討するとともに、遺伝子診断の結果をもとに行う遺伝カウンセリングのあり方について検討した。

黒澤は、BRAF遺伝子変異CFC症候群3例の自然歴を検討した。その結果、1)社会性の獲得や身辺自立は就学前にほぼ達成される、2)就学後の環境の変化に敏感で、小学校後半から周期性嘔吐症や自傷行動などが目立ち始める、3)小学校高学年から中学ころ

からてんかん発作が増悪傾向にある、といった点が特徴としてあげられた。こうした行動特性などは、CFC症候群のMEK1/2変異症例や、他のRAS/MAPK疾患と異なることが明らかとなった。

岡本は、SOS1遺伝子変異を同定した3例の臨床像について詳細な検討を行った。

川目は、コストロ症候群の治療と健康管理の解明のために、摂食障害についての文献的検索を実施し、摂食障害の状況、経管栄養または胃瘻の利用状況、経口摂取の状況を検討した。

緒方は、文献解析により、コストロ症候群では、ヌーナン症候群に比し、粗な顔貌、幅広い鼻根部、弛緩性皮膚、加齢に伴う色素沈着増加、深い手掌・足底皮線、顔面または肛門周囲の乳頭腫、早期老化および脱毛、多源性心房性頻脈、中等度の精神遅滞、手首および指の尺骨偏位が特徴的であること、一方、CFC症候群では、ヌーナン症候群に比しより粗な顔貌、重度の哺乳障害、毛孔性角化症、薄い眉毛と睫毛、魚鱗癬、眉毛癒痕性紅斑、高度の精神発達遅滞が特徴的であることを明らかにした。次に、患者・家族との双方向性を維持しながら、専属スタッフが行う長期システムの設計に着手した。また、類縁疾患であるLEOPARD症候群において、遺伝的異質性の存在を示唆する所見を得た。

## 3) 遺伝子解析と新規遺伝子の探索

青木・松原は、全国調査時に遺伝子診断の希望のあった42例について遺伝子解析を行い、既知の遺伝子の変異を25例に同定した。遺伝子変異が同定されていない患者についてはエクソーム解析を実施し、現在データを解析中である。

呉は、CGHマイクロアレイ解析によるゲノム・コピー数異常のスクリーニングを実施した。19例のうち2例にサブテロメア領域の欠損を認め、その臨床的特徴を検討した。

## 4) 疾患モデルマウスの作製

コストロ症候群およびCFC症候群それぞれの、疾患モデルマウスの作製に成功した。現在、表現型の解析を実施中である。

## 5) その他

栗山は、小児を対象とする医学研究において、代諾者となる親権者が研究について説明された際に、ど

のように受け止めるかを明らかにするために、インタビュー形式を用いた半構造化面接を行い、その心理・行動様式を解析した。

#### D. 考察

シンポジウム参加者数は予想を大きく上回った。疾患に関する医療者からの情報提供、患者家族同士の情報交換など、熱気に包まれた中での討議がおこなわれ、シンポジウム開催の目的は十分に達せられたと考えられる。シンポジウム終了後のフリートークでは、今後の継続開催を切望する家族が多かった。今後、このネットワークを活用して、長期フォローアップ体制の構築を行っていくことが可能と思われる。

臨床症状、合併症については今後さらに検討を進め、コストロ症候群および CFC 症候群患者の診療とケアの指針を提言する予定である。また、より長期の医療管理に基づいた自然歴研究が必要と考えられる。

遺伝子解析については、現在、次世代シーケンサーを用いたエクソーム解析が進行中であり、次年度中には新規病因遺伝子を同定することができるのではないかと考えられる。

#### E. 結論

コストロ症候群・CFC 症候群シンポジウムを開催するとともに、全国 2 次調査にもとづく患者数の推定、臨床症状と合併症を詳細に検討した。また、遺伝子解析と治療法開発に向けたモデル動物の作製を行った。

#### F. 健康危険情報

該当無し

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
(分担研究報告を参照されたい)
2. 学会発表  
(分担研究報告を参照されたい)

#### 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
3. その他  
なし

## Ⅱ. 分担研究報告



## 「コステロ症候群・CFC症候群類縁疾患における家族調査と情報提供に関する研究」

研究代表者 松原洋一 東北大学・大学院医学系研究科・教授

### 研究要旨

コステロ症候群・CFC（cardio-facio-cutaneous）症候群は、特異的顔貌・心疾患・骨格異常・発達障害・精神遅滞・皮膚症状・易発がん性を示す常染色体優性遺伝性疾患である。2005～2006年に私たちがはじめてこれらの症候群の原因遺伝子を同定し、遺伝子診断が可能となって以来、相次いで患者が発見されるようになった。しかしながら、各疾患についての研究の歴史が浅くしかも症例数が少ないため、その自然歴や長期予後は不明である。また、患児（患者）の育児・教育・療育・介護における問題点や課題についても不明な点が多い。これらを明らかにするためには、横断的な調査研究だけではなく時間軸に沿った長期的な追跡が必要であるとともに、医療者と患者家族の詳細な情報交換と交流が肝要である。今年度の本分担研究では、両疾患の患者・家族と臨床医・研究者を交えたシンポジウムをわが国で初めて開催し、情報提供と意見交換を行った。全国から27家族83人の参加を得て活発な交流が行われた。

### 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）  
川目 裕（お茶の水女子大学・大学院人間文化創成  
科学研究科）  
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）

### A. 研究目的

コステロ症候群およびCFC（cardio-facio-cutaneous）症候群は、中等度～重度の精神遅滞や発達障害を示し、そのなかには経口摂取や歩行を獲得できず生涯介護が必要なケースも知られている。しかしながら、いずれの疾患についてもその研究の歴史は浅く、とくに遺伝子診断が導入されて他の類似疾患との明確な鑑別が可能となってからは、まだ5年しか経過していない。そのため、各疾患の自然歴や長期予後は不明である。さらに、患児（患者）の育児・教育・療

育・介護における問題点や課題についても不明な点が多く、患者家族の戸惑いが大きい。これらを明らかにするためには、横断的な調査研究だけではなく時間軸に沿った長期的な追跡が必要である。また、医療者と患者家族の詳細な情報交換と交流が肝要である。今年度の本分担研究では、両疾患の患者・家族と臨床医・研究者を交えたシンポジウムをわが国で初めて開催し、情報提供と意見交換を行った。

### B. 研究方法

コステロ症候群・CFC症候群シンポジウムを企画し、本研究班の各分担研究者を通じて患者家族にシンポジウム開催の案内を行った。図1にシンポジウム開催の案内を示す。開催日時は、平成22年10月17日（日）午後、会場は国立成育医療研究センター病院（東京都世田谷区大蔵）とした。患者家族の居住地は全国にまたがっているが、交通の利便性を考えて東京で開催した。また、健康状態が不安定な患者の参加も予想されたため、緊急時の対応ができるように小児に対する高度医療提供機関である国立成育医療研究センター病院を会場とした。

患者家族から事前にFAXでの質問を受け付け、そ

れに対する回答と説明を準備した。

#### (倫理面への配慮)

本分担研究は、遺伝子解析研究や疫学研究に関する倫理指針には該当しない。

#### C. 研究結果

平成22年10月17日に成育医療センター講堂において患者・家族を対象としたシンポジウムを開催した。宮城県、茨城県、千葉県、東京都、神奈川県、愛知県、京都府からコストロ症候群・CFC 症候群の患者を持つ28家族計83名および本研究班の班員が参加した。図2に当日のシンポジウム写真をしめす。また、事前に患者家族より寄せられた質問を図3に示す。シンポジウムでの患者家族への情報提供として、まず川目裕分担研究者が「コストロ症候群の症状と診断について」の講演を行い、引き続き岡本伸彦分担研究者が「CFC 症候群の症状と診断について」の講演を行った(図4、5)。さらに、事前にFAXで受け付けた質問に対する回答と説明を行った後、患者・家族からの質問・応答の時間を設けた。終了時には、今後の研究班からの情報提供や調査を希望する家族に住所氏名を登録するよう伝えたところ、参加者全員の登録があった。

#### D. 考察

今回のシンポジウム参加者数は予想を大きく上回った。患者家族からの質問事項は、最前線の研究状況から、日常生活に関わる細かな点まで幅広い内容であった。正確な発癌率や治療などの質問がある一方で、睡眠・摂食障害への対応などについての質問も多く認められた。疾患に関する医療者からの情報提供、患者家族同士の情報交換など、熱気に包まれた中での討議がおこなわれ、シンポジウム開催の目的は十分に達せられたと考えられる。シンポジウム終了後のフリートークでは、今後の継続開催を切望する家族が多かった。また、今回参加できなかった家族からのシンポジウムサマリー希望も寄せられた。

患者・家族からの感想を以下に示す：

・第一線で研究又は臨床にたずさわっていらっしゃる先生方のお話をうかがえるたいへん貴重な機会をありがとうございました。同じ病気のお友達に会ったこともなかったのですが、その意味でもよい刺激になりました。

た。お役所への働きかけなどを考えても親の会などがあれば、ぜひ参加したいのですが……。このようなシンポジウムがまたありましたらぜひとも出席させていただきたいのです。またHPの方も拝見させていただきます。

- ・いろいろなお話を聞くことができ有意義でした。
- ・HPがあるそうなのでみさせていただきます。
- ・これから気を付けていかなければいけない事、等が沢山ありました。もう少し早く診断されていれば、哺乳・摂食障害も認めてもらえて経管栄養もしてもらえたのかなと思うと残念です。
- ・参加させて頂いて、参考になる事がたくさんありました。次回も期待しております。
- ・生後1年4ヶ月で今までコストロ症候群の成長後の姿が他の子を目で見る機会があつてよかったです。
- ・今までの知識に加わる新しいこともすることが出来ました。
- ・CFC 症候群のことが少しでも理解できて、来てよかったと思いました(理解できないこともありました)
- ・各々個別の問題は幅が広く、又、全体の統計も取りきれしていないのかな?と感じました。今回の第一回のシンポジウムが開かれた事はそのような意味でも意義深かったのではないのでしょうか?今後も継続して開催される様希望します。ありがとうございました。
- ・担当医より診察時にいろいろな情報をいただいているが、より全般的かつ詳細な情報を得ることができ、有意義な時間を過ごすことができた。
- ・研究途上ということもあると思うので、定期的このようなシンポジウムを開催してもらいたい。
- ・同じコストロ症候群のお子さんを持つ親子さんと話ができよかったですと思います。(このような会がないとなかなかお会いできないので)
- ・初めてコストロ症候群のシンポジウムに参加してみて「やっぱり」とか「だよな」とか、当り前の様だけどピッタリだったので、自分の子の研究が進められているという実感。先が楽しみになりました。
- ・定期的な開催をお願いします。
- ・患者の会を結成し、情報の交換ができると有難いと思います。
- ・色々な具体的情報を知ることができて有益でした。特にホクロについては非常に気になっていたのです。

が、明確に危険性が低いという説明を伺い安心できました。

・今後もこのような機会を設けていただきたいと思います。

・みんな同じようなことで悩んでいるのがよくわかって少し心強く思いました。また、このような機会をもうけて欲しいです。

## E. 結論

コステロ症候群・CFC症候群シンポジウムを開催し、全国から 28 家族計 83 名の患者・家族の参加があった。今後のこのネットワークを活用して、長期フォローアップ体制の構築を行っていくことが可能と思われる。

## F. 健康危険情報

該当無し

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Kobayashi T, et al. Molecular and clinical analysis of RAF1 in Noonan syndrome and related disorders: dephosphorylation of serine 259 as the essential mechanism for mutant activation. *Human Mutat* 31:284-294, 2010

2) Ohtake A, et al. Non-Hodgkin lymphoma in a patient with cardio-facio-cutaneous syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010 Online

3) Komatsuzaki S, et al. *SHOC2* mutation analysis in Noonan-like syndrome and hematologic malignancies. *J Hum Genet* 55:801-809, 2010

4) Aizaki K, et al. Cardio-facio-cutaneous syndrome with infantile spasms and delayed myelination. *Brain & Development* 33:166-169, 2011

5) Kamada F, et al. A genome-wide association study identifies *RNF213* as the first Moyamoya disease gene. *J Hum Genet* 56:34-40, 2011

6) Ohashi H, et al. Implications of prenatal diagnosis of the fetus with both interstitial deletion and a small marker ring originating from Chromosome 5. *Am J Med Genet* (in press)

### 2. 学会発表

1) 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, 米国人類遺伝学会、ワシントンDC、2010年11月

2) 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. 米国人類遺伝学会、ワシントンDC、2010年11月

3) Y. Saito, Y. Aoki, T. Niihori, A. Ohtake, A. Shibuya, K. Sekiguchi, S. Suenobu, T. Izumi, H. Muramatsu, S. Kojima, S. Kure, S. Tsuchiya, Y. Matsubara. Hematologic abnormalities associated with patients with cardio-facio-cutaneous syndrome. 米国人類遺伝学会、ワシントンDC、2010年11月

4) 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、第17回日本遺伝子診療学会大会、三重、2010年8月

5) 松原洋一。稀少遺伝性疾患への取り組み：現状と展望～基礎研究の成果を臨床応用へ 日本人類遺伝学会第55回大会、大宮、2010年10月

6) 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析 第113回日本小児科学会学術集会、盛岡、2010年4月

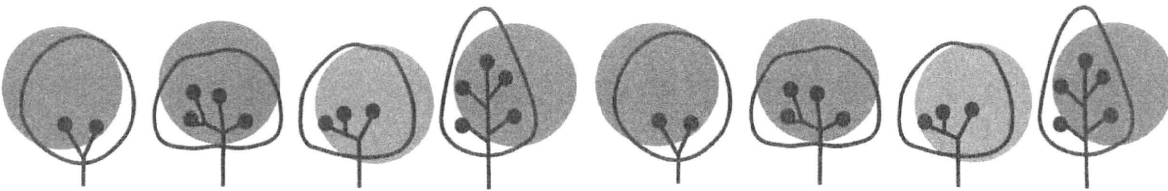
## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

図1 シンポジウムの案内




## コステロ症候群・CFC症候群 シンポジウム

**日時** 平成22年10月17日（日） 14:30～16:30

**会場** 国立成育医療研究センター・病院  
(東京都世田谷区大蔵2-10-1)

### プログラム

1. 研究班の活動報告 (14:30～)  
コステロ症候群・CFC症候群のこれまでの研究と今後の研究計画  
(東北大学 松原洋一)
2. コステロ症候群の症状と診断について (14:45～)  
(お茶の水女子大学 川目 裕)
3. CFC症候群の症状と診断について (15:05～)  
(大阪府立母子総合医療センター 岡本伸彦)

 休憩 (15:25～)

4. FAXで頂いた質問に対する回答と説明 (15:35～) (研究班のメンバー)
5. 質問・情報交換 (16:00～16:45)
6. 閉会の挨拶 (16:45) (東北大学 松原洋一)

このシンポジウムは、平成22年度厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「コステロ症候群・CFC症候群類縁疾患の診断基準作成と治療法開発に関する研究」により援助を受けています。

研究代表者 松原洋一（東北大学）  
研究分担者 青木洋子（東北大学）、大橋博文（埼玉県立小児医療センター）、緒方 勤（国立成育医療センター研究所）、岡本伸彦（大阪府立母子保健総合医療センター）、川目 裕（お茶の水女子大学）、栗山進一（東北大学）、呉 繁夫（東北大学）、黒澤健司（神奈川県立こども医療センター）、水野誠司（愛知県心身障害者コロニー中央病院）  
五十音順




図2 シンポジウムの様子

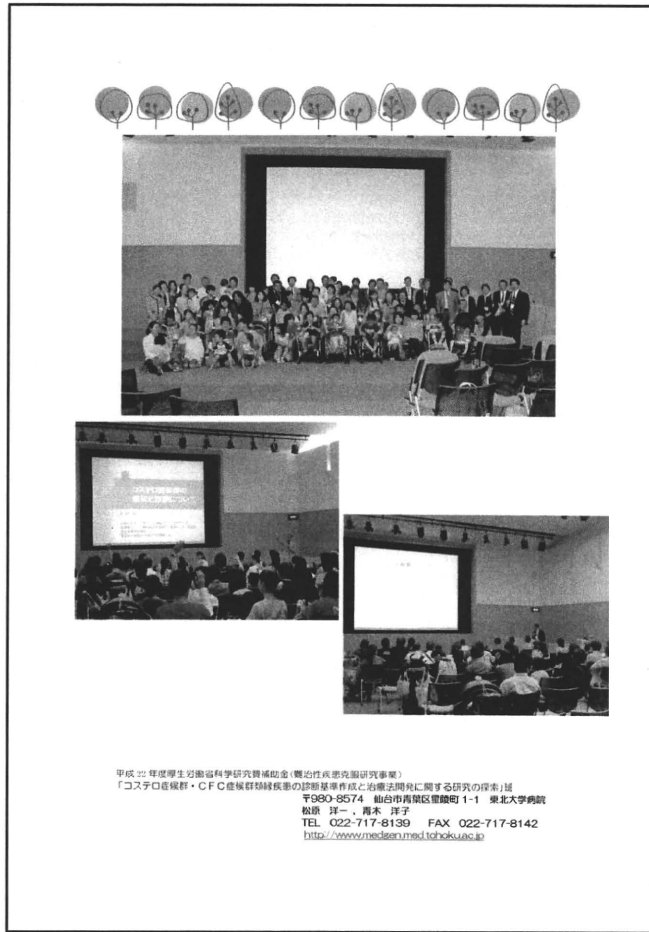


図3 患者家族から事前に寄せられた質問

**皆様からのご質問**

**摂食障害について**

- Q1. 産後には摂食障害があったのに、突然たくさん食べるようになって、いつまでも食べ続けました。真面目な性格なので、しょうか。
- Q2. 小児の摂食障害に対する訓練をしていくことはありますか？また、皆さんどのようにされているのでしょうか？
- Q3. 水も飲んでも、経管栄養済みです。摂食指導の方向性について知りたいです。

**内分泌関連**

- Q1. 「成長ホルモンの是非」を伺いたいです。
- Q2. 女の子なのですが、体が小さいので生理がまだです。女性ホルモン投与はどのようにしたら良いのでしょうか？

**皮膚の症状について**

- Q1. ぼくろが多いのがとても気になりますが、気をつける事はありますか？
- Q2. 片方の腕の下のしわが深くなったり、足の指のつけ根の皮がむけたり、切れたりします。これはコステロ症候群、CFC症候群の皮膚症状ですか？

**神経系**

- Q1. 息子はこだわりが強く自閉症期達年齢を越えてはまるころが多いように思います。3疾患の中で自閉症と診断されるケースはありますか？
- Q2. 眼瞼があり、めまいもおこります。コステロ症候群と関係があるのでしょうか？

**診断について**

- Q1. CFC症候群と確定診断されていますが、コステロ症候群やヌーナン症候群の症状と同じと思う所が多々あります。CFC症候群(コステロ・ヌーナン)にしかない症状はありますか？
- Q2. 遺伝子検査で確定診断を得るメリットはどのようなことでしょうか？

1

**合併症について**

- Q1. CFC症候群と難病との関連は？
- Q2. 現在うちの子は心臓疾患はみつかっていませんが、これからでなくてはありますか？
- Q3. どのような合併症が何年くらいにみられるのか、何歳くらいにみられるのか、最近のデータをお教えください。

**治療法について**

- Q1. 新たな治療法があれば教えてください。
- Q2. 合併症に対する治療法の開始時期を具体的に教えてください。

**医療費助成について**

- Q. コステロ症候群として、医療券を発行してもらえるのはいつ頃になるのでしょうか？

2

図4 患者家族への情報提供(1) : コステロ症候群の症状と診断について

2010/10/17資料

### コステロ症候群の症状と診断について

川崎 博  
 京都府立医科大学医学部小児科  
 京都府立医科大学医学部小児科  
 京都府立医科大学医学部小児科  
 京都府立医科大学医学部小児科

### コステロ症候群とは、どんな体質?

### 手、足の特徴

### コステロ症候群

- 出生前から始まる成長の遅れ、程度から中等度の遅延的発育、特徴的な顔貌、柔らかく腫れやすい手足など皮膚の特徴をもつ生まれつきの症候群(体質)です
- その他の合併症として、哺乳障害、心疾患、足関節の障害
- 年齢とともに症状、臨床管理点が変わる

### 頻度

- ニュージーランドの小児科医のコステロ症候群が、1970年に初めて報告しました
- 人種差は認めず、世界での文献報告は150人以上
- 日本
  - これまで約50人が診断を受け、出生頻度は、60,000 - 120,000出生にひとり程度と推定されています

2010/10/17資料

### 症状・合併症

### 摂食障害

- 飲みたくない、哺乳食が進まない
- どうして食べられないのか? → 原因は、未解決
- 多くの場合で経管栄養(胃瘻)が必要
- しかし、2歳から8歳ごろに食べられるようになることがある
- 強い味のある食料をきっかりに食べられることも多い

### 成長

- 出生前は、大き目のことが多い
- 羊水過多
- 生まれてから、成長はゆっくり
- 体重増加不良
- 顔の大きき(顔面)は、大き目
- 小柄(低身長)

### 摂食障害について

Q1. 哺乳食時に摂食障害があったのに、成長もよくあるように思いますが、いつまででも経管栄養が継続するのでしょうか?  
 A. 経管栄養が継続する場合は、経管栄養を継続し、成長とともに経管栄養を中止する場合があります。

Q2. 小児の摂食障害に対する原因を特定して治療することは可能でしょうか?  
 A. 小児の摂食障害の原因は多岐にわたります。原因を特定して治療することは、現時点では困難です。

Q3. 成長もよくならず、摂食障害も続きます。摂食障害の方向性について知りたいです。  
 A. 成長もよくならず、摂食障害も続きます。摂食障害の方向性については、現時点では不明です。

### 成長曲線

### 心臓

- 不整脈(45%)
  - 心房性頻拍、特に心房性期外収縮、心房細動など
- 心臓の拡大(60%)
  - 心臓の肥大、心臓の肥厚
- 先天性心疾患
  - 肺動脈狭窄(10%)、心室中隔欠損、僧房弁狭窄症、僧房弁逸脱など

2010/10/17資料

### 腫瘍

- 悪性腫瘍は約17%
- 横紋筋内腫や神経芽細胞腫の腫瘍の腫瘍:乳児期から学童期(8歳から10歳ごろまで)に出現
- 膀胱の腫瘍:学童期以降に出現
- 鼻孔などの良性的乳頭腫(いぼ):幼児期以降

### 健康管理・リハビリ

- 心臓
  - 心臓の専門医による検査(超音波検査など)
  - 出生後、6ヶ月、1歳、それ以降は、1年に1回
- 腫瘍
  - 腫瘍・骨髄腫の超音波検査(エコー検査)
    - 3から6ヶ月おき8-10歳まで
  - 膀胱検査(血尿の有無)
    - 10歳から年1回

### 健康管理

### コステロ症候群の診断

- 発育の経過、症状の組み合わせ → コステロ症候群の可能性(疑い)
- 遺伝学的検査(遺伝子検査)で確定する

### 健康管理、リハビリ

- 成長・摂食
  - チャップイン食、高カロリー栄養剤や胃瘻
  - 摂食指導
    - 必ず手洗いを、初めて食べられるようになる際には、強い味のケチャップ、カレーなどが多いです
- 発達
  - 発達遅延に対する療育
    - 療育指導法(PT)、作業療法(OT)、言語療法(ST)
    - 過敏性の強い場合は、子どもに合わせてゆっくり
    - 適切な時期に集団生活

### RASopathy Network

- コステロ症候群、CFC症候群、ヌーナン症候群は、RAS/RAF/MEK/ERKシグナル経路から生じた、きょうだいの遺伝的疾患。
- RASの関連の体質という意味で、ラジカークラス症候群ともいわれます。

2010/10/17資料

### 腫瘍

- 悪性腫瘍は約17%
- 横紋筋内腫や神経芽細胞腫の腫瘍の腫瘍:乳児期から学童期(8歳から10歳ごろまで)に出現
- 膀胱の腫瘍:学童期以降に出現
- 鼻孔などの良性的乳頭腫(いぼ):幼児期以降

### 健康管理・リハビリ

- 心臓
  - 心臓の専門医による検査(超音波検査など)
  - 出生後、6ヶ月、1歳、それ以降は、1年に1回
- 腫瘍
  - 腫瘍・骨髄腫の超音波検査(エコー検査)
    - 3から6ヶ月おき8-10歳まで
  - 膀胱検査(血尿の有無)
    - 10歳から年1回

### 健康管理

### コステロ症候群の診断

- 発育の経過、症状の組み合わせ → コステロ症候群の可能性(疑い)
- 遺伝学的検査(遺伝子検査)で確定する

### 健康管理、リハビリ

- 成長・摂食
  - チャップイン食、高カロリー栄養剤や胃瘻
  - 摂食指導
    - 必ず手洗いを、初めて食べられるようになる際には、強い味のケチャップ、カレーなどが多いです
- 発達
  - 発達遅延に対する療育
    - 療育指導法(PT)、作業療法(OT)、言語療法(ST)
    - 過敏性の強い場合は、子どもに合わせてゆっくり
    - 適切な時期に集団生活

### RASopathy Network

- コステロ症候群、CFC症候群、ヌーナン症候群は、RAS/RAF/MEK/ERKシグナル経路から生じた、きょうだいの遺伝的疾患。
- RASの関連の体質という意味で、ラジカークラス症候群ともいわれます。

図5 患者家族への情報提供（2）：CFC症候群の症状と健康管理

**CFC 症候群の症状と健康管理** 平成22年11月15日(月)

大阪府立母子保健総合医療センター 遺伝診療科 岡本純彦

**一般的事項**  
 Cardio-facio-cutaneous (CFC) 症候群は、特徴的顔貌、心疾患、皮膚病変、精神運動発達遅滞を特徴とする先天異常症候群です。ヌーナン症候群やコステロ症候群と類似する点もあり、まとめてヌーナン症候群と誤称されることがあります。東北大学を中心とした日本のグループは、CFCおよびCFCとヌーナン症候群の遺伝的病因であることを発見しました。Rodriguez-Viciana らは、*MEK1/MEK2* 遺伝子も原因であることを報告しました。RAS-RAF-MEK 経路は細胞内情報伝達経路に重要です。

**罹患率**  
 正確な罹患率は不明ですが、大阪府立母子保健総合医療センターでの経験から、2万人に1人程度という印象です。全国で1年に50名ほどのCFC症候群のお子様が出生しています。ヌーナン症候群と診断されている中に、CFC症候群が含まれている可能性が高いです。男女比は1:1です。

**遺伝について**  
 常染色体優性遺伝ですが、大多数は孤発性で、同胞例は稀です。CFC遺伝子、*RAF1* 遺伝子、*MEK1* 遺伝子、*MEK2* 遺伝子の変異がみられます。これらの遺伝子は細胞の増殖、分化、アポトーシス（細胞が自然に消滅する過程）に関与します。胎児期からの発育に重要です。遺伝子の突然変異によるものが多いですが、患者さんが子どもをもう場合50%の確率でCFC症候群に罹患します。

**発育について**  
 出生体重・身長は標準と大差がありません。新生児期は哺乳障害がみられます。嘔吐しやすく、胃食道逆流症の合併例もあります。栄養が十分とれないために、乳児期は体重増加が遅れます。

体重増加不良が重症の場合、鼻腔栄養や胃瘻による栄養補給が必要です。各種栄養剤を使用します。こうした補助栄養は短期間で済むこともありますが、数年以上必要な場合もあります。

生下時の身長も正常範囲のことが多いですが、次第に低身長がめだち、青年期（骨の発育）も遅れます。成長ホルモン分泌が少ない場合、補充療法の対象になります。ただし、治療中に肥大型心筋症が増悪することがあるので、心エコーで注意深く観察します。

**顔貌の特徴**  
 相対的に大きな頭蓋、前額部は広く突出、左右の頬部が幅が狭い、内眼角贅皮、眼瞼閉鎖、眼瞼裂下、鼻根部平坦、短鼻、耳介低位、耳介後方回旋、厚い耳輪、深い人中、高口蓋、短頸、翼状膜、顔でカールした眼髪、眉毛・睫毛が薄い（時に眉毛がない）、などの特徴があります。

**発達・神経系について**  
 筋緊張低下のため、乳児期より運動発達が遅れます。立位可能になるのは2歳以降、歩行開始も平均で3歳を過ぎたころになります。早期から理学療法（PT）を行うとよいでしょう。言語発達も遅れ、初発は2歳以降が多いです。言語聴覚療法（ST）が必要です。言語以外でもコミュニケーション能力を育てる工夫が必要です。

CFC症候群では中等度ないし重度の知的障害を認めます。しかし、発達が停止したり進行するわけではなく、ゆっくりでも進歩がみられます。あせらず、ゆったりと関わるのが重要です。行動面の特徴では、手足などを触られることをいやがる、過敏で易刺激性が高い、集中力不足、こだわりが強い、ということがあります。痛に患者に対して攻撃的な児がいます。心理士による、発達テストを定期的にを行い、発達の評価を行います。幼児教室や保育参加が発達を促すのに有効です。就学後は、なんらかの特別支援教育の受益になる場合が多いです。

頭部MRI検査では脳室拡大、髄鞘化遅延、キアリ奇形、くも膜嚢胞などをみとめることがあります。水頭症でシャント手術が必要になる例はまれですが、存在します。

てんかんは半分近くで発症します。ヌーナン症候群やコステロ症候群ではてんかんは多くあり

ません。発症時期は3歳くらいが多いです。強度頭代発作、欠伸発作、部分発作などです。乳児期後半に点頭てんかんを発症する例があります。てんかん発作を疑えば、脳波検査を実施します。てんかんの治療は一般と変わりません。

**心疾患**  
 肺動脈狭窄、心房中隔欠損、心室中隔欠損が多いです。また、僧帽弁、三尖弁、大動脈弁などに閉鎖を伴うことがあります。心電図や心エコーによる定期的な検査が必要です。

肥大型心筋症はCFCの40%に合併します。程度や肥大型の場所は様々であり、乳児期に肥大している場合もあれば、数年後に肥大が生じる場合もあります。1-2年ごとの心エコー検査は必要です。心腔肥大が進行すると血液を全身に送る効率が低下します。治療としてはβブロッカーなどを処方します。重症例では心筋部分切除など外科手術が必要なこともあります。

**消化器系**  
 胃食道逆流症による、嘔吐、摂食障害、誤嚥に注意します。嘔吐が強かったり、肺炎を繰り返す場合、胃食道逆流症のことがあります。便秘の傾向ですが、まれに肛門狭窄のことがあります。

**眼科**  
 斜視、近視や乱視などの屈折異常、眼瞼などに注意します。稀に視神経低形成や異形成の他、頭蓋内圧亢進による視神経萎縮に至る例があります。ヌーナン症候群と比べて、CFC症候群では斜視が多いことが特徴です。斜視に対してはアイパッチ治療や手術を行います。距離感や両眼視機能に閉鎖を伴う場合があります。CFC症候群では定期的な眼科診察が必要です。

**耳鼻咽喉科**  
 聴力障害や分泌性中耳炎の合併があります。ABRを含めた聴力検査が必要です。

**整形外科**  
 からだがやわらかく、関節は過伸張傾向です。踵歩、鳩胸、側彎や後彎になる例があります。扁平足も多く、靴の中敷（インソール）を使うことが有効です。

**皮膚所見**  
 黒子（ほくろ）が多いですが、皮膚癌の一種である悪性黒色腫に移行しやすいという報告はありません。四肢や顔面の角化亢進、乾癬性でざらついた皮膚を認めます。毛欠の部分が角化して小さく盛り上がる場合があります。保湿剤を使用します。手足の皸皮、しわの深い手掌・足底が特徴です。手掌・足底の皮膚は年齢とともに硬くなる傾向があります。眼瞼は腫れ、成長が遅く、カールします。皮膚血管異常、蕁麻疹、魚鱗癬、カフェオレ斑、もろい爪を認めることがあります。四肢のリンパ浮腫を合併することがあり、むくみがでたら注意が必要です。

**腎・泌尿器系**  
 男児では排尿留風の頻度が高いです。適切な時期に手術を行います。水腎症、膀胱尿管逆流、腎嚢腫などの合併があるので、超音波による泌尿器系の検査は必要です。

**腫瘍・血液疾患について**  
 急性リンパ球性白血病の罹患例が報告されています。肝芽腫の報告もあります。しかし、CFC症候群ではコステロ症候群と比べて、腫瘍の合併は稀です。コステロ症候群のように定期的な腫瘍の検査の必要性は現時点では認められていません。ヌーナン症候群でみられるような白血球向や血小板の異常もありません。

**おわりに**  
 CFC症候群の健康管理の一般的なことを述べました。各人で個性があり、この記載がすべて当てはまるとは限りません。遺伝子変異がみつかったとしても、それですべてが決まるわけではありません。適切な環境を作りが重要です。なんでも担当の医師に相談しましょう。

## 「コステロ症候群・CFC症候群類縁疾患の全国調査と新規原因子の探索」

研究分担者 青木洋子 東北大学・大学院医学系研究科・准教授

### 研究要旨

コステロ症候群・CFC（cardio-facio-cutaneous）症候群は、特異的顔貌・心疾患・骨格異常・精神遅滞・皮膚症状・易発がん性を示す、ヌーナン症候群類似の常染色体優性遺伝性疾患である。患者は精神遅滞や発達障害を示し、経口摂取や歩行を獲得できず生涯介護が必要なケースも多い。分担研究者は1）全国調査の一次調査に引き続き2次調査を行い、両疾患の日本における罹患数の算出を行い、その病態について解析を行った。2）全国調査時に遺伝子診断の希望のあった42例について遺伝子解析を行い、既知の遺伝子の変異を25例に同定したが、12人は類縁疾患と考えられるものの既知の原因遺伝子に変異を認めなかった。3）遺伝子変異が同定されていない患者のエクソーム解析を行い、現在データを解析中である。4）両疾患の患者・家族を対象にしたシンポジウムを開催した。

### 共同研究者

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）  
齋藤由佳（東北大学・大学院医学系研究科）

### A. 研究目的

コステロ症候群・CFC（cardio-facio-cutaneous）症候群は、特異的顔貌・心疾患・骨格異常・精神遅滞・皮膚症状・易発がん性を示す、ヌーナン症候群類似の常染色体優性遺伝性疾患である。患者は精神遅滞や発達障害を示し、経口摂取や歩行を獲得できず生涯介護が必要なケースも多い。分担研究者の研究は1）全国調査で臨床症状の評価、2）2次調査による臨床症状の検討と、両疾患の日本での罹患率の推定、1）全国調査を行い、その罹患数と臨床症状の詳細を検討すること、全国調査の一次調査に引き続き2）遺伝子解析希望であった患者の遺伝子診断次調査を行う、3）新規原因遺伝子の探索 4）患者・家族に向けたシンポジウムの開催を本研究の目的とする。

### B. 研究方法

＜全国調査一時調査で遺伝子診断希望例への遺伝

子解析＞

平成22年度に本研究班で全国一時調査を平成22年度に行った。全国一時調査では、全国の病床数ごとの病院階層から抽出した1037病院と、重症心身障害児（者）施設207施設に、一次調査票を送付した。855施設（約70%）という高い回答率を得た。その結果、遺伝子診断済みのコステロ症候群が56例、CFC症候群が61例、そしてコステロ症候群あるいはCFC症候群が疑われる例が114例あり、そのうち64例で遺伝子診断の希望があった。

今年度は遺伝子診断希望例に対して、遺伝子診断スクリーニングをするとともに、研究班の班員で臨床症状の評価（主治医から収集した臨床症状サマリーと、患者家族から了承を得た写真を用いた）を行い、コステロ・CFC症候群の類縁疾患に属するかどうかを判定する。

＜全国調査2次調査と両疾患の罹患率の推定＞

また全国調査で報告された患者の2次調査を行い、その詳細な臨床症状の収集をおこなう。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）」に則って罹患数を推定する。

＜遺伝子解析と新規原因遺伝子検索＞

全国調査の後も全国からの遺伝子診断以来に対応して遺伝子診断をおこなう。原因が不明な患者において次



世代シーケンサーを用いたエクソームシーケンスを行い、新規原因遺伝子を同定する。

### (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疎っておこなう。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

＜全国調査一時調査で遺伝子診断希望例への遺伝子解析＞

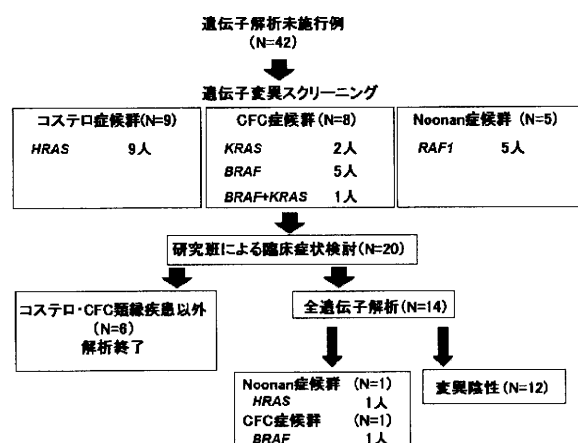
遺伝子診断を希望した 64 例に対して、患者家族の意向を確認したところ、42 例から遺伝子診断の希望があり、検体が送付された。スクリーニングとして HRAS 全エクソンと、CFC 症候群で既知の報告のあるエクソン (KRAS エクソン 1,2,5, BRAF エクソン 6,11-16, MEK1/2 のエクソン 2,3)とヌーナン症候群の原因遺伝子 RAF1 のエクソン7のセット解析を行った。その結果9人に HRAS 遺伝子変異が同定され、2人に KRAS 変異、5人に BRAF 変異、1人に BRAF の既知の変異を KRAS の新規変化が同定された。よって9人、8人が新たにコストロ症候群、CFC 症候群と診断された。また、Noonan 症候群の原因遺伝子 RAF1 の変異が5人に同定された。

＜遺伝子変異陰性例における臨床症状の評価と追加解析＞

HRAS, BRAF, KRAS, MEK1/2 いずれも同定されなかった患者の臨床症状の評価を行うために、患者 16 人の臨床症状と写真を共同研究者に送付し、その評価を平成 22 年 10 月 17 日に行った班会議で検討した。その検討から 14 人がヌーナン症候群類縁疾患に該当すると判断し、遺伝子解析の継続を行った。6 人については臨床症状の

検討から他疾患と判断し、臨床症状の評価と考えられる鑑別診断について主治医に報告した。

遺伝子解析の継続を決定した14人については、ヌーナン症候群と類縁疾患の全原因遺伝子 (BRAF 全16エクソン、MEK1 全11エクソン、MEK2 全11エクソン、RAF1 全 16 エクソン、NRAS 全4エクソン)の解析を行った。患者一人に SOS1 の既知の変異と KRAS4a の新規変化が同定された。KRAS4a の新規変化は健康な父にも同定されたため SNP と考えられた。もう一人に BRAF の新規変異が同定された。研究協力者の奇形症候群専門医がヌーナン症候群とその類縁疾患に属すると判定したものの、患者が 12 人には、既知の遺伝子の変異は同定されなかった。(下図)。これらの患者については主治医に結果を送付するとともに、今後アレイ CGH、エクソーム解析を行いながら新規原因遺伝子の探索を継続して行う。



＜全国調査2次調査＞

また全国調査で報告された患者の2次調査を行っている。現在、遺伝子診断された症例に対して、詳細な臨床症状の収集・解析を行うための二次調査が進行中であり、また複数の施設から重複して報告されている可能性のある症例について確認中である。現時点での日本におけるコストロ症候群・CFC 症候群の患者数を推計すると、それぞれ 123 人(95%信頼区間, 50-202)、177 人(95%信頼区間, 58-295)であり、有病率はそれぞれ 1.0、1.4(人口 100 万人対)であった。コストロ症候群・CFC 症候群の全国的な調査は過去に実施されておらず本研究が最初である。

		コステロ症候群 (n=35)	CFC症候群 (n=48)
悪性腫瘍	腫瘍合併の有無	3%	4%
循環器	肥大型心筋症	51%	29%
	肺動脈狭窄	9%	33%
	先天性心奇形	11%	25%
	不整脈	46%	19%
		コステロ症候群 (n=35)	CFC症候群 (n=48)
成長・発達	精神運動発達遅滞	80%	98%
	成長障害	66%	31%
	成長ホルモン分泌不全	14%	6%
中枢神経系	脳構造異常	9%	8%
	てんかん	17%	23%

二次調査で得られた臨床症状の特徴は上表のとおりであり、これまでの報告に比べコステロ症候群の腫瘍合併率が低い。コステロ症候群では肥大型心筋症・不整脈の合併が多く、CFC 症候群では肺動脈狭窄・先天性心疾患の合併が多い。CFC 症候群ではほぼ全例で精神運動発達遅滞を認め、てんかんの合併も多いことが明らかになった。

#### < 遺伝子診断とエクソームシーケンシング >

全国調査の後にも全国からの遺伝子診断以来に対応して遺伝子診断を行った。原因が不明な患者において次世代シーケンサーを用いたエクソームシーケンシングを行い、現在解析中である。

#### < 患者・家族に対するシンポジウム開催 >

平成22年10月17日に成育医療センター講堂において患者・家族を対象としたシンポジウムを行った。厚生省研究班の分担研究者が主治医である患者さんを中心に参加者を募ったが、宮城県、茨城県、千葉県、東京都、神奈川県、愛知県、京都府からコステロ症候群・CFC 症候群のお子さんをお持ちの 28 家族計 83 名の方が参加した。最初に、研究代表者である松原洋一の挨拶と班の活動報告を行った後、川目裕分担研究者が「コステロ症候群の症状と診断について」、岡本伸彦分担研究者が「CFC 症候群の症状と診断について」の講演を行った。その後患者・家族から活発な質問・応答の時間をもうけた。会が終了したのちにも受付周辺で患者家族同士と、研究者の歓談が続いた。患者・家族に対するアンケートでは、「同じ病気の子供をもつ他のご家族と会えてうれしかったです」「日頃の疑問が解けてよかった」「来年もぜひ開催してほしい」というものが多かった。シンポジウム終了後に、コステロ症候群・CFC 症候群についてのサマリーとお礼状を

送付した。

## D. 考察

コステロ症候群の全国調査の結果を集計し、その臨床症状の収集を行った。現時点での日本におけるコステロ症候群・CFC 症候群の患者数を推計すると、それぞれ 123 人 (95%信頼区間, 50-202)、177 人 (95%信頼区間, 58-295) であり、有病率はそれぞれ 1.0、1.4 (人口 100 万人対) であった。コステロ症候群・CFC 症候群の全国的な調査は過去に実施されておらず本研究が初めてである。参考までに平成 22 年度に分担研究者の黒澤健司医師が、神奈川県でのダウン症との比較でコステロ症候群の出生率を推定している。

今回は小児科・遺伝科・重症心身障害者施設を中心とした全国調査であったが、まだ日本では 25 歳以上の患者は同定されておらず、成人期の病状・通院歴・入所歴・自然歴などは全く不明であり、今後成人に対する調査や、現在私達が把握している患者のフォローアップ体制を強化していくことが重要と考えられた。実際、2005 年以降に遺伝子診断をした患者のフォローアップを開始したが、感染症後の突然死・発癌などで死亡している例もあり今後もフォローの継続が必要と考えられた。当初の主治医へのフォロー体制では患者の転居に伴ってフォローアップが困難になる事例もあり、患者家族との直接的なフォローアップ体制も必要と考えられた。

第一回の患者家族向けシンポジウムは予想以上の参加数となり、成功裡に終わることができた。患者家族からの質問事項はやはり日常生活に密接に関わること (睡眠、摂食) が多く、きめ細かい医療や療育の必要性を感じた。また正確な発癌率や治療に対しての質問も多く、最前線の研究状況を伝えていくことが必要と感じた。2 回以降の開催を切望する家族も多く、さらに今回参加できなかった家族からのシンポジウムサマリー希望もあり、今後も継続していきたいと考えている。

## E. 結論

コステロ症候群の全国調査の結果を集計し、その臨床症状の収集を行った。現時点での日本におけるコステロ症候群・CFC 症候群の患者数を推計すると、それ

ぞれ 123 人 (95%信頼区間, 50-202)、177 人 (95%信頼区間, 58-295) であり、有病率はそれぞれ 1.0、1.4 (人口 100 万人対) であった。コステロ症候群・CFC 症候群の全国的な調査は過去に実施されておらず本研究が初めてである。成人例の自然歴・腫瘍合併数などはいまだ不明であり、今後も調査やフォローアップを継続していく必要がある。

家族・患者シンポジウムの開催により、患者・家族の疑問に答えたり、疾患の正しい理解を促したりすることができた。患者・家族とのネットワークを確立し、今後のフォローアップ体制の構築を行っていくことが重要と思われる。

分担研究者にはわが国を代表する dysmorphologist が参画しており、その研究者が参集して全国調査で希望のあった患者の臨床症状を評価することができた。このようなシステムを構築し、今後の臨床症状の評価や新規原因遺伝子同定を行っていきたい。

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

2) Lin AE, Alexander ME, Colan SD, Kerr B, Rauen KA, Noonan J, Baffa J, Hopkins E, Sol-Church K, Limongelli G, Digilio MC, Marino B, Innes AM, Aoki Y, Silberbach M, Delrue M-A, White SM, Hamilton RM, O'Connor W, Grossfeld PD, Smoot LB, Padera RF, Gripp KW. Clinical, Pathological and Molecular Analyses of Cardiovascular Abnormalities in Costello Syndrome: A Ras/MAPK Pathway Syndrome (Review). *Am J Med Genet* in press

3) Aizaki K, Sugai K, Saito Y, Nakagawa E, Sasaki, M, Aoki Y, Matsubara Y. Cardio-facio-cutaneous syndrome

with infantile spasms and delayed myelination. *Brain Dev.* 33(2):166-9, 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

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

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

Abe Y, Aoki Y, Niihori T, Ohashi H, Kurosawa K, Okamoto N, Kawame H, Mizuno S, Ogata T, Kuriyama S, Kure S, Matsubara Y. 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

Saito Y, Aoki Y, Niihori T, Ohtake A, Shibuya A, Sekiguchi K, Suenobu S, Izumi T, Muramatsu H, Kojima S, Kure S, Tsuchiya S, Matsubara Y. 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)

Aoki Y, Kobayashi T, Niihori T, 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.」

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
3. その他 なし